



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I585088 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：102119261

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 31 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

A61K31/5025 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/06/04 日本

2012-127079

(71)申請人：第一三共股份有限公司 (日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)
日本

(72)發明人：吉川謙次 YOSHIKAWA, KENJI (JP)；神子島佳子 KAGOSHIMA, YOSHIKO (JP)；武田泰幸 TAKEDA, YASUYUKI (JP)；山本裕子 YAMAMOTO, YUKO (JP)；田中亮一 TANAKA, RYOICHI (JP)；富永裕一 TOMINAGA, YUICHI (JP)；木我真基 KIGA, MASAKI (JP)；濱田義人 HAMADA, YOSHITO (JP)

(74)代理人：丁國隆

(56)參考文獻：

US 2009/0093475A1

審查人員：傅玉妃

申請專利範圍項數：48 項 圖式數：0 共 220 頁

(54)名稱

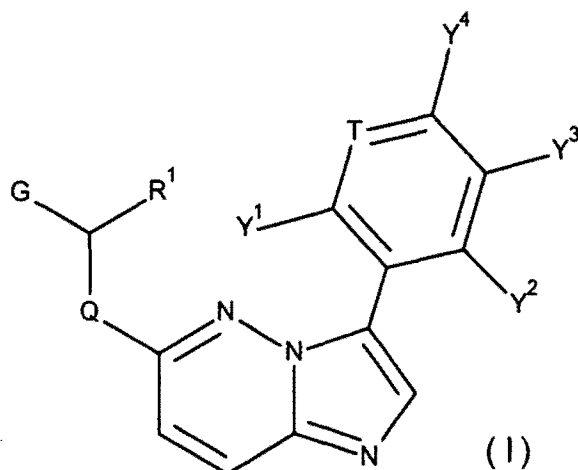
作為激酶抑制劑之咪唑并[1,2-b]噻吡衍生物

IMIDAZO[1,2-B]PYRIDAZINE ANALOGUES AS KINASE INHIBITORS

(57)摘要

本發明之課題係提供一種由於 ROS1 激酶酵素活性抑制作用及 NTRK 激酶酵素抑制作用而有用於腫瘤之治療的化合物或其藥理上可容許的鹽。

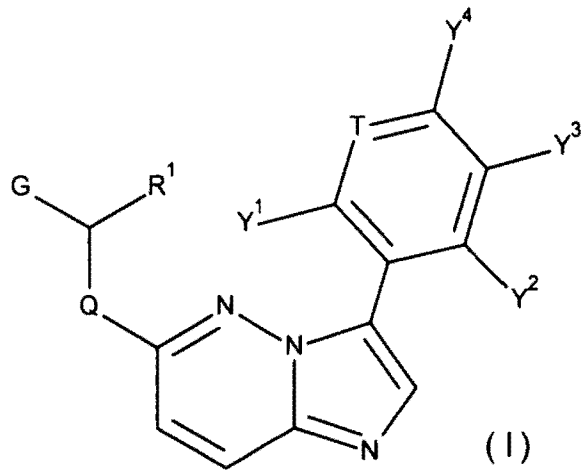
解決手段為一種具有通式(I)所表示的咪唑并[1,2-b]噻吡結構的化合物、其藥理上可容許的鹽、或含該化合物的醫藥組成物，



(式中， R^1 、 G 、 T 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 如本案說明書所定義)。

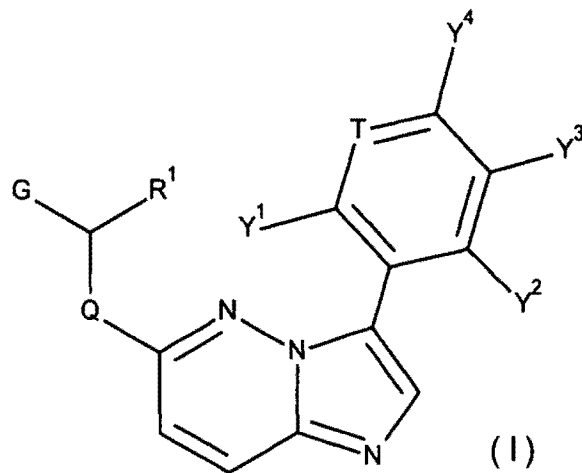
[PROBLEMS] The present invention provides a compound or a pharmacologically acceptable salt thereof useful in the treatment of tumors by ROS1 kinase enzyme inhibitory activity and NTRK kinase enzyme inhibitory activity.

[MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] A pharmaceutical composition contains a compound having imidazo [1,2-b] pyridazine structure represented by the general formula (I), a pharmacologically acceptable salt thereof, or such compounds.



(In the formula, R^1 , G , T , Y^1 , Y^2 , Y^3 and Y^4 are as defined in the description.)

特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號：102119261

※ 申請日：102.5.21

※IPC 分類：C07D487/04 (2006.01)
A61K31/505 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

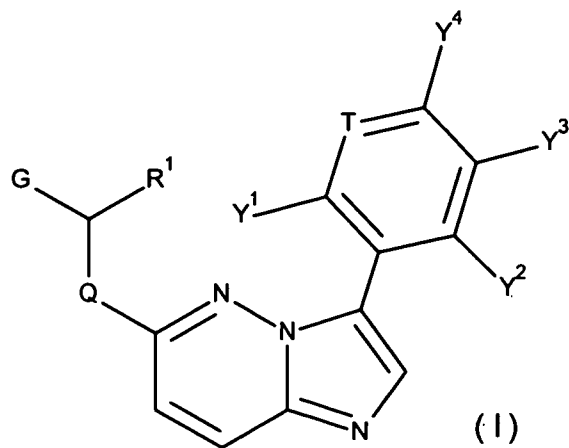
作為激酶抑制劑之咪唑并[1,2-b]嗒咩衍生物

IMIDAZO[1, 2-b]PYRIDAZINE ANALOGUES AS KINASE INHIBITORS

【中文】

本發明之課題係提供一種由於 ROS1 激酶酵素活性抑制作用及 NTRK 激酶酵素抑制作用而有用於腫瘤之治療的化合物或其藥理上可容許的鹽。

解決手段為一種具有通式 (I) 所表示的咪唑并 [1,2-b] 嗒咩結構的化合物、其藥理上可容許的鹽、或含該化合物的醫藥組成物，

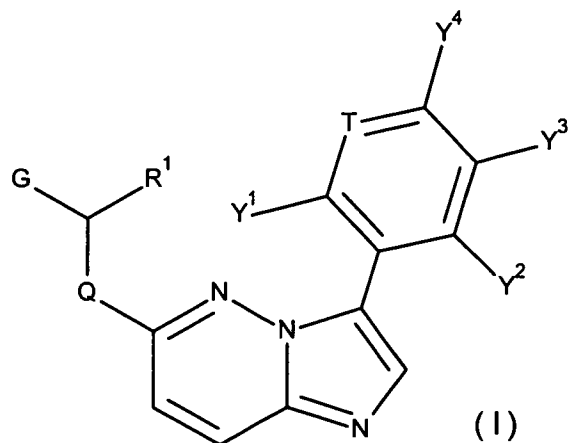


(式中， R^1 、 G 、 T 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 如本案說明書所定義)。

【英文】

[PROBLEMS] The present invention provides a compound or a pharmacologically acceptable salt thereof useful in the treatment of tumors by ROS1 kinase enzyme inhibitory activity and NTRK kinase enzyme inhibitory activity.

[MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] A pharmaceutical composition contains a compound having imidazo [1,2-b] pyridazine structure represented by the general formula (I) , a pharmacologically acceptable salt thereof, or such compounds.



(In the formula, R¹, G, T, Y¹, Y², Y³ and Y⁴ are as defined in the description.)

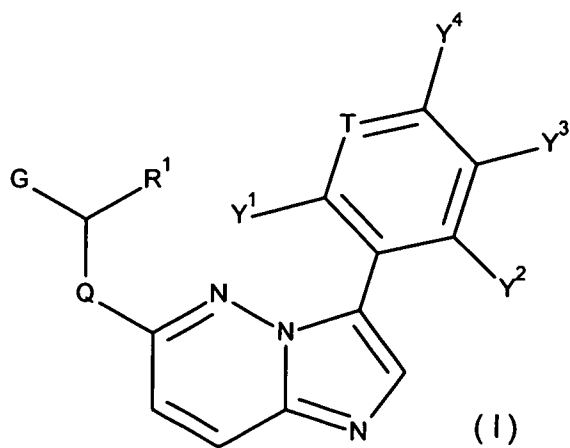
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

作為激酶抑制劑之咪唑并[1,2-b]嗒吡衍生物

IMIDAZO[1, 2-b]PYRIDAZINE ANALOGUES AS KINASE INHIBITORS

【技術領域】

【0001】本發明係關於具有具優異的ROS1激酶酵素活性抑制作用及NTRK激酶酵素抑制活性的特定化學結構之化合物或其藥理上可容許的鹽。

【先前技術】

【0002】ROS1基因係一種呈禽類肉瘤病毒UR2(Avian sarcoma virus, University of Rochester tumor virus 2)的癌基因產物v-ros之人類直系同源物而被發現的受體型酪胺酸激酶(非專利文獻1)。含ROS1基因的染色體的位置變異(染色體易位(translocation))而與其他基因連結的ROS1融合基因，係於神經膠母細胞瘤(glioblastoma)細胞株U118MG中最早被發現。於U118MG細胞，為高基氏體(Golgi)蛋白質之一種的FIG(於神經膠母細胞瘤融合(fused in glioblastoma))基因與ROS1基因融合，而形成編碼FIG-ROS1融合蛋白質的基因(非專利文獻2)。已報告藉由FIG與ROS1之融合所致的結構變化，ROS1激酶酵素活性被恆常地活性化，或FIG-ROS1融合蛋白質係有藉由包含STAT3、ERK、SHP2的ROS1之訊號路徑活性化的細胞轉形活性及致腫瘤活性(非專利文獻3、4)。

【0003】ROS1基因之染色體易位於非小細胞肺癌細胞

株 HCC78 及非小細胞肺癌患者檢體中皆被鑑定出。於 HCC78 細胞，鈉依存性磷酸共輸體之一種的 SLC34A2 基因與 ROS1 基因之融合基因 SLC34A2-ROS1 的存在，又於非小細胞肺癌患者檢體，透膜蛋白之一種的 CD74 基因與 ROS1 基因之融合基因 CD74-ROS1 的存在各自被報告(非專利文獻 5)。於膽管癌，患者檢體中 FIG 基因與 ROS1 基因之融合基因 FIG-ROS1 係於 23 例中被發現 2 例(非專利文獻 6)。

【0004】藉由使用 FISH(螢光原位雜交 (fluorescent in situ hybridization))之患者檢體的大規模篩檢，SDC、CD74、EZR、SLC34A2、LRIG3、或 TPM3 之各基因與 ROS1 基因的融合基因被鑑定。於非小細胞肺癌患者檢體 1476 例中 13 例，SDC-ROS1、CD74-ROS1、EZR-ROS1、SLC34A2-ROS1、LRIG3-ROS1、或 TPM3-ROS1 中任一者之 ROS1 融合基因被檢測出。(非專利文獻 7)。

【0005】同樣地於使用 FISH 之非小細胞肺癌患者檢體之大規模篩檢，1073 例中 18 例被檢測出 ROS1 融合基因(非專利文獻 8)。又，由使用患者檢體的分析，顯示 ROS1 基因於腦腫瘤中高度表現(非專利文獻 1、9)。

【0006】於表現 ROS1 融合基因的癌(例如非小細胞肺癌、膽管癌、腦腫瘤)，顯示 ROS1 活性化(非專利文獻 5、6)。從而呈現 ROS1 激酶酵素抑制活性的藥劑因遮斷 ROS1 路徑，即抑制 STAT3、ERK、SHP2 等之磷酸化，可抑制癌之增殖、生存等，而作為癌治療藥之有用性被期待(非專利文獻 1、6、8)。就具有 ROS1 激酶酵素活性抑制作

用的化合物而言，克里唑蒂尼(Crizotinib)(非專利文獻8)、TAE684(非專利文獻6)、吡唑衍生物(非專利文獻10、11)、胺基吡啶衍生物(專利文獻1)等已被報告。然而，彼等化合物之結構與本發明之化合物並不相同。

【0007】神經營養受體型酪胺酸激酶(neurotrophic tyrosine kinase, receptor)，別名原肌凝蛋白相關激酶(tropomyosin related kinase, Trk)係藉由稱為神經滋養因子(NT)的可溶性成長因子而被活性化的高親和性受體。NTRK受體之家族係有NTRK1(別名TrkA)、NTRK2(別名TrkB)、及NTRK3(別名TrkC)之三個成員。

【0008】NT中存有如以下的複數個蛋白質。將NTRK1活性化的神經成長因子(NGF)、將NTRK2活性化之來自腦的成長因子(BDNF)及NT-4/5、以及將NTRK3活性化的NT3。各自之NTRK受體係包含細胞外功能域(domain)(配位體結合部位)、膜貫通功能域及細胞內功能域(包含激酶功能域)。配位體結合的情形，各激酶係催化自體磷酸化，因而活性化下游的訊號傳達路徑。

【0009】有報告顯示NTRK係於神經組織中，於其發展期間中廣泛表現，對此等細胞之維持與生存為重要的，NTRK於神經系統之發展及機能兩者上擔任重要任務(非專利文獻12)。

【0010】NTRK訊號傳達與癌症建立關聯的文獻亦已被多數刊行。例如，NTRK係於成人之神經系統以外以低表現量存在，但於前列腺癌之後期，NTRK之表現會增加。於正常的前列腺組織及前期之雄性素(androgen)依存性

前列腺腫瘤，僅表現低量、或不可能檢測出的量的NTRK1，關於NTRK2及NTRK3則不會表現。然而，於後期之雄性素非依存性前列腺癌，NTRK受體全部的異型(isoform)、以及彼等之配位體會亢進地表現。此等後期之前列腺癌細胞，爲了其生存，有對NTRK依存的證據，因此，NTRK抑制劑對雄性素非依存性前列腺癌可能產生特異的細胞凋亡誘發(非專利文獻13)。此外，最近的文獻亦呈現NTRK之過度表現、活性化、增幅、融合基因形成、或變異，與神經母細胞瘤(neuroblastoma)(非專利文獻14)、分泌型乳癌(非專利文獻15)、結腸直腸癌(非專利文獻16)、卵巢癌(非專利文獻17)、頭頸部癌(非專利文獻18)、胰臟癌(非專利文獻19)、及黑色素瘤(非專利文獻20)有關。

【0011】就選擇的NTRK酪胺酸激酶抑制劑而言，已報告CEP-751、CEP-701(非專利文獻21)、吡啶并咪唑化合物(專利文獻2)、羥基吡啶化合物(專利文獻3、4)、吡啶基稠合環式化合物(專利文獻5)、異噻唑化合物(非專利文獻22)、及各種之化合物(專利文獻6、7、8、9、10)等。然而，彼等之化合物之結構與本發明之化合物並不相同。

【0012】作爲具有咪唑并噻吡啶骨架的化合物，已知Lck抑制劑(專利文獻11)、PKC抑制劑(專利文獻12、13)、NTRK抑制劑(專利文獻14、專利文獻15)。然而，並未知悉顯示ROS1激酶酵素抑制活性及NTRK抑制活性之具有咪唑并噻吡啶骨架的化合物。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0013】

[專利文獻 1]WO2012/005299

[專利文獻 2]WO01/14380

[專利文獻 3]WO02/20479

[專利文獻 4]WO02/20513

[專利文獻 5]特開平 15-231687

[專利文獻 6]WO2005/049033

[專利文獻 7]WO2005/103010

[專利文獻 8]WO2006/082392

[專利文獻 9]WO2006/087530

[專利文獻 10]WO2006/087538

[專利文獻 11]WO2007/013673

[專利文獻 12]WO2007/025540

[專利文獻 13]WO2007/147646

[專利文獻 14]WO2008/052734

[專利文獻 15]WO2012/125667

[非專利文獻]

【0014】

[非專利文獻 1]Biochim.Biophys.Acta, 1795, 37-52
(2009)

[非專利文獻 2]Genes Chromosomes Cancer, 37, 58-
71(2003)

[非專利文獻 3]Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 100, 916-

921(2003)

[非專利文獻 4]Cancer Res., 66, 7473-7481(2006)

[非專利文獻 5]Cell, 131, 1190-1203(2007)

[非專利文獻 6]PLoS One, 6(1), e15640(2011)

[非專利文獻 7]Nat.Medicine, 2658(2012)

[非專利文獻 8]J.Clin.Oncol., 2011.39.4197(2012)

[非專利文獻 9]Cancer Res., 69, 2180-2184(2009)

[非專利文獻 10]Bioorg.Med.Chem.Lett., 19, 4720-4723(2009)

[非專利文獻 11]Bioorg.Med.Chem.Lett., 19, 5622-5626(2009)

[非專利文獻 12]Current Opinion in Neurobiology, 11,272-280(2001)

[非專利文獻 13]The Prostate, 45, 140-148(2000)

[非專利文獻 14]Pediatr Blood Cancer, 59, 226-232(2012)

[非專利文獻 15]Cancer Cell, 2, 367-376(2002)

[非專利文獻 16]Science, 300, 949-949(2003)

[非專利文獻 17]Clinical Cancer Research, 9, 2248-2259(2003)

[非專利文獻 18]PLoS ONE 7(1), e30246(2012)

[非專利文獻 19]NATURE REVIEWS, CANCER, 11, 695(2011)

[非專利文獻 20]Journal of Invenstigative Dermatology, 128, 2031-2040

[非專利文獻 21]Cancer Research, 59, 2395-2341

(1999)

[非專利文獻 22]Bioorg.Med.Chem.Lett., 16, 3444-

3448(2006)

【發明內容】

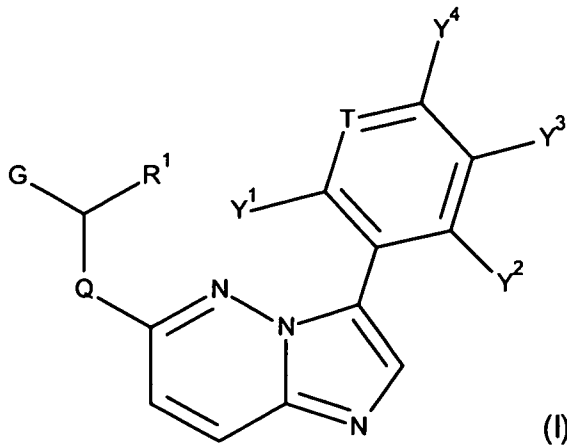
[發明欲解決之課題]

【0015】本發明係提供具有強力的ROS1激酶酵素活性抑制作用及NTRK激酶酵素抑制活性，且顯示抗腫瘤效果之新穎低分子化合物。

[解決課題之手段]

【0016】本發明係關於下列之(1)~(47)。

【0017】(1)一種通式(I)所表示的化合物或其藥理上可容許的鹽，



[式中，

R^1 表示氫原子、 C_1 - C_6 烷基、氟 C_1 - C_6 烷基、或羥基
 C_1 - C_6 烷基，

Q表示氧原子或 R^a N，其中

R^a 表示氫原子或 C_1 - C_6 烷基，

G表示苯基、或環內具有1至3個獨立選自包含氮原子、氧原子、及硫原子之群組的雜原子的5員或6員雜芳基，其中

該5員雜芳基係可具有1或2個獨立選自包含鹵素原子、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、二鹵 C_1-C_6 烷基、及三鹵 C_1-C_6 烷基之群組的取代基，

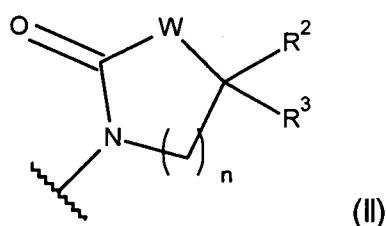
該苯基及該6員雜芳基係可具有1至3個獨立選自包含環內具有1至3個獨立選自包含氮原子、氧原子、及硫原子之群組的雜原子的5員或6員之雜芳基、鹵素原子、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、及三鹵 C_1-C_6 烷基之群組的取代基，

T表示氮原子或 CR^b ，其中

R^b 表示氫原子、鹵素原子、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、或氰基，

Y^1 及 Y^2 彼此獨立表示氫原子、鹵素原子、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、或氰基，

Y^3 及 Y^4 彼此獨立表示氫原子、選自下述A群的基、或下述式(II)



(式中，

W表示氧原子或 CR^cR^d ，其中

R^c 及 R^d 彼此獨立表示氫原子、 C_1-C_6 烷基、或胺基，

或

R^c 及 R^d 係可與 R^c 及 R^d 鍵結的碳原子一起形成 C_3-C_6 環烷基，

n 表示0、1、或2，

R^2 及 R^3 彼此獨立表示氫原子、胺基、 C_1-C_6 烷基、胺基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基胺基、或二 C_1-C_6 烷基胺基)

(惟， Y^3 及 Y^4 經常任一者表示氫原子，另一者表示氫原子以外)]；

A群：-O-M、-S-M、-NH-M

(M係具有1或2個選自下述B群的取代基的 C_1-C_6 烷基、胺基 C_3-C_6 環烷基、環內具有1個氮原子之4員至6員脂肪族雜環基、或具有1或2個獨立選自下述D群的取代基且環內具有1個氮原子之5員或6員脂肪族雜環基)；

B群：胺基、羥基、 C_1-C_6 烷基胺基、二 C_1-C_6 烷基胺基、 C_3-C_6 環烷基胺基、胺基 C_3-C_6 環烷基、羥基 C_1-C_6 烷基胺基、環內具有1個氮原子之4員至6員脂肪族雜環基、環內具有1個氮原子及1個氧原子之6員脂肪族雜環基(該環內具有1個氮原子之4員至6員脂肪族雜環基、及該環內具有1個氮原子及1個氧原子之6員脂肪族雜環基係可具有1或2個獨立選自下述C群的取代基)；

C群：鹵素原子、 C_1-C_6 烷基、羥基 C_1-C_6 烷基；

D群：胺基、鹵素原子。

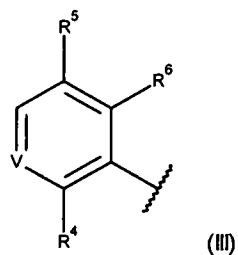
(2)如(1)記載之化合物或其藥理上可容許的鹽，其中於前述式(I)，Q表示氧原子。

(3)如(1)記載之化合物或其藥理上可容許的鹽，其中

於前述式(I)，Q表示 $R^a N$ ， R^a 表示氫原子或 C_1-C_6 烷基。

(4)如(1)至(3)中任一項記載之化合物或其藥理上可容許的鹽，其中於前述式(I)， Y^3 表示氫原子。

(5)如(1)至(4)中任一項記載之化合物或其藥理上可容許的鹽，其中於前述式(I)，G表示下述式(III)：



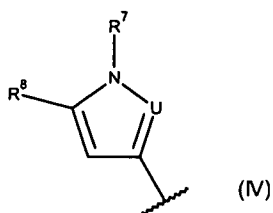
[式中

V表示 CR^e 或氮原子，

R^4 、 R^5 、 R^6 、及 R^e 各自獨立表示氫原子、鹵素原子、氰基、或環內具有1至3個獨立選自包含氮原子、氧原子、及硫原子之群組的雜原子的5員或6員之雜芳基，

(惟，V表示 CR^e 的情形， R^4 、 R^5 、 R^6 、及 R^e 之至少1者表示氫原子)]。

(6)如(1)至(4)中任一項記載之化合物或其藥理上可容許的鹽，其中於前述式(I)，G表示下述式(IV)



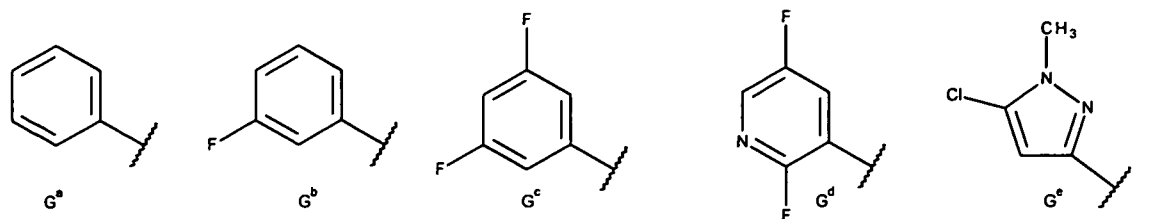
[式中

U表示氮原子或CH，

R^7 表示氫原子或 C_1-C_6 烷基，

R^8 表示氫原子、 C_1-C_6 烷基、或鹵素原子]。

(7)如(1)至(4)中任一項記載之化合物或其藥理上可容許的鹽，其中於前述式(I)，G表示下述G^a至G^e之任一者



(8)如(1)至(7)中任一項記載之化合物或其藥理上可容許的鹽，其中於前述式(I)，Y⁴表示選自A¹群的基，

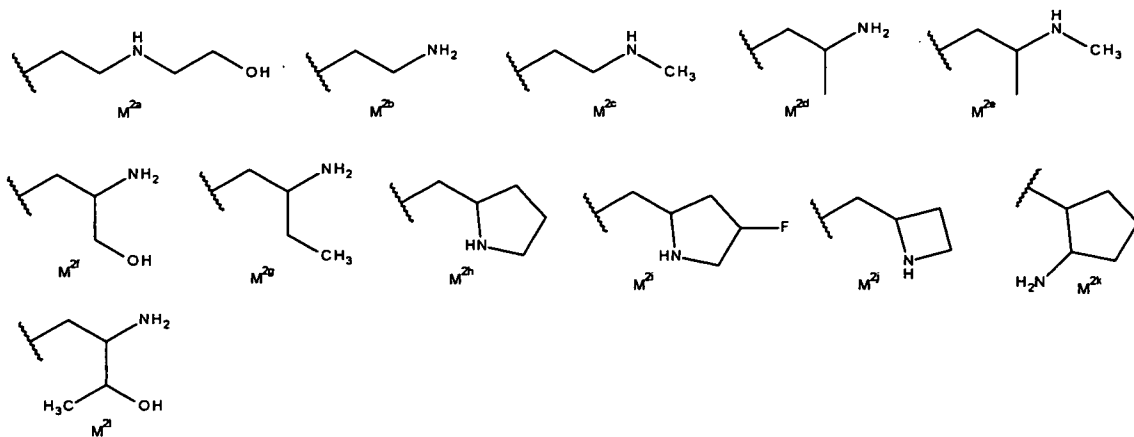
A¹群：-O-M¹、-S-M¹、-NH-M¹

(M¹表示具有1或2個之選自下述B¹群的取代基的C₁-C₆烷基、胺基C₃-C₆環烷基、環內具有1個氮原子之4員至6員脂肪族雜環基、或經1或2個鹵素原子取代之環內具有1個氮原子的5員或6員脂肪族雜環基)；

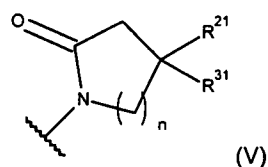
B¹群：胺基、羥基、C₁-C₆烷基胺基、二C₁-C₆烷基胺基、C₃-C₆環烷基胺基、胺基C₃-C₆環烷基、羥基C₁-C₆烷基胺基、環內具有1個氮原子之4員至6員脂肪族雜環基(該環內具有1個氮原子之4員至6員脂肪族雜環基可具有1或2個獨立選自下述C¹群的取代基)；

C¹群：鹵素原子、C₁-C₆烷基、羥基C₁-C₆烷基。

(9)如(1)至(7)中任一項記載之化合物或其藥理上可容許的鹽，其中於前述式(I)，Y⁴表示-O-M²，M²表示下述M^{2a}至M²ⁱ之任一者



(10) 如 (1) 至 (7) 中任一項記載之化合物或其藥理上可容許的鹽，其中於前述式 (I)， Y^4 表示下述式 (V)

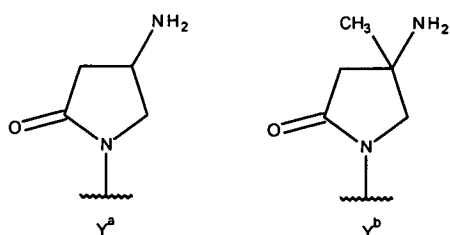


[式中

n 表示 1 或 2，

R^{21} 及 R^{31} 各自獨立表示氫原子、胺基、 C_1 - C_6 烷基、胺基 C_1 - C_6 烷基、或 C_1 - C_6 烷基胺基]。

(11) 如 (1) 至 (7) 中任一項記載之化合物或其藥理上可容許的鹽，其中於前述式 (I)， Y^4 表示下述之 Y^a 或 Y^b 任一者



(12) 一種選自下述群之任一者之化合物或其藥理上可容許的鹽，

N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]-3-[4-[[[(2S)-吡咯啉-2-基]甲氧基]苯基]咪唑并[1,2-b]噻吡-6-胺、

N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]-3-[4-[2-(甲基胺基)乙氧基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺、

3-[4-[[2S]-吡啶-2-基]甲氧基]苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺、

3-[4-[(2R)-2-胺基丙氧基]苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺、

3-[4-[(2S)-2-胺基丙氧基]苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺、

(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基]苯基]吡咯啶-2-酮、

(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[[1R)-1-(3-氟苯基)乙基]胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基]苯基]吡咯啶-2-酮、

(4S)-4-胺基-1-[5-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基]-2-吡啶基]吡咯啶-2-酮、

(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(3-氟苯基)甲基-甲基胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基]苯基]吡咯啶-2-酮、

(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(3-氟苯基)甲基-甲基胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基]-3-甲氧基苯基]吡咯啶-2-酮。

(13) 一種 N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]-3-[4-[[2S]-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺。

(14) 一種 3-[4-[(2R)-2-胺基丙氧基]苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺。

(15) 一種 (4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基]苯基]吡咯啶-2-酮。

(16) 一種 (4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(3-氟苯基)甲基-甲基

胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮。

(17) 一種 N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]-3-[4-[[2S)-吡咯啉-2-基]甲氧基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-胺 順丁烯二酸鹽。

(18) 一種 N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]-3-[4-[[2S)-吡咯啉-2-基]甲氧基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-胺 己二酸鹽。

(19) 一種 3-[4-[(2R)-2-胺基丙氧基]苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-胺 甲烷磺酸鹽。

(20) 一種 3-[4-[(2R)-2-胺基丙氧基]苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-胺 己二酸鹽。

(21) 一種 (4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮 苯磺酸鹽。

(22) 一種 (4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮 鹽酸鹽。

(23) 一種 (4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮 己二酸鹽。

(24) 一種 (4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮 乳酸鹽。

(25) 一種 (4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮 苯甲

酸鹽。

(26)一種(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(3-氟苯基)甲基-甲基胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮 苯磺酸鹽。

(27)一種(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(3-氟苯基)甲基-甲基胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮 己二酸鹽。

(28)一種(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(3-氟苯基)甲基-甲基胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮 樟腦酸鹽。

(29)一種ROS1激酶酵素活性抑制劑，其以(1)至(28)中任一項記載之化合物或其藥理上可容許的鹽作為有效成分。

(30)一種NTRK激酶酵素活性抑制劑，其以(1)至(28)中任一項記載之化合物或其藥理上可容許的鹽作為有效成分。

(31)一種醫藥組成物，其含有(1)至(28)中任一項記載之化合物或其藥理上可容許的鹽作為有效成分。

(32)一種抗腫瘤劑，其以(1)至(28)中任一項記載之化合物或其藥理上可容許的鹽作為有效成分。

(33)如(32)之抗腫瘤劑，其中腫瘤為血液系惡性腫瘤(白血病、淋巴瘤、多發性骨髓瘤)、腦腫瘤、頭頸部癌、食道癌、胃癌、闌尾癌、大腸癌、肛門癌、膽囊癌、膽管癌、胰臟癌、消化道間質腫瘤、肺癌、肝臟癌、間皮瘤(mesothelioma)、甲狀腺癌、腎臟癌、前列腺癌、神

經內分泌腫瘤、黑色素瘤、乳癌、子宮體癌、子宮頸癌、卵巢癌、骨肉瘤、軟組織肉瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、肌肉瘤、腎臟癌、膀胱癌、或睪丸癌。

(34)一種可見ROS1基因表現量亢進的腫瘤之治療劑，其以(1)至(28)中任一項記載之化合物或其藥理上可容許的鹽作為有效成分。

(35)一種可見NTRK基因表現量亢進的腫瘤之治療劑，其以(1)至(28)中任一項記載之化合物或其藥理上可容許的鹽作為有效成分。

(36)一種可見ROS1融合基因表現的腫瘤之治療劑，其以(1)至(28)中任一項記載之化合物或其藥理上可容許的鹽作為有效成分。

(37)一種可見NTRK融合基因表現的腫瘤之治療劑，其以(1)至(28)中任一項記載之化合物或其藥理上可容許的鹽作為有效成分。

(38)一種可藉由抑制ROS1激酶酵素活性來治療的腫瘤之治療劑，其以(1)至(28)中任一項記載之化合物或其藥理上可容許的鹽作為有效成分。

(39)一種可藉由抑制NTRK激酶酵素活性來治療的腫瘤之治療劑，其以(1)至(28)中任一項記載之化合物或其藥理上可容許的鹽作為有效成分。

(40)一種腫瘤之治療方法，其特徵為投與(1)至(28)中任一項記載之化合物或其藥理上可容許的鹽。

(41)如(40)之治療方法，其中腫瘤為血液系惡性腫瘤(白血病、淋巴瘤、多發性骨髓瘤)、腦腫瘤、頭頸部癌

、食道癌、胃癌、闌尾癌、大腸癌、肛門癌、膽囊癌、膽管癌、胰臟癌、消化道間質腫瘤、肺癌、肝臟癌、間皮瘤、甲狀腺癌、腎臟癌、前列腺癌、神經內分泌腫瘤、黑色素瘤、乳癌、子宮體癌、子宮頸癌、卵巢癌、骨肉瘤、軟組織肉瘤、卡波西氏肉瘤、肌肉瘤、腎臟癌、膀胱癌、或睪丸癌。

(42)一種可見ROS1基因表現量亢進的腫瘤之治療方法，其以(1)至(28)中任一項記載之化合物或其藥理上可容許的鹽作為有效成分。

(43)一種可見NTRK基因表現量亢進的腫瘤之治療劑，其以(1)至(28)中任一項記載之化合物或其藥理上可容許的鹽作為有效成分。

(44)一種可見ROS1融合基因表現的腫瘤之治療方法，其特徵為投與(1)至(28)中任一項記載之化合物或其藥理上可容許的鹽。

(45)一種可見NTRK融合基因表現的腫瘤之治療方法，其特徵為投與(1)至(28)中任一項記載之化合物或其藥理上可容許的鹽。

(46)一種可藉由抑制ROS1激酶酵素活性來治療的腫瘤之治療方法，其特徵為投與(1)至(28)中任一項記載之化合物或其藥理上可容許的鹽。

(47)一種可藉由抑制NTRK激酶酵素活性來治療的腫瘤之治療方法，其以(1)至(28)中任一項記載之化合物或其藥理上可容許的鹽作為有效成分。

[發明之效果]

【0018】本發明之化合物或其藥理上可容許的鹽具有強力的ROS1激酶酪氨酸激酶抑制作用及NTRK激酶酪氨酸激酶抑制活性，而抑制細胞增殖。因而，本發明之化合物或其藥理上可容許的鹽有用於作為抗腫瘤劑，尤其是腫瘤為血液系惡性腫瘤(白血病、淋巴瘤、多發性骨髓瘤)、腦腫瘤、頭頸部癌、食道癌、胃癌、闌尾癌、大腸癌、肛門癌、膽囊癌、膽管癌、胰臟癌、消化道間質腫瘤、肺癌、肝臟癌、間皮瘤、甲狀腺癌、腎臟癌、前列腺癌、神經內分泌腫瘤、黑色素瘤、乳癌、子宮體癌、子宮頸癌、卵巢癌、骨肉瘤、軟組織肉瘤、卡波西氏肉瘤、肌肉瘤、腎臟癌、膀胱癌、及睪丸癌等之腫瘤之治療劑。上述腫瘤中，作為可見ROS1基因表現量亢進或/及ROS1融合基因表現的腫瘤、或可見NTRK基因亢進或/及NTRK融合基因表現的腫瘤之治療藥為有效的。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

[實施發明之形態]

【0019】於本發明，「鹵素原子」係氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

【0020】於本發明，「C₁-C₆烷基」係碳數1至6個之直鏈或分枝鏈烷基。例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、s-丁基、t-丁基、戊基、異戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、己基、異己基或4-甲基戊基。

【0021】於本發明，「 C_1-C_6 烷氧基」表示由上述之 C_1-C_6 烷基所形成的 C_1-C_6 烷氧基，例如，可舉例甲氧基、乙氧基、*n*-丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、*s*-丁氧基、*t*-丁氧基、戊氧基、異戊氧基、2-甲基丁氧基、己氧基、或異己氧基等。

【0022】於本發明，「胺基 C_1-C_6 烷基」意指1個胺基取代的上述 C_1-C_6 烷基。例如，可舉例胺基甲基、1-胺基乙基、2-胺基乙基、1-胺基丙基、2-胺基丙基、3-胺基丙基、1-胺基丁基、2-胺基丁基、3-胺基丁基、或4-胺基丁基等。

【0023】於本發明，「鹵 C_1-C_6 烷基」意指1個之上述鹵素原子取代的上述 C_1-C_6 烷基。例如，可舉例氟甲基、氯甲基、溴甲基、2-氟乙基、2-氯乙基、3-氟丙基、或3-氯丙基等。

【0024】於本發明，「氟 C_1-C_6 烷基」意指1個之氟原子取代的上述 C_1-C_6 烷基。例如，可舉例氟甲基、2-氟乙基、或3-氟丙基等。

【0025】於本發明，「二鹵 C_1-C_6 烷基」意指相同或相異的2個之上述鹵素原子取代的上述 C_1-C_6 烷基。例如，可舉例二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、2,2-二氟乙基、2,2-二氯乙基、3,3-二氟丙基、或3,3-二氯丙基等。

【0026】於本發明，「三鹵 C_1-C_6 烷基」意指相同或相異的3個之上述鹵素原子取代的上述 C_1-C_6 烷基。例如，可舉例三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基、2,2,2-三氟乙基、2,2,2-三氯乙基、3,3,3-三氟丙基、或3,3,3-三氯丙基等。

【0027】於本發明，「 C_3 - C_6 環烷基」可舉例環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

【0028】於本發明，「 C_1 - C_6 烷基胺基」意指1個之上述 C_1 - C_6 烷基有胺基取代的基。例如，甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基、丁基胺基、異丁基胺基、s-丁基胺基、t-丁基胺基、戊基胺基、異戊基胺基、2-甲基丁基胺基、新戊基胺基、1-乙基丙基胺基、己基胺基、或異己基胺基等。

【0029】於本發明，「二 C_1 - C_6 烷基胺基」意指相同或相異的2個之上述 C_1 - C_6 烷基有胺基取代的基。例如，可舉例二甲基胺基、二乙基胺基、二丙基胺基、二異丙基胺基、二丁基胺基、二異丁基胺基、二戊基胺基、二新戊基胺基、二己基胺基、N-乙基-N-甲基胺基、N-甲基-N-丙基胺基、N-異丙基-N-甲基胺基、N-丁基-N-甲基胺基、N-異丁基-N-甲基胺基、N-乙基-N-丙基胺基、N-乙基-N-異丙基胺基、N-丁基-N-乙基胺基、或N-乙基-N-異戊基胺基等。

【0030】於本發明，「 C_3 - C_6 環烷基胺基」意指1個之上述 C_3 - C_6 環烷基有胺基取代的基。例如，可舉例環丙基胺基、環丁基胺基、環戊基胺基、或環己基胺基。

【0031】於本發明，「胺基 C_3 - C_6 環烷基」意指1個之上述 C_3 - C_6 環烷基上有1個胺基取代的基。例如，可舉例1-胺基環丙基、2-胺基環丙基、1-胺基環丁基、2-胺基環丁基、3-胺基環丁基、1-胺基環戊基、2-胺基環戊基、3-胺基環戊基、1-胺基環己基、2-胺基環己基、3-胺基環己

基、或4-胺基環己基。

【0032】於本發明，「羥基C₁-C₆烷基」意指於上述C₁-C₆烷基有1個羥基取代的基。例如，可舉例羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基乙基、1-羥基丙基、2-羥基丙基、3-羥基丙基、1-羥基-1-甲基-乙基、2-羥基-甲基-乙基、1-羥基丁基、2-羥基丁基、3-羥基丁基、4-羥基丁基、1-羥基-2-甲基-丙基、2-羥基-2-甲基-丙基、3-羥基-2-甲基-丙基、1-羥基-1-甲基-丙基、1-(羥基甲基)丙基、2-羥基-1-甲基-丙基、3-羥基-1-甲基-丙基、1-羥基戊基、2-羥基戊基、3-羥基戊基、4-羥基戊基、或5-羥基戊基等。

【0033】於本發明，「羥基C₁-C₆烷基胺基」意指於1個之上述羥基C₁-C₆烷基有胺基取代的基。例如，可舉例羥基甲基胺基、2-羥基乙基胺基、3-羥基丙基胺基等。

【0034】於本發明，「雜芳基」意指衍生自環之構成原子包含碳以外之1至4個各自獨立選自包含氮原子、氧原子、及硫原子之群組的原子的5員或6員之單環芳香族化合物的基。例如，呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、異咪唑基、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡唑基、嘧啶基、或嗒吡基等。

【0035】於本發明，「伸雜芳基」意指由上述雜芳基衍生的2價基。例如，可舉例伸噻吩基、伸吡咯基、伸噻唑基、伸咪唑基、伸吡唑基、伸吡啶基、伸吡唑基、伸嘧啶基、或伸嗒吡基等。

【0036】於本發明，「脂肪族雜環基」意指由環之構成原子包含碳以外之1或4個各自獨立選自包含氮原子、

氧原子、及硫原子之群組的原子的脂肪族環狀化合物所衍生的基。例如，可舉例環氧乙烷基、吡丙啶基 (aziridinyl)、噻喃基 (thiiranyl)、氧環丁烷基、吡丁啶基 (azetidiny)、硫化三亞甲基 (thietanyl)、四氫呋喃基、吡咯啶基、四氫噻吩基、四氫哌喃基、哌啶基、四氫硫哌喃基、N-咪啉基、咪啉基、或哌啶基等。

【0037】於本發明，「腫瘤」包含不限於惡性腫瘤的各種種類的腫瘤，例如，包含癌、肉瘤、良性腫瘤等。尤其，於惡性腫瘤亦有以「癌」表現的情形。

【0038】於本發明，「ROS1基因表現量亢進」係指ROS1基因之mRNA表現量或蛋白質之表現量會經由基因轉錄活性之亢進或轉譯促進、蛋白質分解抑制、蛋白質安定化的提升等而增加。

【0039】於本發明，「ROS1融合基因之表現」係指ROS1基因與其他基因(例如，FIG基因、SLC34A2基因、CD74基因等)融合，形成ROS1融合基因而表現者。

【0040】於本發明，「ROS1基因之染色體易位」係指含ROS1基因的染色體產生位置變異。

【0041】於本發明，「ROS1路徑」係指接著ROS1，STAT3、ERK、SHP2等被磷酸化，癌細胞之增殖、生存等有關的路徑。

【0042】於本發明，「ROS1激酶酵素活性抑制作用」係指經由ROS1激酶抑制、及/或ROS1自體磷酸化活性抑制而表現者。

【0043】於本發明，「NTRK基因表現量亢進」係指NTRK

基因之 mRNA 表現量或蛋白質之表現量會經由基因轉錄活性之亢進或轉譯促進、蛋白質分解抑制、蛋白質安定化之提升等而增加。

【0044】於本發明，「NTRK 融合基因之表現」係指 NTRK 基因與其他基因(例如，TPM3 基因、TPR 基因、ETV6 基因等)融合，NTRK 融合基因形成而表現。

【0045】於本發明，「NTRK 激酶酵素活性抑制作用」係指藉由 NTRK 自體磷酸化活性抑制作用而被表現者。

【0046】其次，說明通式(I)之各取代基。

【0047】 R^1 表示氫原子或 C_1-C_6 烷基。

R^1 較佳為氫原子或甲基。

Q 表示氧原子或 $R^a N$ 。

其中， R^a 表示氫原子或 C_1-C_6 烷基。

R^a 較佳為氫原子或甲基。

G 表示苯基、或環內具有 1 或 2 個獨立選自包含氮原子、氧原子、及硫原子之群組的雜原子的 5 員或 6 員雜芳基。該苯基及該 6 員雜芳基可具有 1 至 3 個獨立選自包含鹵素原子、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、及三鹵 C_1-C_6 烷基之群組的取代基。該 5 員雜芳基可具有 1 或 2 個獨立選自包含鹵素原子、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、單鹵 C_1-C_6 烷基、二鹵 C_1-C_6 烷基、及三鹵 C_1-C_6 烷基之群組的取代基。

【0048】就 G 之態樣之一者而言，G 為苯基、吡啶基、或吡啶基，該苯基、該吡啶基、或該吡啶基為無取代，或可具有 1 至 3 個獨立選自包含鹵素原子、氰基、 C_1-C_6

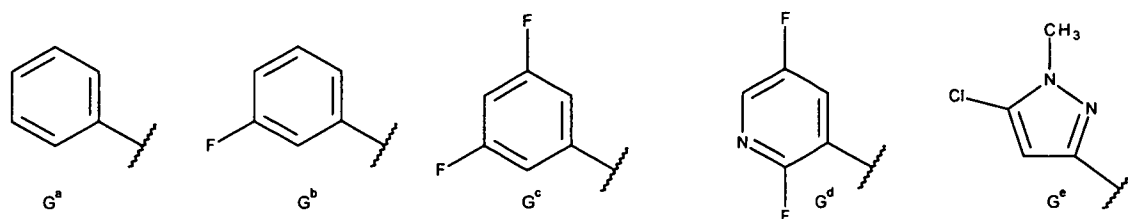
烷基、 C_1-C_6 烷氧基、及三鹵 C_1-C_6 烷基之群組的取代基。

【0049】較佳地，G為苯基、吡啶基、或吡啶基，該苯基、該吡啶基、或該吡啶基為無取代，或經1個氟原子、2個氟原子、1個氯原子、1個氟原子及1個氯原子、1個氟原子及1個甲基、氰基、甲基、或三氟甲基取代。

【0050】就G之其他態樣之一者而言，G為噻啶基或吡啶基，該噻啶基或該吡啶基為無取代，或可具有1或2個獨立選自包含鹵素原子、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、單鹵 C_1-C_6 烷基、二鹵 C_1-C_6 烷基、及三鹵 C_1-C_6 烷基之群組的取代基。

【0051】較佳地，G為吡啶基，該吡啶基係經1個氟原子、1個氯原子、1個甲基、1個二氟甲基、1個三氟甲基、2個甲基、1個氯原子及1個甲基、1個甲基及1個二氟甲基、或1個甲基及1個三氟甲基取代。

【0052】就G之更佳態樣而言，G為下述 G^a 至 G^e 之任一者。



【0053】T表示氮原子或 CR^b 。

其中， R^b 表示氫原子、鹵素原子、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、或氰基。

較佳地，T為 CR^b ， R^b 為氫原子或氟原子。

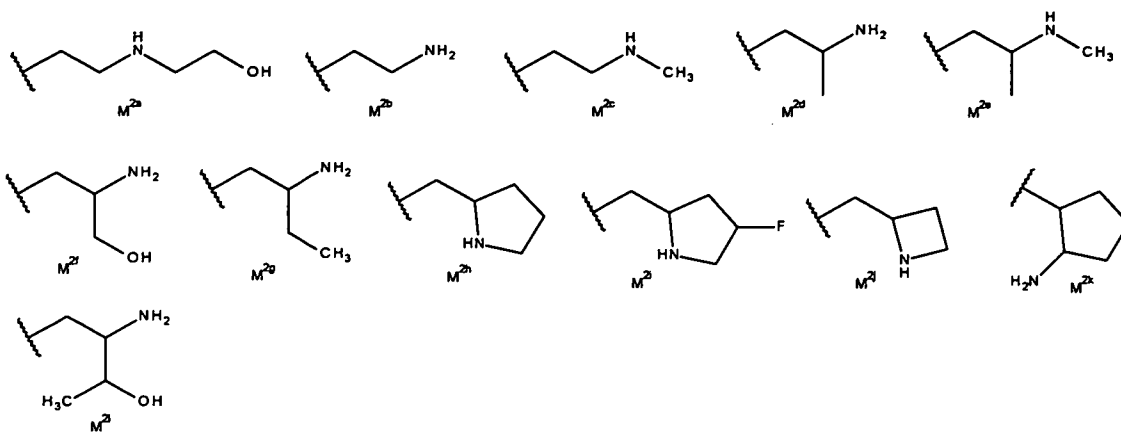
【0054】 Y^1 及 Y^2 各自獨立表示氫原子、鹵素原子、 C_1-C_6

烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、或氟基。

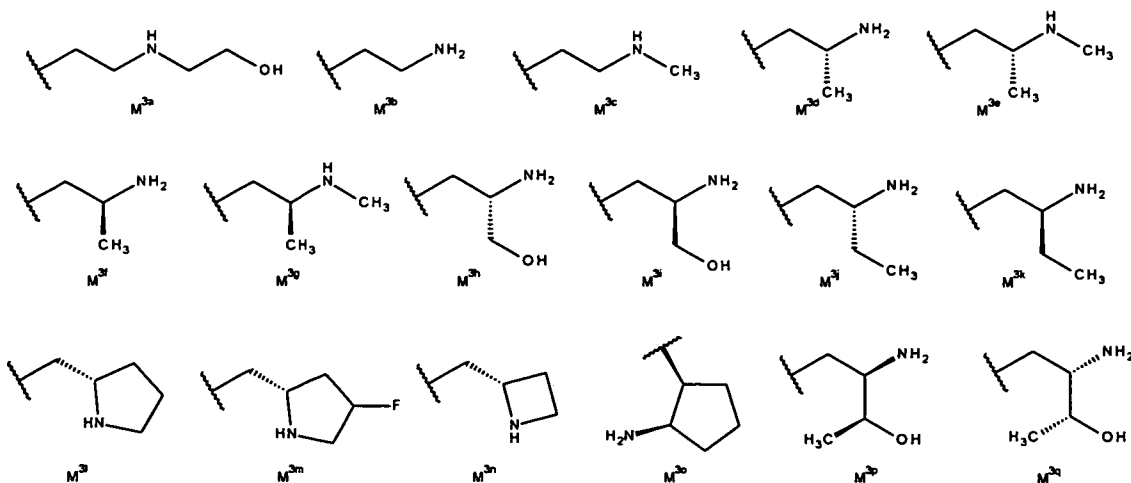
較佳地， Y^1 及 Y^2 各自獨立為氫原子或氟原子。

【0055】 Y^3 及 Y^4 各自獨立表示氫原子、選自上述A群的基、或上述式(II)。惟， Y^3 及 Y^4 經常任一者表示氫原子，而另一者表示氫原子以外。

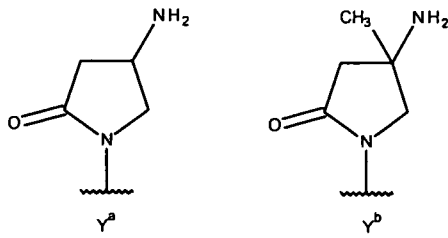
【0056】作為較佳態樣之例， Y^3 表示氫原子， Y^4 表示 $-O-M^2$ ，其中， M^2 為下述 M^{2a} 至 M^{2l} 之任一者。



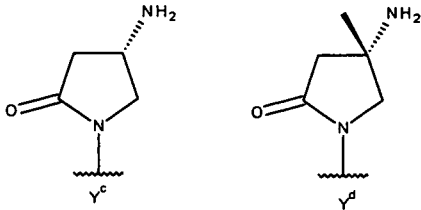
【0057】作為更佳態樣之例， Y^3 表示氫原子， Y^4 表示 $-O-M^3$ ，其中， M^3 為下述所示 M^{3a} 至 M^{3q} 之任一者。



【0058】又，作為其他較佳態樣之一者， Y^3 表示氫原子， Y^4 為下述之 Y^a 或 Y^b 。



【0059】作為更佳態樣之例， Y^3 表示氫原子， Y^4 係下述所示的 Y^c 或 Y^d 。



【0060】就通式(I)所示的化合物之較佳態樣而言，係選自下述群的任1個之化合物或其藥理上可容許的鹽。

N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]-3-[4-[[2S]-吡咯啉-2-基]甲氧基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺、

N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]-3-[4-[2-(甲基胺基)乙氧基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺、

3-[4-[[2S]-吡咯啉-2-基]甲氧基]苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺、

3-[4-[(2R)-2-胺基丙氧基]苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺、

3-[4-[(2S)-2-胺基丙氧基]苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺、

(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮、

(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[[1R)-1-(3-氟苯基)乙基]胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮、

(4S)-4-胺基-1-[5-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基]-2-吡啶基]吡咯啉-2-酮、

(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(3-氟苯基)甲基-甲基胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮、

(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(3-氟苯基)甲基-甲基胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基]-3-甲氧基苯基]吡咯啉-2-酮。

【0061】本發明之通式(I)所表示的化合物，依所欲可作成醫藥上可容許的鹽。醫藥上可容許的鹽係指不具有顯著毒性且可作為醫藥使用的鹽。本發明之通式(I)所表示的化合物於具有鹼性基的情形，可藉由與酸反應而作成鹽。

【0062】就基於鹼性基的鹽而言，例如，可舉例氟化氫酸鹽、鹽酸鹽、溴化氫酸鹽、碘化氫酸鹽之類的鹵化氫酸鹽、硝酸鹽、過氯酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽等之無機酸鹽；甲烷磺酸鹽、三氟甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽之類的C₁-C₆烷基磺酸鹽、苯磺酸鹽、p-甲苯磺酸鹽之類的芳基磺酸鹽、乙酸鹽、蘋果酸鹽、反丁烯二酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、酒石酸鹽、草酸鹽、己二酸鹽、順丁烯二酸鹽等之有機酸鹽；及甘胺酸鹽、離胺酸鹽、精胺酸鹽、鳥胺酸鹽、麩胺酸鹽、天冬胺酸鹽之類的胺基酸鹽。

【0063】本發明之通式(I)所表示的化合物或其鹽有放置於大氣中或藉由再結晶而攝入水分子成水合物的情形，如此水合物亦包含於本發明之鹽。

【0064】本發明之通式(I)所表示的化合物或其鹽有放

置於溶媒中或藉由再結晶而吸收某種溶媒成爲溶媒合物的情形，如此溶媒合物亦包含於本發明之鹽。

【0065】本發明之通式(I)所表示的化合物或其藥理上可容許的鹽包含全部之異構物(非鏡像異構物、光學異構物、幾何異構物、轉動異構物等)。

【0066】於本發明之化合物，此等異構物及此等異構物之混合物全部被表示爲單一式，即通式(I)所示。從而本發明亦包含全部之此等異構物及此等異構物之任意比率的混合物。

【0067】本發明之化合物係於構成如此化合物的原子之1個以上亦可含有原子同位素之非天然比率。就原子同位素而言，例如，可舉例氘(^2H)、氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)等。又，前述化合物係例如可爲以氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)等放射性同位素而被放射性標識。經放射性標識的化合物係有用於作爲治療或預防劑、研究試藥，例如，分析試藥及診斷劑，例如，作爲活體影像診斷劑。本發明之化合物全部的同位素變異種不論是否有放射性，皆被包含於本發明之範疇。

【0068】本發明之ROS1激酶酵素活性之抑制效果可藉由試驗例1或2之方法來測定，NTRK活性之抑制效果可藉由試驗例3之方法來測定。

【0069】本發明之化合物之細胞增殖抑制活性可使用本項技術領域者通常使用的增殖抑制試驗法來調查。細胞之增殖抑制活性係可藉由例如，如下述試驗例4記載之比較於試驗化合物存在下或非存在下的細胞增殖程度來

實施。增殖程度係可使用例如，測定活細胞的試驗系統來調查。就活細胞之測定方法而言，例如，可舉例 [³H]-胸苷攝入試驗、BrdU法或MTT分析等。

【0070】又，活體內之抗腫瘤活性可使用本項技術領域者通常使用的抗腫瘤試驗法來調查。例如，將各種腫瘤細胞移植至小鼠、大鼠等，移植細胞的存活附著被確認後，經口投與、靜脈內投與等投與本發明之化合物，數日至數週後，藉由比較藥劑無投與組中的腫瘤增殖與化合物投與組中的腫瘤增殖，可確認本發明之活體內之抗腫瘤活性。

【0071】本發明之化合物可使用於腫瘤之治療，例如，血液系惡性腫瘤(白血病、淋巴瘤、多發性骨髓瘤)、腦腫瘤、頭頸部癌、食道癌、胃癌、闌尾癌、大腸癌、肛門癌、膽囊癌、膽管癌、胰臟癌、消化道間質腫瘤、肺癌、肝臟癌、間皮瘤、甲狀腺癌、腎臟癌、前列腺癌、神經內分泌腫瘤、黑色素瘤、乳癌、子宮體癌、子宮頸癌、卵巢癌、骨肉瘤、軟組織肉瘤、卡波西氏肉瘤、肌肉瘤、腎臟癌、膀胱癌、或睪丸癌等。較佳可使用於非小細胞肺癌、膽管癌、或腦腫瘤之治療。

【0072】ROS1路徑因暗示參與癌之增殖、生存等，故本發明之化合物使用於ROS1路徑活性化之腫瘤為較佳。

【0073】ROS1路徑活性化之腫瘤係例如，可舉例ROS1基因表現量亢進的腫瘤、發生ROS1之染色體易位的腫瘤、ROS1基因與其他基因(例如，FIG基因、SLC34A2基因、CD74基因等)融合形成ROS1融合基因而表現的腫瘤等

。就 ROS1 路徑活性化之腫瘤而言，已知非小細胞肺癌、膽管癌、及腦腫瘤。

【0074】又，因 NTRK 之過度表現、融合基因、及活性化等暗示參與癌之增殖、生存等，本發明之化合物使用於 NTRK 活性化之腫瘤為較佳。

【0075】NTRK 活性化之腫瘤係例如，可舉例 NTRK 基因表現量亢進之腫瘤等。就 NTRK 活性化之腫瘤而言，已知前列腺癌等。

【0076】ROS1 路徑是否活性化，可將患者之被檢組織(例如，由採血、生檢等採取)中之 ROS1、ROS1 融合基因等之基因/蛋白質增幅或變異、ROS1 磷酸化、STAT3 磷酸化、ERK 磷酸化、SHP2 磷酸化、AKT 磷酸化等，使用下列方法分析 NTRK 是否活性化，可將患者之被檢組織(例如，由採血、生檢等採取)中之 NTRK、NTRK 融合基因之基因/蛋白質增幅等，使用南方氏墨漬法、北方氏墨漬法、西方氏墨漬法、ELISA、DNA 晶片、FISH 試驗、組織免疫染色、其他周知之基因分析法 {例如，PCR，LCR(連結酶鏈反應，Ligase chain reaction)、SDA(鏈替代擴增反應，Strand displacement amplification)、NASBA(依賴核酸序列擴增法，Nucleic acid sequence-based amplification)、ICAN(同溫及嵌合引子起始擴增法，Isothermal and chimeric primer-initiated amplification)、LAMP 法(恆溫環形核酸增幅法，Loop-mediated isothermal amplification)等}等，使用病理學的手法等周知之方法來確認。

【0077】本發明之化合物可與其他抗腫瘤劑併用。例如，可舉例抗腫瘤抗生素、抗腫瘤性植物成分、BRM(生物學的反應性控制物質)、荷爾蒙、維生素、抗腫瘤性抗體、分子標的藥、其他抗腫瘤劑等。

【0078】更具體而言，作為烷基化劑，例如，可列舉氮芥類(nitrogen mustard)、氮芥類N-氧化物或氮芥苯丁酸等之烷基化劑；卡波醌(carboquone)或塞替派(thiotepa)等之氮丙啶系烷基化劑；二溴甘露醇(dibromomannitol)或二溴半乳糖醇(dibromogalactitol)等之環氧化物系烷基化劑；卡氮芥(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、司莫司汀(semustine)、鹽酸尼莫司汀(nimustine hydrochloride)、鏈脲黴素(streptozocin)、氯脲黴素(chlorozotocin)或雷莫司汀(ranimustine)等之亞硝基脲系烷基化劑；硫酸布他卡因、英丙舒凡甲苯磺酸鹽(improsulfan tosylate)或達卡巴嗪(dacarbazine)等。

【0079】作為各種代謝拮抗劑，例如，可列舉6-巰基嘌呤、6-硫鳥糞嘌呤或硫肌苷(thioinosine)等之嘌呤代謝拮抗劑；氟尿嘧啶、替加氟(tegafur)、替加氟·尿嘧啶、卡莫氟(carmofur)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、溴化去氧尿嘧啶、阿糖胞苷(cytarabine)或伊諾他濱(enocitabine)等之嘧啶代謝拮抗劑；甲氨蝶呤(methotrexate)或三甲氨蝶呤(trimetrexate)等之葉酸代謝拮抗劑等。

【0080】作為抗腫瘤性抗生素，例如，可列舉絲裂黴素C、博來黴素(bleomycin)、培洛黴素(peplomycin)、柔

紅黴素 (daunorubicin)、阿克拉黴素 (acliarubicin)、阿黴素 (doxorubicin)、吡柔比星 (pirarubicin)、THP-阿黴素 (THP-adriamycin)、4'-表阿黴素 (4'-epidoxorubicin) 或表阿黴素 (epirubicin) 等之蒽環類 (anthracycline) 抗生素抗腫瘤劑；色黴素 A3 或放線菌素 D 等。

【0081】作為抗腫瘤性植物成分，例如，可列舉長春地辛 (vindesine)、長春新鹼或長春鹼等之長春花生物鹼類 (vinca alkaloid)；紫杉醇、多烯紫杉醇 (docetaxel) 等之紫杉烷；或依託泊苷 (etoposide) 或替尼泊苷 (teniposide) 等之鬼臼毒素 (epipodophyllotoxin) 類。

【0082】作為 BRM，例如，可列舉腫瘤壞死因子或吲哚美辛 (indomethacin) 等。

【0083】作為荷爾蒙，例如，可列舉氫化可體松、地塞米松、甲基去氫皮質醇 (methylprednisolone)、去氫皮質醇、去氫異雄甾酮、倍他米松 (betamethasone)、氟羧潑尼松龍 (triamcinolone)、羥甲烯龍 (oxymetholone)、諾龍 (nandrolone)、美替諾龍 (metenolone)、磷雌酚 (fosfestrol)、乙炔雌二醇 (ethinylestradiol)、氯地孕酮 (chlormadinone) 或甲羧孕酮 (medroxyprogesterone) 等。

【0084】作為維生素，例如，可列舉維生素 C 或維生素 A 等。

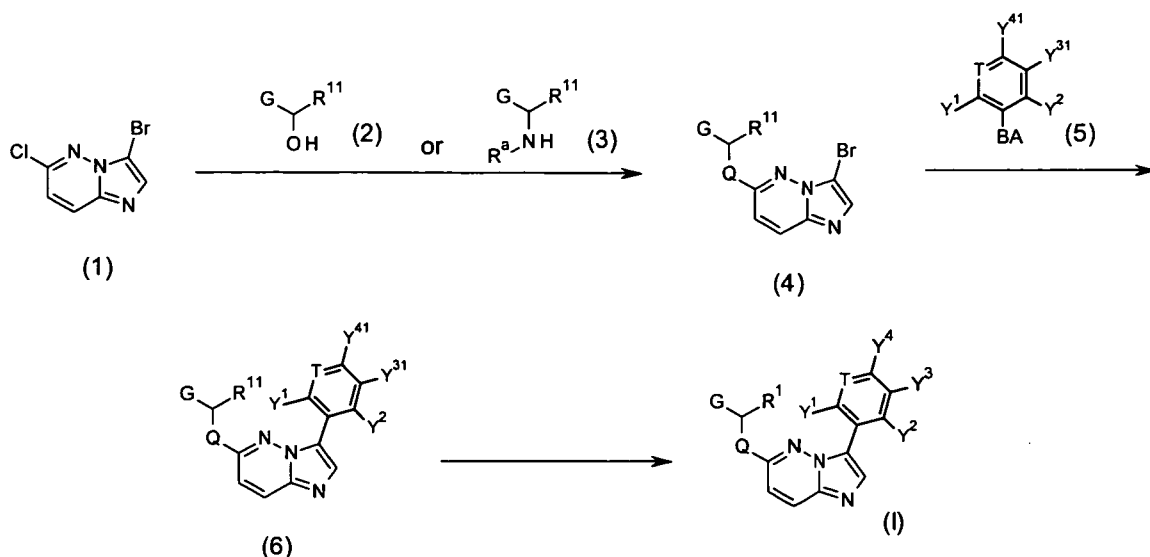
【0085】作為抗腫瘤性抗體、分子標的藥，可列舉曲妥珠單抗 (trastuzumab)、利妥昔單抗 (rituximab)、西妥昔單抗 (cetuximab)、尼妥珠單抗 (nimotuzumab)、地諾單抗 (denosumab)、貝伐單抗 (bevacizumab)、英夫利昔單抗

(infliximab)、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesilate)、吉非替尼(gefitinib)、厄洛替尼(erlotinib)、舒尼替尼(sunitinib)、拉帕替尼(lapatinib)、索拉非尼(sorafenib)等。

【0086】作為其他之抗腫瘤劑，例如，可列舉順鉑、卡鉑(carboplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、它莫西芬(tamoxifen)、喜樹鹼、依弗醯胺、環磷醯胺、黴法蘭、L-天冬醯胺酸酶、醋葡醛內酯(aceglatone)、西佐喃(sizofiran)、必醫你舒(Picibanil)、丙卡巴肼(procarbazine)、哌泊溴烷(pipobroman)、新制癌菌素(neocarzinostatin)、羥基脲、烏苯美司(ubenimex)或雲芝多糖(krestin)等。

【0087】其次，說明通式(I)所表示的化合物之代表的製造法。本發明之化合物可藉由各種製造法來製造，以下所示製造法為一例，本發明不應限定於此等而被解釋。通式(I)所表示的化合物及其製造中間體係可利用以下所述各種周知之反應來製造。此時，於原料或中間產物階段有以適當保護基保護官能基的情形。就如此官能基而言，例如可舉例羥基、羧基、胺基等，保護基之種類以及彼等保護基之導入及去除條件可參考例如Protective Groups in Organic Synthesis(T. W. Green and P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991)記載者。

【0088】[製造法]



[式中， R^a 、 G 、 Q 、 T 、 Y^1 、及 Y^2 與前述同意義；式中， BA 表示硼酸或硼酸酯、有機錫等]。

[式中， R^{11} 意指氫原子、 C_1 - C_6 烷基、氟 C_1 - C_6 烷基、或 R^{12} 。其中， R^{12} 表示具有經保護基保護的羥基的 C_1 - C_6 烷基。就保護基而言，例如，可舉例三級丁基二甲基矽烷基、苄基、乙醯基等]。

[式中， Y^{31} 表示為前述之 Y^3 ，或 Y^3 為具有胺基或/及羥基的情形， Y^3 之胺基或/及羥基可被保護的基。式中， Y^{41} 表示前述之 Y^4 ，或 Y^4 具有胺基或/及羥基的情形， Y^4 之胺基或/及羥基可被保護的基。就胺基之保護基而言，例如，可舉例苄氧基羰基、三級丁氧基羰基、三苯甲基等，就羥基之保護基而言，例如，可舉例三級丁基二甲基矽烷基、苄基、乙醯基等]。

【0089】1. 化合物(1)至化合物(4)之變換

化合物(1)至化合物(4)之變換係經由化合物(1)與醇(2)或胺(3)之親核取代反應來進行。上述反應所使用的醇(2)或胺(3)為市售的，或可以周知方法來製造。

使用醇(2)而進行上述取代反應的情形，對化合物(1)以化學論量的醇(2)於鹼存在下處理，可獲得化合物(4)。

就使用的鹼而言，可舉例無機鹼(氫化鈉等)。鹼之使用量係相對於化合物(1)可使用1至過剩莫耳當量，使用1至2莫耳當量為較佳。醇(2)之使用量係相對於化合物(1)可使用1至過剩莫耳當量，使用1至1.5莫耳當量為較佳。

上述反應所使用的溶媒，可使用對反應無不良影響之適當溶媒(例如N,N-二甲基甲醯胺、N-甲基-2-吡咯啉酮、四氫呋喃、或二甲基亞砷等)或彼等之混合溶媒，反應溫度係0°C至100°C為較佳，0°C至室溫為更佳。反應時間係通常1分鐘至24小時為較佳，10分鐘至2小時為更佳。

使用胺(3)來進行上述反應的情形，對化合物(1)以化學論量的胺(3)於鹼存在下加以處理，或使用過剩量的胺(3)，可獲得化合物(4)。

就使用的鹼而言，可舉例有機鹼(例如三乙基胺、二異丙基乙基胺等)或無機鹼(氟化鉀等)。鹼之使用量，相對於化合物(1)，係2至10莫耳當量之範圍為較佳。就胺(3)之使用量而言，使用鹼的情形係1至2莫耳當量為宜，不使用鹼的情形，相對於化合物(1)，係2至30莫耳當量之範圍為較佳。

上述反應使用的溶媒，使用對反應無不良影響的適當溶媒(例如N,N-二甲基甲醯胺、N-甲基-2-吡咯啉酮、

或二甲基亞砷等)或彼等之混合溶媒，反應溫度係80至160°C之範圍為較佳。上述反應可藉由於封管中或微波照射下處理來進行。反應時間通常係1~24小時左右為較佳。

【0090】2. 化合物(4)至化合物(6)之變換

化合物(4)至化合物(6)之變換係藉由使用化合物(4)與化合物(5)之周知的有機化學的手法的偶合反應來進行。

偶合反應係對化合物(4)，於適當有機硼酸、有機錫、有機鋅、或有機鎂衍生物等(例如化合物(5))及適當過渡金屬觸媒(作為金屬觸媒，係鈀觸媒為較佳，例如可舉例[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氫鈀(II)-二氫甲烷錯合物、二氫雙(三苯基膦)鈀(II)及肆(三苯基膦)鈀(0)等)存在下，因應必要，添加無機鹼或有機鹼(例如可舉例碳酸鈉、碳酸鉀、磷酸三鉀、碳酸銫、二異丙基乙基胺等)、配位體(例如1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(dppf)、三苯基膦等之有機磷化合物)及周知之反應促進添加物(例如可舉例氯化鋰、碘化銅等)來進行。有機硼酸衍生物(5)係市售或以周知方法可製造，就有機硼酸衍生物(5)之製造法及偶合反應之參考文獻而言，可舉例「Chemical Reviews, 1995, 95, 2457-2483」。

於偶合反應，溶媒係使用對反應無不良影響的適當溶媒(例如N,N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、甲苯、1,4-二噁烷、或水等)或彼等之混合溶媒，反應溫度係0°C至300°C為較佳，室溫至200°C(至適溫度係80°C至100°C)為

更佳。偶合反應液可藉由於封管中或微波照射下加以處理來進行。相對於化合物4，有機硼酸等及鹼係各自使用1至過剩莫耳當量為較佳，有機硼酸等係使用1至1.5莫耳當量，鹼係使用1至5莫耳當量為更佳。反應時間係1分鐘至60小時為較佳，5分鐘至24小時為更佳。

【0091】3. 化合物(6)至化合物(I)之變換

以本製造法所獲得的化合物(6)之基 Y^{31} 、或/及 Y^{41} 為具有胺基、羥基等之官能基的情形，或/及基 R^{11} 上具有羥基的情形，該胺基、羥基等之官能基係經保護為較佳，該保護基係如前述可使用一般泛用的方法來去除。此外，基 Y^{31} 或/及 Y^{41} 上之胺基係可藉由一般的方法進行烷基化等而變換為取代胺基。

【0092】於本發明，通式(I)所表示的化合物之立體異構物係使用光學活性的原料化合物，或使用不對稱合成、不對稱誘導的手法來合成本發明之化合物，或依所欲使用通常之光學分割法或分離法來單離而獲得所合成之本發明之化合物。

【0093】於本發明，通式(I)所表示的化合物亦包含經原子同位素或放射性同位素標識者，例如藉由使用經同位體標識的原料來替代本發明之製造方法中的原料可加以製造。

【0094】本發明之通式(I)所表示的化合物於具有鹼性基的情形，藉由與酸之反應可作成鹽。

【0095】本發明之通式(I)所表示的化合物或其鹽，經由放置於大氣中、或再結晶，有併入水分子而可作成水

合物的情形。

【0096】本發明之通式(I)所表示的化合物或其鹽，經由放置於溶媒中、或於溶媒中再結晶，可吸收某種溶媒，有作成溶媒合物的情形。

【0097】本發明之化合物或其藥理上可容許的鹽可以各種形態加以投與。就其投與形態而言，例如，可舉例錠劑、膠囊劑、顆粒劑、乳劑、丸劑、散劑、糖漿劑(液劑)等之經口投與、或經由注射劑(靜脈內、肌肉內、皮下或腹腔內投與)、點滴劑、栓劑(直腸投與)等之非經口投與。此等之各種製劑係依常法可對主藥使用賦形劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑、矯味劑、溶解輔助劑、懸浮劑、包衣劑等之醫藥製劑技術領域通常可使用的輔助劑而加以製劑化。

【0098】作為錠劑使用的情形，作為載體，例如，可使用乳糖、白糖、氯化鈉、葡萄糖、尿素、澱粉、碳酸鈣、高嶺土、結晶纖維素、矽酸等之賦形劑；水、乙醇、丙醇、單純糖漿(simple syrup)、葡萄糖液、澱粉液、明膠溶液、羧基甲基纖維素、蟲膠(shellac)、甲基纖維素、磷酸鉀、聚乙烯吡咯啉酮等之結合劑；乾燥澱粉、褐藻酸鈉、瓊脂粉末、昆布多糖(laminaran)粉末、碳酸氫鈉、碳酸鈣、聚氧乙烯山梨糖醇苷脂肪酸酯、月桂基硫酸鈉、硬脂酸單甘油酯、澱粉、乳糖等之崩解劑；白糖、甘油三硬脂酸酯(stearin)、可可脂、氫化油等之崩解抑制劑；第4級銨鹽類、月桂基硫酸鈉等之吸收促進劑；甘油、澱粉等之保濕劑；澱粉、乳糖、高嶺土、膨潤土

(bentonite)、膠體狀矽酸等之吸附劑；純化滑石、硬脂酸鹽、硼酸粉末、聚乙二醇等之潤滑劑等。又，因應必要可作成施予通常包衣的錠劑，例如糖衣錠、明膠被包錠、腸溶被錠、膜衣錠或雙層錠、多層錠。

【0099】作為丸劑使用的情形，作為載體，例如，可使用葡萄糖、乳糖、可可脂、澱粉、硬化植物油、高嶺土、滑石等之賦形劑；阿拉伯膠粉末、黃耆膠(tragacanth)粉末、明膠、乙醇等之結合劑；昆布多糖、瓊脂等之崩解劑等。

【0100】作為栓劑使用的情形，可廣泛使用此領域歷來周知作為載體者，例如可舉例聚乙二醇、可可脂、高級醇、高級醇之酯類、明膠、半合成甘油酯等。

【0101】作為注射劑使用的情形，可使用液劑、乳劑或懸浮劑來使用。此等之液劑、乳劑或懸浮劑係經滅菌、與血液等張者為較佳。此等液劑、乳劑或懸浮劑之製造所使用的溶媒只要可作為醫療用之稀釋劑來使用者即可，並未特別限定，例如，可舉例水、乙醇、丙二醇、乙氧基化異硬脂醇、聚氧化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇苷脂肪酸酯類等。又，於此情形，因調製等張性溶液的緣故，可於製劑中含充分量之食鹽、葡萄糖或甘油，又亦可含有通常之溶解輔助劑、緩衝劑、緩解劑(soothing agent)等。

【0102】又，於上述製劑，因應必要亦可含有著色劑、保存劑、香料、風味劑、甘味劑等，此外亦可含有其他醫藥品。

【0103】上述製劑所含的有效成分化合物之量，並未被特別限定，可於廣範圍被適宜選擇，但通常於全組成物中含有0.5至70重量%，較佳為1至30重量%。

【0104】其使用量係依患者(溫血動物，尤其是人類)之症狀、年齡等而異，但經口投與的情形，期望對於成人每1日之上限為2000mg(較佳為100mg)，下限為0.1mg(較佳為1mg，更佳為10mg)，因應症狀每1日投與1至6次。

[實施例]

【0105】以下，以參考例、實施例及試驗例為例，進一步詳細說明本發明，但本發明之範圍並未受此等例限定。

【0106】參考例及實施例之管柱層析中的溶出係藉由TLC(Thin Layer Chromatography，薄層層析)之觀察下進行。於TLC觀察，採用作為TLC平盤之Merck公司製之Silica gel 60F₂₅₄或Silica gel 60NH₂F₂₅₄S，作為展開溶媒，係採用管柱層析中作為溶出溶媒使用的溶媒，作為檢測法之UV檢測器。管柱用矽膠係使用相同Merck公司製之Silica gel SK-85(230~400網眼)、或富士SILYSIA化學Chromatorex NH(200-350網眼)。通常之管柱層析之外，適宜使用山善社之自動純化裝置(YFLC-5404-FC)或Biotage公司之自動純化裝置(HORIZON、SP1或Isolera)。溶出溶媒係使用各參考例及實施例所指定的溶媒。又，參考例及實施例中使用的縮寫係具有如下意義。

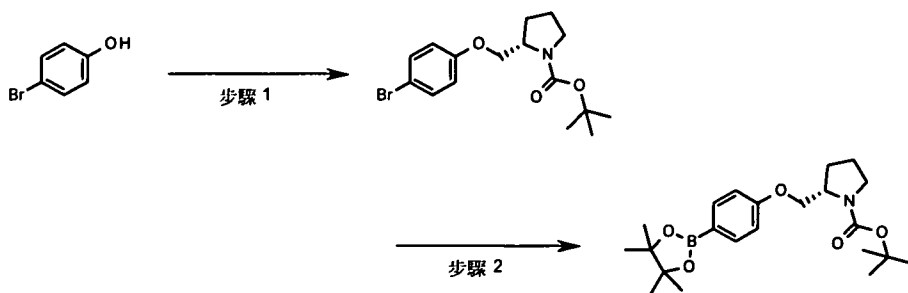
mg：毫克；g：公克， μ l：微升，ml：毫升，L：公

升，MHz：兆赫。

【0107】於以下實施例，核磁共振(以下， ^1H NMR：400MHz)光譜係以四甲基矽烷作為標準物質，化學位移值記載於 δ 值(ppm)。分裂樣式係將單線表示為s，雙線表示為d，三重線表示為t，四重線表示為q，多重線表示為m，平廣表示為br。

【0108】[參考例1]

(2S)-2-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]甲基]吡咯啉-1-甲酸三級丁酯



[步驟1]

(2S)-2-[[4-溴苯氧基]甲基]吡咯啉-1-甲酸三級丁酯

於4-溴酚(1.73g)、(2S)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-甲酸三級丁酯(4.0g)之四氫呋喃(50ml)溶液中，添加三苯基膦(3.1g)及偶氮二甲酸二異丙酯(2.4g)之四氫呋喃(10ml)溶液，將混合物加熱回流2小時。冷卻後，減壓下濃縮反應液，獲得的殘留物以矽膠管柱層析(n-己烷-乙酸乙酯)純化，獲得標題化合物(3.5g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.47(9H, s), 1.81-2.06(4H, m), 3.27-3.46(2H, m), 3.70-3.94(1H, m), 4.03-4.17(2H, m), 6.81(2H, br s), 7.35(2H, d, $J = 8.7$ Hz).

[步驟2]

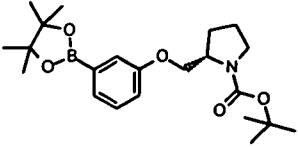
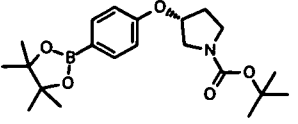
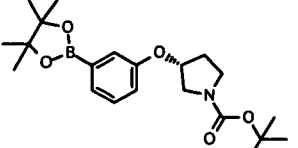
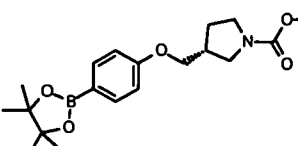
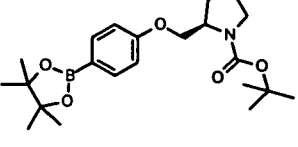
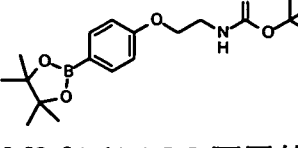
(2S)-2-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]甲基]吡咯啉-1-甲酸三級丁酯

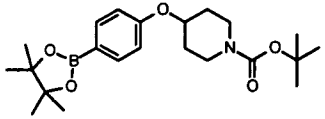
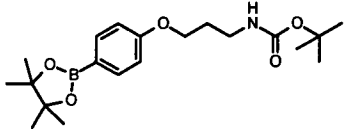
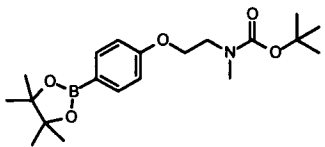
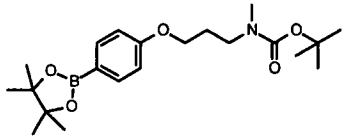
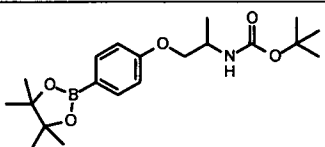
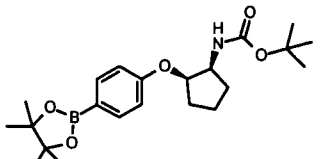
於上述步驟1獲得的化合物(3.5g)之1,4-二噁烷(30ml)溶液，添加雙(戊醯)二硼(3.0g)、乙酸鉀(2.9g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣(II)-二氯甲烷加成體(0.8g)，混合物於氮氣環境下80°C攪拌4小時。冷卻後，於反應液中添加乙酸乙酯，並濾去不溶物。減壓下濃縮濾液後，獲得的殘留物經矽膠管柱層析(n-己烷-乙酸乙酯)純化，獲得標題化合物(3.4g)。

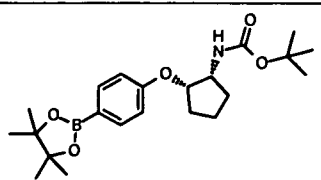
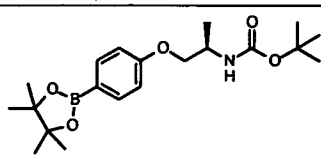
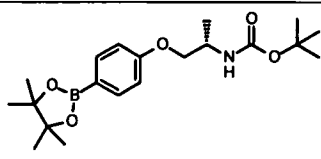
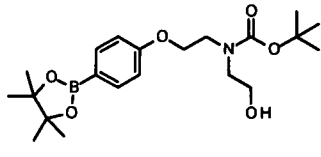
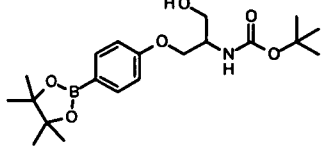
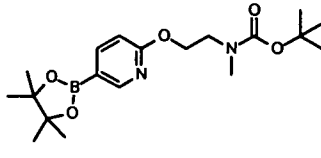
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.33(12H, s), 1.47(9H, s), 1.79-2.08(4H, m), 3.40(2H, br s), 3.75-4.20(3H, m), 6.91(2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.73(2H, d, $J = 8.3$ Hz).

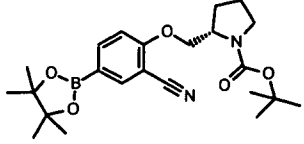
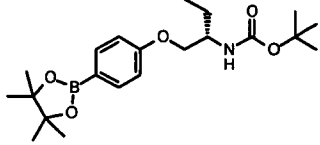
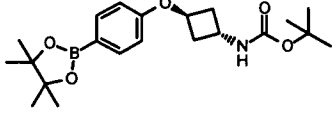
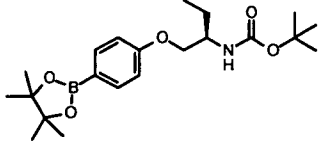
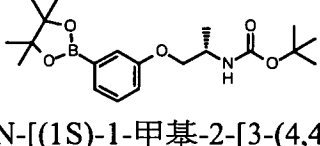
藉由進行與參考例1相同之操作，獲得下述之化合物。

【0109】[表 1]

參考例	結構與名稱	機器資料
2	 <p>(2S)-2-[[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]甲基]吡咯啉-1-甲酸三級丁酯</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.34(12H, s), 1.47(9H, s), 1.79-2.08(4H, m), 3.41(2H, br s), 3.75-4.21(3H, m), 7.02(1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.27-7.40(3H, m).
3	 <p>(3R)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]吡咯啉-1-甲酸三級丁酯</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.33(12H, s), 1.45(9H, br s), 2.06-2.21(2H, m), 3.41-3.67(4H, m), 4.93(1H, br s), 6.86(2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.74(2H, br s).
4	 <p>(3R)-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]吡咯啉-1-甲酸三級丁酯</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.34(12H, s), 1.47(9H, s), 2.04-2.20(2H, m), 3.45-3.65(4H, m), 4.95(1H, br s), 6.97(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.25-7.32(2H, m), 7.41(1H, br s).
5	 <p>(3R)-3-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]甲基]吡咯啉-1-甲酸三級丁酯</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.33(12H, s), 1.46(9H, s), 1.72-2.13(2H, m), 2.61-2.73(1H, m), 3.13-3.65(4H, m), 3.86-4.01(2H, m), 6.88(2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.74(2H, d, $J = 8.3$ Hz).
6	 <p>(2R)-2-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]甲基]吡咯啉-1-甲酸三級丁酯</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.33(12H, s), 1.47(9H, s), 1.79-2.08(4H, m), 3.40(2H, br s), 3.75-4.20(3H, m), 6.91(2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.73(2H, d, $J = 8.3$ Hz).
7	 <p>N-[2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.33(12H, s), 1.45(9H, s), 3.54(2H, q, $J = 5.0$ Hz), 4.04(2H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.99(1H, s), 6.88(2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.74(2H, d, $J = 9.0$ Hz).

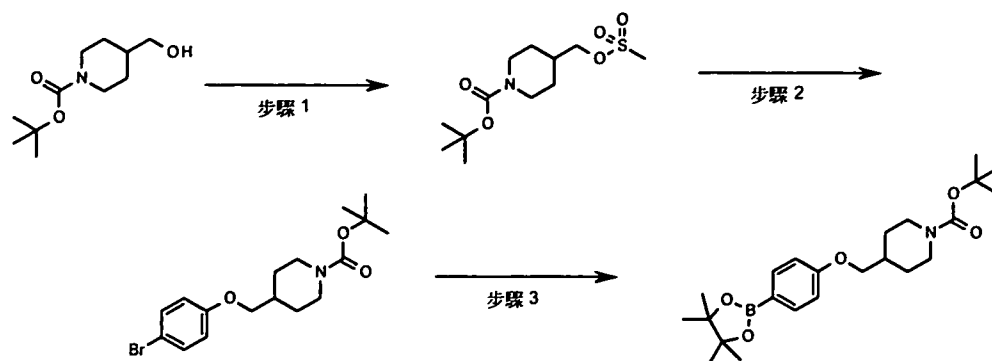
8	 <p>4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]哌啶-1-甲酸三級丁酯</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.33(12H, s), 1.47(9H, s), 1.71-1.81(2H, m), 1.87-1.96(2H, m), 3.31-3.39(2H, m), 3.64-3.72(2H, m), 4.51-4.57(1H, m), 6.90(2H, d, J = 8.3 Hz), 7.74(2H, d, J = 7.8 Hz).
9	 <p>N-[3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]丙基]胺基甲酸三級丁酯</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.33(12H, s), 1.44(9H, s), 1.95-2.01(2H, m), 3.33(2H, q, J = 6.3 Hz), 4.05(2H, t, J = 6.1 Hz), 4.75(1H, br s), 6.88(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.74(2H, d, J = 8.6 Hz).
10	 <p>N-甲基-N-[2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.33(12H, s), 1.46(9H, s), 2.98(3H, s), 3.60(2H, br s), 4.11(2H, br s), 6.88(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.74(2H, d, J = 8.6 Hz).
11	 <p>N-甲基-N-[3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]丙基]胺基甲酸三級丁酯</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.33(12H, s), 1.43(9H, s), 1.99-2.01(2H, br m), 2.87(3H, s), 3.40(2H, t, J = 6.8 Hz), 4.00(2H, t, J = 6.3 Hz), 6.88(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.74(2H, d, J = 8.6 Hz).
12	 <p>N-[1-甲基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.29(3H, d, J = 7.0 Hz), 1.33(12H, s), 1.45(9H, s), 3.95(2H, d, J = 3.9 Hz), 4.06(1H, br s), 4.79(1H, br s), 6.89(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.74(2H, d, J = 8.6 Hz).
13	 <p>N-[(1S,2R)-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]環戊基]胺基甲酸三級丁酯</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.33(12H, s), 1.46(9H, s), 1.54-2.11(6H, m), 4.10(1H, br s), 4.67(1H, br s), 5.03(1H, d, J = 8.5 Hz), 6.88(2H, d, J = 8.5 Hz), 7.73(2H, d, J = 8.5 Hz).

14	 <p>N-[(1R,2S)-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]環戊基]胺基甲酸三級丁酯</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.21-2.10(6H, m), 1.33(12H, s), 1.42(9H, s), 4.07(1H, br s), 4.65-4.68(1H, m), 5.03(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.87(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.73(2H, d, $J = 8.5$ Hz).
15	 <p>N-[(1R)-1-甲基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.29(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.33(12H, s), 1.45(9H, s), 3.94(2H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.06(1H, br s), 4.78(1H, br s), 6.89(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.74(2H, d, $J = 8.5$ Hz).
16	 <p>N-[(1S)-1-甲基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.29(3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.33(12H, s), 1.45(9H, s), 3.95(2H, d, $J = 4.2$ Hz), 4.06(1H, br s), 4.77(1H, br s), 6.89(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.74(2H, d, $J = 9.1$ Hz).
17	 <p>N-(2-羥基乙基)-N-[2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.33(12H, s), 1.46(9H, s), 3.50(2H, br s), 3.65(2H, br s), 3.78(2H, br s), 4.11-4.22(2H, m), 6.89(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.75(2H, d, $J = 8.5$ Hz).
18	 <p>N-[1-(羥基甲基)-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.33(12H, s), 1.46(9H, s), 3.78-4.19(5H, m), 5.16(1H, br s), 6.90(2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.75(2H, d, $J = 8.8$ Hz).
19	 <p>N-甲基-N-[2-[[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-2-吡啶基]氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.33(12H, s), 1.43(9H, s), 2.94(3H, s), 3.59(2H, s), 4.46(2H, s), 6.69(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.92(1H, dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz), 8.51(1H, d, $J = 2.1$ Hz).

20	 <p>(2S)-2-[[2-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]甲基]吡咯啉-1-甲酸三級丁酯</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.33(12H, s), 1.46(9H, br s), 1.83-2.17(4H, m), 3.32-3.47(2H, m), 3.94-4.26(3H, m), 7.06(1H, d, J = 9.1 Hz), 7.92(1H, dd, J = 8.8, 1.5 Hz), 7.99(1H, s).
21	 <p>N-[(1S)-1-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]甲基]丙基]胺基甲酸三級丁酯</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 0.97(3H, t, J = 7.6 Hz), 1.33(12H, s), 1.45(9H, s), 1.61-1.76(2H, m), 3.84(1H, br s), 3.99(2H, d, J = 3.6 Hz), 4.77(1H, d, J = 6.7 Hz), 6.88(2H, d, J = 8.5 Hz), 7.74(2H, d, J = 8.5 Hz).
22	 <p>N-[3-反式-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]環丁基]胺基甲酸三級丁酯</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.33(12H, s), 1.45(9H, s), 2.35-2.41(2H, m), 2.53-2.59(2H, m), 4.28(1H, br s), 4.72-4.85(2H, m), 6.76(2H, d, J = 9.1 Hz), 7.72(2H, d, J = 8.5 Hz).
23	 <p>N-[(1R)-1-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]甲基]丙基]胺基甲酸三級丁酯</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 0.97(3H, t, J = 7.6 Hz), 1.33(12H, s), 1.45(9H, s), 1.61-1.76(2H, m), 3.84(1H, br s), 3.99(2H, d, J = 3.6 Hz), 4.77(1H, d, J = 6.7 Hz), 6.88(2H, d, J = 8.5 Hz), 7.74(2H, d, J = 8.5 Hz).
24	 <p>N-[(1S)-1-甲基-2-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.29(3H, d, J = 6.7 Hz), 1.34(12H, s), 1.45(9H, s), 3.91-4.08(3H, m), 4.80(1H, br s), 6.99-7.01(1H, m), 7.27-7.33(2H, m), 7.40(1H, d, J = 7.3 Hz).

【0110】[參考例 25]

4-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]甲基]吡啉-1-甲酸三級丁酯



[步驟 1]

4-(甲基磺醯氧基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

於 4-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (2.5 g) 之二氯甲烷 (40 ml) 溶液中，冰冷下添加三乙基胺 (2.8 ml) 及甲烷磺醯基氯 (1.2 ml)，並將混合物於室溫攪拌 3 小時。於反應液中添加水，將二層分離後，水層以氯仿提取。合併有機層並以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物經由矽膠管柱層析 (n-己烷-乙酸乙酯) 純化，獲得標題化合物 (2.8 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.16-1.29 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.74 (2H, d, $J = 12.8$ Hz), 1.86-1.97 (1H, m), 2.71 (2H, t, $J = 12.4$ Hz), 3.02 (3H, s), 4.07 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 4.05-4.22 (2H, m).

[步驟 2]

4-[(4-溴苯氧基)甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯

於上述步驟 1 獲得的化合物 (1.9 g) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (30 ml) 溶液中，添加碘化鈉 (0.97 g)、碳酸銫 (4.2 g) 及 4-溴酚 (0.75 g)，並將混合物於 70°C 攪拌 2 小時。冷卻後，於反應液中添加水，以乙酸乙酯提取。提取液依序以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶

媒，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化(n-己烷-乙酸乙酯)，獲得粗標題化合物。將粗標題化合物溶解於乙酸乙酯，有機層依序以1N氫氧化鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。藉由減壓下餾除溶媒，獲得標題化合物(0.7g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.20-1.32(2H, m), 1.46(9H, s), 1.80(2H, d, $J = 13.3$ Hz), 1.89-1.98(1H, m), 2.74(2H, t, $J = 11.7$ Hz), 3.76(2H, d, $J = 6.4$ Hz), 4.15(2H, br s), 6.76(2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.36(2H, d, $J = 8.7$ Hz).

[步驟3]

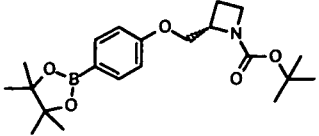
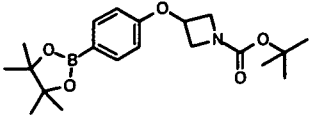
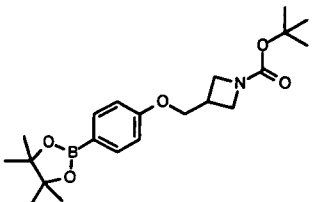
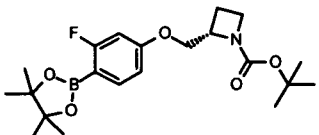
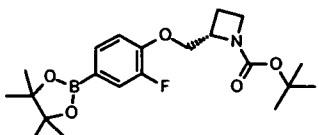
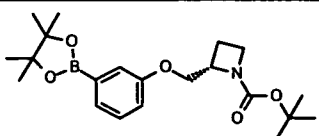
4-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯

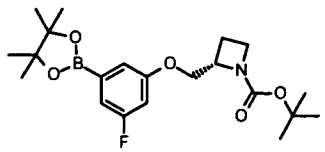
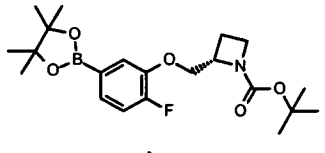
使用上述步驟2獲得的化合物(0.7g)，藉由進行與參考例1之步驟2相同之操作，獲得標題化合物(0.9g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.21-1.30(2H, m), 1.33(12H, s), 1.46(9H, s), 1.78-1.99(3H, m), 2.68-2.80(2H, m), 3.83(2H, d, $J = 6.4$ Hz), 4.08-4.23(2H, m), 6.87(2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.74(2H, d, $J = 7.8$ Hz).

藉由進行與參考例25相同之操作，獲得下述之化合物。

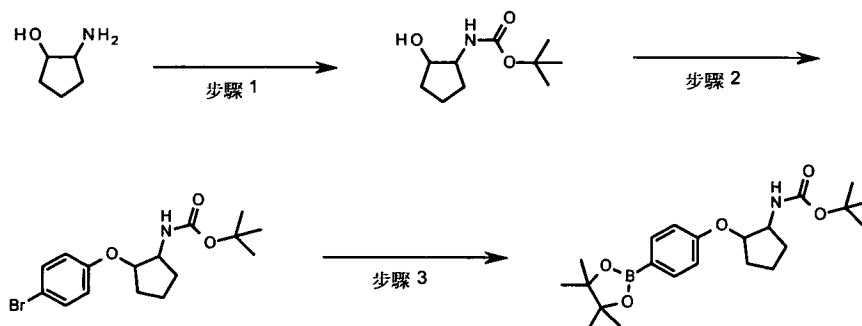
【0111】[表 2]

參考例	結構與名稱	機器資料
26	 <p>(2S)-2-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]甲基]吡啶-1-甲酸三級丁酯</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.31(12H, s), 1.38(9H, s), 2.19-2.35(2H, m), 3.81-3.90(2H, m), 4.08-4.13(1H, m), 4.20-4.28(1H, br m), 4.43-4.51(1H, br m), 6.90(2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.71(2H, d, $J = 8.6$ Hz).
27	 <p>3-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]吡啶-1-甲酸三級丁酯</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.29(12H, s), 1.41(9H, s), 3.94-3.98(2H, m), 4.24-4.29(2H, m), 4.84-4.91(1H, m), 6.69(2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.71(2H, d, $J = 8.6$ Hz).
28	 <p>3-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]甲基]吡啶-1-甲酸三級丁酯</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.30(12H, s), 1.41(9H, s), 2.89-2.98(1H, m), 3.76(2H, dd, $J = 9.0, 4.7$ Hz), 4.02-4.12(4H, m), 6.86(2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.72(2H, d, $J = 8.9$ Hz).
29	 <p>(2S)-2-[[3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]甲基]吡啶-1-甲酸三級丁酯</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.35(12H, s), 1.42(9H, s), 2.20-2.39(2H, m), 3.88(2H, t, $J = 7.9$ Hz), 4.07-4.15(1H, m), 4.27(1H, br s), 4.46-4.53(1H, m), 6.61(1H, dd, $J = 10.9, 2.4$ Hz), 6.72(1H, dd, $J = 8.5, 3.0$ Hz), 7.65(1H, t, $J = 7.6$ Hz).
30	 <p>(2S)-2-[[2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]甲基]吡啶-1-甲酸三級丁酯</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.33(12H, s), 1.41(9H, s), 2.31-2.38(2H, m), 3.86-3.93(2H, m), 4.19(1H, dd, $J = 10.0, 2.7$ Hz), 4.37(1H, s), 4.49-4.53(1H, m), 7.00(1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.47-7.53(2H, m).
31	 <p>(2S)-2-[[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]甲基]吡啶-1-甲酸三級丁酯</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.34(12H, s), 1.42(9H, s), 2.26-2.37(2H, m), 3.85-3.94(2H, m), 4.11-4.15(1H, m), 4.28(1H, br s), 4.49(1H, br s), 7.04(1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.27-7.31(1H, m), 7.37-7.40(2H, m).

32	 <p>(2S)-2-[[3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]甲基]吡啶-1-甲酸三級丁酯</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 1.34(12\text{H}, \text{s}), 1.42(9\text{H}, \text{s}), 2.21-2.37(2\text{H}, \text{m}), 3.85-3.91(2\text{H}, \text{m}), 4.10(1\text{H}, \text{dd}, J = 10.0, 2.7 \text{ Hz}), 4.28(1\text{H}, \text{br s}), 4.47-4.50(1\text{H}, \text{m}), 6.73-6.76(1\text{H}, \text{m}), 7.09(1\text{H}, \text{dd}, J = 8.5, 1.8 \text{ Hz}), 7.15(1\text{H}, \text{d}, J = 1.8 \text{ Hz}).$
33	 <p>(2S)-2-[[2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]甲基]吡啶-1-甲酸三級丁酯</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 1.34(12\text{H}, \text{s}), 1.42(9\text{H}, \text{s}), 2.26-2.40(2\text{H}, \text{m}), 3.85-3.96(2\text{H}, \text{m}), 4.20(1\text{H}, \text{dd}, J = 9.7, 3.0 \text{ Hz}), 4.36-4.40(1\text{H}, \text{br m}), 4.50-4.54(1\text{H}, \text{br m}), 7.06(1\text{H}, \text{dd}, J = 11.5, 7.9 \text{ Hz}), 7.36-7.44(2\text{H}, \text{m}).$

【0112】[參考例 34]

N-[順式-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]環戊基]胺基甲酸三級丁酯



[步驟 1]

N-(反式-2-羥基環戊基)胺基甲酸三級丁酯

於反式-2-胺基環戊醇鹽酸鹽 (5.0 g) 之四氫呋喃-水混合溶液中添加二碳酸二三級丁酯 (7.92 g)、碳酸鉀 (10 g)，並將混合物於室溫攪拌 45 分鐘。於獲得的反應液中添加水，以乙酸乙酯提取。提取液依序以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物經由以 n-己烷-乙酸乙酯洗淨，獲得標題化合物 (7.21 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 1.28-1.40(2\text{H}, \text{m}), 1.45(9\text{H}, \text{s}),$

1.59-1.81(2H, m), 2.00-2.12(2H, m), 3.59-3.66(1H, m), 3.98(1H, q, $J = 6.5$ Hz), 4.04(1H, s), 4.70(1H, br s).

[步驟 2]

N-[順式-2-(4-溴苯氧基)環戊基]胺基甲酸三級丁酯

將 4-溴酚作為原料，使用上述步驟 1 獲得的化合物 (3.37g) 替代 (2S)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-甲酸三級丁酯，藉由進行與參考例 1 之步驟 1 相同的操作，獲得標題化合物 (1.35g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.18-2.11(6H, m), 1.46(9H, s), 4.06(1H, br s), 4.58(1H, t, $J = 4.5$ Hz), 4.97(1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.77(2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.36(2H, d, $J = 8.6$ Hz).

[步驟 3]

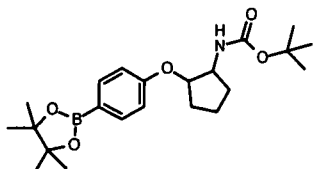
N-[順式-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]環戊基]胺基甲酸三級丁酯

使用上述步驟 2 獲得的化合物 (1.35g)，藉由進行與參考例 1 之步驟 2 相同之操作，獲得標題化合物 (1.18g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.17-2.08(6H, m), 1.26(12H, s), 1.42(9H, s), 4.10(1H, br s), 4.66-4.67(1H, m), 5.03(1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.87(2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.73(2H, d, $J = 8.6$ Hz).

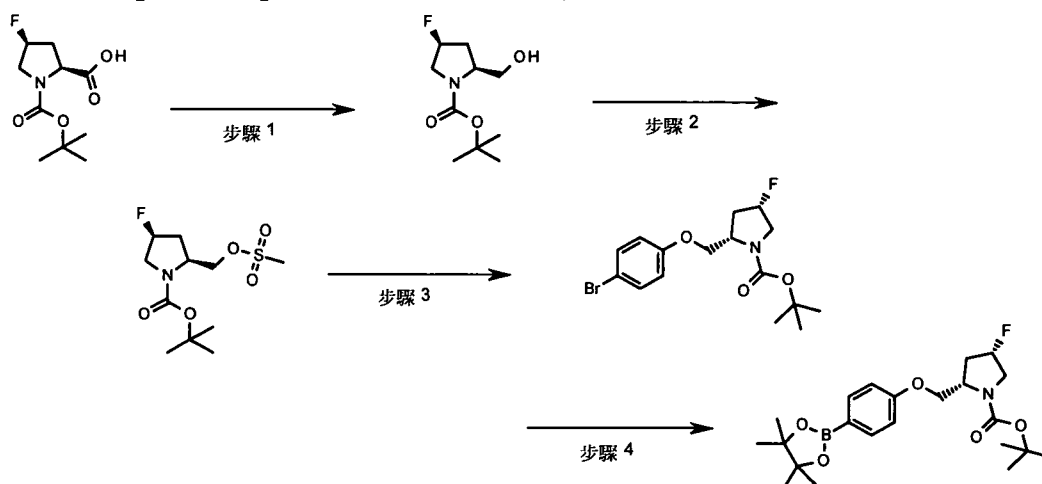
藉由進行與參考例 34 相同之操作，獲得下述之化合物。

【0113】[表 3]

參考例	結構與名稱	機器資料
35	 <p>N-[反式-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]環戊基]胺基甲酸三級丁酯</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.33(12H, s), 1.45(9H, s), 1.48-2.20(6H, m), 4.03(1H, br s), 4.51(1H, br s), 4.61(1H, br s), 6.95(2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.73(2H, d, $J = 8.9$ Hz).

【0114】[參考例 36]

(2S,4S)-4-氟-2-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]甲基]吡咯啉-1-甲酸三級丁酯



[步驟 1]

(2S,4S)-4-氟-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-甲酸三級丁酯

於 (2S,4S)-1-三級丁氧基羰基-4-氟吡咯啉-2-甲酸 (4.7g) 之四氫呋喃 (40ml) 溶液中，冰冷下添加硼烷-四氫呋喃錯合物 (0.95 莫耳-四氫呋喃溶液、31.6ml)，混合物於室溫攪拌 1 小時。於反應液中添加冰水、飽和碳酸氫鈉水溶液，並以乙酸乙酯提取。提取液以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (n-己烷-乙酸乙酯)，獲得標題化

合物 (4.2 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.46(9H, s), 1.91-2.32(2H, m), 3.44-3.87(4H, m), 4.10-4.25(1H, m), 5.03-5.23(1H, m).

[步驟 2]

(2S,4S)-4-氟-2-(甲基磺醯氧基甲基)吡咯啉-1-甲酸三級丁酯

將上述步驟 1 獲得的化合物 (4.2 g) 作為原料，藉由進行與參考例 25 之步驟 1 相同之操作，獲得標題化合物 (5.4 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.45(9H, s), 2.02-2.44(2H, m), 3.01(3H, s), 3.44-3.73(2H, m), 3.98-4.25(2H, m), 4.45-4.51(1H, m), 5.22(1H, d, $J = 53.2$ Hz).

[步驟 3]

(2S,4S)-2-[(4-溴苯氧基)甲基]-4-氟吡咯啉-1-甲酸三級丁酯

將上述步驟 2 獲得的化合物 (5.4 g) 作為原料，藉由進行與參考例 25 之步驟 2 相同之操作，獲得標題化合物 (2.0 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.45(9H, s), 2.05-2.15(1H, m), 2.38-2.49(1H, m), 3.47-3.83(3H, m), 4.12-4.35(2H, m), 5.21(1H, d, $J = 52.4$ Hz), 6.81(2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.33(2H, d, $J = 8.6$ Hz).

[步驟 4]

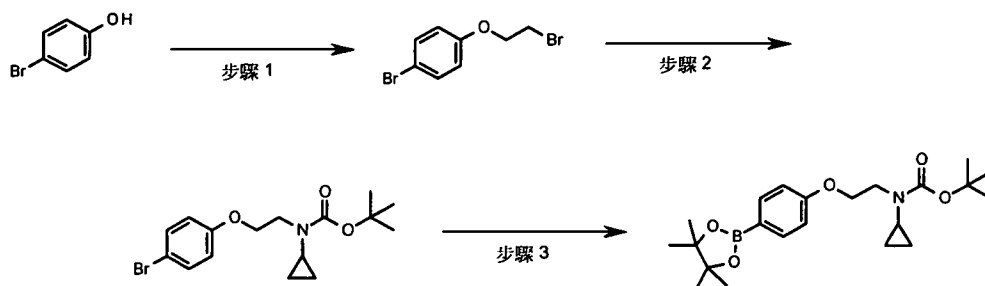
(2S,4S)-4-氟-2-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]甲基]吡咯啉-1-甲酸三級丁酯

使用上述步驟3獲得的化合物(1.9g)，藉由進行與參考例1之步驟2相同之操作，獲得標題化合物(1.8g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.29(12H, s), 1.46(9H, s), 2.00-2.21(2H, m), 2.39-2.53(1H, m), 3.46-3.92(2H, m), 4.14-4.42(2H, m), 5.10-5.30(1H, m), 6.90(2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.71(2H, d, $J = 7.8$ Hz).

【0115】[參考例37]

N-環丙基-N-[2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯



[步驟1]

1-溴-4-(2-溴乙氧基)苯

將4-溴酚作為原料，使用2-溴乙醇(1.9g)替代(2S)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-甲酸三級丁酯，藉由進行與參考例1之步驟1相同之操作，獲得標題化合物(2.7g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.63(2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.26(2H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.80(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.39(2H, d, $J = 9.1$ Hz).

[步驟2]

N-[2-(4-溴苯氧基)乙基]-N-環丙基胺基甲酸三級丁酯

於上述步驟1獲得的化合物(2.7g)之N,N-二甲基甲醯胺(20ml)溶液中添加環丙基胺(2.0ml)，混合物於室溫攪拌2小時半。於反應液中添加水，並以乙酸乙酯提取。提

取液依序以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，將獲得的殘留物溶解於乙醇(30ml)。於此溶液中添加二碳酸二三級丁酯(2.2g)，混合物於室溫攪拌1小時半。減壓下濃縮反應液，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化(n-己烷-乙酸乙酯)，獲得標題化合物(1.0g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.62-0.78(4H, m), 1.46(9H, s), 2.56-2.63(1H, m), 3.59(2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.06(2H, t, $J = 5.4$ Hz), 6.77(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.36(2H, d, $J = 8.5$ Hz).

[步驟3]

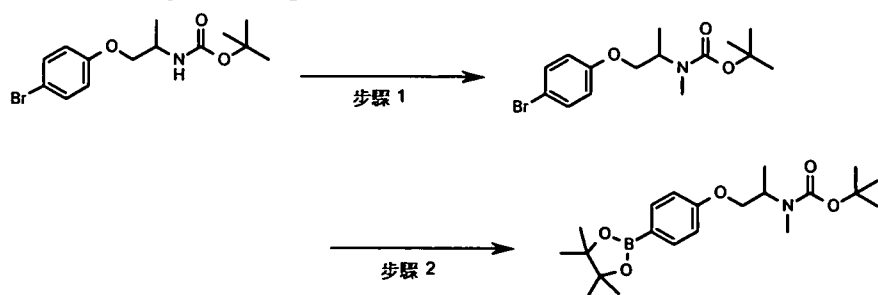
N-環丙基-N-[2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯

使用上述步驟2獲得的化合物(1.0g)，藉由進行與參考例1之步驟2相同之操作，獲得標題化合物(1.2g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.63-0.78(4H, m), 1.33(12H, s), 1.46(9H, s), 2.56-2.65(1H, m), 3.61(2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.12(3H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.88(2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.74(2H, d, $J = 7.3$ Hz).

【0116】[參考例38]

N-甲基-N-[1-甲基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯



[步驟 1]

N-[2-(4-溴苯氧基)-1-甲基-乙基]-N-甲基胺基甲酸三級丁酯

依據與參考例 1 之步驟 1 相同之操作，於參考例 12 之步驟 1 獲得的化合物 (3.80 g) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (40 ml) 溶液中，添加氫化鈉 (55% 油性，0.57 g) 並將混合物於室溫攪拌 20 分鐘後，添加碘甲烷 (2.83 g)，再於室溫攪拌 40 分鐘。於冰冷的反應液中添加水，以乙酸乙酯提取。提取液依序以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (n-己烷-乙酸乙酯)，獲得標題化合物 (3.79 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.23(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.46(9H, s), 2.79(3H, s), 3.87(1H, br s), 3.93(1H, dd, $J = 9.7, 7.3$ Hz), 4.41-4.57(1H, m), 6.77(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.36(2H, d, $J = 9.1$ Hz).

[步驟 2]

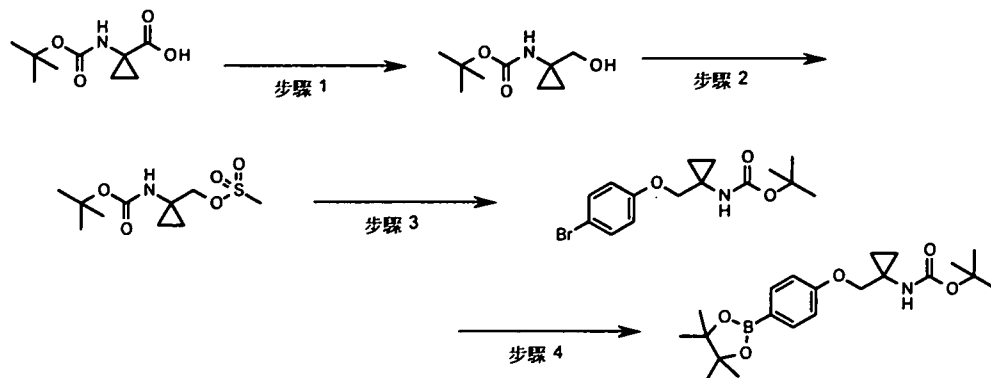
N-甲基-N-[1-甲基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯

使用上述步驟 1 獲得的化合物 (1.29 g)，藉由進行與參考例 1 之步驟 2 相同之操作，獲得標題化合物 (0.78 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.24(3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.33(12H, s), 1.46(9H, s), 2.80(3H, s), 3.93(1H, br s), 3.99(1H, dd, $J = 9.7, 6.7$ Hz), 4.44-4.59(1H, m), 6.87(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.73(2H, d, $J = 8.5$ Hz).

【0117】[參考例 39]

N-[1-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]甲基]環丙基]胺基甲酸三級丁酯



[步驟 1]

N-[1-(羥基甲基)環丙基]胺基甲酸三級丁酯

將 1-(N-三級丁氧基羰基胺基)環丙烷甲酸 (5g) 之四氫呋喃溶液冷卻至 -20°C ，添加氯甲酸異丁酯 (3.24ml)、N-甲基咪啉 (2.74ml) 而將混合物於同溫下攪拌 20 分鐘後，添加氫化硼鈉 (1.12g) 及水 (1ml)，再於室溫攪拌 40 分鐘。於反應液中添加水，以乙酸乙酯提取。提取液依序以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (n-己烷-乙酸乙酯)，獲得標題化合物 (4.24g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.81-0.85(4H, m), 1.44(9H, s), 3.43(1H, br s), 3.59(2H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.07(1H, br s).

[步驟 2]

[1-(三級丁氧基羰基胺基)環丙基]甲基 甲烷磺酸酯

使用上述步驟 1 獲得的化合物 (3.21g)，藉由進行與參考例 25 之步驟 1 相同之操作，獲得標題化合物 (3.93g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.92-0.96(4H, m), 1.44(9H, s), 3.03(3H, s), 4.25(2H, s), 5.06(1H, br s).

[步驟 3]

N-[1-[(4-溴苯氧基)甲基]環丙基]胺基甲酸三級丁酯

使用上述步驟2獲得的化合物(2.05g)，藉由進行與參考例25之步驟2相同之操作，獲得標題化合物(0.43g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.89-0.92(4H, m), 1.43(9H, s), 3.94(2H, s), 5.11(1H, br s), 6.77(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.36(2H, d, $J = 9.1$ Hz).

[步驟 4]

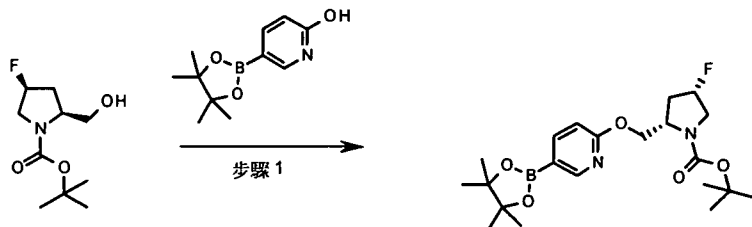
N-[1-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]甲基]環丙基]胺基甲酸三級丁酯

使用上述步驟3獲得的化合物(0.43g)，藉由進行與參考例1之步驟2相同之操作，獲得標題化合物(0.39g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.89-0.92(4H, m), 1.33(12H, s), 1.42(9H, s), 3.99(2H, s), 5.14(1H, br s), 6.88(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.73(2H, d, $J = 8.5$ Hz).

【0118】[參考例 40]

(2S,4S)-4-氟-2-[[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-2-吡啶基]氧基甲基]吡咯啉-1-甲酸三級丁酯



[步驟 1]

(2S,4S)-4-氟-2-[[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-2-吡啶基]氧基甲基]吡咯啉-1-甲酸三級丁酯

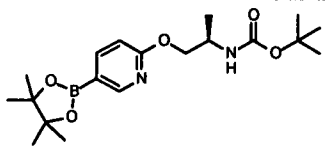
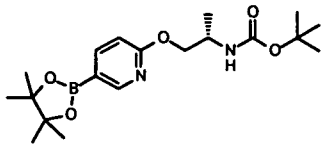
將參考例36之步驟1獲得的化合物(1.25g)作為原料

，使用 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)吡啶-2-醇 (1.26g) 替代 4-溴酚，藉由進行與參考例 1 之步驟 1 相同之操作，獲得標題化合物 (1.0g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.33(12H, s), 1.47(9H, s), 2.06-2.24(1H, m), 2.45(1H, dd, $J = 20.0, 14.5$ Hz), 3.66-3.74(2H, m), 4.18(1H, br s), 4.32(1H, br s), 4.66(1H, br s), 5.23(1H, d, $J = 52.6$ Hz), 6.71(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.92(1H, dd, $J = 8.5, 1.2$ Hz), 8.52(1H, d, $J = 1.2$ Hz).

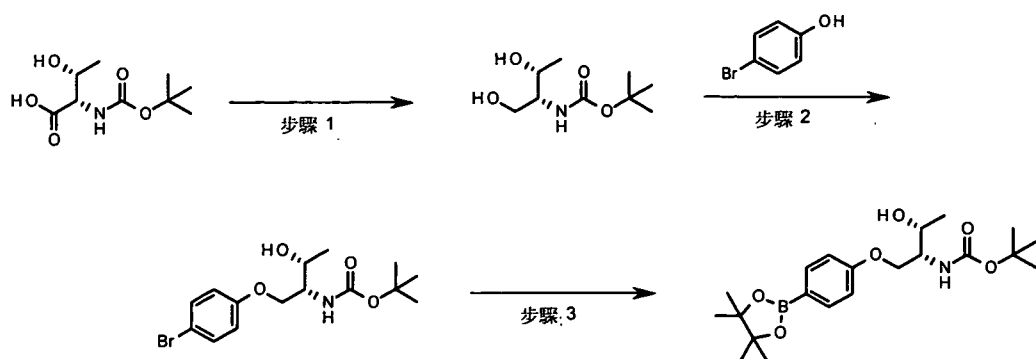
藉由進行與參考例 40 相同之操作，獲得下述之化合物。

【0119】[表 4]

參考例	結構與名稱	機器資料
41	 <p>N-[(1R)-1-甲基-2-[[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-2-吡啶基]氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.25(3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.33(12H, s), 1.44(9H, s), 4.07(1H, br s), 4.25-4.33(2H, m), 4.87(1H, br s), 6.72(1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.93(1H, dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz), 8.51(1H, d, $J = 2.1$ Hz).
42	 <p>N-[(1S)-1-甲基-2-[[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-2-吡啶基]氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.25(3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.33(12H, s), 1.44(9H, s), 4.08(1H, br s), 4.25-4.33(2H, m), 4.93-5.03(1H, m), 6.72(1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.93(1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 8.51(1H, d, $J = 1.8$ Hz).

【0120】[參考例 43]

N-[(1R,2R)-2-羥基-1-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]甲基]丙基]胺基甲酸三級丁酯



[步驟 1]

N-[(1R,2R)-2-羥基-1-(羥基甲基)丙基]胺基甲酸三級丁酯

使用(2S,3R)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-羥基丁酸(3.42g)作為原料，藉由進行與參考例39之步驟1相同之操作，獲得標題化合物(1.58g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.23(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.46(9H, s), 2.35(1H, br s), 2.44(1H, br s), 3.53(1H, br s), 3.82-3.85(2H, br m), 4.15(2H, br s), 5.22(1H, br s).

[步驟 2]

N-[(1R,2R)-1-[(4-溴苯氧基)甲基]-2-羥基丙基]胺基甲酸三級丁酯

將4-溴酚(0.87g)作為原料，使用上述步驟1獲得的化合物(1.58g)替代(2S)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-甲酸三級丁酯，藉由進行與參考例1之步驟1相同之操作，獲得標題化合物(1.09g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.27(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.46(9H, s), 2.30(1H, br s), 3.81(1H, br s), 4.07(2H, d, $J = 4.8$ Hz), 4.18-4.21(1H, m), 5.13(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.80(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.38(2H, d, $J = 9.1$ Hz).

[步驟 3]

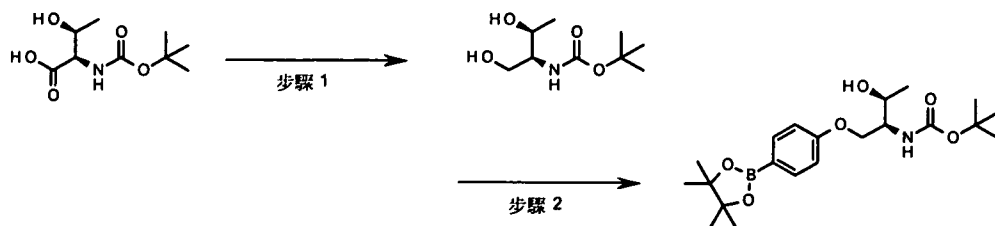
N-[(1R,2R)-2-羥基-1-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]甲基]丙基]胺基甲酸三級丁酯

使用上述步驟2獲得的化合物(1.09g)，藉由進行與參考例1之步驟2相同之操作，獲得標題化合物(1.07g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.26(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.33(12H, s), 1.46(9H, s), 3.83(1H, br s), 4.14(2H, br s), 4.21(1H, br s), 5.18(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.89(2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.75(2H, d, $J = 8.8$ Hz).

【0121】[參考例 44]

N-[(1S,2S)-2-羥基-1-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]甲基]丙基]胺基甲酸三級丁酯



[步驟 1]

N-[(1S,2S)-2-羥基-1-(羥基甲基)丙基]胺基甲酸三級丁酯

將(2R,3S)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-羥基丁酸(4.28g)作為原料，藉由進行與參考例39之步驟1相同之操作，獲得標題化合物(2.24g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.23(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.46(9H, s), 2.41(1H, br s), 2.49(1H, br s), 3.52(1H, br s), 3.83(2H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.15(2H, br s), 5.21(1H, br s).

[步驟 2]

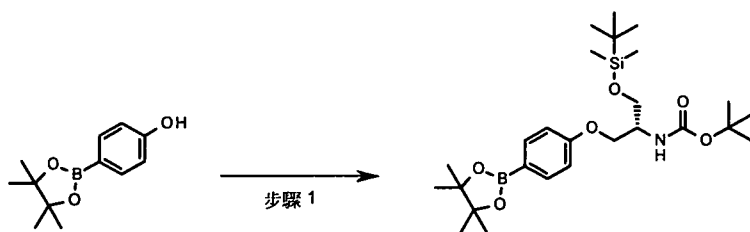
N-[(1S,2S)-2-羥基-1-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]甲基]丙基]胺基甲酸三級丁酯

將 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)酚 (1.54g) 作為原料，使用上述步驟 1 獲得的化合物 (2.24g) 替代 (2S)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-甲酸三級丁酯，藉由進行與參考例 1 之步驟 1 相同之操作，獲得標題化合物 (0.97g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.27(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.33(12H, s), 1.46(9H, s), 2.44(1H, br s), 3.82(1H, br s), 4.13(2H, br s), 4.19-4.23(1H, m), 5.18(1H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.90(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.75(2H, d, $J = 8.5$ Hz).

【0122】[參考例 45]

N-[(1R)-1-[[三級丁基二甲基矽烷基]氧基甲基]-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯



[步驟 1]

N-[(1R)-1-[[三級丁基二甲基矽烷基]氧基甲基]-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯

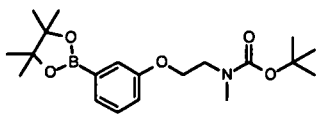
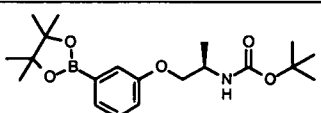
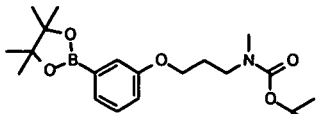
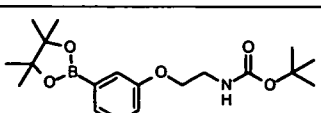
將 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)酚 (2.86g) 作為原料，使用 N-[(1R)-1-[[三級丁基二甲基矽烷

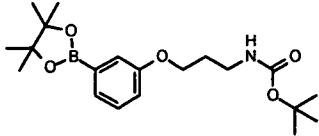
基]氧基甲基]-2-羥基乙基]胺基甲酸三級丁酯(5.0g)替代(2S)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-甲酸三級丁酯，藉由進行與參考例1之步驟1相同之操作，獲得標題化合物(3.34g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.02(6H, s), 0.86(9H, s), 1.33(12H, s), 1.46(9H, s), 3.69(1H, dd, $J = 10.3, 5.4$ Hz), 3.84(1H, dd, $J = 10.3, 3.3$ Hz), 3.98(2H, br s), 4.11(1H, br s), 4.96(1H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.90(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.73(2H, d, $J = 8.5$ Hz).

藉由進行與參考例45相同之操作，獲得下述之化合物。

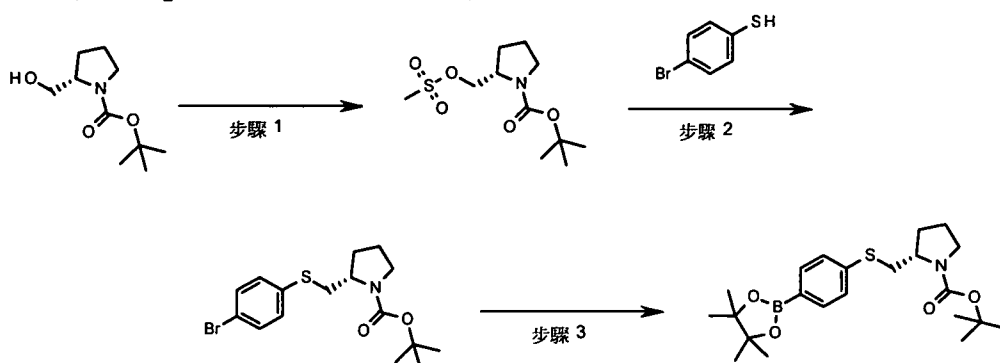
【0123】[表5]

參考例	結構與名稱	機器資料
46	 <p>N-甲基N-[2-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.34(12H, s), 1.46(9H, s), 2.99(3H, s), 3.60(2H, br s), 4.10(3H, br s), 6.98-7.00(1H, m), 7.27-7.32(2H, m), 7.40(1H, d, $J = 7.3$ Hz).
47	 <p>N-[(1R)-1-甲基2-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.29(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.34(12H, s), 1.45(9H, s), 3.95-3.97(2H, m), 4.05(1H, br s), 4.80(1H, br s), 6.99-7.01(1H, m), 7.28(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.32-7.32(1H, m), 7.40(1H, d, $J = 6.7$ Hz).
48	 <p>N-甲基-N-[3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]丙基]胺基甲酸三級丁酯</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.34(12H, s), 1.44(9H, s), 1.97-2.01(2H, m), 2.87(3H, s), 3.40(2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.00(2H, t, $J = 6.3$ Hz), 6.98-7.00(1H, m), 7.29-7.32(2H, m), 7.39(1H, d, $J = 7.3$ Hz).
49	 <p>N-[2-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.33(12H, s), 1.45(9H, s), 3.53(2H, q, $J = 5.0$ Hz), 4.05(2H, t, $J = 5.1$ Hz), 4.99(1H, br s), 6.93-7.01(1H, m), 7.22-7.32(2H, m), 7.39(1H, dd, $J = 14.5, 7.3$ Hz).

50	 <p>N-[3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]丙基]胺基甲酸三級丁酯</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 1.34(12\text{H}, \text{s}), 1.44(9\text{H}, \text{s}), 1.94-2.00(2\text{H}, \text{m}), 3.32(2\text{H}, \text{q}, J = 6.3 \text{ Hz}), 4.06(2\text{H}, \text{t}, J = 5.7 \text{ Hz}), 4.77(1\text{H}, \text{br s}), 6.99-7.01(1\text{H}, \text{m}), 7.27-7.33(2\text{H}, \text{m}), 7.40(1\text{H}, \text{d}, J = 7.3 \text{ Hz}).$
----	---	---

【0124】[參考例 51]

(2S)-2-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]硫烷基甲基]吡咯啉-1-甲酸三級丁酯



[步驟 1]

(2S)-2-(甲基磺醯氧基甲基)吡咯啉-1-甲酸三級丁酯

將 (2S)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-甲酸三級丁酯 (1.0 g) 作為原料，藉由進行與參考例 25 之步驟 1 相同之操作，獲得標題化合物 (1.4 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 1.46(9\text{H}, \text{br s}), 1.79-2.09(4\text{H}, \text{m}), 3.01(3\text{H}, \text{s}), 3.31-3.46(2\text{H}, \text{m}), 3.96-4.36(3\text{H}, \text{m}).$

[步驟 2]

(2S)-2-[[4-溴苯基]硫烷基甲基]吡咯啉-1-甲酸三級丁酯

於上述步驟 1 獲得的化合物 (1.4 g) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (20 ml) 溶液中，添加碳酸鉀 (1.1 g) 及 4-溴苯硫醇 (0.76 g)，並將混合物於室溫攪拌 19 小時。於反應液中添加水，以乙酸乙酯提取。提取液依序以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物

經矽膠管柱層析純化(n-己烷-乙酸乙酯)，獲得標題化合物(0.9g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.45(9H, s), 1.76-2.05(4H, m), 2.61-2.83(1H, m), 3.28-3.51(3H, m), 3.87-4.06(1H, m), 7.31(2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.39(2H, d, $J = 8.5$ Hz).

[步驟 3]

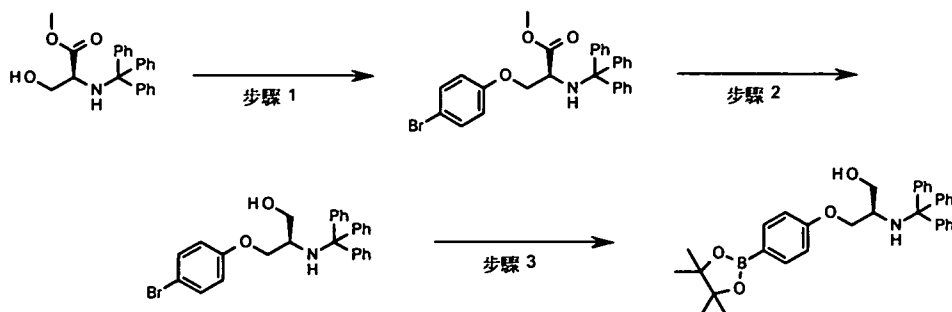
(2S)-2-[[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]硫烷基甲基]吡咯啉-1-甲酸三級丁酯

使用上述步驟1獲得的化合物(0.9g)，藉由進行與參考例1之步驟2相同之操作，獲得標題化合物(0.7g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.33(12H, s), 1.45(9H, br s), 1.75-2.04(4H, m), 2.61-2.87(1H, m), 3.28-3.56(3H, m), 3.90-4.08(1H, m), 7.35(2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.69(2H, d, $J = 7.9$ Hz).

【0125】[參考例 52]

(2R)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]-2-(三苯甲基胺基)丙烷-1-醇



[步驟 1]

(2S)-3-(4-溴苯氧基)-2-(三苯甲基胺基)丙酸甲酯

將4-溴酚(3.46g)作為原料，使用(2S)-3-羥基-2-(三苯

甲基氨基)丙酸甲酯(7.26g)替代(2S)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-甲酸三級丁酯，藉由進行與參考例1之步驟1相同之操作，獲得標題化合物(4.80g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.87(1H, d, $J = 10.3$ Hz), 3.23(3H, s), 3.68-3.74(1H, m), 3.97(1H, dd, $J = 9.7, 6.7$ Hz), 4.20(1H, dd, $J = 9.7, 4.8$ Hz), 6.75(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.16-7.55(17H, m).

[步驟2]

(2R)-3-(4-溴苯氧基)-2-(三苯甲基氨基)丙烷-1-醇

於上述步驟1獲得的化合物(4.80g)之四氫呋喃(50ml)溶液中，冰冷下，添加氫化鋰鋁(189mg)，混合物於0°C攪拌2小時。於反應液中添加水，將二層分離後，水層以乙酸乙酯提取。合併有機層並以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化(n-己烷-乙酸乙酯)，獲得標題化合物(4.14g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.79(1H, t, $J = 5.7$ Hz), 2.42(1H, br s), 3.02-3.12(3H, m), 3.55-3.62(2H, m), 6.55(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.17-7.59(17H, m).

[步驟3]

(2R)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]-2-(三苯甲基氨基)丙烷-1-醇

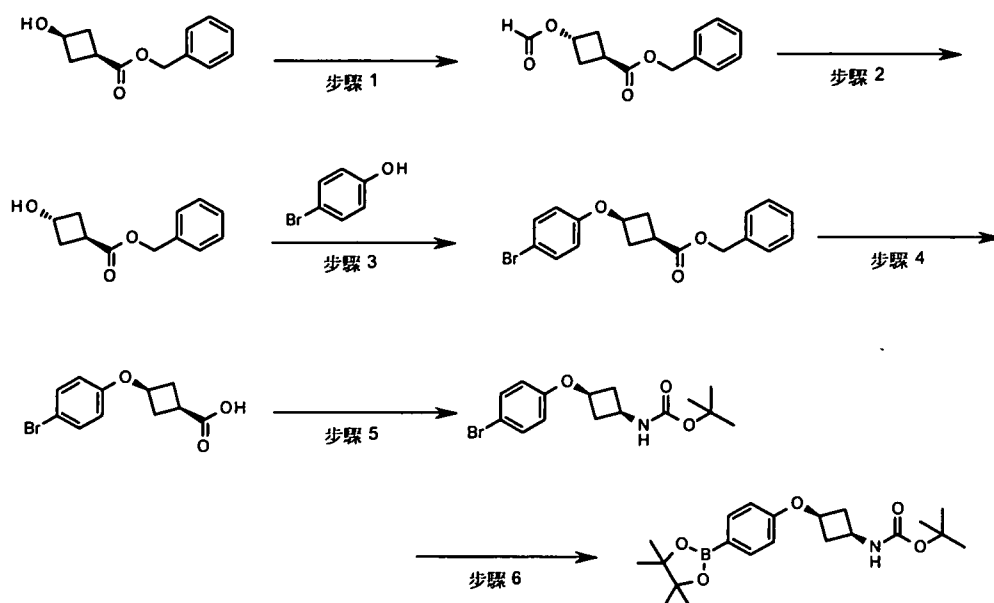
使用上述步驟2獲得的化合物(1.18g)，藉由進行與參考例1之步驟2相同之操作，獲得標題化合物(1.08g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.33(12H, s), 1.83(1H, br s), 2.46(1H,

br s), 3.06(2H, br s), 3.17(1H, dd, $J = 9.4, 6.0$ Hz), 3.58-3.61(1H, m), 3.65(1H, dd, $J = 9.4, 3.3$ Hz), 6.67(2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.18-7.20(3H, m), 7.22-7.30(6H, m), 7.52-7.62(6H, m), 7.67(2H, d, $J = 8.8$ Hz).

【0126】[參考例 53]

N-[3-順式-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]環丁基]胺基甲酸三級丁酯



[步驟 1]

3-順式-甲醯基氧基環丁烷甲酸苄酯

於 3-順式羥基環丁烷甲酸苄酯 (7.40g)、甲酸 (1.62ml) 之四氫呋喃 (80ml) 溶液中，添加三苯基膦 (11.28g) 及偶氮二甲酸二乙酯之甲苯溶液 (40%、19.5ml)，並將混合物於室溫攪拌 2 小時。減壓下濃縮反應液，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (n-己烷-乙酸乙酯)，獲得標題化合物 (8.59g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.38-2.46(2H, m), 2.69-2.75(2H, m),

3.17-3.24(1H, m), 5.15(2H, s), 5.30-5.33(1H, m),
7.32-7.40(5H, m), 7.97(1H, s).

[步驟 2]

3-反式-羥基環丁烷甲酸苄酯

於上述步驟 1 獲得的化合物 (8.59g) 中添加二甲基胺 (2 莫耳-四氫呋喃溶液, 50ml), 並將混合物於室溫攪拌 5 小時。減壓下濃縮反應液, 獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (n-己烷-乙酸乙酯), 獲得標題化合物 (5.36g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.81(1H, d, $J = 5.4$ Hz), 2.19-2.27(2H, m), 2.56-2.63(2H, m), 3.05-3.11(1H, m), 4.55-4.60(1H, m), 5.13(2H, s), 7.30-7.39(5H, m).

[步驟 3]

3-順式-(4-溴苯氧基)環丁烷甲酸苄酯

將 4-溴酚 (4.84g) 作為原料, 使用上述步驟 2 獲得的化合物 (5.36g) 替代 (2S)-2-(羥基甲基)吡咯啉-1-甲酸三級丁酯, 藉由進行與參考例 1 之步驟 1 相同之操作, 獲得標題化合物 (6.03g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.41-2.50(2H, m), 2.69-2.77(2H, m), 2.81-2.88(1H, m), 4.50-4.58(1H, m), 5.14(2H, s), 6.68(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.30-7.39(7H, m).

[步驟 4]

3-順式-(4-溴苯氧基)環丁烷甲酸

於上述步驟 3 獲得的化合物 (6.03g) 之乙醇 (40ml) 溶液中添加 1N 氫氧化鈉水溶液 (40ml), 混合物於室溫攪拌 2 小時半。於反應液中添加 1N 鹽酸 (60ml), 水層以乙酸乙

酯提取。合併有機層而以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得標題化合物(4.30g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.43-2.52(2H, m), 2.73-2.80(2H, m), 2.84-2.89(1H, m), 4.53-4.60(1H, m), 6.68(2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.36(2H, d, $J = 8.8$ Hz).

[步驟 5]

N-[3-順式-(4-溴苯氧基)環丁基]胺基甲酸三級丁酯

於上述步驟4獲得的化合物(4.3g)之甲苯(50ml)溶液中添加三乙基胺(2.40g)、疊氮磷酸二苯酯(diphenylphosphoryl azide)(4.09ml)，混合物於90°C加熱1小時。於混合物中添加三級丁醇(15ml)，再於同溫下攪拌3小時。冷卻後，於反應液中添加乙酸乙酯，並以水、飽和食鹽水的順序加以洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化(n-己烷-乙酸乙酯)，獲得標題化合物(2.11g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.44(9H, s), 1.95-2.05(2H, m), 2.91-2.96(2H, m), 3.91(1H, br s), 4.29-4.36(1H, m), 4.68(1H, br s), 6.67(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.35(2H, d, $J = 9.1$ Hz).

[步驟 6]

N-[3-順式-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯氧基]環丁基]胺基甲酸三級丁酯

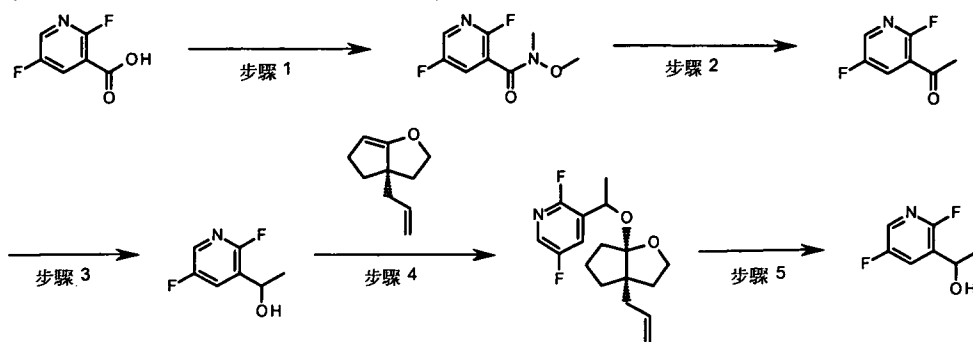
使用上述步驟5獲得的化合物(0.85g)，藉由進行與參考例1之步驟2相同之操作，獲得標題化合物(0.84g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.32(12H, s), 1.44(9H, s),

1.95-2.03(2H, m), 2.95(2H, br s), 3.91(1H, br s), 4.38-4.45(1H, m), 4.67-4.69(1H, br m), 6.78(2H, d, J = 8.9 Hz), 7.72(2H, d, J = 8.9 Hz).

【0127】[參考例 54]

(+)-1-(2,5-二氟-3-吡啶基)乙醇



[步驟 1]

2,5-二氟-N-甲氧基-N-甲基吡啶-3-甲醯胺

2,5-二氟吡啶-3-甲酸 (3.00g)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽 (4.34g)、1-羥基苯并三唑 (127mg)、N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽 (1.93g) 之 N,N-二甲基甲醯胺溶液 (30ml) 中添加二異丙基乙基胺 (7.42ml)，並於室溫攪拌一晚。於反應液中添加乙酸乙酯、水而分液，水層以乙酸乙酯提取。合併有機層並以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮。獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (己烷-乙酸乙酯)，獲得標題化合物 (2.42g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.37(3H, s), 3.59(3H, s), 7.64(1H, td, J = 6.7, 3.0 Hz), 8.11-8.13(1H, m).

ESI-MS(m/z) : 203(M+H)⁺.

[步驟 2]

1-(2,5-二氟-3-吡啶基)乙酮

將上述步驟1獲得的化合物(2.40g)溶解於四氫呋喃(50ml)，冰冷下添加溴化甲基鎂(1莫耳-四氫呋喃溶液，17.8ml)後，於室溫攪拌45分鐘。追加溴化甲基鎂(1莫耳-四氫呋喃溶液、5.9ml)，於室溫攪拌30分鐘後，添加飽和氯化銨水溶液。於反應液中添加乙酸乙酯而分液，有機層以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化(n-己烷-乙酸乙酯)，獲得標題化合物(1.36g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.70(3H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.05(1H, td, $J = 7.3, 3.9$ Hz), 8.22-8.24(1H, m).

[步驟3]

1-(2,5-二氟-3-吡啶基)乙醇

將 (+)-B-二異松莖烯氯硼烷 ((+)-B-diisopinocampheylchloroborane)(1.6莫耳-n-己烷溶液，7.7ml)以四氫呋喃(25ml)稀釋，冰冷下，添加上述步驟2獲得的化合物(878mg)之四氫呋喃溶液(10ml)。於0°C攪拌5小時後，減壓下餾除溶媒，於殘留物中添加二乙基醚(100ml)。於其中添加二乙醇胺(1.29g)，於室溫攪拌2.5小時，濾取析出的固體。將獲得的固體溶解於水，以乙酸乙酯提取。合併提取液與濾液，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮。獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化(n-己烷-乙酸乙酯，接著鹼性矽膠、n-己烷-乙酸乙酯)，獲得標題化合物(647mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.53(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.03(1H, d, J

= 4.2 Hz), 5.09-5.15(1H, m), 7.73(1H, td, $J = 7.9, 3.0$ Hz), 7.91-7.93(1H, m).

[步驟 4]

3-[1-[[[(3aS,6aS)-3a-烯丙基-3,4,5,6-四氫-2H-環戊烷并[b]呋喃-6a-基]氧基]乙基]-2,5-二氟吡啶

將上述步驟 3 獲得的化合物 (644 mg)、(3aS)-3a-烯丙基-2,3,4,5-四氫環戊烷并[b]呋喃 (730 mg) 溶於甲苯 (20 ml)，添加 p-甲苯磺酸吡啶鹽 (712 mg)，並於室溫攪拌 3 日。於反應液中添加乙酸乙酯、飽和碳酸氫鈉水溶液而分液，有機層以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮。獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (n-己烷-乙酸乙酯)，獲得標題化合物 (926 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.40(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.49-1.74(6H, m), 1.89-1.95(1H, m), 2.19-2.25(2H, m), 2.33(1H, dd, $J = 13.9, 7.9$ Hz), 3.33(1H, q, $J = 7.9$ Hz), 3.64(1H, td, $J = 8.5, 4.2$ Hz), 5.02-5.15(3H, m), 5.82-5.92(1H, m), 7.62(1H, td, $J = 7.9, 3.0$ Hz), 7.88-7.89(1H, m).

[步驟 5]

(+)-1-(2,5-二氟-3-吡啶基)乙醇

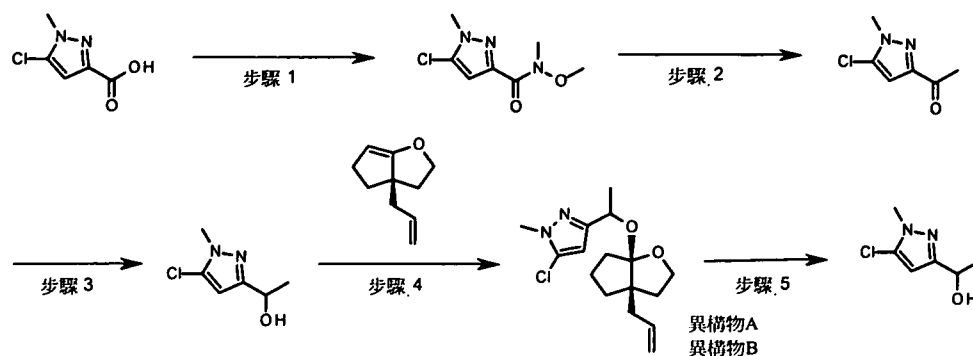
將上述步驟 4 獲得的化合物 (902 mg) 溶解於甲醇 (20 ml)，添加 p-甲苯磺酸·一水合物 (55 mg)，並於 50°C 攪拌 1 小時。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液、乙酸乙酯而分液，水層以乙酸乙酯提取。合併有機層，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (n-己烷-乙酸乙酯)，獲得標題化合物 (375 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.52(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.21(1H, d, $J = 4.2$ Hz), 5.08-5.15(1H, m), 7.73(1H, td, $J = 7.9, 3.0$ Hz), 7.91-7.92(1H, m).

$[\alpha]_{\text{D}} +55.90^\circ$ ($c = 0.916$, 甲醇, 25.0°C)

【0128】[參考例 55]

(+)-1-(5-氯-1-甲基吡唑-3-基)乙醇



[步驟 1]

5-氯-N-甲氧基-N,1-二甲基吡唑-3-甲醯胺

將 5-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸 (982mg) 加至 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽 (2.39g)、1-羥基苯并三唑 (252mg)、N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽 (1.21g) 之二氯甲烷溶液 (50ml)，並滴加三乙基胺 (2.4ml)，於室溫攪拌整夜。反應液以二氯甲烷 (20ml) 稀釋，添加水 (50ml) 並分液，有機層以水 (50ml) 洗淨。有機層以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (n-己烷-乙酸乙酯)，獲得標題化合物 (1.14g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.37(3H, s), 3.71-3.71(3H, m), 3.87-3.88(3H, m), 6.67(1H, s).

ESI-MS(m/z): 203($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[步驟 2]

1-(5-氯-1-甲基吡啶-3-基)乙酮

將上述步驟 1 獲得的化合物 (1.14g) 之四氫呋喃溶液 (15ml) 冰冷，以 5 分鐘滴加溴化甲基鎂 (0.99 莫耳-四氫呋喃溶液、12.5ml)。反應溶液於冰冷下攪拌 2 小時，於室溫攪拌 30 分鐘。反應液以乙酸乙酯 (30ml) 稀釋，冰冷而於反應液中滴加 1N 鹽酸 (6.7ml) 後，再加入飽和碳酸氫鈉水溶液 (12ml)、氫氧化鈉水溶液 (4ml)，並於室溫攪拌 30 分鐘。不溶物經矽藻土 (Celite) 過濾而去除後，分液，水層以乙酸乙酯 (20ml) 提取。有機層以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (n-己烷-乙酸乙酯)，獲得標題化合物 (752mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.50(3H, s), 3.88(3H, s), 6.68(1H, s).

[步驟 3]

1-(5-氯-1-甲基吡啶-3-基)乙醇

將上述步驟 2 獲得的化合物 (741mg) 之甲醇溶液 (12ml) 冰冷，並添加氫化硼鈉 (230mg)。冰冷下攪拌 4 小時，於反應液中滴加飽和氯化銨溶液 (0.8ml) 並攪拌 5 分鐘後，再於室溫攪拌 10 分鐘。減壓餾除溶媒，以乙酸乙酯 (50ml) 稀釋並添加飽和碳酸氫鈉水溶液 (15ml) 分液，水層以乙酸乙酯 (20ml) 提取。有機層以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，減壓餾除溶媒。獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (n-己烷：乙酸乙酯)，獲得標題化合物 (685mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.46(3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.43(1H, d, $J = 4.3$ Hz), 3.76(3H, s), 4.81-4.83(1H, m), 6.13(1H, s).

[步驟 4]

3-[1-[[[(3aR,6aR)-3a-烯丙基-3,4,5,6-四氫-2H-環戊烷并[b]呋喃-6a-基]氧基]乙基]-5-氯-1-甲基吡啶

於上述步驟 3 獲得的化合物 (1.355g) 之甲苯溶液 (36ml) 中添加 (3aR)-3a-烯丙基-2,3,4,5-四氫環戊烷并[b]呋喃 (1.52g) 之甲苯溶液 (6ml)。於本溶液中添加 p-甲苯磺酸吡啶鹽 (1.48g)，並攪拌 3 小時。反應液以乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液加以劃分。其有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。濾別不溶物後，減壓餾除濾液之溶媒。獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (n-己烷-乙酸乙酯)，獲得低極性異構物 A (1.108g) 及高極性異構物 B (1.017g)。

低極性異構物 A ($R_f=0.60$ ，n-己烷：乙酸乙酯=3：1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.38-1.59 (5H, m), 1.42 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.67-1.74 (1H, m), 1.94-2.03 (2H, m), 2.09 (1H, dd, $J = 13.9, 7.3$ Hz), 2.32 (1H, dd, $J = 13.9, 7.3$ Hz), 3.78 (3H, s), 3.81-3.90 (2H, m), 4.89 (1H, q, $J = 6.7$ Hz), 5.00-5.10 (2H, m), 5.81-5.91 (1H, m), 6.15 (1H, s).

高極性異構物 B ($R_f=0.51$ ，n-己烷：乙酸乙酯=3：1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.42 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.48-1.71 (6H, m), 1.88-1.94 (1H, m), 2.13 (1H, dd, $J = 13.9, 7.3$ Hz), 2.17-2.22 (1H, m), 2.28 (1H, dd, $J = 13.9, 7.3$ Hz), 3.58 (1H, q, $J = 7.9$ Hz), 3.72 (1H, td, $J = 7.9, 4.2$ Hz), 3.78 (3H, s), 4.87 (1H, q, $J = 6.7$ Hz), 5.01-5.10 (2H, m), 5.80-5.91 (1H, m), 6.16 (1H, s).

[步驟 5]

(+) - 1 - (5 - 氟 - 1 - 甲基吡啶 - 3 - 基) 乙醇

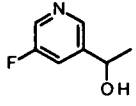
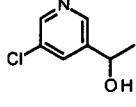
將上述步驟 4 獲得的低極性異構物 A (1.48 g) 溶解於甲醇 (45 ml)，於室溫添加 p-甲苯磺酸 · 一水合物 (91 mg)。於室溫攪拌 3 小時後，減壓下餾除溶媒，於殘留物中添加乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液而分液。有機層以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下餾除溶媒。獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (n-己烷 - 乙酸乙酯)，獲得標題化合物 (647 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.49 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.37 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.79 (3H, s), 4.84-4.89 (1H, m), 6.16 (1H, s).

$[\alpha]_{\text{D}} +16.7^\circ$ ($c = 1.08$, 氯仿, 25.0°C)

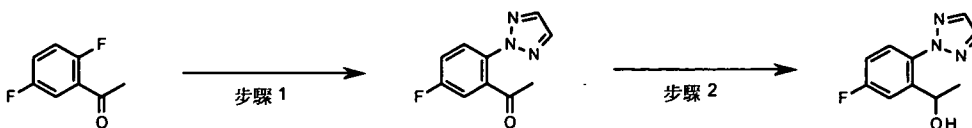
藉由進行與參考例 55 相同之操作，獲得下述之化合物。

【0129】 [表 6]

參考例	結構與名稱	機器資料
56	 (+)-1-(5-氟-3-吡啶基)乙醇	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.46 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.75 (1H, br s), 4.94-4.97 (1H, m), 7.44-7.48 (1H, m), 8.30-8.32 (2H, m). $[\alpha]_{\text{D}} +43.44^\circ$ ($c = 0.32$, 氯仿, 29.2°C)
57	 (+)-1-(5-氯-3-吡啶基)乙醇	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.52 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.82-2.85 (1H, br m), 4.94-4.97 (1H, m), 7.75-7.75 (1H, m), 8.42-8.43 (2H, m). $[\alpha]_{\text{D}} +44.44^\circ$ ($c = 0.18$, 氯仿, 22.6°C)

【0130】 [參考例 58]

1 - [5 - 氟 - 2 - (三唑 - 2 - 基) 苯基] 乙醇



[步驟 1]

1-[5-氟-2-(三唑-2-基)苯基]乙酮

將 1-(2,5-二氟苯基)乙酮 (3.00 g)、1H-三唑 (1.99 g) 溶於 N-甲基吡咯啉酮 (5 ml)，並添加碳酸鉀 (2.66 g)，於 140°C 攪拌 4.5 小時。放冷後，於反應液中添加水、乙酸乙酯而分液，以乙酸乙酯由水層提取。合併有機層，以飽和食鹽水洗淨 3 次，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮。獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (n-己烷-乙酸乙酯)，獲得標題化合物 (1.05 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.16 (3H, s), 7.22-7.31 (2H, m), 7.83-7.87 (3H, m).

[步驟 2]

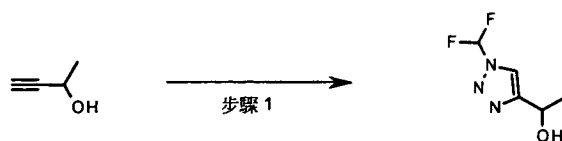
1-[5-氟-2-(三唑-2-基)苯基]乙醇

將上述步驟 1 獲得的化合物 (310 mg) 溶於甲醇 (10 ml)，添加氫化硼鈉 (86 mg)，並於室溫攪拌 15 分鐘。於反應液中添加丙酮而驟冷，添加水、乙酸乙酯並分液。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮。獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (n-己烷-乙酸乙酯)，獲得標題化合物 (296 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.46 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.94 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 4.83-4.89 (1H, m), 7.09-7.14 (1H, m), 7.39 (1H, dd, $J = 9.7, 3.0$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 9.1, 5.4$ Hz), 7.88 (2H, s).

【0131】[參考例 59]

1-[1-(二氟甲基)三唑-4-基]乙醇



[步驟 1]

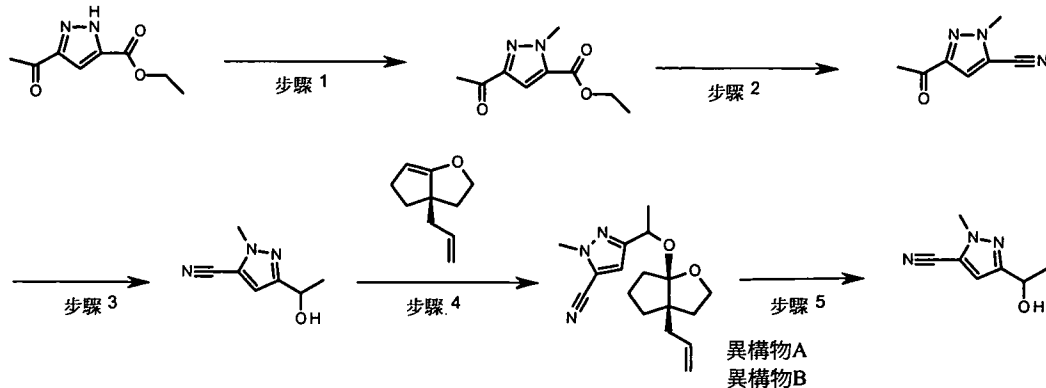
1-[1-(二氟甲基)三唑-4-基]乙醇

於氟二氟乙酸鈉 (3.54g)、丁-3-炔-2-醇 (2.00ml)、疊氮化鈉 (1.66g)、碳酸鈉 (11.3g)、銅 (1.18g) 中，添加三級丁醇 (17.4ml)、水 (17.4ml) 及 1 莫耳硫酸銅 (II) 水溶液 (4.64ml)，並將混合物使用微波反應裝置 (300W、125°C) 使反應 30 分鐘。反應液以乙酸乙酯稀釋，一邊洗淨一邊進行過濾，去除水層。有機層以無水硫酸鈉乾燥後，進行過濾，減壓下餾除溶媒。獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (n-己烷-乙酸甲基)，獲得標題化合物 (196mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.64(3H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.35-2.39(1H, m), 5.11-5.19(1H, m), 7.54(1H, t, $J = 59.2$ Hz), 7.90(1H, s).

【0132】[參考例 60]

(+) -5-(1-羥基乙基)-2-甲基吡唑-3-甲腈 (carbonitrile)



[步驟 1]

5-乙醯基-2-甲基吡唑-3-甲腈

將 3-乙醯基-1H-吡啶-5-甲酸乙酯 (Chem. Commun., 2004, 394-395) (4.82g) 溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (80ml), 冰冷下, 添加碳酸鉀 (4.39g) 及碘甲烷 (1.98ml), 混合物於室溫攪拌 3 小時 50 分鐘。反應液以乙酸乙酯稀釋, 有機層依序以飽和食鹽水、水、飽和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒, 獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (n-己烷/乙酸乙酯), 獲得標題化合物 (3.38g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.38(3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.58(3H, s), 4.24(3H, s), 4.36(2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.32(1H, s).

[步驟 2]

5-乙醯基-2-甲基吡啶-3-甲腈

將上述步驟 1 獲得的化合物 (3.38g) 溶解於四氫呋喃 (170ml), 冰冷下添加氫氧化鋰·一水合物 (1.45g) 之水溶液 (35ml), 並將混合物於室溫攪拌 2 小時 45 分鐘。冰冷下, 於反應液中添加 1N 鹽酸並作成酸性後, 以二氯甲烷提取。提取液以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒, 將獲得的殘留物溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (60ml)。於此溶液中添加 1-羥基苯并三唑 (3.49g)。接著於冰冷下, 添加 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基) 碳化二亞胺鹽酸鹽 (4.95g) 及氨水溶液 (28%、2.79ml), 混合物於室溫攪拌整夜。於反應液中添加乙酸乙酯及飽和食鹽水並將二層分離後, 水層以乙酸乙酯提取。合併有機層並以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒, 將獲得的殘留物溶解於四氫呋喃 (70ml)。於此溶液中, 氮氣環境下, 於 -5°C 添加三乙基

胺 (6.24ml) 及無水三氟乙酸之四氫呋喃溶液 (22ml)，混合物於冰冷下攪拌 3 小時 40 分鐘。於反應液中添加水，以乙酸乙酯提取。提取液以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (n-己烷-乙酸乙酯)，獲得標題化合物 (2.36g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.59(3H, s), 4.13(3H, s), 7.26(1H, s).

[步驟 3]

5-(1-羥基乙基)-2-甲基吡啶-3-甲腈

將上述步驟 2 獲得的化合物 (2.36g) 溶解於甲醇 (170ml)，於此溶液中添加氫化硼鈉 (658mg)，攪拌混合物 50 分鐘。減壓下濃縮反應液，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (n-己烷-乙酸乙酯)，獲得標題化合物 (1.75g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.53(3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.15(1H, d, $J = 4.3$ Hz), 4.03(3H, s), 4.92-4.99(1H, m), 6.74(1H, s).

[步驟 4]

5-[1-[[[(3aR,6aR)-3a-烯丙基-3,4,5,6-四氫-2H-環戊烷并[b]呋喃-6a-基]氧基]乙基]-2-甲基吡啶-3-甲腈

將上述步驟 3 獲得的化合物 (1.75g) 溶解於二氯甲烷 (60ml)，冰冷下添加 p-甲苯磺酸吡啶鹽 (232mg)，再添加 (3aR)-3a-烯丙基-2,3,4,5-四氫環戊烷并[b]呋喃 (2.09g) 之二氯甲烷溶液 (35ml)，混合物於室溫攪拌 2 小時 20 分鐘。於反應液添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並以二氯甲烷提取。提取液以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (n-己烷-乙酸乙酯)，獲得低

極性異構物 A(1.56g)及高極性異構物 B(1.62g)。

低極性異構物 A($R_f=0.70$ ，n-己烷：乙酸乙酯=7：3)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.26-1.37(1H, m), 1.44(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.47-1.62(4H, m), 1.68-1.76(1H, m), 1.93-2.11(3H, m), 2.28-2.35(1H, m), 3.80-3.91(2H, m), 4.00(3H, s), 4.97-5.10(3H, m), 5.79-5.90(1H, m), 7.26(1H, s).

高極性異構物 B($R_f=0.63$ ，n-己烷：乙酸乙酯=7：3)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.43(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.47-1.73(6H, m), 1.88-1.94(1H, m), 2.10-2.31(3H, m), 3.46-3.55(1H, m), 3.67-3.74(1H, m), 4.00(3H, s), 4.96(1H, q, $J = 6.7$ Hz), 5.02-5.11(2H, m), 5.80-5.90(1H, m), 6.73(1H, s).

[步驟 5]

(+)-5-(1-羥基乙基)-2-甲基吡啶-3-甲腈

將上述步驟 4 獲得的低極性異構物 A(1.56g)溶解於甲醇(52ml)，於室溫添加 p-甲苯磺酸·一水合物(1.48g)。於 50°C 攪拌 2 小時後，減壓下餾除溶媒，於殘留物中添加二氯甲烷及飽和碳酸氫鈉水溶液而分液。有機層以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下餾除溶媒。獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化(n-己烷-乙酸乙酯)，獲得標題化合物(709mg)。

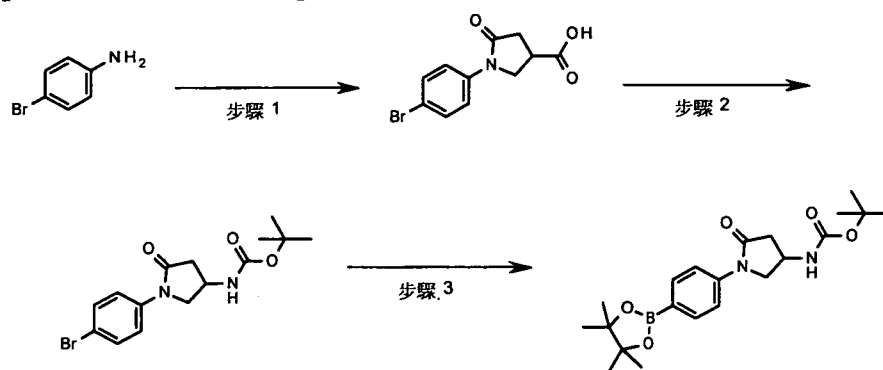
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.53(3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.15(1H, d, $J = 4.3$ Hz), 4.03(3H, s), 4.92-4.99(1H, m), 6.74(1H, s).

$[\alpha]_D +19.0^\circ$ ($c = 1.05$ ，氯仿，25.0°C)

【0133】[參考例 61]

N-[5-側氧基-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-

基)苯基]吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯



[步驟 1]

1-(4-溴苯基)-5-側氧基吡咯啉-3-甲酸

將 4-溴苯胺 (8.6 g)、衣康酸 (6.5 g) 之混合物於 130°C 攪拌 50 分鐘。冷卻後，於產生的固體中添加 n-己烷-乙酸乙酯混合溶液，藉由濾取，獲得標題化合物 (13.5 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.89-3.03 (2H, m), 3.38-3.47 (1H, m), 4.02-4.16 (2H, m), 7.49 (4H, s).

[步驟 2]

N-[1-(4-溴苯基)-5-側氧基吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯

於上述步驟 1 獲得的化合物 (2.8 g) 之三級丁醇 (40 ml) 溶液中，添加三乙基胺 (2.1 ml) 及疊氮磷酸二苯酯 (2.6 ml)，混合物於室溫攪拌 1 小時後，於 80°C 攪拌 3 小時。冷卻後，減壓下濃縮反應液，添加飽和碳酸氫鈉水溶液後，以乙酸乙酯提取。提取液以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (氯仿)，獲得標題化合物 (2.0 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.45 (9H, s), 2.48 (1H, dd, $J = 17.2, 4.6$ Hz), 2.97 (1H, dd, $J = 17.2, 8.0$ Hz), 3.70 (1H, d, $J = 10.9$

Hz), 4.14(1H, t, J = 8.0 Hz), 4.41(1H, br s), 4.85(1H, br s), 7.46-7.52(4H, m).

[步驟 3]

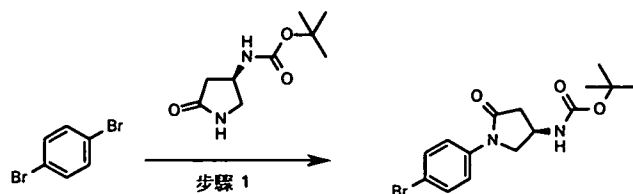
N-[5-側氧基-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯

於上述步驟 2 獲得的化合物 (0.9g) 之 1,4-二噁烷 (20ml) 溶液中，添加雙(戊醯)二硼烷 (0.77g)、乙酸鉀 (0.75g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氫鈹(II)-二氫甲烷加成體 (0.21g)，混合物於氮氣環境下 80°C 攪拌 6 小時。冷卻後，於反應液中添加乙酸乙酯，濾除不溶物。減壓下濃縮濾液後，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (n-己烷-乙酸乙酯)，獲得標題化合物 (1.0g)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.34(12H, s), 1.45(9H, s), 2.49(1H, dd, J = 17.8, 4.6 Hz), 2.98(1H, dd, J = 17.2, 8.0 Hz), 3.74(1H, d, J = 6.9 Hz), 4.15-4.21(1H, m), 4.37-4.47(1H, m), 4.85(1H, br s), 7.61(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.81(2H, d, J = 8.6 Hz).

【0134】[參考例 62]

N-[(3R)-5-側氧基-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯



[步驟 1]

N-[(3R)-1-(4-溴苯基)-5-側氧基吡咯啉-3-基]胺基甲酸三

級丁酯

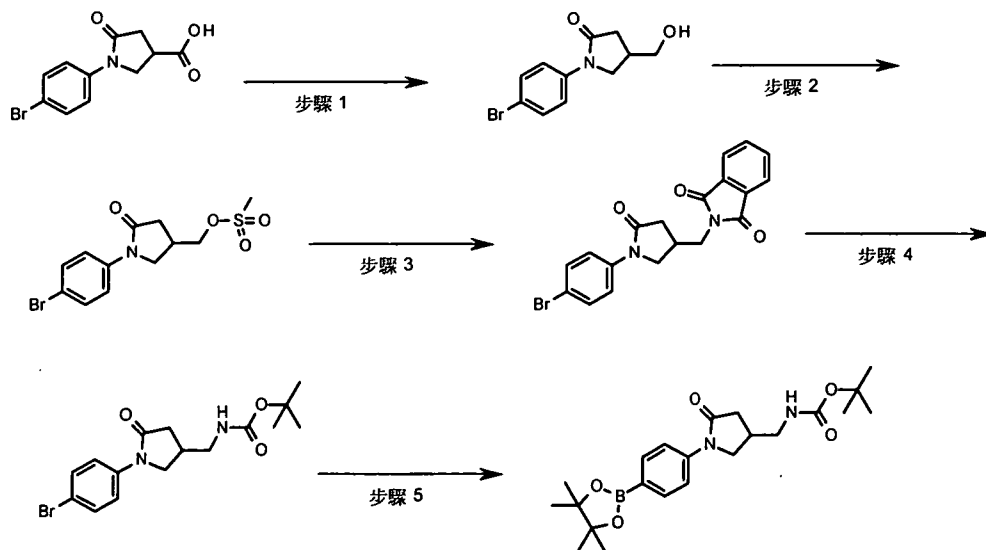
於 1,4-二溴苯 (176mg)、N-[(3R)-5-側氧基吡咯啉-3-基]胺基甲酸 t-丁酯 (100mg)、三(二亞苺基丙酮)二鈮(0)(23mg)、4,5-雙(二苺基磷)-9,9-二甲基吡啶 (29mg)、碳酸鈉 (244mg) 中添加 1,4-二噶烷 (8ml)，氫氣環境下，於 90℃ 攪拌 1 小時後，再加熱回流 1 小時。於反應液中添加 二氯甲烷、水而分液，有機層以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮，獲得的殘渣經矽膠管柱層析純化 (n-己烷-乙酸乙酯)，獲得標題化合物 (24mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.45(9H, s), 2.49(1H, dd, $J = 17.2, 4.6$ Hz), 2.96(1H, dd, $J = 17.2, 8.0$ Hz), 3.69(1H, dd, $J = 10.0, 3.2$ Hz), 4.12(1H, dd, $J = 10.0, 7.2$ Hz), 4.41(1H, br s), 4.96(1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.46-7.50(4H, m).

ESI-MS(m/z): 355, 357($M+H$) $^+$.

【0135】[參考例 63]

N-[[5-側氧基-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苺基]吡咯啉-3-基]苺基]胺基甲酸三級丁酯



[步驟 1]

1-(4-溴苯基)-4-(羥基甲基)吡咯啉-2-酮

於參考例 61 之步驟 1 獲得的化合物 (2.8 g) 之四氫呋喃 (30 ml) 溶液中，冰冷下添加硼烷-四氫呋喃錯合物 (0.98 莫耳-四氫呋喃溶液，20.4 ml)，並將混合物於同溫攪拌 1 小時。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯提取。提取液以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (n-己烷-乙酸乙酯)，獲得標題化合物 (1.3 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.67(1H, br s), 2.39-2.49(1H, m), 2.65-2.77(2H, m), 3.67-3.81(3H, m), 3.93(1H, dd, $J = 9.6, 7.8$ Hz), 7.47(2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.54(2H, d, $J = 8.7$ Hz).

[步驟 2]

[1-(4-溴苯基)-5-側氧基-吡咯啉-3-基]甲基 甲烷磺酸酯

於上述步驟 1 獲得的化合物 (1.3 g) 之二氯甲烷 (30 ml) 溶液中，冰冷下添加三乙基胺 (1.3 ml) 及甲烷磺醯氯 (0.56 ml)，混合物於室溫攪拌 4 小時。於反應液中添加水，將二層分離後，水層以氯仿提取。合併有機層，以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。藉由減壓下餾除溶媒，獲得標題化合物 (1.6 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.46(1H, dd, $J = 17.8, 6.9$ Hz), 2.82(1H, dd, $J = 17.2, 9.2$ Hz), 2.91-3.00(1H, m), 3.06(3H, s), 3.73(1H, dd, $J = 10.3, 5.7$ Hz), 4.00(1H, dd, $J = 9.7, 8.0$ Hz), 4.26(1H, dd, $J = 10.0, 7.7$ Hz), 4.34(1H, dd, $J = 10.3, 5.7$ Hz), 7.46-7.53(4H, m).

[步驟 3]

2-[[1-(4-溴苯基)-5-側氧基-吡咯啉-3-基]甲基]異吲哚啉-1,3-二酮

於上述步驟2獲得的化合物(0.5g)之N,N-二甲基甲醯胺(20ml)溶液中添加碘化鈉(0.26g)及酞醯亞胺鉀(0.32g)，將混合物於70°C攪拌4小時。冷卻後，於反應液中添加水，並以乙酸乙酯提取。提取液依序以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物經由以乙酸乙酯-二乙基醚混合溶媒洗淨，獲得標題化合物(0.38g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.50(1H, dd, $J = 17.0, 7.3$ Hz), 2.77(1H, dd, $J = 17.0, 8.7$ Hz), 2.88-3.01(1H, m), 3.73(1H, dd, $J = 10.1, 6.0$ Hz), 3.82-3.91(3H, m), 7.43-7.51(4H, m), 7.74-7.79(2H, m), 7.85-7.91(2H, m).

[步驟 4]

N-[[1-(4-溴苯基)-5-側氧基吡咯啉-3-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯

於上述步驟3獲得的化合物(0.38g)之乙醇(20ml)溶液中，添加胼水合物(0.11ml)，混合物於室溫攪拌24小時。減壓下濃縮反應液後，添加氯仿，並濾除不溶物。減壓下濃縮濾液，於獲得的殘留物中添加乙醇(10ml)及二碳酸二三級丁酯(0.33g)，混合物於室溫攪拌1小時。減壓下濃縮反應液後，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化(*n*-己烷-乙酸乙酯)，獲得標題化合物(0.31g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.44(9H, s), 2.34-2.40(1H, m),

2.65-2.76(2H, m), 3.27(2H, br s), 3.60(1H, dd, $J = 10.3$,
5.7 Hz), 3.90(1H, dd, $J = 9.7$, 6.9 Hz), 4.75(1H, s),
7.47(2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.51(2H, d, $J = 9.2$ Hz).

[步驟 5]

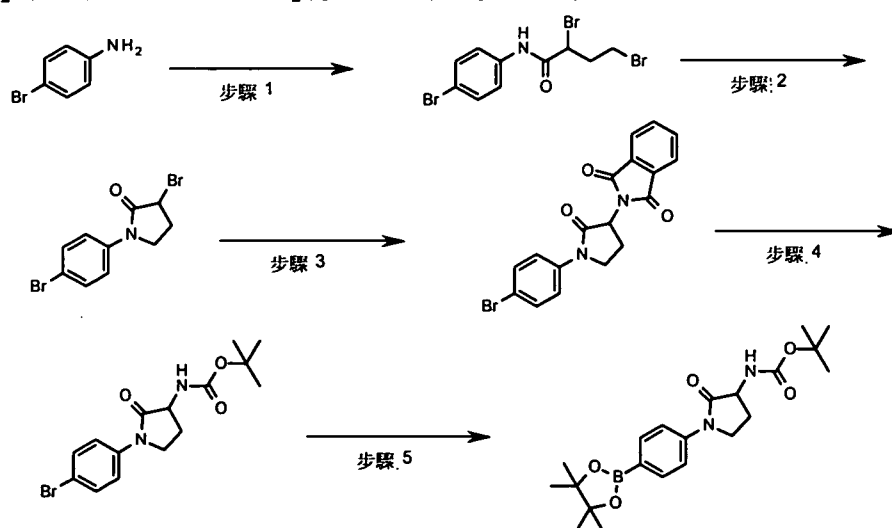
N-[[5-側氧基-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]吡咯啉-3-基]甲基]胺基甲酸三級丁酯

使用上述步驟 4 獲得的化合物 (0.31g), 藉由進行與參考例 61 之步驟 3 相同之操作, 獲得標題化合物 (0.33g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.24(12H, s), 1.44(9H, s), 2.39(1H, dd, $J = 16.0$, 5.7 Hz), 2.67-2.78(2H, m), 3.27(2H, br s), 3.63(1H, dd, $J = 9.7$, 5.7 Hz), 3.94(1H, dd, $J = 9.7$, 8.0 Hz), 4.75(1H, s), 7.62(2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.80(2H, d, $J = 8.0$ Hz).

【0136】[參考例 64]

N-[2-側氧基-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯



[步驟 1]

2,4-二溴-N-(4-溴苯基)丁醯胺

於 4-溴苯胺 (1.73g) 之二氯甲烷 (40ml) 溶液中，冰冷下添加三乙基胺 (2.8ml) 及 2,4-二溴丁醯氨 (3.2g) 之二氯甲烷 (10ml) 溶液，並將混合物於室溫攪拌 5 小時。於反應液中添加 1N 鹽酸後，將二層分離。水層以氯仿提取，合併有機層，依序以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。藉由減壓下餾除溶媒，獲得粗標題化合物，不純化而用於下一反應。

[步驟 2]

3-溴-1-(4-溴苯基)吡咯啉-2-酮

於上述步驟 1 獲得的化合物之 N,N-二甲基甲醯胺 (30ml) 溶液中，冰冷下添加氫化鈉 (55% 油性, 0.65g)，混合物於同溫攪拌 1 小時。於反應液中添加飽和氯化鈉水溶液，以乙酸乙酯提取。提取液依序以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (n-己烷-乙酸乙酯) 後，經由以 n-己烷洗淨，獲得標題化合物 (1.2g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.43-2.50(1H, m), 2.69-2.77(1H, m), 3.78-3.83(1H, m), 4.00-4.06(1H, m), 4.58(1H, dd, $J = 6.9, 2.9$ Hz), 7.51(2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.56(2H, d, $J = 9.2$ Hz).

[步驟 3]

2-[1-(4-溴苯基)-2-側氧基-吡咯啉-3-基]異吲哚啉-1,3-二酮

於上述步驟 2 獲得的化合物 (0.7g) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (20ml) 溶液中，添加酞醯亞胺鉀 (0.51g)，混合物於 70°C 攪拌 1 小時。冷卻後，於反應液中添加水，以乙酸乙酯提

取。提取液依序以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物以二乙基醚洗淨，獲得標題化合物(0.35g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.53-2.67(2H, m), 3.87-4.02(2H, m), 5.14(1H, t, $J = 9.9$ Hz), 7.51(2H, d, $J = 9.5$ Hz), 7.59(2H, d, $J = 9.5$ Hz), 7.73-7.78(2H, m), 7.85-7.90(2H, m).

[步驟4]

N-[1-(4-溴苯基)-2-側氧基吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯

使用上述步驟3獲得的化合物(0.35g)，藉由進行與參考例63之步驟4相同之操作，獲得標題化合物(0.39g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.47(9H, s), 1.96-2.07(2H, m), 2.79(1H, br s), 3.74-3.80(1H, m), 4.34(1H, br s), 5.20(1H, s), 7.49(2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.55(2H, d, $J = 9.7$ Hz).

[步驟5]

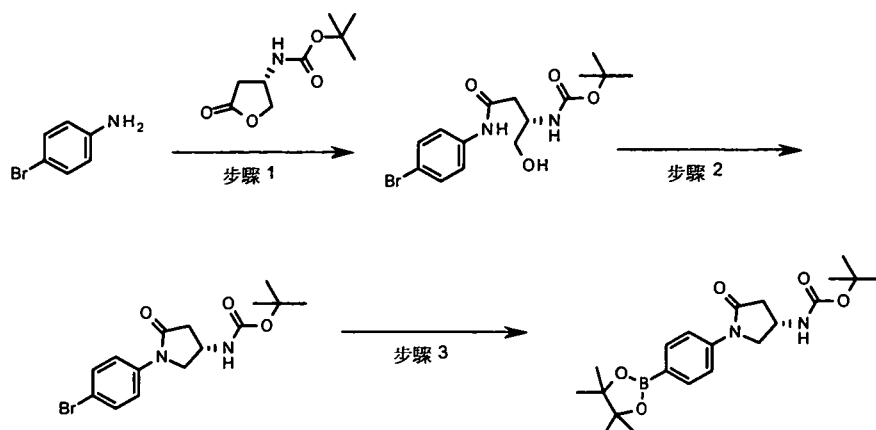
N-[2-側氧基-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯

使用上述步驟4獲得的化合物(0.39g)，藉由進行與參考例61之步驟3相同之操作，獲得標題化合物(0.52g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.24(12H, s), 1.47(9H, s), 1.96-2.04(1H, m), 2.80(1H, br s), 3.80(1H, d, $J = 5.0$ Hz), 3.83(1H, d, $J = 4.1$ Hz), 4.36(1H, br s), 5.22(1H, br s), 7.66(2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.82(2H, d, $J = 9.2$ Hz).

【0137】[參考例65]

N-[(3S)-5-側氧基-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯



[步驟 1]

N-[(1S)-3-(4-溴苯胺基)-1-(羥基甲基)-3-側氧基丙基]胺基甲酸三級丁酯

將 4-溴苯胺 (172mg) 溶於二氯甲烷 (5ml)，添加三甲基鋁 (1.8 莫耳-甲苯溶液，0.556ml)，於室溫攪拌 15 分鐘。於反應液中添加 N-[(3S)-5-側氧基四氫吡喃-3-基]胺基甲酸三級丁酯 (201mg)，並於室溫攪拌一晚、於 60°C 攪拌 1 小時後，再加熱回流 1 小時。

同樣操作使用 4-溴苯胺 (2.56g) 來進行，合併二批。於反應液中添加水，並以乙酸乙酯由水層進行提取，水層係經矽藻土過濾。由濾液以二氯甲烷進行提取，合併二個有機層而以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮。獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (n-己烷-乙酸乙酯)，獲得標題化合物 (3.82g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.34 (9H, s), 2.39 (1H, dd, $J = 14.9, 7.4$ Hz), 2.54 (1H, dd, $J = 14.9, 5.7$ Hz), 3.28-3.35 (1H, m), 3.36-3.41 (1H, m), 3.82-3.88 (1H, m), 4.70-4.78 (1H, m),

6.59(1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.45-7.48(2H, m), 7.54-7.57(2H, m), 9.97(1H, s).

ESI-MS(m/z) : 373, 375($M+H$)⁺.

[步驟 2]

N-[(3S)-1-(4-溴苯基)-5-側氧基吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯

將上述步驟 1 獲得的化合物 (100mg) 溶於四氫呋喃 (5ml)，添加偶氮二甲酸二-三級丁酯 (74mg)、三丁基膦 (80 μ l)，並於 60 $^{\circ}$ C 攪拌 1 小時後，加熱回流 2 小時。追加偶氮二甲酸二-三級丁酯 (148mg)、三丁基膦 (160 μ l)，再加熱回流 1.5 小時。

同樣操作使用上述步驟 1 獲得的化合物 (3.09g) 來進行，合併二批。反應液減壓下濃縮，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (*n*-己烷-乙酸乙酯)，獲得標題化合物 (1.78g)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.45(9H, s), 2.49(1H, dd, $J = 17.5, 4.6$ Hz), 2.97(1H, dd, $J = 17.5, 8.0$ Hz), 3.70(1H, dd, $J = 10.3, 3.4$ Hz), 4.14(1H, dd, $J = 10.3, 6.9$ Hz), 4.42(1H, br s), 4.87(1H, br s), 7.46-7.51(4H, m).

ESI-MS(m/z) : 355, 357($M+H$)⁺.

[步驟 3]

N-[(3S)-5-側氧基-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯

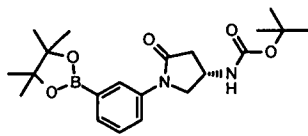
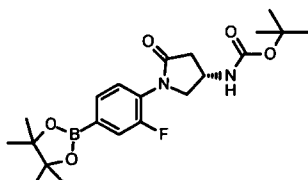
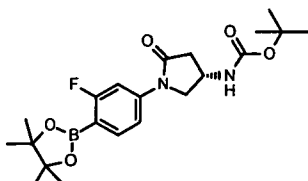
使用上述步驟 2 獲得的化合物 (0.200g)，藉由進行與參考例 61 之步驟 3 相同之操作，獲得標題化合物 (0.148g)。

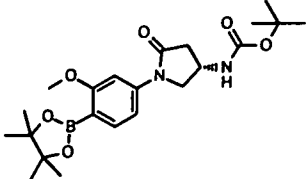
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.34(12H, s), 1.45(9H, s), 2.49(1H, dd, $J = 17.2, 4.6$ Hz), 2.98(1H, dd, $J = 17.2, 8.0$ Hz), 3.73(1H, dd, $J = 10.3, 3.4$ Hz), 4.18(1H, dd, $J = 10.3, 6.3$ Hz), 4.42(1H, br s), 4.85(1H, br s), 7.59-7.62(2H, m), 7.80-7.82(2H, m).

ESI-MS(m/z): 403($M+H$) $^+$.

藉由進行與參考例 65 相同之操作，獲得下述之化合物。

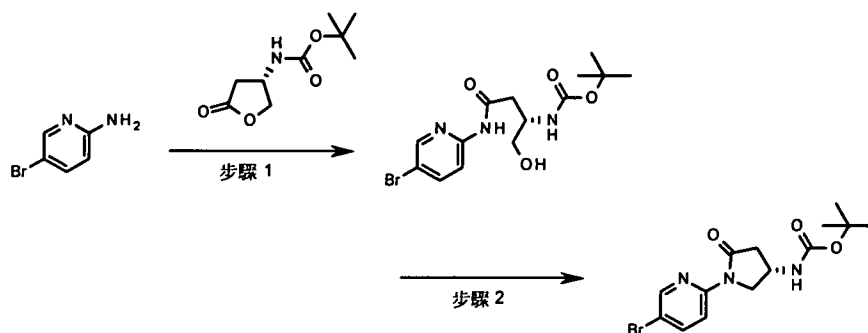
【0138】[表 7]

參考例	結構與名稱	機器資料
66	 <p>N-[(3S)-5-側氧基-1-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.34(12H, s), 1.46(9H, s), 2.48(1H, dd, $J = 17.2, 4.1$ Hz), 2.97(1H, dd, $J = 17.2, 7.8$ Hz), 3.77(1H, d, $J = 9.8$ Hz), 4.20-4.23(1H, m), 4.43(1H, br s), 4.86(1H, br s), 7.39(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.61(1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.69(1H, s), 7.93-7.96(1H, m).
67	 <p>N-[(3S)-1-[2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]-5-側氧基吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.33(12H, s), 1.46(9H, s), 2.45(1H, dd, $J = 17.3, 4.6$ Hz), 2.92(1H, dd, $J = 17.3, 8.1$ Hz), 3.70(1H, dd, $J = 10.7, 3.4$ Hz), 4.12-4.16(1H, m), 4.46(1H, br s), 4.89(1H, br s), 7.45(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.56(1H, d, $J = 11.2$ Hz), 7.59(1H, dd, $J = 7.6, 1.0$ Hz).
68	 <p>N-[(3S)-1-[3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]-5-側氧基吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.36(12H, s), 1.46(9H, s), 2.51(1H, dd, $J = 17.3, 4.6$ Hz), 2.98(1H, dd, $J = 17.3, 8.1$ Hz), 3.70-3.73(1H, m), 4.10-4.16(1H, m), 4.42(1H, br s), 4.92(1H, br s), 7.32(1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 7.51(1H, t, $J = 8.3$ Hz), 7.72(1H, t, $J = 7.6$ Hz).

69	 <p>N-[(3S)-1-[3-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]-5-側氧基吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.34(12H, s), 1.45(9H, s), 2.46-2.53(1H, m), 2.94-3.02(1H, m), 3.69-3.75(1H, m), 3.85(3H, s), 4.09-4.19(1H, m), 4.37-4.46(1H, br m), 4.84-4.90(1H, br m), 6.85-6.90(1H, m), 7.56(1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.66(1H, d, $J = 8.5$ Hz).
----	--	--

【0139】[參考例 70]

N-[(3S)-5-側氧基-1-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-2-吡啶基]吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯



[步驟 1]

N-[(1S)-3-[(5-溴-2-吡啶基)胺基]-1-(羥基甲基)-3-側氧基丙基]胺基甲酸三級丁酯

使用 2-胺基-5-溴吡啶 (0.66g) 替代 4-溴苯胺，藉由進行與參考例 65 之步驟 1 相同之操作，獲得標題化合物 (0.53g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.42(9H, s), 2.76-2.80(2H, m), 3.56(1H, br s), 3.72-3.78(1H, m), 3.80-3.87(1H, m), 4.02-4.10(1H, m), 5.64-5.67(1H, m), 7.79(1H, dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz), 8.12(1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.33(1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.87(1H, s).

ESI-MS(m/z): 374, 376($M+H$) $^+$.

[步驟 2]

N-[(3S)-1-(5-溴-2-吡啶基)-5-側氧基吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯

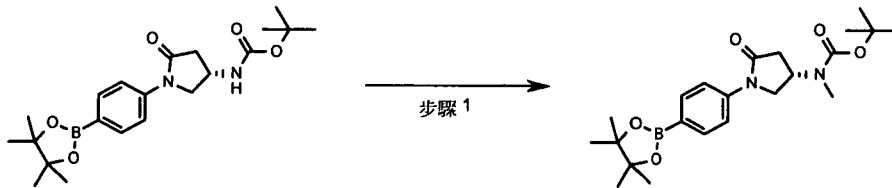
使用上述步驟 1 獲得的化合物 (0.53 g)，藉由進行與參考例 65 之步驟 2 相同之操作，獲得標題化合物 (0.59 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.43 (9H, s), 2.55 (1H, dd, $J = 17.6, 4.3$ Hz), 2.99 (1H, dd, $J = 17.6, 7.8$ Hz), 3.91-3.97 (1H, m), 4.28 (1H, dd, $J = 11.9, 6.8$ Hz), 4.37 (1H, br s), 4.81 (1H, br s), 7.76 (1H, dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

ESI-MS(m/z): 356, 358 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0140】[參考例 71]

N-甲基-N-[(3S)-5-側氧基-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯



[步驟 1]

N-甲基-N-[(3S)-5-側氧基-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯

於參考例 65 之步驟 3 獲得的化合物 (500 mg) 之 N,N-二甲基甲醯胺溶液 (10 ml) 中添加碳酸銻 (405 mg)、碘甲烷 (77 μl)，並於室溫攪拌 1 小時。於其中添加氫化鈉 (55% 油性，60 mg)，並於室溫攪拌 2 小時。追加氫化鈉 (60 mg)、碘甲烷 (77 μl)，再於室溫攪拌 1 小時。於反應液中添加乙

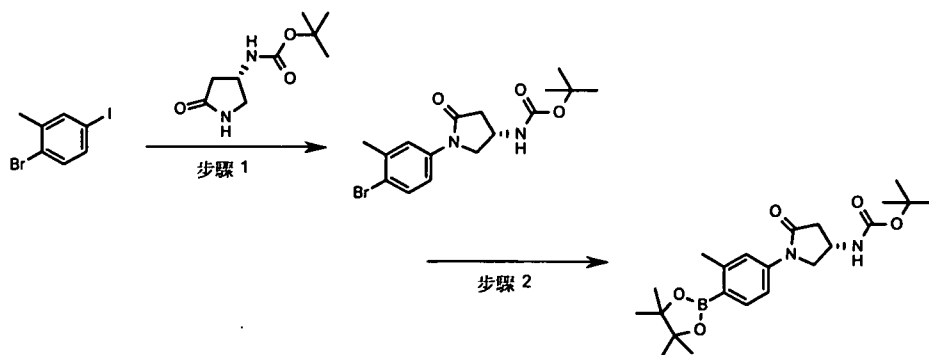
酸乙酯、水而分液，以乙酸乙酯由水層進行提取。合併有機層，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化(n-己烷-乙酸乙酯)，獲得標題化合物(192mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.34(12H, s), 1.47(9H, s), 2.68(1H, dd, $J = 17.5, 5.4$ Hz), 2.85(3H, s), 2.89-2.96(1H, m), 3.73-3.79(1H, m), 4.10-4.15(1H, m), 4.41-4.83(1H, m), 7.64(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.82(2H, d, $J = 8.5$ Hz).

ESI-MS(m/z): 417($M+H$) $^+$.

【0141】[參考例 72]

N-[(3S)-1-[3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]-5-側氧基吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯



[步驟 1]

N-[(3S)-1-(4-溴-3-甲基苯基)-5-側氧基吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯

將 2-溴-5-碘甲苯(1.5g)、((S)-5-側氧基吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯(2.7g)、碘化銅(95mg)、氟化銫(1.9g)及 N,N-二甲基乙二胺(0.11ml)之乙腈(20ml)懸浮液於氮氣環境下 100°C 攪拌 3 小時。冷卻後，於反應液中添加飽和氯化銨水溶液，並以乙酸乙酯提取。提取液依序以 10%

硫代硫酸鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化(氯仿-甲醇)，獲得標題化合物(1.8g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.45(9H, s), 2.40(3H, s), 2.47(1H, dd, $J = 17.2, 4.5$ Hz), 2.96(1H, dd, $J = 17.2, 8.2$ Hz), 3.69(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 4.13(1H, dd, $J = 9.7, 6.7$ Hz), 4.41(1H, br s), 4.83(1H, br s), 7.29(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.47-7.52(2H, m).

[步驟2]

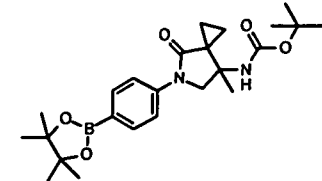
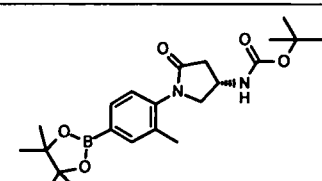
N-[(3S)-1-[3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]-5-側氧基吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯

使用上述步驟1獲得的化合物(1.0g)，藉由進行與參考例61之步驟3相同之操作，獲得標題化合物(1.5g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.33(12H, s), 1.45(9H, s), 2.48(1H, dd, $J = 17.2, 4.5$ Hz), 2.54(3H, s), 2.97(1H, dd, $J = 17.2, 8.2$ Hz), 3.71(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.10-4.18(1H, m), 4.42(1H, br s), 4.85(1H, br s), 7.34-7.44(2H, m), 7.76(1H, d, $J = 8.5$ Hz).

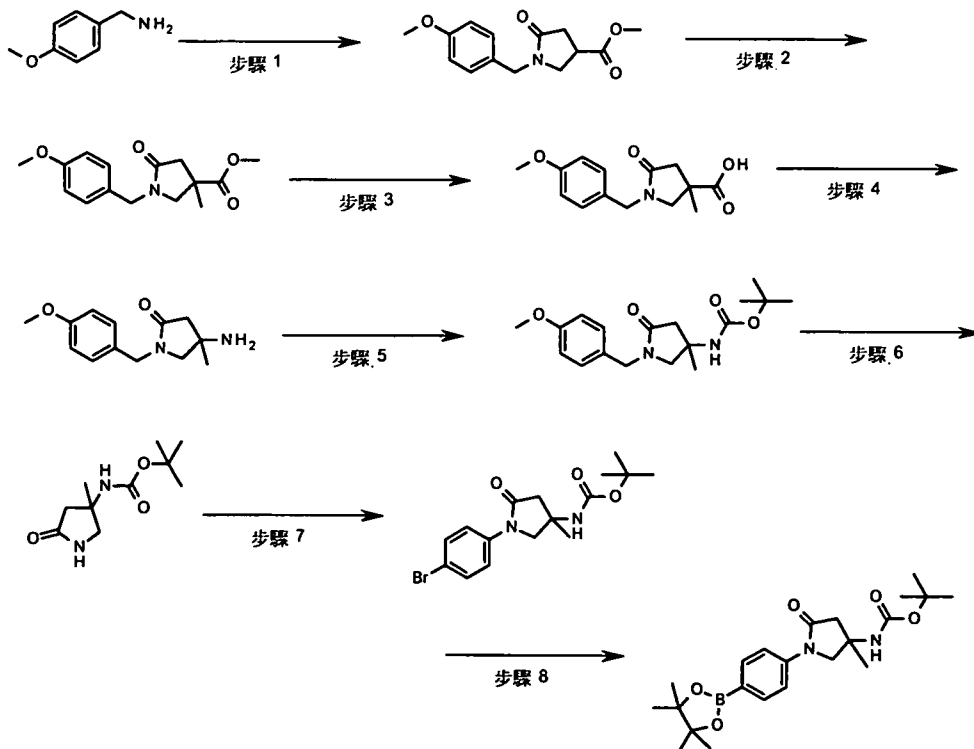
藉由進行與參考例72相同之操作，獲得下述之化合物。

【0142】[表 8]

參考例	結構與名稱	機器資料
73	 <p>N-[7-甲基-4-側氧基-5-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]-5-氮螺(azaspiro)[2.4]庚-7-基]胺基甲酸三級丁酯</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.04-1.30(4H, m), 1.26(3H, s), 1.27(12H, s), 1.40(9H, s), 3.75(1H, d, J = 10.3 Hz), 4.62(2H, br s), 7.66(2H, d, J = 8.5 Hz), 7.81(2H, d, J = 8.5 Hz).
74	 <p>N-[(3S)-1-[2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]-5-側氧基吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.33(12H, s), 1.46(9H, s), 2.24(3H, s), 2.44(1H, dd, J = 17.5, 4.8 Hz), 2.94(1H, dd, J = 17.5, 7.9 Hz), 3.59(1H, dd, J = 10.3, 4.2 Hz), 3.97-4.05(1H, m), 4.45(1H, br s), 4.91(1H, d, J = 6.0 Hz), 7.13(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.67(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.73(1H, s).

【0143】[參考例 75]

N-[3-甲基-5-側氧基-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯



[步驟 1]

1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-側氧基吡咯啉-3-甲酸甲酯

(4-甲氧基苯基)甲胺 (6.9g)、衣康酸二甲酯 (7.9g) 之混合物於 120°C 攪拌 2 小時。冷卻後，於反應液中添加乙酸乙酯，並將有機層依序以 1N 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。藉由減壓下餾除溶媒，獲得標題化合物 (12.7g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.62-2.77(2H, m), 3.10-3.20(1H, m), 3.41(1H, d, $J = 7.8$ Hz), 3.67(3H, s), 3.75(1H, d, $J = 8.6$ Hz), 3.76(3H, s), 4.32(1H, d, $J = 15.2$ Hz), 4.40(1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.83(2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.13(2H, d, $J = 8.7$ Hz).

[步驟 2]

1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-甲酸甲酯

於上述步驟 1 獲得的化合物 (9.8g) 之 N,N -二甲基甲醯胺 (100ml) 溶液中添加碘甲烷 (23.2ml) 及氫化鈉 (55% 油性, 6.5g)，混合物於室溫攪拌 7 小時半。於反應液中添加水，以乙酸乙酯提取。提取液依序以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。藉由減壓下餾除溶媒，獲得粗標題化合物，並將其直接使用於下一反應。

[步驟 3]

1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-甲酸

於上述步驟 2 獲得的化合物之甲醇 (50ml)-四氫呋喃 (50ml) 混合溶液中，添加 1N 氫氧化鈉水溶液 (50ml)，混合物於室溫攪拌 3 小時半。反應液減壓下濃縮後，液性以

濃鹽酸作成酸性，以乙酸乙酯提取。提取液以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物藉由n-己烷-二乙基醚混合溶液洗淨，獲得標題化合物(7.3g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.38(3H, s), 2.38(1H, d, $J = 17.1$ Hz), 3.02(1H, d, $J = 17.1$ Hz), 3.02(1H, d, $J = 9.8$ Hz), 3.66(1H, d, $J = 10.4$ Hz), 3.80(3H, s), 4.31(1H, d, $J = 14.6$ Hz), 4.49(1H, d, $J = 14.6$ Hz), 6.86(2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.16(2H, d, $J = 8.5$ Hz).

[步驟4]

4-胺基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基吡咯啉-2-酮

於上述步驟3獲得的化合物(4.5g)之甲苯(50ml)溶液中，添加三乙基胺(4.8ml)及疊氮磷酸二苯(4.4ml)，並將混合物加熱回流3小時。冷卻後，減壓下濃縮反應液，於獲得的殘留物中添加1,4-二噁烷(40ml)、水(20ml)及濃鹽酸(20ml)，混合物於50℃攪拌5小時。冷卻後，於反應液中添加水，並以乙酸乙酯洗淨。水層之液性以10N氫氧化鈉水溶液作成鹼性後，以氯仿提取。提取液以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。藉由減壓下餾除溶媒，獲得粗標題化合物(4.0g)，並將其直接使用於下一反應。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.28(3H, s), 1.57(2H, br s), 2.39(1H, d, $J = 16.9$ Hz), 2.46(1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.04(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 3.12(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 3.80(3H, s), 4.35(1H, d, $J = 14.5$ Hz), 4.43(1H, d, $J = 15.1$ Hz), 6.86(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.17(2H, d, $J = 9.1$ Hz).

[步驟 5]

N-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯

於上述步驟 4 獲得的化合物 (4.0 g) 之乙醇 (50 ml) 溶液中，添加二碳酸二三級丁酯 (5.6 g)，並將混合物於室溫攪拌 2 小時。減壓下濃縮反應液，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (n-己烷-乙酸乙酯)，獲得標題化合物 (2.8 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.39 (3H, s), 1.40 (9H, s), 2.40 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 2.78 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.15 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 3.57 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 3.79 (3H, s), 4.31 (1H, d, $J = 14.5$ Hz), 4.48 (1H, d, $J = 14.5$ Hz), 4.61 (1H, br s), 6.85 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

[步驟 6]

N-(3-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯

於上述步驟 5 獲得的化合物 (0.55 g) 之甲苯 (20 ml) 溶液中，添加甲烷磺酸 (0.43 ml)，並將混合物加熱回流 5 小時。冷卻後，減壓下濃縮反應液，將獲得的殘留物溶解於 1,4-二噁烷 (10 ml)。於此溶液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，將液性作成鹼性後，添加二碳酸二三級丁酯 (0.53 g)，並將混合物於室溫攪拌 22 小時。減壓下濃縮反應液，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (氯仿-甲醇)，獲得標題化合物 (0.2 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.44 (9H, s), 1.50 (3H, s), 2.28 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 2.75 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 3.30 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 3.74 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 4.70 (1H, br s), 5.47 (1H, br

s).

[步驟 7]

N-[1-(4-溴苯基)-3-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯

使用上述步驟 6 獲得的化合物 (0.9 g)，藉由進行與參考例 72 之步驟 1 相同之操作，獲得標題化合物 (0.65 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.44(9H, s), 1.56(3H, s), 2.56(1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.00(1H, d, $J = 16.3$ Hz), 3.72(1H, d, $J = 10.3$ Hz), 4.22(1H, d, $J = 9.1$ Hz), 4.75(1H, br s), 7.47(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.51(2H, d, $J = 9.1$ Hz).

[步驟 8]

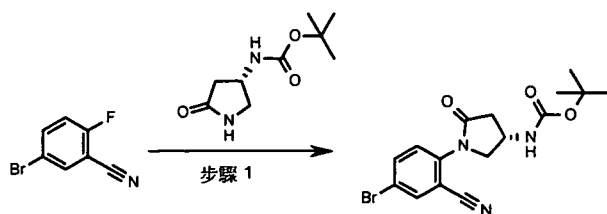
N-[3-甲基-5-側氧基-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯

使用上述步驟 7 獲得的化合物 (0.65 g)，藉由進行與參考例 61 之步驟 3 相同之操作，獲得粗標題化合物 (1.0 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.34(12H, s), 1.44(9H, s), 1.56(3H, s), 2.58(1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.00(1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.78(1H, d, $J = 10.3$ Hz), 4.23(1H, d, $J = 10.3$ Hz), 4.76(1H, br s), 7.62(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.80(2H, d, $J = 8.5$ Hz).

【0144】[參考例 76]

N-[(3S)-1-(4-溴-2-氰基苯基)-5-側氧基吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯



[步驟 1]

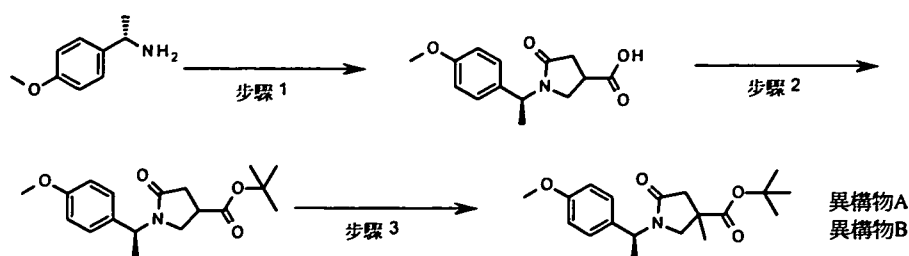
N-[(3S)-1-(4-溴-2-氟苯基)-5-側氧基吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯

於((S)-5-側氧基吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯(2.0g)之N,N-二甲基甲醯胺(50ml)溶液中，冰冷下添加氫化鈉(55%油性，0.65g)，將混合物於同溫下攪拌10分鐘。於反應液中添加5-溴-2-氟苯甲腈(3.0g)，並將混合物於室溫攪拌1小時。於反應液中添加冰水、飽和氯化銨水溶液後，以乙酸乙酯提取。提取液依序以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化(n-己烷-乙酸乙酯)，獲得標題化合物(1.5g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.46(9H, s), 2.52(1H, dd, $J = 17.5, 4.8$ Hz), 2.96(1H, dd, $J = 17.5, 7.9$ Hz), 3.81(1H, d, $J = 6.7$ Hz), 4.19(1H, dd, $J = 10.0, 6.3$ Hz), 4.49(1H, br s), 4.98(1H, br s), 7.32(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.76(1H, dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz), 7.83(1H, d, $J = 2.4$ Hz).

【0145】[參考例 77]

1-[(1S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-3-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-甲酸三級丁酯



[步驟 1]

1-[(1S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-5-側氧基吡咯啉-3-甲酸

將(1S)-1-(4-甲氧基苯基)乙胺(7.6g)、衣康酸(6.5g)之混合物於130℃攪拌1小時。冷卻後，於反應液中添加氯仿，有機層依序以1N鹽酸、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。藉由減壓下餾除溶媒，獲得與標題化合物之第3位有關的立體異構物之混合物(12.7g)。

[步驟 2]

1-[(1S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-5-側氧基吡咯啉-3-甲酸三級丁酯

於上述步驟1獲得的化合物(12.7g)之四氫呋喃(50ml)-三級丁醇(50ml)混合溶液中，添加二碳酸二三級丁酯(16.4g)及4-二甲基氨基吡啶(1.2g)，並將混合物於室溫攪拌4小時。減壓下濃縮反應液，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化(n-己烷-乙酸乙酯)，獲得與標題化合物之第3位有關的立體異構物之混合物(13.9g)。

[步驟 3]

1-[(1S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-3-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-甲酸三級丁酯

於上述步驟2獲得的化合物(13.9g)之N,N-二甲基甲醯胺(100ml)溶液中，添加碘甲烷(27.1ml)及氫化鈉(55%

油性，7.6g)，混合物於室溫攪拌19小時。冰冷下，於反應液中添加水，並以乙酸乙酯提取。提取液依序以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化(n-己烷-乙酸乙酯)，獲得低極性異構物A(3.9g)及高極性異構物B(5.0g)。

低極性異構物A(Rf=0.45、n-己烷：乙酸乙酯=1：1)

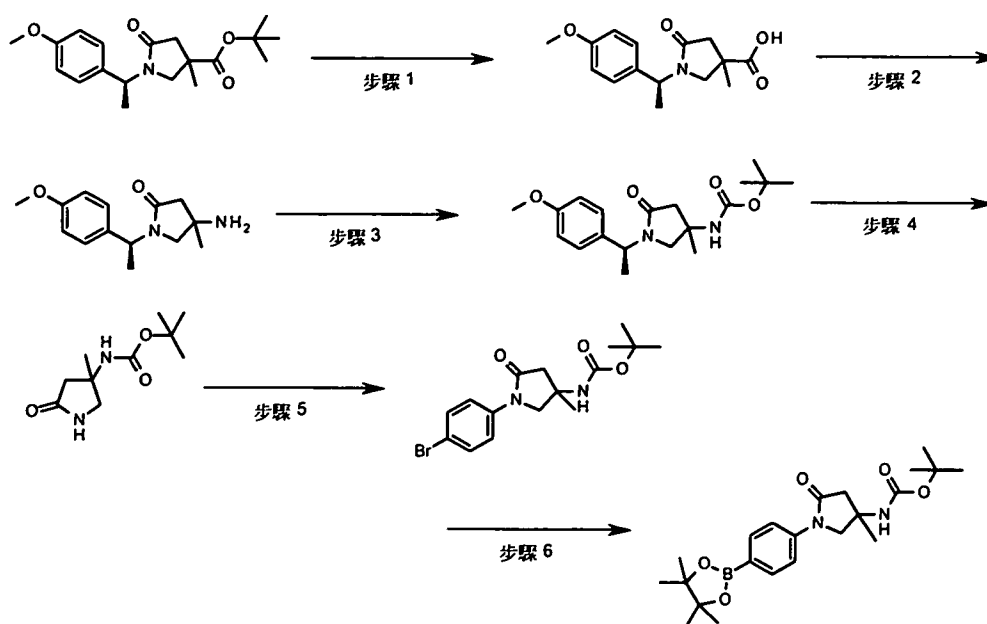
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.17(3H, s), 1.44(9H, s), 1.49(3H, d, J = 7.3 Hz), 2.24(1H, d, J = 16.9 Hz), 2.66(1H, d, J = 9.7 Hz), 2.90(1H, d, J = 16.9 Hz), 3.61(1H, d, J = 9.7 Hz), 3.81(3H, s), 5.46(1H, q, J = 7.1 Hz), 6.87(2H, d, J = 9.1 Hz), 7.23(2H, d, J = 8.5 Hz).

高極性異構物B(Rf=0.35、n-己烷：乙酸乙酯=1：1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.34(3H, s), 1.35(9H, s), 1.49(3H, d, J = 7.3 Hz), 2.26(1H, d, J = 16.9 Hz), 2.90(1H, d, J = 16.3 Hz), 3.02(1H, d, J = 9.7 Hz), 3.29(1H, d, J = 9.7 Hz), 3.79(3H, s), 5.45(1H, q, J = 7.3 Hz), 6.86(2H, d, J = 8.5 Hz), 7.21(2H, d, J = 8.5 Hz).

【0146】[參考例 78]

N-[3-甲基-5-側氧基-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯



[步驟 1]

1-[(1S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-3-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-甲酸

於參考例 77 之步驟 3 獲得的低極性異構物 A (3.8 g) 之二氯甲烷 (50 ml) 溶液中添加三氟乙酸 (10 ml)，並將混合物於室溫攪拌 24 小時。於反應液中添加水，並將二層分離後，水層以氯仿提取。合併有機層而以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，藉由將獲得的殘留物以 n-己烷洗淨，獲得標題化合物 (2.7 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.25 (3H, s), 1.50 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.36 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 2.74 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 3.01 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.72 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 3.81 (3H, s), 5.47 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

[步驟 2]

4-胺基-1-[(1S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-4-甲基吡咯啉-2-

酮

於上述步驟1獲得的化合物(2.7g)之甲苯(30ml)溶液中添加三乙基胺(2.7ml)及疊氮磷酸二苯(2.5ml)，並將混合物加熱回流3小時。冷卻後，減壓下濃縮反應液，於獲得的殘留物中添加1,4-二噁烷(10ml)、水(5ml)及濃鹽酸(5ml)，混合物於50°C攪拌2小時半。冷卻後，於反應液中添加水，並以乙酸乙酯洗淨。將水層之液性以10N氫氧化鈉水溶液作成鹼性後，以氯仿提取。提取液以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。藉由減壓下餾除溶媒，獲得粗標題化合物，並將其直接使用於下一反應。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.17(3H, s), 1.50(3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.64(2H, br s), 2.37(1H, d, $J = 16.3$ Hz), 2.42(1H, d, $J = 16.3$ Hz), 2.82(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 3.07(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 3.80(3H, s), 5.50(1H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.87(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.22(2H, d, $J = 7.9$ Hz).

[步驟3]

N-[1-[(1S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-3-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯

於上述步驟2獲得的化合物之乙醇(30ml)溶液中添加二碳酸二三級丁酯(3.3g)，並將混合物於室溫攪拌16小時。減壓下濃縮反應液，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化(n-己烷-乙酸乙酯)，獲得標題化合物(1.2g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.25(3H, s), 1.43(9H, s), 1.49(3H, d, $J = 7.9$ Hz), 2.34(1H, d, $J = 16.3$ Hz), 2.76(1H, d, $J = 16.3$ Hz), 2.88(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 3.65(1H, d, $J = 9.7$ Hz),

3.80(3H, s), 4.62(1H, br s), 5.49(1H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.86(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.22(2H, d, $J = 8.5$ Hz).

[步驟 4]

N-(3-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯

於上述步驟 3 獲得的化合物 (1.2g) 中添加三氟乙酸 (10ml)，將混合物於 80°C 攪拌 7 小時。冷卻後，減壓下濃縮反應液，將獲得的殘留物溶解於 1,4-二噁烷 (20ml)。於此溶液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並將液性作成鹼性後，添加二碳酸二三級丁酯 (1.1g)，混合物於室溫攪拌 23 小時。減壓下濃縮反應液，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (氯仿-甲醇)，獲得標題化合物 (0.65g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.44(9H, s), 1.50(3H, s), 2.28(1H, d, $J = 16.3$ Hz), 2.75(1H, d, $J = 16.3$ Hz), 3.30(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 3.74(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 4.71(1H, br s), 5.52(1H, br s).

[步驟 5]

N-[1-(4-溴苯基)-3-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯

使用上述步驟 4 獲得的化合物 (0.65g)，藉由進行與參考例 72 之步驟 1 相同之操作，獲得標題化合物 (0.8g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.44(9H, s), 1.56(3H, s), 2.56(1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.00(1H, d, $J = 16.3$ Hz), 3.72(1H, d, $J = 10.3$ Hz), 4.22(1H, d, $J = 9.1$ Hz), 4.73(1H, br s), 7.47(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.51(2H, d, $J = 9.1$ Hz).

[步驟 6]

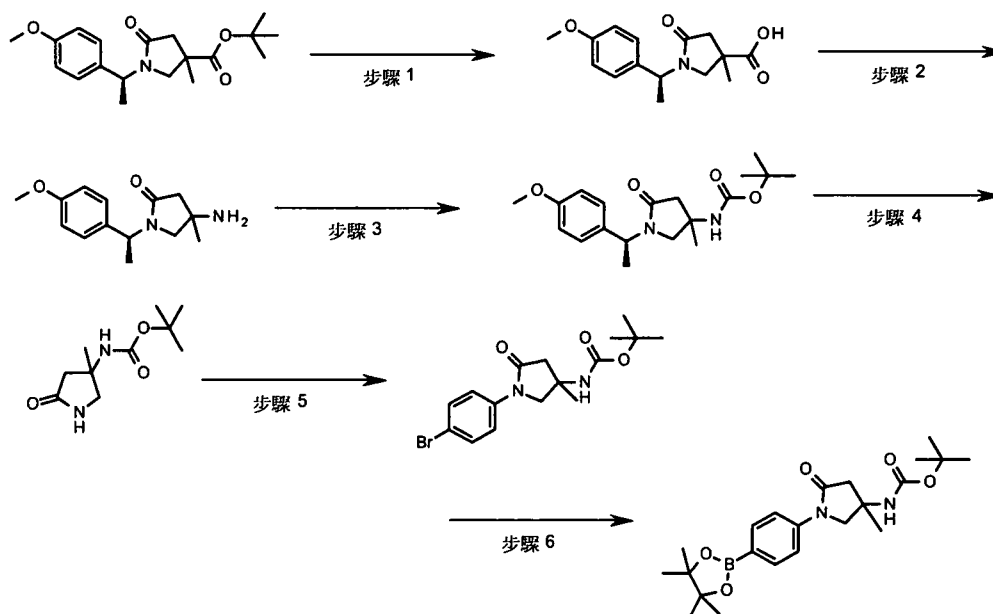
N-[3-甲基-5-側氧基-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯

使用上述步驟5獲得的化合物(0.8g)，藉由進行與參考例61之步驟3相同之操作，獲得標題化合物(0.65g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.34(12H, s), 1.56(3H, s), 1.44(9H, s), 2.58(1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.00(1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.78(1H, d, $J = 10.3$ Hz), 4.23(1H, d, $J = 10.3$ Hz), 4.74(1H, br s), 7.62(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.80(2H, d, $J = 8.5$ Hz).

【0147】[參考例79]

N-[3-甲基-5-側氧基-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯



[步驟1]

1-[(1S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-3-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-甲酸

使用參考例77之步驟3獲得的高極性異構物B(5.0g)

，藉由進行與參考例 78 之步驟 1 相同之操作，獲得標題化合物 (2.7 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.42(3H, s), 1.50(3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.36(1H, d, $J = 16.9$ Hz), 2.96(1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.07(1H, d, $J = 10.3$ Hz), 3.33(1H, d, $J = 10.9$ Hz), 3.78(3H, s), 5.46(1H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.84(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.19(2H, d, $J = 8.5$ Hz).

[步驟 2]

● 4-胺基 -1-[(1S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-4-甲基-吡咯啉-2-酮

使用上述步驟 1 獲得的化合物 (2.7 g)，藉由進行與參考例 78 之步驟 2 相同之操作，獲得獲得粗標題化合物，並將其直接使用於下一反應。

● $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.31(3H, s), 1.48(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.32(1H, d, $J = 16.9$ Hz), 2.47(1H, d, $J = 16.3$ Hz), 2.74(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 3.18(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 3.80(3H, s), 5.49(1H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.87(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.24(2H, d, $J = 9.1$ Hz).

[步驟 3]

N-[1-[(1S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-3-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯

使用上述步驟 2 獲得的化合物，藉由進行與參考例 78 之步驟 3 相同之操作，獲得標題化合物 (1.0 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.35(9H, s), 1.47(3H, s), 1.48(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.42(1H, d, $J = 16.3$ Hz), 2.64(1H, d, $J = 16.3$

Hz), 3.18-3.30(2H, m), 3.79(3H, s), 4.54(1H, br s), 5.47(1H, q, J = 6.7 Hz), 6.85(2H, d, J = 8.5 Hz), 7.22(2H, d, J = 8.5 Hz).

[步驟 4]

N-(3-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯

使用上述步驟 3 獲得的化合物 (1.0g)，藉由進行與參考例 78 之步驟 4 相同之操作，獲得標題化合物 (0.4g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.44(9H, s), 1.50(3H, s), 2.28(1H, d, J = 16.3 Hz), 2.75(1H, d, J = 16.3 Hz), 3.30(1H, d, J = 9.7 Hz), 3.74(1H, d, J = 9.7 Hz), 4.70(1H, br s), 5.46(1H, br s).

[步驟 5]

N-[1-(4-溴苯基)-3-甲基-5-側氧基吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯

使用上述步驟 4 獲得的化合物 (0.4g)，藉由進行與參考例 72 之步驟 1 相同之操作，獲得標題化合物 (0.4g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.44(9H, s), 1.56(3H, s), 2.56(1H, d, J = 16.9 Hz), 3.00(1H, d, J = 16.3 Hz), 3.72(1H, d, J = 9.7 Hz), 4.22(1H, d, J = 9.1 Hz), 4.73(1H, br s), 7.47(2H, d, J = 9.1 Hz), 7.51(2H, d, J = 9.1 Hz).

[步驟 6]

N-[3-甲基-5-側氧基-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯基]吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯

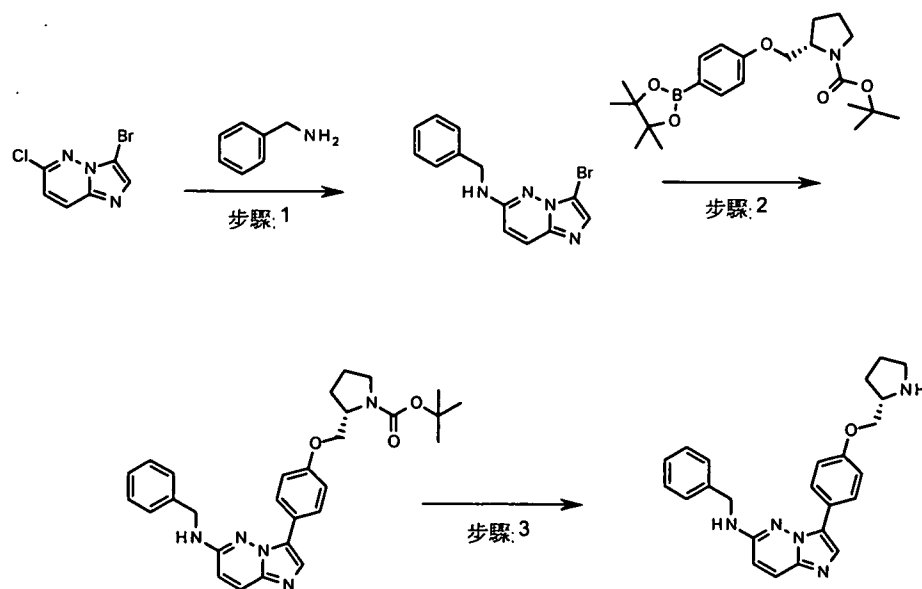
使用上述步驟 5 獲得的化合物 (0.4g)，藉由進行與參考例 61 之步驟 3 相同之操作，獲得標題化合物 (0.35g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.34(12H, s), 1.44(9H, s), 1.56(3H, s), 2.58(1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.00(1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.78(1H, d, $J = 10.3$ Hz), 4.23(1H, d, $J = 10.3$ Hz), 4.73(1H, br s), 7.62(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.80(2H, d, $J = 8.5$ Hz).

【0148】藉由以下所示實施例以具體說明本發明，但本發明並未限定於此等例，此等並未以任何意義被限定地解釋。又，於本說明書，未特別記載之試藥、溶媒及起始材料係可為容易自市售之供給源取得，或可以周知之方法製造。

【0149】[實施例 1]

N-苄基-3-[4-[[[(2S)-吡咯啉-2-基]甲氧基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-胺



[步驟 1]

N-苄基-3-溴咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-胺

將 3-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]嗒吡 (20.0g)、苄基甲胺 (11.3ml)、氟化鉀 (12.0g) 溶解於二甲基亞砜 (400ml)，並

於 130°C 攪拌 24 小時。放冷至室溫後，將反應液注入冰水 (2.0L) 中。濾取生成的固體，減壓乾燥。將獲得的固體溶解於熱乙酸乙酯，並於熱時過濾不溶物。餾除溶媒後，藉由將固體由乙酸乙酯進行再結晶，獲得標題化合物 (21.0 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 4.61(2H, d, $J = 5.2$ Hz), 4.75(1H, br s), 6.45(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.31(1H, td, $J = 6.4, 2.9$ Hz), 7.36-7.39(2H, m), 7.45(2H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.49(1H, s), 7.60(1H, d, $J = 9.7$ Hz).

[步驟 2]

(2S)-2-[[4-[6-(苄基氨基)咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基]苯氧基]甲基]吡咯啉-1-甲酸三級丁酯

於上述步驟 1 獲得的化合物 (107mg)、參考例 1 之步驟 2 獲得的化合物 (170mg)、碳酸鈉 (56mg)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氫鈮(II)-二氯甲烷加成體 (29mg) 中添加 1,4-二噁烷 (10ml)、水 (5ml)，混合物於氮氣環境下，加熱回流 1 小時。冷卻後，於反應液中添加水，並以乙酸乙酯提取。提取液以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化(乙酸乙酯)，獲得標題化合物 (65mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.48(9H, s), 1.81-2.13(4H, m), 3.29-3.51(2H, m), 3.75-4.02(1H, m), 4.09-4.26(2H, m), 4.59(2H, d, $J = 5.0$ Hz), 6.46(1H, d, $J = 10.1$ Hz), 6.98(2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.28-7.44(5H, m), 7.65-7.73(2H, m), 7.88(2H, br s).

[步驟 3]

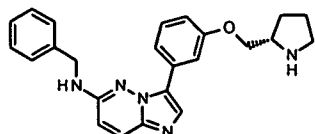
N-苄基-3-[4-[[[(2S)-吡咯啉-2-基]甲氧基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-胺

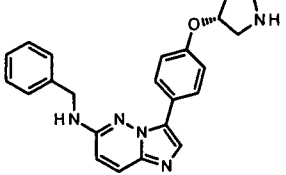
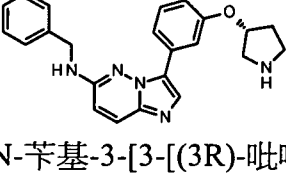
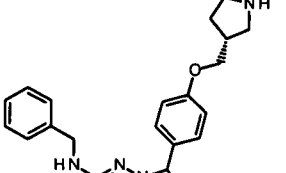
於上述步驟 2 獲得的化合物 (65 mg) 之二氯甲烷 (5 ml) 溶液中添加三氟乙酸 (1 ml)，並將混合物於室溫攪拌 2 小時半。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以氯仿提取。提取液以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (鹼性矽膠、氯仿-甲醇)，獲得標題化合物 (40 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.70-2.02 (3H, m), 2.91-3.09 (2H, m), 3.48-3.59 (1H, m), 3.87-4.00 (2H, m), 4.59 (2H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.69 (1H, br s), 6.46 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 6.95 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.29-7.44 (5H, m), 7.68 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.87 (2H, d, $J = 7.8$ Hz).

【0150】將實施例 1 之步驟 1 獲得的化合物作為原料，使用參考例獲得的化合物，藉由進行與實施例 1 相同之操作，獲得下述之化合物。(參考例之項次係表示實施例之合成所使用的參考例之編號)

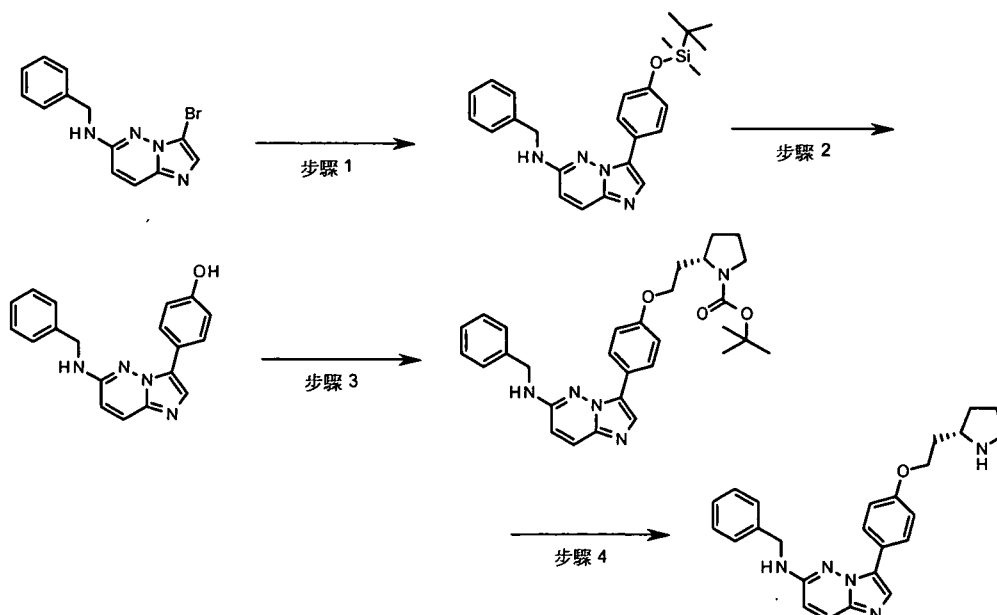
【0151】[表 9]

實施例	參考例	結構與名稱	機器資料
2	2	 <p>N-苄基-3-[3-[[[(2S)-吡咯啉-2-基]甲氧基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-胺</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.47-1.94 (4H, m), 2.87-3.02 (2H, m), 3.89 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.96 (1H, dd, $J = 8.6, 5.2$ Hz), 4.62 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 4.64-4.73 (1H, m), 6.48 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.88 (1H, dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz), 7.28-7.44 (6H, m), 7.58 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.76 (1H, br s), 7.81 (1H, s).

3	3	 <p>N-苄基-3-[4-[(3R)-吡咯啉-3-基]氧基苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-胺</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.00-2.21(2H, m), 2.98-3.32(4H, m), 4.59(2H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.71(1H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.91(1H, t, $J = 5.3$ Hz), 6.47(1H, d, $J = 9.6$ Hz), 6.90(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.29-7.43(5H, m), 7.69(1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.71(1H, s), 7.87(2H, d, $J = 9.2$ Hz). ESI-MS(m/z): 386($M+H$) $^+$.
4	4	 <p>N-苄基-3-[3-[(3R)-吡咯啉-3-基]氧基苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-胺</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.92-2.08(2H, m), 2.82-2.90(1H, m), 2.95(1H, dd, $J = 12.8, 4.6$ Hz), 3.12-3.23(2H, m), 4.63(2H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.70(1H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.80-4.86(1H, m), 6.49(1H, d, $J = 9.6$ Hz), 6.83(1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 7.27-7.42(6H, m), 7.56(1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.64(1H, t, $J = 2.1$ Hz), 7.71(1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.80(1H, s).
5	5	 <p>N-苄基-3-[4-[[3-(R)-吡咯啉-3-基]甲氧基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-胺</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.01-2.12(2H, m), 2.61-2.73(1H, m), 2.93(1H, dd, $J = 11.5, 6.0$ Hz), 2.99-3.17(2H, m), 3.23(1H, dd, $J = 11.5, 8.7$ Hz), 3.93(1H, dd, $J = 10.1, 7.3$ Hz), 3.99(1H, dd, $J = 9.2, 6.0$ Hz), 4.59(2H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.68(1H, br s), 6.47(1H, d, $J = 10.1$ Hz), 6.93(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.26-7.43(5H, m), 7.70(1H, d, $J = 10.1$ Hz), 7.72(1H, s), 7.89(2H, d, $J = 8.7$ Hz).

【0152】[實施例 6]

N-苄基-3-[4-[2-[(2S)-吡咯啉-2-基]乙氧基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-胺



[步驟 1]

N-苄基-3-[4-[三級丁基二甲基矽烷基]氧基苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-胺

將實施例 1 之步驟 1 獲得的化合物 (606mg) 作為原料，使用 [4-[t-丁基二甲基矽烷基]氧基苯基]硼酸 (327mg)，藉由進行與實施例 1 之步驟 2 相同之操作，獲得標題化合物 (634mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.24(6H, s), 1.01(9H, s), 4.59(2H, d, $J = 5.2$ Hz), 4.70(1H, t, $J = 5.2$ Hz), 6.46(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.86-6.89(2H, m), 7.29-7.33(1H, m), 7.36-7.39(2H, m), 7.40-7.43(2H, m), 7.68(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.72(1H, s), 7.83-7.86(2H, m).

ESI-MS(m/z): 431($M+H$) $^+$.

[步驟 2]

4-[6-(苄基胺基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]酚

將上述步驟 1 獲得的化合物 (634mg) 溶於四氫呋喃 (5ml)，添加氟化四丁基銨 (1.0 莫耳-四氫呋喃溶液，1.5ml)，並將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。於反應液中添加乙酸乙酯、水而分液，有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮。於獲得的殘留物中添加乙酸乙酯、n-己烷，並經由濾取固體，獲得標題化合物 (439mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ : 4.47(2H, d, $J = 5.5$ Hz), 6.73(1H, d, $J = 9.6$ Hz), 6.75-6.79(2H, m), 7.23-7.27(1H, m), 7.33-7.37(2H, m), 7.39-7.43(2H, m), 7.61(1H, t, $J = 5.5$

Hz), 7.67(1H, s), 7.73(1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.75-7.78(2H, m), 9.54(1H, s).

ESI-MS(m/z) : 317($M+H$)⁺.

[步驟 3]

(2S)-2-[2-[4-[6-(苄基胺基)咪唑并[1,2-b]嗒咩-3-基]苯氧基]乙基]吡咯啉-1-甲酸三級丁酯

將 2-[(2S)-1-三級丁氧基羰基吡咯啉-2-基]乙酸 (688mg) 溶於四氫呋喃 (15ml)，添加二異丙基乙基胺 (575 μ l)，並冷卻至 -20 $^{\circ}$ C。於其中添加氯甲酸異丁酯 (428 μ l)，並於 -20 $^{\circ}$ C 攪拌 45 分鐘。濾除生成的固體，以四氫呋喃將固體洗淨。於濾液中添加氫化硼鈉 (227mg)，並於室溫攪拌 5 分鐘後，添加甲醇 (5ml)，並於室溫攪拌 5 分鐘。於反應液中添加乙酸乙酯及水而分液，由水層以乙酸乙酯提取。合併有機層，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (*n*-己烷-乙酸乙酯)，獲得 (2S)-2-(2-羥基乙基)吡咯啉-1-甲酸三級丁酯 (606mg)。

使上述步驟 2 獲得的化合物 (150mg)、(2S)-2-(2-羥基乙基)吡咯啉-1-甲酸三級丁酯 (153mg)、氰基亞甲基三丁基膦烷 (172mg) 懸浮於甲苯 (8ml)，並加熱回流 45 分鐘。追加氰基亞甲基三丁基膦烷 (86mg)，再加熱回流 1 小時。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (二氯甲烷-甲醇)，獲得呈粗生成物之標題化合物，並將其直接使用於下一反應。

ESI-MS(m/z) : 514($M+H$)⁺.

[步驟 4]

N-苄基-3-[4-[2-[(2S)-吡咯啉-2-基]乙氧基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-胺

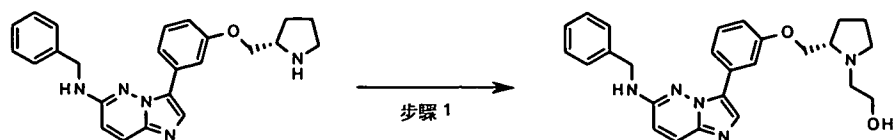
將上述步驟 3 獲得的粗生成物溶於二氯甲烷 (5ml)，添加 4N 鹽酸二噁烷溶液 (5ml)，並於室溫攪拌 1 小時。減壓下餾除溶媒，於殘渣中添加飽和碳酸氫鈉水溶液、二氯甲烷而分液。有機層以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (鹼性矽膠、二氯甲烷-甲醇)。藉由於殘留物中添加二乙基醚並濾取固體，獲得標題化合物 (110mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.33-1.41(1H, m), 1.71-1.83(2H, m), 1.91-2.01(3H, m), 2.86-2.91(1H, m), 3.00-3.05(1H, m), 3.21-3.27(1H, m), 4.12(2H, td, $J = 6.3, 1.7$ Hz), 4.59(2H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.74(1H, t, $J = 5.4$ Hz), 6.46(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.92-6.96(2H, m), 7.30-7.33(1H, m), 7.36-7.42(4H, m), 7.68(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.71(1H, s), 7.86-7.89(2H, m).

ESI-MS(m/z): 414($M+H$) $^+$.

【0153】[實施例 7]

2-[(2S)-2-[[3-[6-(苄基胺基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯氧基]甲基]吡咯啉-1-基]乙醇



[步驟 1]

2-[(2S)-2-[[3-[6-(苄基胺基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯

氧基]甲基]吡咯啉-1-基]乙醇

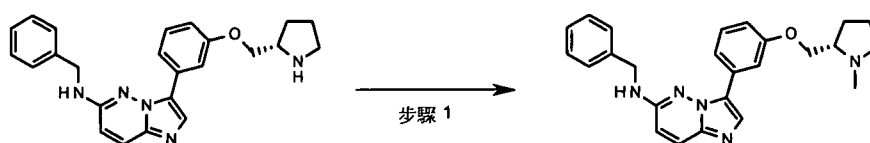
於實施例 2 獲得的化合物 (100mg) 之二氯甲烷 (5ml) 溶液中添加三乙基胺 (0.07ml) 及 2-碘乙醇 (0.024ml)，並將混合物於室溫攪拌 4 小時後，加熱回流 7 小時。於反應液中追加三乙基胺 (0.07ml) 及 2-碘乙醇 (0.024ml)，再加熱回流 2 小時。冷卻後，於反應液中添加水，並以乙酸乙酯提取。提取液以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (鹼性矽膠、氯仿-甲醇)，獲得標題化合物 (55mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.62-1.81(3H, m), 1.94-2.05(1H, m), 2.34(1H, q, $J = 8.3$ Hz), 2.60(1H, dt, $J = 12.7, 3.6$ Hz), 2.80(1H, br s), 2.97-3.18(3H, m), 3.52-3.65(2H, m), 3.86(1H, dd, $J = 8.9, 6.2$ Hz), 3.96(1H, dd, $J = 8.7, 5.5$ Hz), 4.61(2H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.74(1H, br s), 6.48(1H, d, $J = 9.6$ Hz), 6.87(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.27-7.44(5H, m), 7.56(1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.70(1H, dd, $J = 9.4, 1.1$ Hz), 7.80(1H, br s), 7.82(1H, s).

ESI-MS(m/z): 444($M+H$) $^+$.

【0154】[實施例 8]

N-苄基-3-[3-[[[(2S)-1-甲基吡咯啉-2-基]甲氧基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺



[步驟 1]

N-苄基-3-[3-[[[(2S)-1-甲基吡咯啉-2-基]甲氧基]苯基]咪

唑并[1,2-b]嗒啉-6-胺

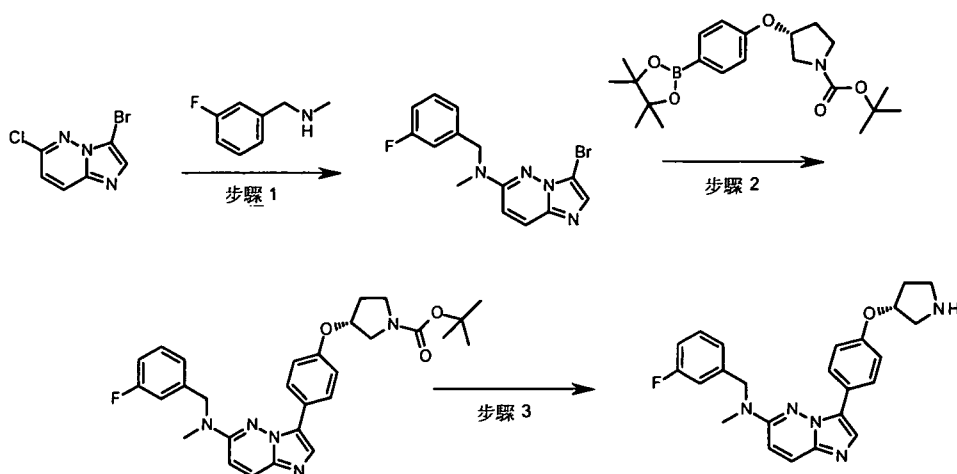
於實施例2獲得的化合物(90mg)之四氫呋喃(10ml)溶液中添加35%甲醛水溶液(1ml)及三乙醯氧基氫硼鈉(72mg)，混合物於室溫攪拌2小時半。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水，並以乙酸乙酯提取。提取液以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化(鹼性矽膠、氯仿-甲醇)，獲得標題化合物(65mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.64-1.83(3H, m), 1.95-2.05(1H, m), 2.27(1H, td, $J = 9.6, 7.3$ Hz), 2.44(3H, s), 2.60-2.67(1H, m), 3.07(1H, t, $J = 8.9$ Hz), 3.94(1H, dd, $J = 9.2, 5.7$ Hz), 4.03(1H, dd, $J = 9.2, 5.7$ Hz), 4.61(2H, d, $J = 5.2$ Hz), 4.68(1H, t, $J = 5.2$ Hz), 6.47(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.88(1H, dd, $J = 8.0, 3.4$ Hz), 7.29-7.33(2H, m), 7.37(2H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.42(2H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.58(1H, dd, $J = 6.9, 1.7$ Hz), 7.69(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.76(1H, t, $J = 2.0$ Hz), 7.81(1H, s).

ESI-MS(m/z) : 414($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0155】[實施例9]

N-[(3-氟苯基)甲基]-N-甲基-3-[4-[(3R)-吡咯啉-3-基]氧基苯基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-6-胺



[步驟 1]

3-溴-N-[(3-氟苯基)甲基]-N-甲基咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺

使用1-(3-氟苯基)-N-甲基-甲胺替代苯基甲胺，藉由進行與實施例1之步驟1相同之操作，獲得標題化合物(4.04g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.20(3H, s), 4.76(2H, s), 6.72(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.95-7.00(1H, m), 7.03-7.06(1H, m), 7.10-7.11(1H, m), 7.28-7.34(1H, m), 7.53(1H, s), 7.66(1H, d, $J = 9.7$ Hz).

[步驟 2]

(3R)-3-[4-[6-[(3-氟苯基)甲基-甲基胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基]苯氧基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

使用上述步驟1獲得的化合物(250mg)、參考例3獲得的化合物(371mg)，藉由進行與實施例1之步驟2相同之操作，獲得標題化合物(276mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.47(9H, s), 2.10-2.23(2H, m), 3.49-3.67(4H, m), 4.74(2H, s), 4.93(1H, br s), 6.75(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.90(2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.95-7.01(2H, m),

7.04-7.06(1H, m), 7.29-7.34(1H, m), 7.75(2H, d, J = 10.3 Hz), 7.87-7.91(2H, m).

[步驟 3]

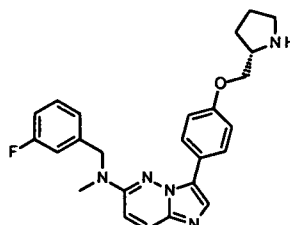
N-[(3-氟苯基)甲基]-N-甲基-3-[4-[(3R)-吡咯啉-3-基]氧基苯基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-6-胺

將上述步驟 2 獲得的化合物 (276 mg) 作為原料，藉由進行與實施例 1 之步驟 3 相同之操作，獲得標題化合物 (241 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.94-2.06(1H, m), 2.09-2.16(1H, m), 2.74-2.95(2H, m), 3.02-3.22(2H, m), 3.23(3H, s), 4.74(2H, s), 4.83-4.89(1H, m), 6.72-6.75(1H, m), 6.86-6.90(2H, m), 6.95-6.99(2H, m), 7.04-7.06(1H, m), 7.27-7.33(1H, m), 7.74-7.76(2H, m), 7.88(2H, d, J = 9.2 Hz).

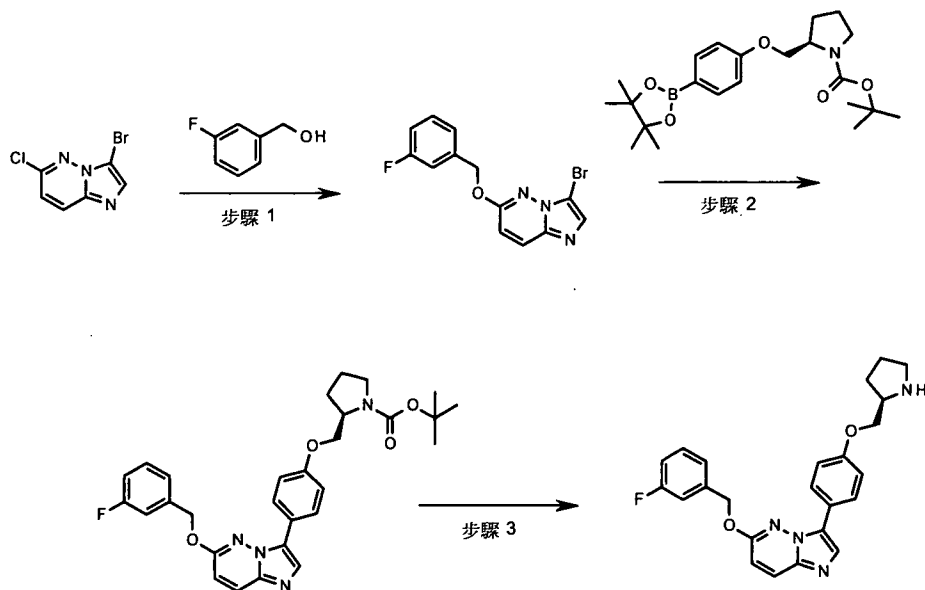
【0156】將實施例 9 之步驟 1 獲得的化合物作為原料，使用參考例獲得的化合物，藉由進行與實施例 9 相同之操作，獲得下述之化合物。

【0157】[表 10]

實施例	參考例	結構與名稱	機器資料
10	1	 <p>N-[(3-氟苯基)甲基]-N-甲基-3-[4-[(2S)-吡咯啉-2-基]甲氧基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-6-胺</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.54-1.61(1H, m), 1.72-1.87(2H, m), 1.93-1.99(1H, m), 2.93-2.98(1H, m), 3.02-3.07(1H, m), 3.22(3H, s), 3.50-3.56(1H, m), 3.90(1H, dd, J = 9.2, 6.9 Hz), 3.97(1H, dd, J = 9.2, 5.2 Hz), 4.73(2H, s), 6.73(1H, d, J = 9.7 Hz), 6.92-6.98(4H, m), 7.03-7.06(1H, m), 7.28-7.34(1H, m), 7.72-7.76(2H, m), 7.89(2H, d, J = 8.6 Hz).

【0158】[實施例 11]

6-[(3-氟苯基)甲氧基]-3-[4-[[[(2R)-吡咯啉-2-基]甲氧基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡



[步驟 1]

3-溴-6-[(3-氟苯基)甲氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡

於 3-氟苄基醇 (0.59g) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (20ml) 溶液中，冰冷下，添加氫化鈉 (55% 油性，0.26g)，並將混合物於同溫下攪拌 10 分鐘。於反應液中添加 3-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]嗒吡 (1g)，並將混合物於同溫下攪拌 1 小時。於反應液中添加飽和氯化銨水，並以乙酸乙酯提取。提取液依序以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，藉由將獲得的殘留物以 n-己烷洗淨，獲得標題化合物 (1.2g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 5.45(2H, s), 6.78(1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.02-7.08(1H, m), 7.25-7.40(3H, m), 7.61(1H, s), 7.79(1H, d, $J = 9.6$ Hz).

[步驟 2]

(2R)-2-[[4-[6-[(3-氟苯基)甲氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-

基]苯氧基]甲基]吡咯啉-1-甲酸三級丁酯

於上述步驟1獲得的化合物(0.26g)、參考例6獲得的化合物(0.4g)、碳酸鈉(0.13g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣(II)-二氯甲烷加成體(68mg)中添加1,4-二噁烷(10ml)、水(5ml)，並將混合物於氮氣環境下，加熱回流1小時半。冷卻後，於反應液中添加水，混合物以乙酸乙酯提取。提取液以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化(n-己烷-乙酸乙酯)，獲得標題化合物(0.35g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.49(9H, s), 1.85-2.13(4H, m), 3.32-3.49(2H, br m), 3.83-4.03(1H, br m), 4.14-4.29(2H, m), 5.40(2H, s), 6.77(1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.00-7.06(3H, m), 7.19(1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.25(1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.34-7.41(1H, m), 7.79-7.89(4H, m).

[步驟3]

6-[(3-氟苯基)甲氧基]-3-[4-[[[(2R)-吡咯啉-2-基]甲氧基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡

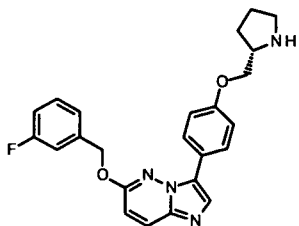
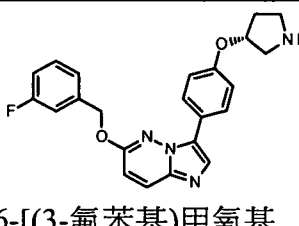
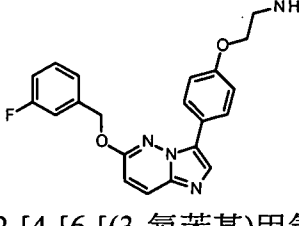
於上述步驟2獲得的化合物(0.35g)之二氯甲烷(10ml)溶液中添加三氟乙酸(3ml)，混合物於室溫攪拌5小時。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水，以氯仿提取。提取液以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，於獲得的殘留物中添加乙酸乙酯，藉由濾取析出物，獲得標題化合物(65mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.83-2.21(5H, m), 3.23-3.36(2H, m), 3.84-3.92(1H, m), 4.21-4.25(2H, m), 5.35(2H, s),

6.76(1H, d, J = 9.6 Hz), 7.00-7.06(3H, m), 7.17(1H, d, J = 9.6 Hz), 7.23(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.37(1H, td, J = 7.9, 5.8 Hz), 7.76(1H, s), 7.81(2H, d, J = 9.5 Hz), 7.86(1H, d, J = 9.6 Hz).

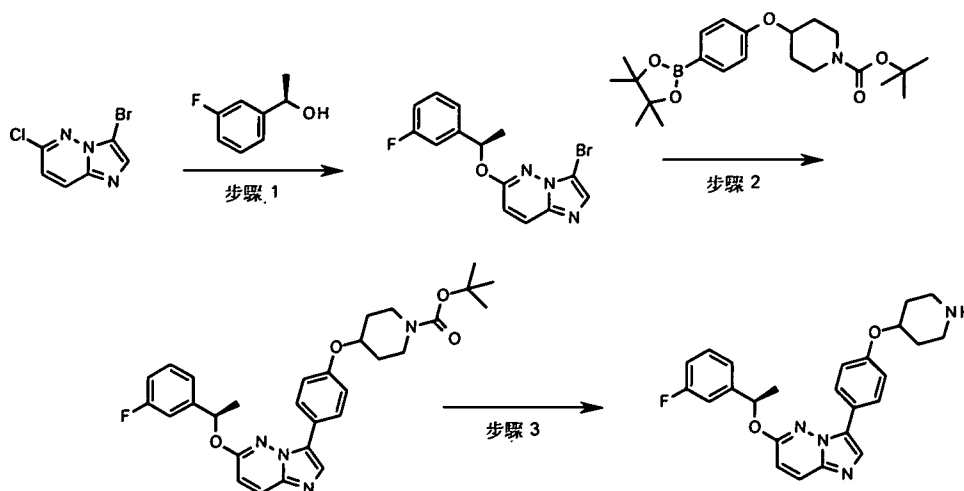
【0159】將實施例 11 之步驟 1 獲得的化合物作為原料，使用參考例獲得的化合物，藉由進行與實施例 11 相同之操作，獲得下述之化合物。

【0160】[表 11]

實施例 No.	參考例 No.	結構與名稱	機器資料
12	1	 <p>6-[(3-氟苯基)甲氧基]-3-[4-[(2S)-吡咯啉-2-基]甲氧基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒啉</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.69-2.12(5H, m), 3.06-3.21(2H, m), 3.66-3.74(1H, m), 4.03-4.13(2H, m), 5.38(2H, s), 6.77(1H, d, J = 9.6 Hz), 7.00-7.06(3H, m), 7.18(1H, d, J = 9.6 Hz), 7.24(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.37(1H, td, J = 7.9, 5.8 Hz), 7.79(1H, s), 7.82(2H, d, J = 9.5 Hz), 7.86(1H, d, J = 9.6 Hz).
13	3	 <p>6-[(3-氟苯基)甲氧基]-3-[4-[(3R)-吡咯啉-3-基]氧基苯基]咪唑并[1,2-b]嗒啉</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.78(1H, br s), 2.02-2.21(2H, m), 2.96-3.03(1H, m), 3.12(1H, dd, J = 12.4, 4.6 Hz), 3.20-3.31(2H, m), 4.93(1H, t, J = 5.3 Hz), 5.40(2H, s), 6.78(1H, d, J = 9.6 Hz), 6.97(2H, d, J = 9.2 Hz), 7.05(1H, td, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.19(1H, d, J = 9.2 Hz), 7.24(1H, d, J = 7.3 Hz), 7.37(1H, td, J = 8.0, 6.0 Hz), 7.81(1H, s), 7.83(2H, d, J = 8.3 Hz), 7.87(1H, d, J = 9.2 Hz).
14	7	 <p>2-[4-[6-[(3-氟苯基)甲氧基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基]苯氧基]乙胺</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.60(2H, br s), 3.14(2H, t, J = 5.0 Hz), 4.08(2H, t, J = 4.6 Hz), 5.40(2H, s), 6.78(1H, d, J = 9.6 Hz), 7.00-7.07(3H, m), 7.19(1H, d, J = 9.6 Hz), 7.24(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.38(1H, td, J = 7.9, 5.8 Hz), 7.81(1H, s), 7.84(2H, d, J = 8.7 Hz), 7.87(1H, d, J = 9.6 Hz).

【0161】[實施例 15]

6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]-3-[4-(4-哌啶基氧基)苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡



[步驟 1]

3-溴-6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡

使用(1R)-1-(3-氟苯基)乙醇(1.54g)替代3-氟苄基醇，藉由進行與實施例11之步驟1相同之操作，獲得標題化合物(3.3g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.72(3H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.12(1H, q, $J = 6.4$ Hz), 6.73(1H, d, $J = 10.1$ Hz), 6.93-7.01(1H, m), 7.22-7.34(3H, m), 7.55(1H, s), 7.74(1H, d, $J = 9.2$ Hz).

[步驟 2]

4-[4-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯氧基]哌啶-1-甲酸三級丁酯

於上述步驟1獲得的化合物(200mg)、參考例8獲得的化合物(290mg)、碳酸鈉(73mg)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈣(II)-二氯化甲烷加成體(49mg)中，添加1,4-二噁烷(10ml)、水(5ml)，並將混合物於氮氣環境下，加熱回流1小時。冷卻後，於反應液中添加水，混合物以乙酸乙

酯提取。提取液以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化(n-己烷-乙酸乙酯)，獲得標題化合物(240mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.49(9H, s), 1.68(3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.76-1.88(2H, br m), 1.94-2.04(2H, m), 3.35-3.43(2H, m), 3.72-3.80(2H, m), 4.53-4.59(1H, m), 5.92(1H, q, $J = 6.6$ Hz), 6.76(1H, d, $J = 9.6$ Hz), 6.95-7.02(3H, m), 7.13(1H, dt, $J = 9.6, 1.8$ Hz), 7.20(1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.34(1H, td, $J = 7.8, 6.0$ Hz), 7.62(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.74(1H, s), 7.83(1H, d, $J = 9.6$ Hz).

[步驟 3]

6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]-3-[4-(4-哌啶基氧基)苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡

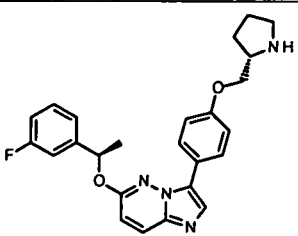
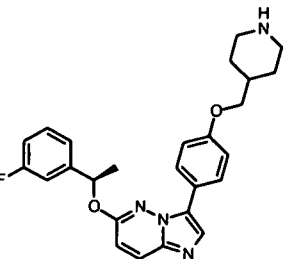
於上述步驟 2 獲得的化合物(240mg)之二氯甲烷(10ml)溶液中添加三氟乙酸(2ml)，並將混合物於室溫攪拌 4 小時。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水，並以氯仿提取。提取液以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，於獲得的殘留物中添加乙酸乙酯，藉由濾取析出，獲得標題化合物(20mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.68(3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.85(1H, br s), 2.08-2.18(2H, br m), 2.25-2.35(2H, br m), 3.19-3.28(2H, m), 3.40(2H, t, $J = 10.3$ Hz), 4.70(1H, br s), 5.91(1H, q, $J = 6.9$ Hz), 6.78(1H, d, $J = 10.1$ Hz), 6.94-7.02(3H, m), 7.12(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.21(1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.31-7.39(1H, m), 7.63(2H, d, $J = 8.3$ Hz),

7.74(1H, s), 7.84(1H, d, J = 9.6 Hz).

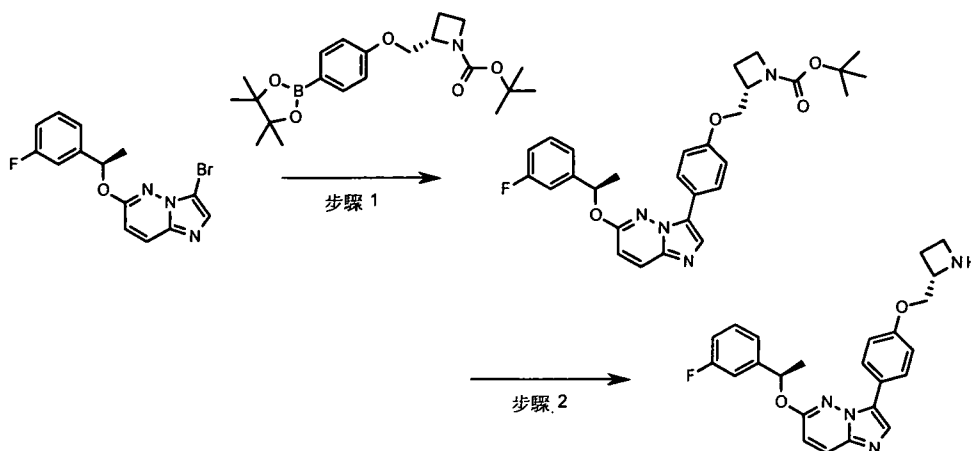
【0162】將實施例 15 之步驟 1 獲得的化合物作為原料，使用參考例獲得的化合物，藉由進行與實施例 15 相同之操作，獲得下述之化合物。

【0163】[表 12]

實施例	參考例	結構與名稱	機器資料
16	1	 <p>6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]-3-[4-[(2S)-吡咯啉-2-基]甲氧基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.58-2.04(5H, m), 1.67(3H, d, J = 6.9 Hz), 2.96-3.12(2H, m), 3.55-3.62(1H, m), 3.95(1H, dd, J = 9.2, 6.9 Hz), 4.02(1H, dd, J = 9.2, 5.0 Hz), 5.93(1H, q, J = 6.7 Hz), 6.76(1H, d, J = 9.2 Hz), 6.95-7.01(3H, m), 7.14(1H, d, J = 9.6 Hz), 7.20(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.30-7.39(1H, m), 7.62(2H, d, J = 9.3 Hz), 7.73(1H, s), 7.83(1H, d, J = 9.6 Hz).
17	25	 <p>6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]-3-[4-(4-哌啶基甲氧基)苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.68(3H, d, J = 6.3 Hz), 1.88(2H, q, J = 11.8 Hz), 2.11-2.19(3H, m), 2.98(2H, dd, J = 12.9, 10.6 Hz), 3.61(2H, d, J = 12.6 Hz), 3.95(2H, d, J = 5.7 Hz), 5.92(1H, q, J = 6.7 Hz), 6.77(1H, d, J = 9.7 Hz), 6.93-7.01(3H, m), 7.13(1H, dt, J = 9.5, 1.7 Hz), 7.21(1H, d, J = 7.4 Hz), 7.35(1H, td, J = 8.0, 5.7 Hz), 7.61-7.63(2H, m), 7.74(1H, s), 7.84(1H, d, J = 9.7 Hz). ESI-MS(m/z) : 447(M+H) ⁺ .

【0164】[實施例 18]

3-[4-[(2S)-吡啶-2-基]甲氧基]苯基]-6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡鹽酸鹽



[步驟 1]

(2S)-2-[[4-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]噻吡啶-3-基]苯氧基]甲基]吡啶-1-甲酸三級丁酯

於實施例 15 之步驟 1 獲得的化合物 (0.8 g)、參考例 26 獲得的化合物 (1.1 g)、碳酸鈉 (0.38 g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈣(II)、二氯甲烷加成體 (0.19 g) 中添加 1,4-二噁烷 (20 ml)、水 (10 ml)，混合物於氮氣環境下，加熱回流 40 分鐘。冷卻後，於反應液中添加水，混合物以乙酸乙酯提取。提取液以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (n-己烷-乙酸乙酯)，獲得標題化合物 (0.85 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.45 (9H, s), 1.68 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.89-3.99 (2H, m), 3.89-3.99 (2H, m), 4.20 (1H, dd, $J = 10.0, 2.7$ Hz), 4.34 (1H, br s), 4.52-4.61 (1H, m), 5.94 (1H, q, $J = 6.7$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.95-7.03 (3H, m), 7.14 (1H, dt, $J = 9.7, 2.1$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.35 (1H, td, $J = 8.0, 5.8$ Hz), 7.64 (2H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.75 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J = 9.7$ Hz).

[步驟 2]

3-[4-[[[(2S)-吡啶-2-基]甲氧基]苯基]-6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶鹽酸鹽

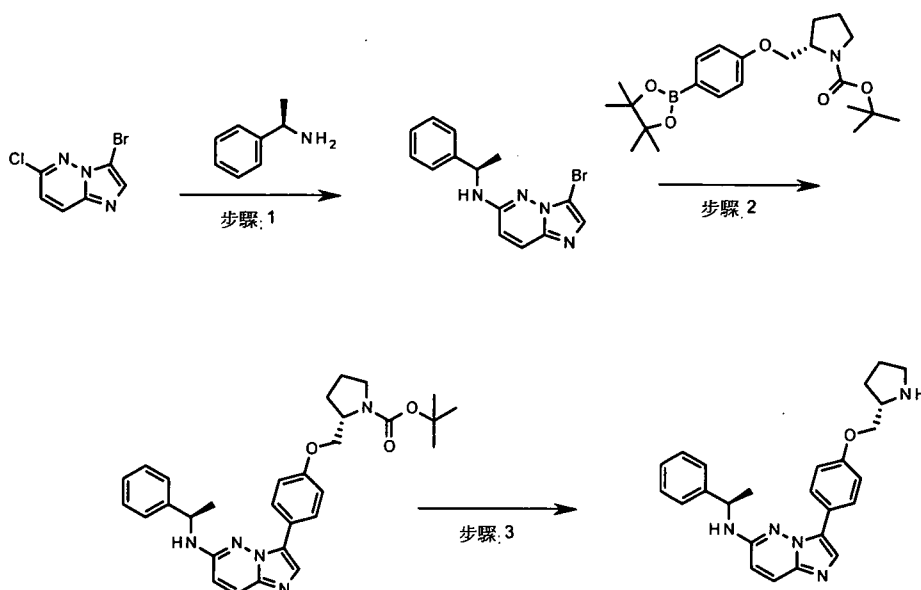
於上述步驟 1 獲得的化合物 (0.85g) 之二氯甲烷 (10ml) 溶液中添加三氟乙酸 (3ml)，混合物於室溫攪拌 2 小時。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以氯仿提取。提取液以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，於獲得的殘留物中添加 2N 鹽酸-乙醇溶液 (5ml)，減壓下濃縮混合物。將獲得的殘留物溶解於乙醇，添加乙酸乙酯，藉由濾取析出物，獲得標題化合物 (0.61g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.68(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.37-2.60(2H, m), 3.88-4.01(3H, m), 4.35(1H, dd, $J = 10.9, 3.6$ Hz), 4.45-4.54(1H, m), 4.77(1H, br s), 6.04(1H, q, $J = 6.4$ Hz), 7.11-7.17(3H, m), 7.34(2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.40(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.43-7.50(1H, m), 7.85(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.32(1H, d, $J = 10.3$ Hz), 8.38(1H, s), 9.34(1H, br s), 9.52(1H, br s).

ESI-MS(m/z): 419($M+H$) $^+$.

【0165】[實施例 19]

N-[(1R)-1-苯基乙基]-3-[4-[[[(2S)-吡咯啶-2-基]甲氧基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺



[步驟 1]

3-溴-N-[(1R)-1-苯基乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-胺

使用(1R)-1-苯基乙胺(0.71ml)替代苯基甲胺，藉由進行與實施例1之步驟1相同之操作，獲得標題化合物(1.07g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.62(3H, s), 4.83(1H, d, $J = 6.3$ Hz), 5.01-5.07(1H, m), 6.40(1H, t, $J = 4.6$ Hz), 7.27(1H, tt, $J = 7.4, 1.6$ Hz), 7.35(2H, td, $J = 7.7, 3.2$ Hz), 7.45(3H, td, $J = 4.6, 2.1$ Hz), 7.55(1H, d, $J = 9.7$ Hz).

[步驟 2]

(2S)-2-[[4-[6-[[[(1R)-1-苯基乙基]胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯氧基]甲基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯

於上述步驟1獲得的化合物(0.72g)、參考例1之步驟2獲得的化合物(1.1g)、碳酸鈉(0.36g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣(II)、二氯甲烷加成體(185mg)中添加1,4-二噁烷(20ml)、水(10ml)，混合物於氮氣環境下，加熱回流2小時。冷卻後，於反應液中添加水，混合物以氯仿提

取。提取液以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化(n-己烷-乙酸乙酯)，獲得標題化合物(0.85g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.50(9H, s), 1.59(3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.87-2.12(4H, m), 3.42-3.45(2H, m), 3.78-4.27(3H, m), 4.68(1H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.96(1H, q, $J = 6.3$ Hz), 6.45(1H, d, $J = 10.3$ Hz), 6.89-6.98(2H, m), 7.22-7.44(5H, m), 7.62-7.71(4H, m).

[步驟3]

N-[(1R)-1-苯基乙基]-3-[4-[[[(2S)-吡咯啉-2-基]甲氧基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-胺

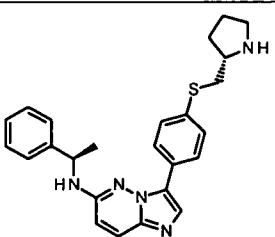
於上述步驟2獲得的化合物(0.85g)之二氯甲烷(10ml)溶液中添加三氟乙酸(3ml)，並將混合物於室溫攪拌1小時半。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水，以氯仿提取。提取液以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，於獲得的殘留物中添加氯仿，藉由濾取析出物，獲得標題化合物(0.3g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.49(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.74-1.83(1H, m), 1.88-2.05(2H, m), 2.12-2.20(1H, m), 3.17-3.35(3H, m), 3.88-3.98(1H, m), 4.18(1H, br s), 4.32(1H, dd, $J = 10.9, 3.6$ Hz), 4.80-4.88(1H, m), 6.78(1H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.99(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.21(1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.36(2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.43(2H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.65(1H, br s), 7.74(2H, t, $J = 4.8$ Hz), 7.83(2H, d, $J = 9.1$ Hz).

ESI-MS(m/z): 414($M+H$) $^+$.

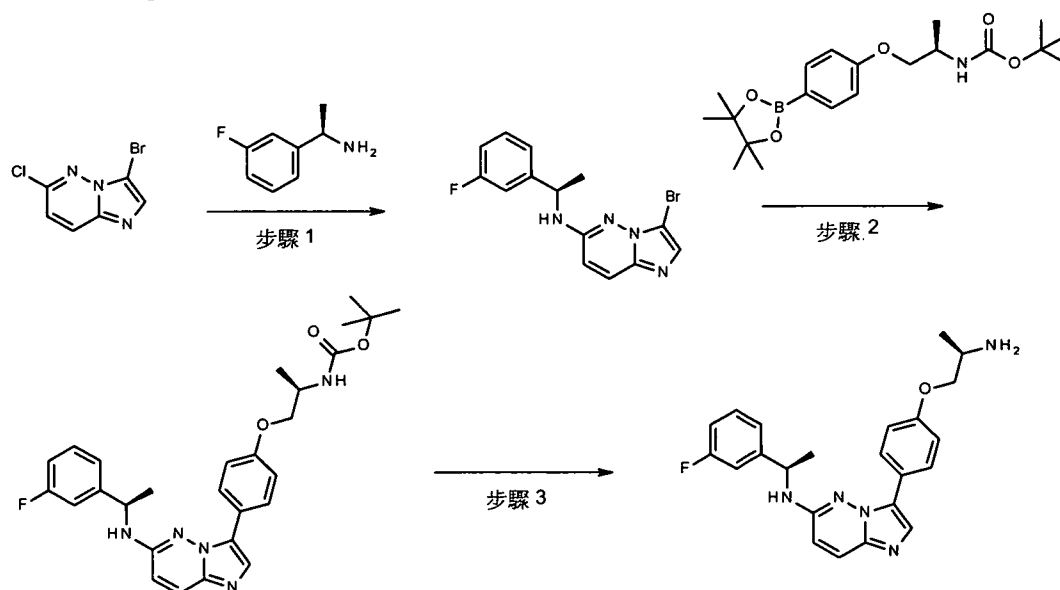
【0166】將實施例 19 之步驟 1 獲得的化合物作為原料，使用參考例獲得的化合物，藉由進行與實施例 19 相同之操作，獲得下述之化合物。

【0167】[表 13]

實施例	參考例	結構與名稱	機器資料
20	51	 <p>N-[(1R)-1-苯基乙基]-3-[4-[(2S)-吡咯啉-2-基]甲基硫烷基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-胺</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.47-1.57(1H, m), 1.59(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.71-2.03(4H, m), 2.89-2.96(1H, m), 3.01-3.12(3H, m), 3.31-3.38(1H, m), 4.73(1H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.92-4.99(1H, m), 6.48(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.26-7.44(7H, m), 7.66(1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.69(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.72(1H, s). ESI-MS(m/z): 431($M+H$) $^+$.

【0168】[實施例 21]

3-[4-[(2R)-2-氨基丙氧基]苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-胺



[步驟 1]

3-溴-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-胺

使用(1R)-1-(3-氟苯基)乙胺(0.39g)替代苯基甲胺，藉由進行與實施例 1 之步驟 1 相同之操作，獲得標題化合

物 (0.59 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.61(3H, d, $J = 6.9$ Hz), 4.83(1H, d, $J = 6.3$ Hz), 5.01-5.06(1H, m), 6.42(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.93-6.97(1H, m), 7.17(1H, dt, $J = 9.9, 2.1$ Hz), 7.24(1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.30(1H, td, $J = 7.9, 5.9$ Hz), 7.46(1H, s), 7.57(1H, t, $J = 4.6$ Hz).

[步驟 2]

N-[(1R)-2-[4-[6-[[[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]胺基]咪唑并[1,2-b]嗒咩-3-基]苯氧基]-1-甲基乙基]胺基甲酸三級丁酯

於上述步驟 1 獲得的化合物 (0.34 g)、參考例 15 獲得的化合物 (0.39 g)、碳酸鉀 (0.55 g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣(II)-二氯甲烷加成體 (81 mg) 中，添加 1,4-二噁烷 (25 ml)、水 (5 ml)，並將混合物於氮氣環境下，加熱回流 1 小時半。冷卻後，於反應液中添加水，並以乙酸乙酯提取。提取液以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化(乙酸乙酯-甲醇)，獲得標題化合物 (0.39 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.33(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.48(9H, s), 1.57(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.99(2H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.10-4.13(1H, m), 4.68(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 4.83(1H, br s), 4.92(1H, dq, $J = 4.8, 6.7$ Hz), 6.47(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.90(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.97(1H, td, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.11-7.14(1H, m), 7.20(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.36(1H, td, $J = 7.9, 6.0$ Hz), 7.61-7.62(2H, m), 7.67(2H, d, $J = 9.7$ Hz).

[步驟 3]

3-[4-[(2R)-2-胺基丙氧基]苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-胺

於上述步驟 1 獲得的化合物 (0.39g) 之甲醇 (3ml) 溶液中添加 4N 鹽酸二噶烷溶液 (8ml)，並將混合物於室溫攪拌 40 分鐘。減壓濃縮反應液，於獲得的殘留物中添加 1N 氫氧化鈉水溶液，並以氯仿-甲醇提取。提取液以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (鹼性矽膠、氯仿-甲醇)，獲得標題化合物 (0.09g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.21(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.57(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.37-3.41(1H, m), 3.75(1H, dd, $J = 9.1, 7.9$ Hz), 3.93(1H, dd, $J = 9.1, 4.2$ Hz), 4.67(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 4.92(1H, dq, $J = 4.8, 6.7$ Hz), 6.47(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.89-6.92(2H, m), 6.97(1H, td, $J = 8.5, 3.2$ Hz), 7.11-7.14(1H, m), 7.20(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.30-7.37(1H, m), 7.60-7.63(2H, m), 7.67(2H, d, $J = 8.5$ Hz).

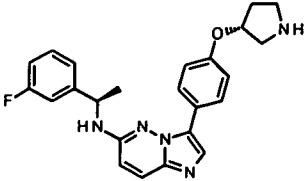
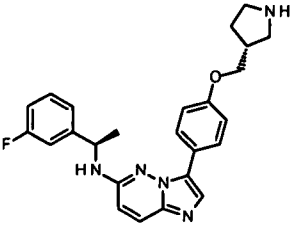
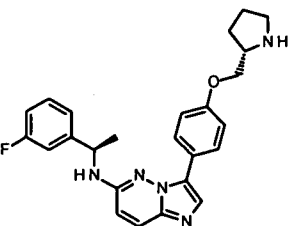
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 1.08(3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.48(3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.65(2H, br s), 3.12-3.21(1H, m), 4.19-4.19(2H, m), 4.80-4.89(1H, m), 6.77(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.93(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.03(1H, td, $J = 8.5, 2.2$ Hz), 7.22-7.29(2H, m), 7.37-7.44(1H, m), 7.62(1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.70-7.77(4H, m).

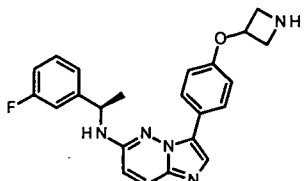
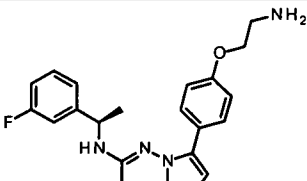
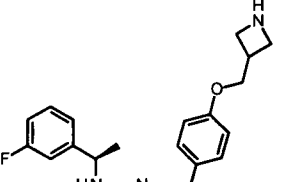
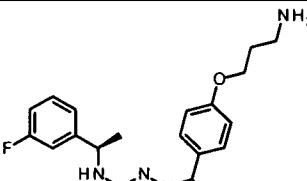
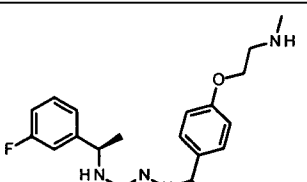
ESI-MS(m/z): 406($M+H$) $^+$.

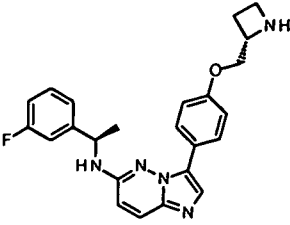
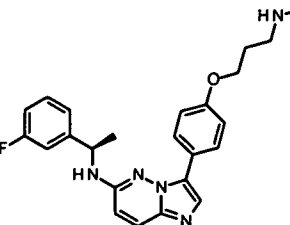
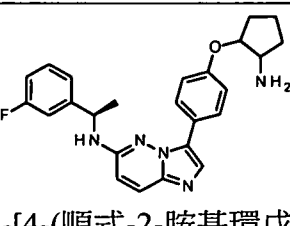
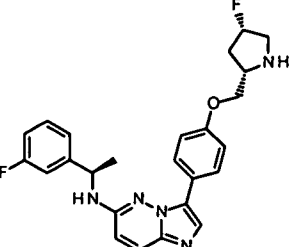
【0169】將實施例 21 之步驟 1 獲得的化合物作為原料，

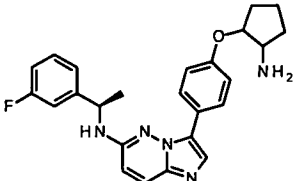
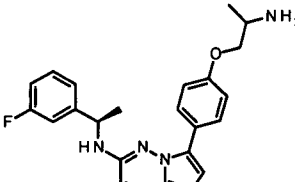
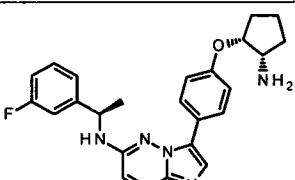
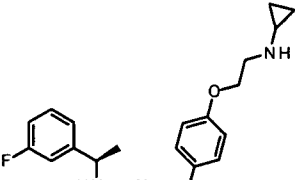
使用參考例獲得的化合物，藉由進行與實施例21相同之操作，獲得下述之化合物。

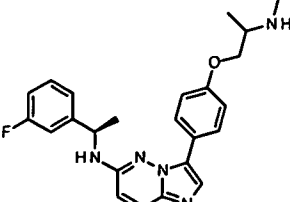
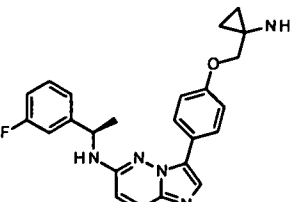
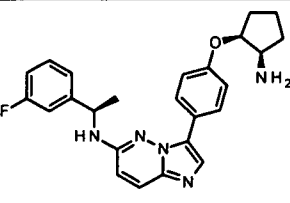
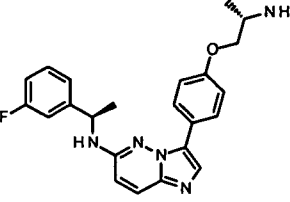
【0170】[表 14]

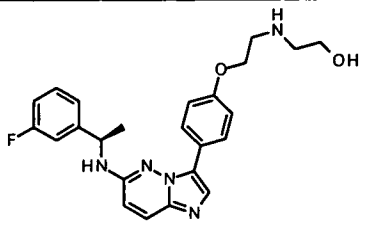
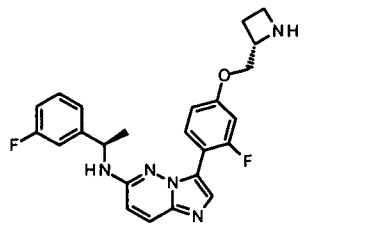
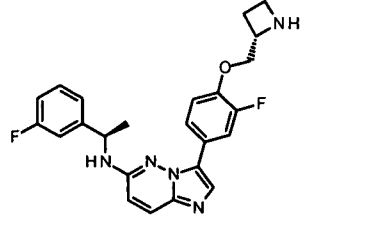
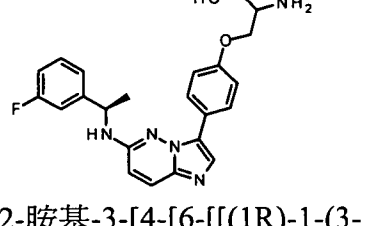
實施例	參考例	結構與名稱	機器資料
22	3	 <p>N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]-3-[4-[(3R)-吡咯啉-3-基]氧基苯基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-6-胺</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.57(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.96-2.05(1H, m), 2.10-2.19(1H, m), 2.93-2.95(1H, m), 3.07(1H, dd, J = 12.6, 5.2 Hz), 3.19-3.26(2H, m), 4.74(1H, d, J = 5.2 Hz), 4.87-4.95(2H, m), 6.48(1H, d, J = 9.7 Hz), 6.86(2H, d, J = 8.6 Hz), 6.97(1H, td, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.12(1H, d, J = 9.7 Hz), 7.20(1H, d, J = 8.0 Hz), 7.33(1H, td, J = 7.9, 5.9 Hz), 7.59(2H, dd, J = 9.5, 2.6 Hz), 7.65(1H, s), 7.67(1H, d, J = 9.7 Hz).
23	5	 <p>N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]-3-[4-[(3R)-吡咯啉-3-基]甲氧基]苯基咪唑并[1,2-b]嗒啉-6-胺</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.56(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.64-1.66(1H, m), 2.05-2.07(1H, m), 2.60-2.73(1H, m), 2.89-2.91(1H, m), 2.99-3.02(1H, m), 3.09-3.11(1H, m), 3.21(1H, dd, J = 11.2, 7.7 Hz), 3.90-4.02(2H, m), 4.75(1H, d, J = 5.2 Hz), 4.89-4.94(1H, m), 6.47(1H, d, J = 9.2 Hz), 6.89(2H, d, J = 8.6 Hz), 6.96(1H, td, J = 8.2, 2.3 Hz), 7.12(1H, d, J = 9.7 Hz), 7.20(1H, d, J = 8.0 Hz), 7.34(1H, td, J = 7.9, 5.9 Hz), 7.61(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.65(1H, s), 7.67(1H, d, J = 9.7 Hz).
24	1	 <p>N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]-3-[4-[(2S)-吡咯啉-2-基]甲氧基]苯基咪唑并[1,2-b]嗒啉-6-胺</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.56(3H, d, J = 6.6 Hz), 1.58-1.63(1H, m), 1.78-1.86(2H, m), 1.93-2.01(1H, m), 2.96(1H, dt, J = 10.7, 7.1 Hz), 3.02-3.08(1H, m), 3.53-3.56(1H, m), 3.91(1H, dd, J = 9.2, 6.8 Hz), 3.98(1H, dd, J = 9.2, 5.1 Hz), 4.67(1H, d, J = 5.1 Hz), 4.92(1H, dq, J = 5.1, 6.6 Hz), 6.45(1H, d, J = 9.8 Hz), 6.88-6.91(2H, m), 6.93-6.98(1H, m), 7.09-7.12(1H, m), 7.19(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.33(1H, td, J = 8.0, 5.9 Hz), 7.58-7.61(2H, m), 7.66(2H, d, J = 9.0 Hz). ¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ: 1.42-1.52(1H, m), 1.48(3H, d, J = 6.7 Hz), 1.60-1.77(2H, m), 1.83-1.91(1H, m), 2.77-2.88(2H, m), 3.36-3.44(1H, m), 3.84(2H, d, J = 6.0 Hz), 4.80-4.88(1H, m), 6.76(1H, d, J = 9.1 Hz), 6.92(2H, d, J = 8.5 Hz), 7.03(1H, td, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.22-7.29(2H, m), 7.36-7.43(1H, m), 7.62(1H, d, J = 6.0 Hz), 7.71-7.77(4H, m). ESI-MS(m/z) : 432(M+H) ⁺ .

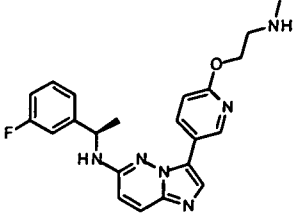
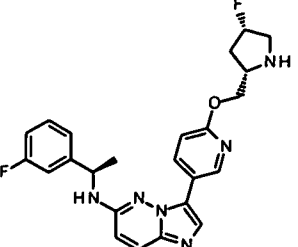
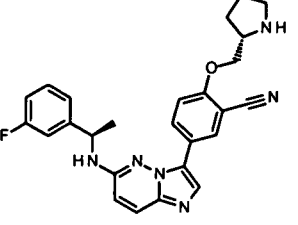
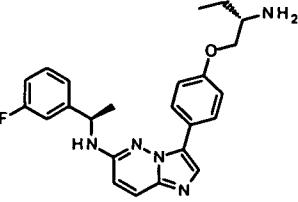
25	27	 <p>3-[4-(吡咯丁-3-基氧基)苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.58(3H, d, $J = 7.0$ Hz), 3.83-3.88(2H, m), 3.97-4.01(2H, m), 4.72(1H, br s), 4.89-4.93(1H, m), 5.07(1H, tt, $J = 6.2, 6.0$ Hz), 6.49(1H, d, $J = 9.8$ Hz), 6.75-6.77(2H, m), 6.98(1H, td, $J = 8.3, 2.6$ Hz), 7.11-7.14(1H, m), 7.20(1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.35(1H, td, $J = 8.0, 5.9$ Hz), 7.58-7.60(2H, m), 7.66(1H, s), 7.68(1H, d, $J = 9.8$ Hz). ESI-MS(m/z): 404($M+H$) $^+$.
26	7	 <p>3-[4-(2-氨基乙氧基)苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.53(3H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.10(2H, t, $J = 5.2$ Hz), 4.02(2H, t, $J = 5.2$ Hz), 4.67(1H, d, $J = 6.6$ Hz), 4.89(1H, dq, $J = 6.6, 6.6$ Hz), 6.44(1H, d, $J = 9.8$ Hz), 6.86-6.89(2H, m), 6.91-6.95(1H, m), 7.07-7.11(1H, m), 7.16(1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.28-7.34(1H, m), 7.57-7.59(2H, m), 7.63-7.65(2H, m). ESI-MS(m/z): 392($M+H$) $^+$.
27	28	 <p>3-[4-(吡咯丁-3-基甲氧基)苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.53(3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.14-3.17(1H, m), 3.55(2H, dd, $J = 7.9, 6.3$ Hz), 3.78(2H, t, $J = 7.9$ Hz), 4.15(2H, d, $J = 6.6$ Hz), 4.65(1H, br s), 4.89(1H, dq, $J = 6.3, 6.3$ Hz), 6.43(1H, d, $J = 9.8$ Hz), 6.88(2H, d, $J = 10.7$ Hz), 6.93(1H, td, $J = 8.3, 2.2$ Hz), 7.08-7.10(1H, m), 7.17(1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.29-7.33(1H, m), 7.58(2H, d, $J = 10.7$ Hz), 7.64(2H, d, $J = 8.6$ Hz). ESI-MS(m/z): 418($M+H$) $^+$.
28	9	 <p>3-[4-(3-氨基丙氧基)苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.57(3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.98(2H, tt, $J = 6.8, 6.1$ Hz), 2.96(2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.13(2H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.69(1H, br s), 4.90-4.96(1H, m), 6.47(1H, d, $J = 9.8$ Hz), 6.90-6.93(2H, m), 6.95-7.00(1H, m), 7.12-7.14(1H, m), 7.20(1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.35(1H, td, $J = 8.0, 5.9$ Hz), 7.60-7.63(2H, m), 7.68(2H, d, $J = 9.4$ Hz). ESI-MS(m/z): 406($M+H$) $^+$.
29	10	 <p>N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]-3-[4-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.53(3H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.51(3H, s), 2.98(2H, t, $J = 5.2$ Hz), 4.10(2H, t, $J = 5.2$ Hz), 4.65(1H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.88(1H, dq, $J = 5.1, 7.0$ Hz), 6.43(1H, d, $J = 9.4$ Hz), 6.86-6.96(3H, m), 7.07-7.10(1H, m), 7.16(1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.31(1H, td, $J = 7.8, 5.9$ Hz), 7.56-7.65(3H, m). ESI-MS(m/z): 406($M+H$) $^+$.

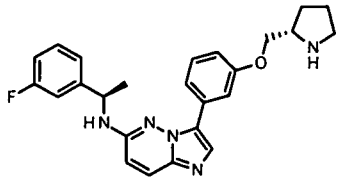
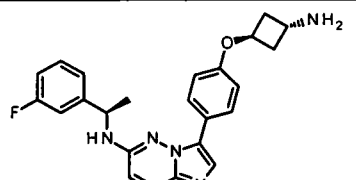
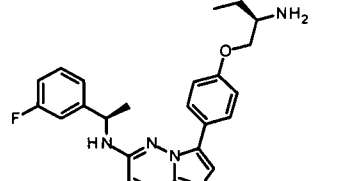
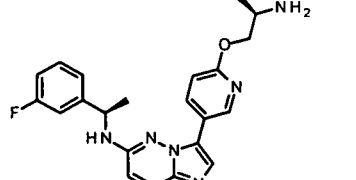
30	26	 <p>3-[4-[[<i>(2S)</i>-吡啶啉-2-基]甲氧基]苯基]-<i>N</i>-[[<i>(1R)</i>-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-<i>b</i>]嗒吡-6-胺</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.53(3H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.23-2.29(1H, m), 2.37-2.45(1H, m), 3.45-3.50(1H, m), 3.69(1H, q, $J = 8.0$ Hz), 4.00-4.12(1H, m), 4.23-4.30(1H, m), 4.67(1H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.89(1H, dq, $J = 5.1, 7.0$ Hz), 6.43(1H, d, $J = 9.8$ Hz), 6.87-6.96(3H, m), 7.09(1H, dt, $J = 9.8, 2.1$ Hz), 7.15-7.17(1H, m), 7.28-7.33(1H, m), 7.57-7.65(4H, m). ESI-MS(m/z): 418($M+H$) $^+$.
31	11	 <p><i>N</i>-[[<i>(1R)</i>-1-(3-氟苯基)乙基]-3-[4-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基]咪唑并[1,2-<i>b</i>]嗒吡-6-胺</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.53(3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.98(2H, tt, $J = 6.8, 6.3$ Hz), 2.45(3H, s), 2.78(2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.07(2H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.65(1H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.89(1H, dq, $J = 5.5, 7.0$ Hz), 6.43(1H, d, $J = 9.8$ Hz), 6.85-6.88(2H, m), 6.91-6.95(1H, m), 7.07-7.10(1H, m), 7.16(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.31(1H, td, $J = 7.9, 6.0$ Hz), 7.56-7.59(2H, m), 7.63(2H, d, $J = 9.4$ Hz). ESI-MS(m/z): 420($M+H$) $^+$.
32	34	 <p>3-[4-(顺式-2-氨基环戊氧基)苯基]-<i>N</i>-[[<i>(1R)</i>-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-<i>b</i>]嗒吡-6-胺</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.58(3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.66-2.06(6H, m), 3.39-3.43(1H, m), 4.51-4.55(1H, m), 4.70(1H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.93(1H, dq, $J = 5.1, 7.0$ Hz), 6.48(1H, d, $J = 9.4$ Hz), 6.91-6.93(2H, m), 6.96-7.00(1H, m), 7.12-7.15(1H, m), 7.21(1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.32-7.38(1H, m), 7.59-7.63(2H, m), 7.67(1H, s), 7.68(1H, d, $J = 9.8$ Hz). ESI-MS(m/z): 432($M+H$) $^+$.
33	36	 <p><i>N</i>-[[<i>(1R)</i>-1-(3-氟苯基)乙基]-3-[4-[[<i>(2S,4S)</i>-4-氟吡咯啉-2-基]甲氧基]苯基]咪唑并[1,2-<i>b</i>]嗒吡-6-胺</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.57(3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.95-2.08(1H, m), 2.21-2.37(1H, m), 3.01(1H, ddd, $J = 35.6, 12.9, 3.9$ Hz), 3.36-3.44(1H, m), 3.57-3.61(1H, m), 4.04-4.15(2H, m), 4.69(1H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.92(1H, dq, $J = 5.5, 7.0$ Hz), 5.27(1H, dt, $J = 54.7, 4.7$ Hz), 6.47(1H, d, $J = 9.4$ Hz), 6.91-6.99(3H, m), 7.12(1H, dt, $J = 9.9, 2.1$ Hz), 7.19-7.21(1H, m), 7.35(1H, td, $J = 7.9, 6.0$ Hz), 7.60-7.63(2H, m), 7.67(2H, d, $J = 9.4$ Hz). ESI-MS(m/z): 450($M+H$) $^+$.

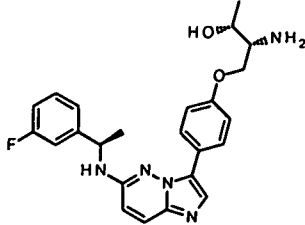
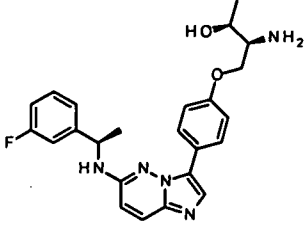
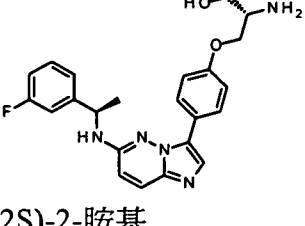
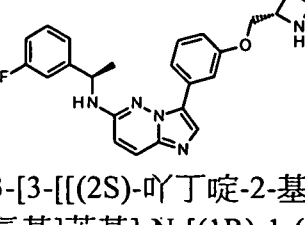
34	35	 <p>3-[4-(反式-2-氨基环戊氧基)苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗪-6-胺</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.43-1.48(1H, m), 1.57(3H, d, J = 6.7 Hz), 1.78-1.87(3H, m), 2.05-2.15(1H, m), 2.20-2.25(1H, m), 3.47-3.53(1H, m), 4.35-4.38(1H, m), 4.69(1H, d, J = 5.1 Hz), 4.92(1H, dq, J = 5.1, 6.7 Hz), 6.47(1H, d, J = 9.4 Hz), 6.89(2H, d, J = 7.8 Hz), 6.97(1H, td, J = 8.4, 2.3 Hz), 7.12-7.14(1H, m), 7.20(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.34(1H, td, J = 7.8, 5.9 Hz), 7.57-7.61(2H, m), 7.66(1H, s), 7.67(1H, d, J = 9.8 Hz). ESI-MS(m/z) : 432(M+H) ⁺ .
35	12	 <p>3-[4-(2-氨基丙氧基)苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗪-6-胺</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.21(3H, d, J = 6.7 Hz), 1.57(3H, d, J = 6.7 Hz), 3.36-3.41(1H, m), 3.72-3.77(1H, m), 3.92-3.96(1H, m), 4.67-4.70(1H, br m), 4.89-4.96(1H, m), 6.46(1H, d, J = 9.7 Hz), 6.91(2H, d, J = 8.5 Hz), 6.97(1H, td, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.12(1H, d, J = 9.7 Hz), 7.20(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.30-7.37(1H, m), 7.62(2H, d, J = 8.5 Hz), 7.66(1H, s), 7.67(1H, d, J = 9.5 Hz). ESI-MS(m/z) : 406(M+H) ⁺ .
36	13	 <p>3-[4-[(1R,2S)-2-氨基环戊氧基]苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗪-6-胺</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.57(3H, d, J = 6.7 Hz), 1.63-1.73(2H, m), 1.81-2.08(4H, m), 3.39-3.44(1H, m), 4.51-4.54(1H, m), 4.73-4.75(1H, br m), 4.89-4.96(1H, m), 6.47(1H, d, J = 9.7 Hz), 6.89-6.93(2H, m), 6.97(1H, td, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.11-7.14(1H, m), 7.20(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.30-7.37(1H, m), 7.59-7.63(2H, m), 7.66(1H, s), 7.67(1H, d, J = 9.7 Hz). ESI-MS(m/z) : 432(M+H) ⁺ .
37	37	 <p>3-[4-[2-(环丙基氨基)乙氧基]苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗪-6-胺</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 0.39-0.43(2H, m), 0.45-0.52(2H, m), 1.57(3H, d, J = 6.7 Hz), 2.22-2.27(1H, m), 3.14(2H, t, J = 5.1 Hz), 4.14(2H, t, J = 5.1 Hz), 4.70(1H, d, J = 5.4 Hz), 4.92(1H, dq, J = 5.4, 6.7 Hz), 6.47(1H, d, J = 9.1 Hz), 6.90-6.92(2H, m), 6.95-6.99(1H, m), 7.20(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34(1H, td, J = 7.9, 6.0 Hz), 7.60-7.62(2H, m), 7.67(2H, d, J = 9.1 Hz). ESI-MS(m/z) : 432(M+H) ⁺ .

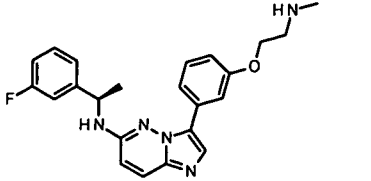
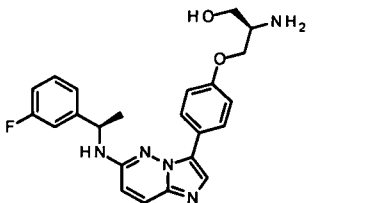
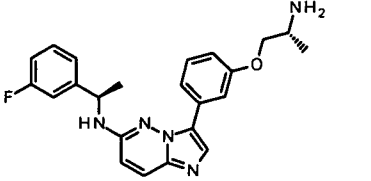
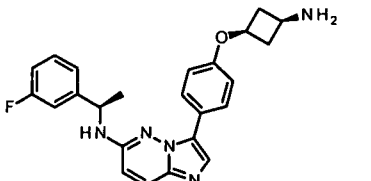
38	38	 <p>N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]-3-[4-[2-(甲基氨基)丙氧基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.19(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.57(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.52(3H, s), 3.02-3.08(1H, m), 3.86-3.91(1H, m), 3.93-3.98(1H, m), 4.70(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 4.92(1H, dq, $J = 4.8, 6.7$ Hz), 6.47(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.89-6.92(2H, m), 6.97(1H, td, $J = 8.2, 2.4$ Hz), 7.11-7.14(1H, m), 7.20(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.34(1H, td, $J = 7.9, 6.0$ Hz), 7.60-7.63(2H, m), 7.66(1H, s), 7.67(1H, d, $J = 9.1$ Hz). ESI-MS(m/z): 420($M+H$) $^+$.
39	39	 <p>3-[4-[(1-氨基环丙基)甲氧基]苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.68(2H, dd, $J = 6.3, 5.1$ Hz), 0.79(2H, dd, $J = 6.3, 4.5$ Hz), 1.57(4H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.90(2H, s), 4.67(1H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.92(1H, dq, $J = 5.4, 6.7$ Hz), 6.47(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.90-6.92(2H, m), 6.97(1H, td, $J = 8.5, 2.2$ Hz), 7.11-7.14(1H, m), 7.20(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.35(1H, td, $J = 7.9, 6.0$ Hz), 7.60-7.63(2H, m), 7.66(1H, s), 7.68(1H, d, $J = 9.1$ Hz). ESI-MS(m/z): 418($M+H$) $^+$.
40	14	 <p>3-[4-[(1S,2R)-2-氨基环戊氧基]苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.57(3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.62-1.73(2H, m), 1.81-2.10(4H, m), 3.38-3.43(1H, m), 4.51-4.54(1H, m), 4.69(1H, br s), 4.89-4.96(1H, m), 6.47(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.90-6.92(2H, m), 6.97(1H, td, $J = 8.3, 2.6$ Hz), 7.11-7.15(1H, m), 7.20(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.34(1H, td, $J = 7.9, 6.0$ Hz), 7.59-7.61(2H, m), 7.67(2H, d, $J = 9.1$ Hz). ESI-MS(m/z): 432($M+H$) $^+$.
41	16	 <p>3-[4-[(2S)-2-氨基丙氧基]苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.21(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.57(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.35-3.43(1H, m), 3.74(1H, dd, $J = 9.1, 7.9$ Hz), 3.94(1H, dd, $J = 9.1, 4.2$ Hz), 4.70(1H, br s), 4.89-4.96(1H, m), 6.47(1H, d, $J = 9.4$ Hz), 6.89-6.92(2H, m), 6.93-6.99(1H, m), 7.12(1H, dt, $J = 9.9, 2.0$ Hz), 7.20(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.30-7.37(1H, m), 7.60-7.63(2H, m), 7.66-7.69(2H, m). ESI-MS(m/z): 406($M+H$) $^+$.

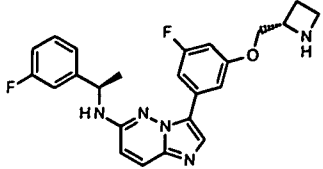
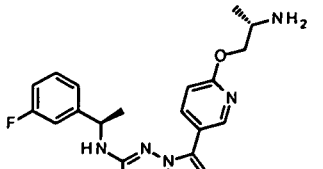
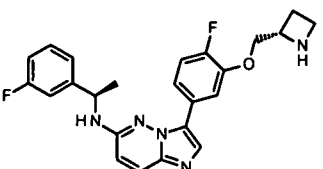
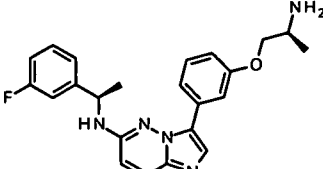
42	17	 <p>2-[2-[4-[6-[[1R]-1-(3-氟苯基)乙基]胺基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基]苯氧基]乙基胺基]乙醇</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.56(3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.73(1H, br s), 2.90(2H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.08(2H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.70(2H, t, $J = 5.1$ Hz), 4.14(2H, t, $J = 4.8$ Hz), 4.70(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 4.92(1H, dq, $J = 4.8, 6.8$ Hz), 6.47(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.90(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.94-6.99(1H, m), 7.11-7.13(1H, m), 7.20(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.30-7.37(1H, m), 7.61(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.67(2H, d, $J = 9.1$ Hz). ESI-MS(m/z): 436($M+H$) ⁺ .
43	29	 <p>3-[4-[[2S]-吡啶啉-2-基]甲氧基]-2-氟-苯基]-N-[[1R]-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-6-胺</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.56(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.27-2.32(1H, m), 2.39-2.45(1H, m), 3.47-3.52(1H, m), 3.73(1H, q, $J = 7.9$ Hz), 3.99-4.08(2H, m), 4.28-4.33(1H, m), 4.67(1H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.89(1H, dq, $J = 5.4, 6.7$ Hz), 6.49(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.67-6.76(2H, m), 6.90-6.98(1H, m), 7.06-7.09(1H, m), 7.15-7.17(1H, m), 7.30-7.35(1H, m), 7.61-7.70(2H, m), 7.77(1H, d, $J = 3.6$ Hz). ESI-MS(m/z): 436($M+H$) ⁺ .
44	30	 <p>3-[4-[[2S]-吡啶啉-2-基]甲氧基]-3-氟-苯基]-N-[[1R]-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-6-胺</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.58(3H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.25-2.33(1H, m), 2.40-2.48(1H, m), 3.48-3.53(1H, m), 3.72(1H, q, $J = 7.9$ Hz), 4.10-4.16(2H, m), 4.30-4.37(1H, m), 4.72(1H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.97(1H, dq, $J = 5.4, 7.0$ Hz), 6.49(1H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.92-7.01(2H, m), 7.11(1H, dt, $J = 10.1, 2.0$ Hz), 7.21-7.23(1H, m), 7.30-7.37(1H, m), 7.40-7.42(1H, m), 7.65-7.69(3H, m). ESI-MS(m/z): 436($M+H$) ⁺ .
45	18	 <p>2-胺基-3-[4-[6-[[1R]-1-(3-氟苯基)乙基]胺基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基]苯氧基]丙烷-1-醇</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.57(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.34-3.37(1H, m), 3.66(1H, dd, $J = 10.8, 6.0$ Hz), 3.78(1H, dd, $J = 10.8, 4.5$ Hz), 3.96-4.00(1H, m), 4.04-4.08(1H, m), 4.69(1H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.92(1H, dq, $J = 5.4, 6.7$ Hz), 6.47(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.88-6.93(2H, m), 6.97(1H, td, $J = 8.3, 2.6$ Hz), 7.10-7.14(1H, m), 7.20(1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.30-7.37(1H, m), 7.60-7.63(2H, m), 7.67(2H, d, $J = 10.9$ Hz). ESI-MS(m/z): 422($M+H$) ⁺ .

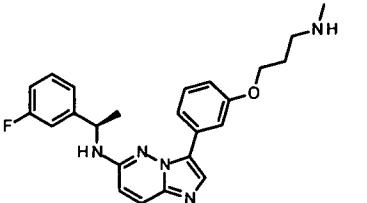
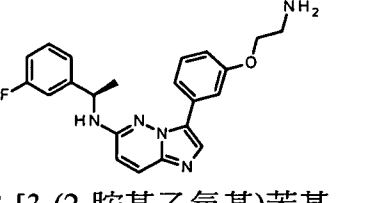
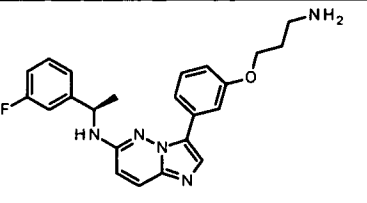
46	19	 <p>N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]-3-[6-[2-(甲基氨基)乙氧基]-3-吡啶基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-6-胺</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.57(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.54(3H, s), 3.02(2H, t, $J = 5.1$ Hz), 4.48(2H, t, $J = 5.1$ Hz), 4.71(1H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.87-4.93(1H, m), 6.49(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.74(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.93-7.00(1H, m), 7.08-7.11(1H, m), 7.17(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.33(1H, td, $J = 8.0, 5.6$ Hz), 7.67-7.70(2H, m), 7.77(1H, dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz), 8.54(1H, d, $J = 2.4$ Hz).
47	40	 <p>N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]-3-[6-[(2S,4S)-4-氟吡咯啉-2-基]甲氧基]-3-吡啶基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-6-胺</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.57(3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.88-2.03(1H, m), 2.20-2.35(1H, m), 2.97(1H, ddd, $J = 35.1, 13.3, 3.9$ Hz), 3.40(1H, dd, $J = 20.9, 13.3$ Hz), 3.56-3.62(1H, m), 4.43(1H, dd, $J = 10.9, 6.7$ Hz), 4.50(1H, dd, $J = 10.9, 4.8$ Hz), 4.70(1H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.87-4.93(1H, m), 5.25(1H, dt, $J = 54.6, 4.7$ Hz), 6.49(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.76(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.95(1H, td, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.09(1H, dt, $J = 10.1, 2.0$ Hz), 7.17(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.33(1H, td, $J = 7.9, 6.0$ Hz), 7.67(1H, s), 7.68(1H, d, $J = 10.9$ Hz), 7.79(1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 8.53(1H, d, $J = 2.4$ Hz). ESI-MS(m/z): 451(M+H) $^+$.
48	20	 <p>5-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]氨基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基]-2-[(2S)-吡咯啉-2-基]甲氧基]苯甲腈</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.60(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.61-1.70(1H, m), 1.77-2.06(3H, m), 2.96-3.03(1H, m), 3.06-3.12(1H, m), 3.60-3.64(1H, m), 4.03(1H, dd, $J = 9.1, 6.7$ Hz), 4.10(1H, dd, $J = 9.1, 5.1$ Hz), 4.78(1H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.92-4.99(1H, m), 6.52(2H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.95(1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.09(1H, dt, $J = 9.9, 2.0$ Hz), 7.24-7.26(1H, m), 7.37(1H, td, $J = 7.9, 6.0$ Hz), 7.69(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.80(1H, dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz), 8.19(1H, d, $J = 1.8$ Hz). ESI-MS(m/z): 457(M+H) $^+$.
49	21	 <p>3-[4-[(2S)-2-氨基丁氧基]苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-6-胺</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.05(3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.42-1.70(2H, m), 1.57(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.12-3.16(1H, m), 3.79(1H, dd, $J = 9.1, 7.6$ Hz), 4.01(1H, dd, $J = 9.1, 3.6$ Hz), 4.71(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 4.89-4.96(1H, m), 6.47(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.91(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.97(1H, td, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.12(1H, dt, $J = 9.9, 2.0$ Hz), 7.20(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.34(1H, td, $J = 7.9, 6.0$ Hz), 7.62(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.66(1H, s), 7.67(1H, d, $J = 9.6$ Hz). ESI-MS(m/z): 420(M+H) $^+$.

50	2	 <p>N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]-3-[3-[[[(2S)-吡咯啉-2-基]甲氧基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-6-胺</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.59(3H, d, J = 6.7 Hz), 1.73-2.01(4H, m), 2.92-3.06(2H, m), 3.52-3.59(1H, m), 3.92(1H, dd, J = 9.1, 6.7 Hz), 3.97(1H, dd, J = 9.1, 5.4 Hz), 4.70(1H, d, J = 6.0 Hz), 4.98-5.04(1H, m), 6.47(1H, d, J = 9.1 Hz), 6.87(1H, dd, J = 7.6, 2.1 Hz), 6.94(1H, td, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.13(1H, dt, J = 9.9, 2.1 Hz), 7.21(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.25-7.37(3H, m), 7.51(1H, t, J = 2.1 Hz), 7.68(1H, d, J = 9.7 Hz), 7.75(1H, s). ESI-MS(m/z) : 432(M+H) ⁺ .
51	22	 <p>3-[4-(3-反式-胺基環丁氧基)苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-6-胺</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.57(3H, d, J = 6.7 Hz), 2.22-2.28(2H, m), 2.50-2.56(2H, m), 3.81-3.87(1H, m), 4.68(1H, d, J = 4.8 Hz), 4.89-4.94(2H, m), 6.46(1H, d, J = 9.7 Hz), 6.79(2H, d, J = 8.5 Hz), 6.96(1H, td, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.12(1H, dt, J = 9.9, 2.0 Hz), 7.19(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34(1H, td, J = 7.9, 6.0 Hz), 7.59(2H, d, J = 8.5 Hz), 7.67(2H, d, J = 10.3 Hz). ESI-MS(m/z) : 418(M+H) ⁺ .
52	23	 <p>3-[4-[(2R)-2-胺基丁氧基]苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-6-胺</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.04(3H, t, J = 7.6 Hz), 1.45-1.67(2H, m), 1.57(3H, d, J = 6.7 Hz), 3.11-3.17(1H, m), 3.80(1H, dd, J = 9.1, 7.9 Hz), 4.00(1H, dd, J = 9.1, 4.2 Hz), 4.68(1H, d, J = 5.4 Hz), 4.89-4.96(1H, m), 6.46(1H, d, J = 9.1 Hz), 6.91(2H, d, J = 8.5 Hz), 6.97(1H, td, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.12(1H, dt, J = 10.1, 2.1 Hz), 7.20(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34(1H, td, J = 7.9, 6.0 Hz), 7.62(2H, d, J = 8.5 Hz), 7.66(1H, s), 7.67(1H, d, J = 9.6 Hz). ESI-MS(m/z) : 420(M+H) ⁺ .
53	41	 <p>3-[6-[(2R)-2-胺基丙氧基]-3-吡啶基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-6-胺</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.21(3H, d, J = 6.7 Hz), 1.57(3H, d, J = 6.7 Hz), 3.37-3.41(1H, m), 4.07(1H, dd, J = 10.3, 7.9 Hz), 4.31(1H, dd, J = 10.3, 4.2 Hz), 4.75(1H, d, J = 5.4 Hz), 4.87-4.94(1H, m), 6.49(1H, d, J = 9.7 Hz), 6.75(1H, d, J = 8.5 Hz), 6.96(1H, td, J = 8.2, 2.4 Hz), 7.10(1H, d, J = 9.7 Hz), 7.17(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.33(1H, td, J = 7.9, 6.0 Hz), 7.68(2H, d, J = 9.7 Hz), 7.79(1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.54(1H, d, J = 2.4 Hz). ESI-MS(m/z) : 407(M+H) ⁺ .

54	43	 <p>(2R,3R)-3-氨基 -4-[4-[6-[[[(1R)-1-(3-氟苯基) 乙基]氨基]咪唑并[1,2-b]吡 啶-3-基]苯氧基]丁烷-2-醇</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.29(3H, d, J = 6.0 Hz), 1.57(3H, d, J = 6.7 Hz), 3.00-3.02(1H, m), 3.10(1H, br s), 3.79-3.85(1H, m), 3.96(1H, dd, J = 9.7, 6.7 Hz), 4.11(1H, dd, J = 9.7, 4.2 Hz), 4.67(1H, d, J = 4.8 Hz), 4.89-4.95(1H, m), 6.47(1H, d, J = 9.7 Hz), 6.90(2H, d, J = 8.5 Hz), 6.97(1H, td, J = 8.3, 2.8 Hz), 7.12(1H, dt, J = 9.9, 2.0 Hz), 7.20(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34(1H, td, J = 7.9, 6.0 Hz), 7.62(2H, d, J = 9.1 Hz), 7.67(2H, d, J = 9.1 Hz). ESI-MS(m/z) : 436(M+H) ⁺ .
55	44	 <p>(2S,3S)-3-氨基 -4-[4-[6-[[[(1R)-1-(3-氟苯基) 乙基]氨基]咪唑并[1,2-b]吡 啶-3-基]苯氧基]丁烷-2-醇</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.29(3H, d, J = 6.0 Hz), 1.57(3H, d, J = 7.0 Hz), 3.00-3.02(1H, m), 3.10(1H, br s), 3.79-3.85(1H, m), 3.97(1H, dd, J = 9.1, 6.7 Hz), 4.10(1H, dd, J = 9.1, 4.2 Hz), 4.68(1H, br s), 4.89-4.95(1H, m), 6.47(1H, d, J = 9.7 Hz), 6.90(2H, d, J = 8.5 Hz), 6.97(1H, td, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.12(1H, dt, J = 9.7, 1.8 Hz), 7.20(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34(1H, td, J = 7.9, 5.8 Hz), 7.63(2H, d, J = 8.5 Hz), 7.66(1H, s), 7.67(1H, d, J = 9.7 Hz). ESI-MS(m/z) : 436(M+H) ⁺ .
56	45	 <p>(2S)-2-氨基 -3-[4-[6-[[[(1R)-1-(3-氟苯基) 乙基]氨基]咪唑并[1,2-b]吡 啶-3-基]苯氧基]丙烷-1-醇</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.57(3H, d, J = 7.0 Hz), 3.34-3.37(1H, m), 3.66(1H, dd, J = 10.9, 6.0 Hz), 3.78(1H, dd, J = 10.9, 4.2 Hz), 3.98(1H, dd, J = 9.1, 6.7 Hz), 4.07(1H, dd, J = 9.1, 4.8 Hz), 4.67(1H, d, J = 5.4 Hz), 4.89-4.95(1H, m), 6.47(1H, d, J = 9.7 Hz), 6.90(2H, d, J = 9.1 Hz), 6.97(1H, td, J = 8.3, 2.6 Hz), 7.12(1H, dt, J = 10.1, 2.1 Hz), 7.20(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.34(1H, td, J = 7.9, 6.0 Hz), 7.62(2H, d, J = 9.1 Hz), 7.67(2H, d, J = 10.3 Hz). ESI-MS(m/z) : 422(M+H) ⁺ .
57	31	 <p>3-[3-[[[(2S)-吡丁啶-2-基]甲 氧基]苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟 苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]吡 啶-6-胺</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.58(3H, d, J = 6.7 Hz), 2.21-2.30(1H, m), 2.39-2.46(1H, m), 3.49(1H, td, J = 7.9, 4.8 Hz), 3.69(1H, q, J = 7.9 Hz), 4.02-4.10(2H, m), 4.26-4.33(1H, m), 4.72(1H, br s), 4.98-5.04(1H, m), 6.47(1H, d, J = 9.7 Hz), 6.88(1H, dd, J = 8.2, 2.7 Hz), 6.91-6.96(1H, m), 7.11-7.15(1H, m), 7.21(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.27-7.31(2H, m), 7.36(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.52(1H, t, J = 2.1 Hz), 7.68(1H, d, J = 9.7 Hz), 7.75(1H, s). ESI-MS(m/z) : 418(M+H) ⁺ .

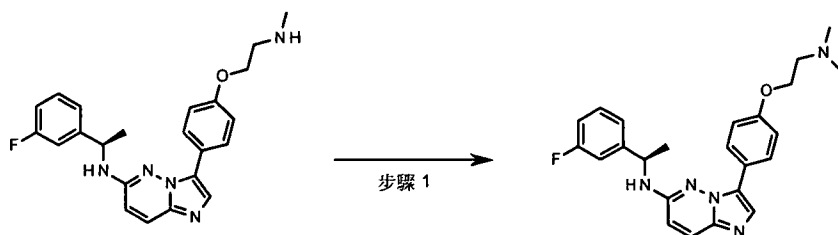
58	46	 <p>N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]-3-[3-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-胺</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.59(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.52(3H, s), 3.01(2H, t, $J = 5.1$ Hz), 4.12(2H, t, $J = 5.1$ Hz), 4.69(1H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.98-5.04(1H, m), 6.47(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.88(1H, dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz), 6.94(1H, td, $J = 8.3, 2.6$ Hz), 7.13(1H, dt, $J = 9.9, 2.0$ Hz), 7.20(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.28-7.34(2H, m), 7.37(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.48(1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.68(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.75(1H, s). ESI-MS(m/z): 406($M+H$) $^+$.
59	52	 <p>(2R)-2-氨基-3-[4-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]氨基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯氧基]丙烷-1-醇</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.57(3H, d, $J = 7.0$ Hz), 3.33-3.38(1H, m), 3.66(1H, dd, $J = 10.6, 6.0$ Hz), 3.78(1H, dd, $J = 10.6, 4.5$ Hz), 3.98(1H, dd, $J = 9.4, 6.3$ Hz), 4.06(1H, dd, $J = 9.4, 5.1$ Hz), 4.68(1H, br s), 4.89-4.95(1H, m), 6.47(1H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.90(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.96(1H, td, $J = 8.2, 2.4$ Hz), 7.10-7.13(1H, m), 7.19(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.34(1H, td, $J = 7.9, 6.0$ Hz), 7.62(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.66(1H, s), 7.67(1H, d, $J = 8.5$ Hz). ESI-MS(m/z): 422($M+H$) $^+$.
60	47	 <p>3-[3-[(2R)-2-氨基丙氧基]苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-胺</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.19(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.59(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.35-3.40(1H, m), 3.74(1H, dd, $J = 8.8, 7.9$ Hz), 3.93(1H, dd, $J = 8.8, 4.2$ Hz), 4.72(1H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.98-5.05(1H, m), 6.47(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.87(1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 6.94(1H, td, $J = 8.5, 2.0$ Hz), 7.13(1H, dt, $J = 9.9, 2.0$ Hz), 7.21(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.28-7.34(2H, m), 7.37(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.49(1H, t, $J = 2.1$ Hz), 7.68(1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.76(1H, s). ESI-MS(m/z): 406($M+H$) $^+$.
61	53	 <p>3-[4-(3-顺式-氨基环丁氧基)苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-胺</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.57(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.88-1.95(2H, m), 2.93-2.98(2H, m), 3.19-3.26(1H, m), 4.33-4.40(1H, m), 4.67(1H, d, $J = 4.8$ Hz), 4.88-4.95(1H, m), 6.47(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.81(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.97(1H, td, $J = 8.5, 2.6$ Hz), 7.12(1H, dt, $J = 9.9, 2.0$ Hz), 7.19(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.34(1H, td, $J = 7.9, 6.0$ Hz), 7.58(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.65(1H, s), 7.67(1H, d, $J = 9.7$ Hz). ESI-MS(m/z): 418($M+H$) $^+$.

62	32	 <p>3-[3-[(2S)-吡啶-2-基]甲氧基]-5-氟-苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-6-胺</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.60(3H, d, J = 6.7 Hz), 2.22-2.29(1H, m), 2.38-2.46(1H, m), 3.45-3.51(1H, m), 3.71(1H, q, J = 7.9 Hz), 4.01(1H, dd, J = 9.1, 4.8 Hz), 4.06(1H, dd, J = 9.1, 6.3 Hz), 4.27-4.31(1H, m), 4.77(1H, br s), 5.00-5.07(1H, m), 6.50(1H, d, J = 9.7 Hz), 6.59(1H, dt, J = 10.3, 2.4 Hz), 6.92(1H, td, J = 8.0, 2.2 Hz), 7.12(1H, dt, J = 10.1, 2.0 Hz), 7.22-7.37(4H, m), 7.68(1H, d, J = 9.7 Hz), 7.77(1H, s). ESI-MS(m/z) : 436(M+H) ⁺ .
63	42	 <p>3-[6-[(2S)-2-氨基丙氧基]-3-吡啶基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-6-胺</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.21(3H, d, J = 6.0 Hz), 1.57(3H, d, J = 6.7 Hz), 3.34-3.42(1H, m), 4.08(1H, dd, J = 10.3, 7.9 Hz), 4.31(1H, dd, J = 10.3, 4.2 Hz), 4.72(1H, d, J = 5.4 Hz), 4.87-4.94(1H, m), 6.49(1H, d, J = 9.7 Hz), 6.75(1H, d, J = 8.5 Hz), 6.93-6.98(1H, m), 7.08-7.11(1H, m), 7.17(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.30-7.36(1H, m), 7.69(2H, d, J = 10.9 Hz), 7.79(1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.54(1H, d, J = 2.4 Hz). ESI-MS(m/z) : 407(M+H) ⁺ .
64	33	 <p>3-[3-[(2S)-吡啶-2-基]甲氧基]-4-氟-苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-6-胺</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.59(3H, d, J = 7.3 Hz), 2.20-2.28(1H, m), 2.36-2.44(1H, m), 3.43-3.50(1H, m), 3.69(1H, q, J = 7.9 Hz), 4.10(2H, ddd, J = 17.8, 9.7, 5.7 Hz), 4.27-4.33(1H, m), 4.72(1H, d, J = 5.4 Hz), 4.95-5.02(1H, m), 6.49(1H, d, J = 9.7 Hz), 6.96(1H, td, J = 8.3, 2.6 Hz), 7.05(1H, dd, J = 10.9, 8.5 Hz), 7.10-7.12(1H, m), 7.18(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.27-7.35(2H, m), 7.49(1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.69(1H, d, J = 9.7 Hz), 7.69(1H, s). ESI-MS(m/z) : 436(M+H) ⁺ .
65	24	 <p>3-[3-[(2S)-2-氨基丙氧基]苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-6-胺</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.19(3H, d, J = 6.7 Hz), 1.59(3H, d, J = 7.3 Hz), 3.36-3.40(1H, m), 3.74(1H, dd, J = 8.8, 7.9 Hz), 3.93(1H, dd, J = 8.8, 4.2 Hz), 4.73(1H, d, J = 6.0 Hz), 4.98-5.05(1H, m), 6.47(1H, d, J = 9.7 Hz), 6.86-6.88(1H, m), 6.92-6.96(1H, m), 7.13(1H, dt, J = 9.9, 2.0 Hz), 7.21(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.28-7.33(2H, m), 7.36-7.38(1H, m), 7.50-7.51(1H, m), 7.68(1H, d, J = 9.1 Hz), 7.76(1H, s). ESI-MS(m/z) : 406(M+H) ⁺ .

66	48	 <p>N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]-3-[3-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.59(3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.01(2H, tt, $J = 7.0, 6.3$ Hz), 2.46(3H, s), 2.79(2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.09(2H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.71(1H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.98-5.05(1H, m), 6.47(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.85-6.88(1H, m), 6.94(1H, td, $J = 8.5, 2.0$ Hz), 7.12-7.14(1H, m), 7.21(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.28-7.36(3H, m), 7.50(1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.68(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.75(1H, s). ESI-MS(m/z): 420($M+H$) $^+$.
67	49	 <p>3-[3-(2-氨基乙氧基)苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.59(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.12(2H, t, $J = 5.1$ Hz), 4.04(2H, t, $J = 5.1$ Hz), 4.73(1H, br s), 4.98-5.04(1H, m), 6.48(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.88(1H, dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz), 6.94(1H, td, $J = 8.3, 2.6$ Hz), 7.12-7.14(1H, m), 7.21(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.29-7.37(3H, m), 7.49(1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.68(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.75(1H, s). ESI-MS(m/z): 392($M+H$) $^+$.
68	50	 <p>3-[3-(3-氨基丙氧基)苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.58(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.93-2.00(2H, m), 2.94(2H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.10(2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.75(1H, br s), 4.98-5.04(1H, m), 6.47(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.86-6.87(1H, m), 6.92-6.96(1H, m), 7.13(1H, dt, $J = 9.9, 2.1$ Hz), 7.21(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.28-7.36(3H, m), 7.49(1H, t, $J = 2.1$ Hz), 7.68(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.75(1H, s). ESI-MS(m/z): 406($M+H$) $^+$.

【0171】[實施例 69]

3-[4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺



[步驟 1]

3-[4-(2-二甲基氨基乙氧基)苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺

使用實施例 29 獲得的化合物 (0.28 g)，藉由進行與實

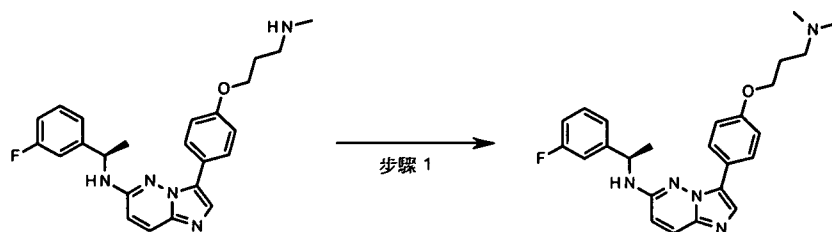
施例 8 之步驟 1 相同之操作，獲得標題化合物 (0.24g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.56(3H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.37(6H, s), 2.77(2H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.13(2H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.70(1H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.92(1H, dq, $J = 5.1, 7.0$ Hz), 6.47(1H, d, $J = 9.4$ Hz), 6.91-6.98(3H, m), 7.12(1H, dt, $J = 9.5, 2.1$ Hz), 7.19(1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.34(1H, td, $J = 8.0, 5.9$ Hz), 7.61(2H, dt, $J = 9.5, 2.5$ Hz), 7.66-7.68(2H, m).

ESI-MS(m/z): 420($M+H$) $^+$.

● 【0172】[實施例 70]

3-[4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺



[步驟 1]

3-[4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺

● 使用實施例 31 獲得的化合物 (0.28g)，藉由進行與實施例 8 之步驟 1 相同之操作，獲得標題化合物 (0.26g)。

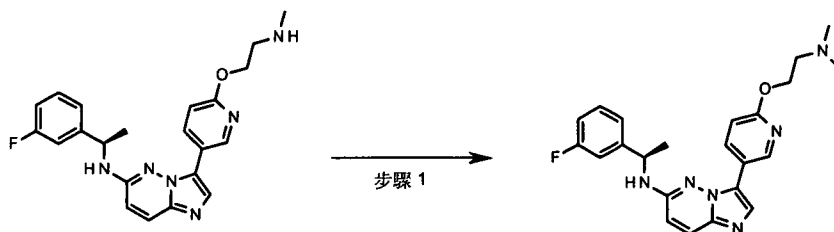
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.57(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.98-2.02(2H, m), 2.29(6H, s), 2.49(2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.08(2H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.67(1H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.90-4.96(1H, m), 6.46(1H, d, $J = 9.8$ Hz), 6.90(2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.94-6.99(1H, m), 7.12(1H, dt, $J = 9.9, 2.1$ Hz),

7.20(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.34(1H, td, J = 8.0, 5.9 Hz),
7.62(2H, d, J = 9.0 Hz), 7.67(2H, d, J = 9.0 Hz).

ESI-MS(m/z) : 434(M+H)⁺.

【0173】[實施例 71]

3-[6-(2-二甲基氨基乙氧基)-3-吡啶基]-N-[(1R)-1-(3-氟
苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺



[步驟 1]

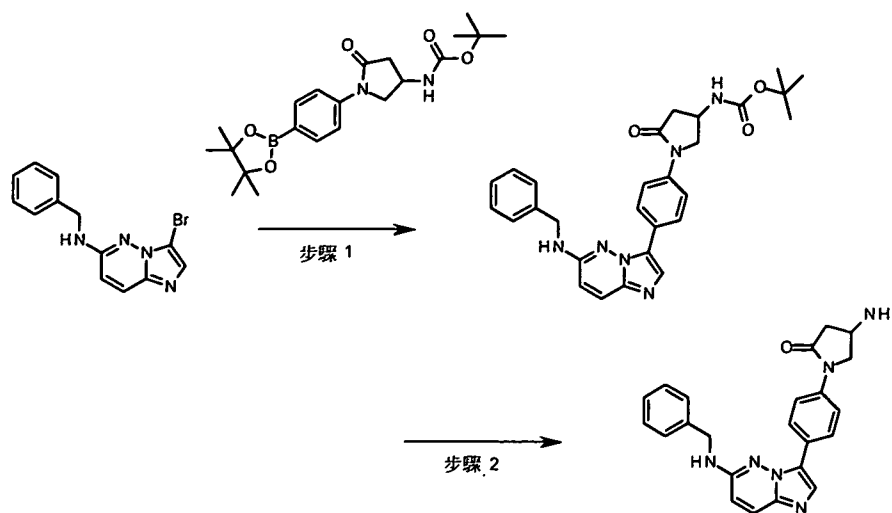
3-[6-(2-二甲基氨基乙氧基)-3-吡啶基]-N-[(1R)-1-(3-氟
苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺

使用實施例 46 獲得的化合物，藉由進行與實施例 8
之步驟 1 相同之操作，獲得標題化合物 (0.10g)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.57(3H, d, J = 7.0 Hz), 2.37(6H, s),
2.76(2H, t, J = 5.7 Hz), 4.48(2H, t, J = 5.7 Hz), 4.70(1H,
d, J = 4.8 Hz), 4.87-4.93(1H, m), 6.49(1H, d, J = 9.7 Hz),
6.78(1H, d, J = 9.1 Hz), 6.95(1H, td, J = 8.3, 2.6 Hz),
7.07-7.11(1H, m), 7.17(1H, d, J = 7.3 Hz), 7.33(1H, td, J
= 8.0, 5.6 Hz), 7.68(2H, d, J = 10.9 Hz), 7.77(1H, dd, J =
8.5, 2.4 Hz), 8.53(1H, d, J = 2.4 Hz).

【0174】[實施例 72]

4-胺基-1-[4-[6-(苄基氨基)咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基]苯基
]吡咯啶-2-酮



[步驟 1]

N-[1-[4-[6-(苄基胺基)咪唑并[1,2-b]嗒咩-3-基]苯基]-5-側氧基吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯

於實施例 1 之步驟 1 獲得的化合物 (100mg)、參考例 61 之步驟 3 獲得的化合物 (160mg)、碳酸鈉 (52mg)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣(II)-二氯甲烷加成體 (27mg) 中，添加 1,4-二噁烷 (10ml)、水 (5ml)，並將混合物於氮氣環境下，加熱回流 40 分鐘。冷卻後，於反應液中添加水，將混合物以乙酸乙酯提取。提取液以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，經由將獲得的殘留物以乙酸乙酯-二乙基醚混合溶液洗淨，獲得標題化合物 (125mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.46(9H, s), 2.51(1H, dd, $J = 17.2, 4.4$ Hz), 3.00(1H, dd, $J = 17.4, 7.8$ Hz), 3.77(1H, d, $J = 7.8$ Hz), 4.16-4.25(1H, m), 4.44(1H, br s), 4.59(2H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.76(1H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.90(1H, br s), 6.49(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.29-7.43(5H, m), 7.64(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.69(1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.78(1H, s), 8.00(2H, d, $J = 8.7$

Hz).

[步驟 2]

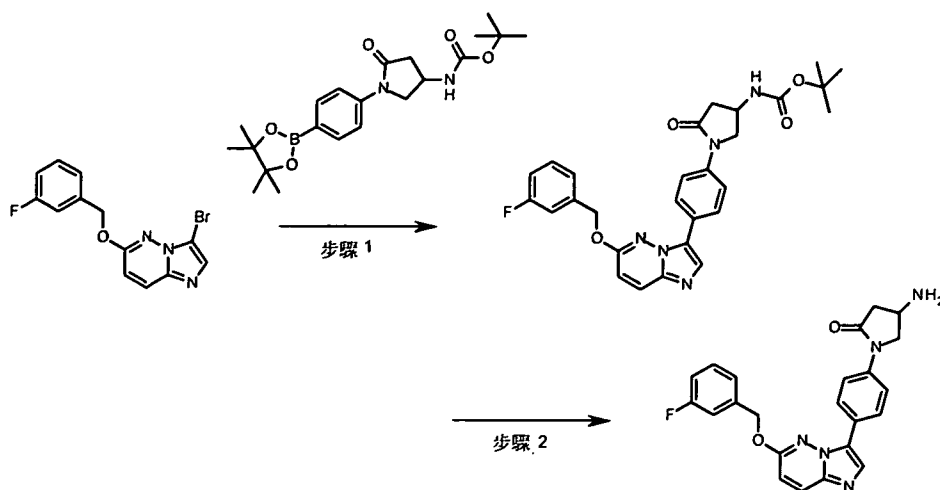
4-胺基-1-[4-[6-(苄基胺基)咪唑并[1,2-b]嗒咩-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮

於上述步驟 1 獲得的化合物 (125mg) 之二氯甲烷 (10ml) 溶液中添加三氟乙酸 (2ml)，混合物於室溫攪拌 3 小時。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水，以氯仿提取。提取液以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (鹼性矽膠、氯仿)，獲得標題化合物 (20mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.43(1H, dd, $J = 17.0, 5.0$ Hz), 2.93(1H, dd, $J = 17.0, 7.3$ Hz), 3.59(1H, dd, $J = 10.1, 4.1$ Hz), 3.81-3.89(1H, m), 4.11(1H, dd, $J = 9.9, 6.6$ Hz), 4.59(2H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.75(1H, s), 6.49(1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.28-7.44(5H, m), 7.66(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.69(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.78(1H, s), 7.99(2H, d, $J = 8.7$ Hz).

【0175】[實施例 73]

4-胺基-1-[4-[6-[(3-氟苯基)甲氧基]咪唑并[1,2-b]嗒咩-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮



[步驟 1]

N-[1-[4-[6-[(3-氟苯基)甲氧基]咪唑并[1,2-b]嗒咩-3-基]苯基]-5-側氧基吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯

使用實施例 11 之步驟 1 獲得的化合物 (100mg) 及參考例 61 之步驟 3 獲得的化合物 (140mg)，藉由進行與實施例 72 之步驟 1 相同之操作，獲得標題化合物 (100mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.47(9H, s), 2.53(1H, dd, $J = 17.2, 4.6$ Hz), 3.02(1H, dd, $J = 17.8, 8.0$ Hz), 3.80(1H, dd, $J = 9.7, 2.9$ Hz), 4.20-4.27(1H, m), 4.46(1H, br s), 4.88(1H, br s), 5.40(2H, s), 6.81(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.05(1H, td, $J = 8.3, 3.1$ Hz), 7.20(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.25(1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.39(1H, td, $J = 8.0, 5.7$ Hz), 7.73(2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.88(1H, s), 7.89(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.96(2H, d, $J = 8.6$ Hz).

[步驟 2]

4-胺基-1-[4-[6-[(3-氟苯基)甲氧基]咪唑并[1,2-b]嗒咩-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮

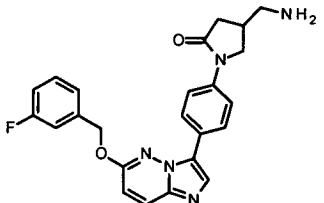
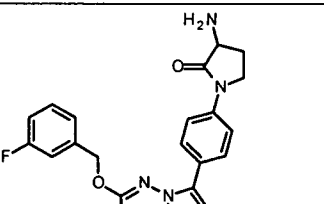
將上述步驟 1 獲得的化合物 (100mg) 作為原料，藉由

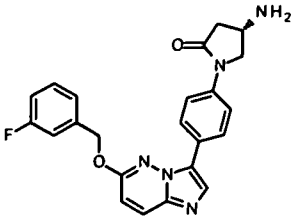
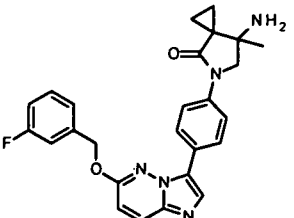
進行與實施例 72 之步驟 2 相同之操作，獲得標題化合物 (35 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.44(1H, dd, $J = 16.7, 3.4$ Hz), 2.95(1H, dd, $J = 17.0, 6.9$ Hz), 3.62(1H, dd, $J = 9.9, 2.5$ Hz), 3.84-3.92(1H, m), 4.10-4.16(1H, m), 5.40(2H, s), 6.80(1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.05(1H, t, $J = 8.3$ Hz), 7.17-7.28(2H, m), 7.35-7.42(1H, m), 7.74(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.87-7.90(2H, m), 7.95(2H, d, $J = 9.2$ Hz).

【0176】將實施例 11 之步驟 1 獲得的化合物作為原料，使用參考例獲得的化合物，藉由進行與實施例 73 相同之操作，獲得下述之化合物。

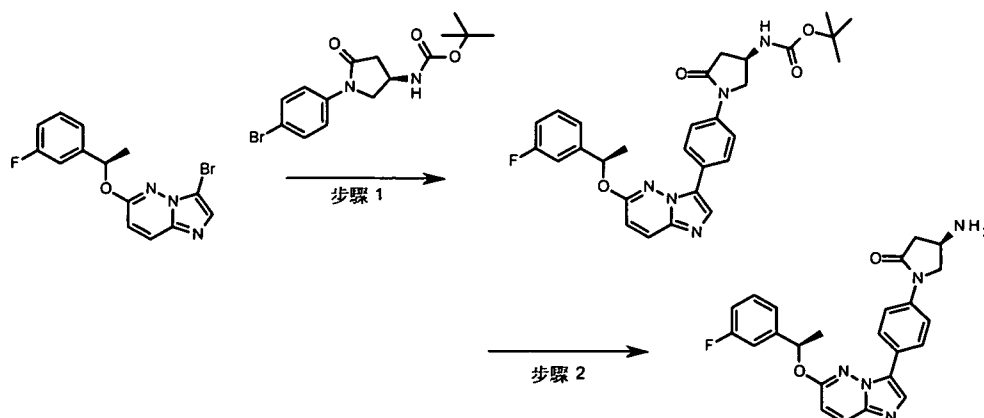
【0177】[表 15]

實施例	參考例	結構與名稱	機器資料
74	63	 <p>4-(胺基甲基)-1-[4-[6-[(3-氟苯基)甲氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.63(2H, br s), 2.42-2.52(1H, m), 2.78-2.90(2H, m), 3.23-3.39(2H, m), 3.73-3.79(1H, m), 4.06-4.13(2H, m), 5.40(2H, s), 6.79(1H, d, $J = 10.1$ Hz), 7.05(1H, t, $J = 8.3$ Hz), 7.20(1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.23-7.27(1H, m), 7.35-7.42(1H, m), 7.78(2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.86-7.89(2H, m), 7.95(2H, d, $J = 8.9$ Hz).
75	64	 <p>3-胺基-1-[4-[6-[(3-氟苯基)甲氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.65(2H, br s), 1.86-1.98(1H, m), 2.58-2.67(1H, m), 3.74(1H, dd, $J = 10.1, 7.8$ Hz), 3.81-3.87(2H, m), 5.41(2H, s), 6.81(1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.05(1H, td, $J = 8.3, 2.8$ Hz), 7.20(1H, d, $J = 10.5$ Hz), 7.25(1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.36-7.42(1H, m), 7.79(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.88(1H, s), 7.89(1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.97(2H, d, $J = 8.7$ Hz).

76	65	 <p>(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(3-氟苯基)甲氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.55(2H, br s), 2.41(1H, dd, J = 16.8, 5.1 Hz), 2.91(1H, dd, J = 16.8, 7.0 Hz), 3.59(1H, dd, J = 9.4, 4.3 Hz), 3.81-3.87(1H, m), 4.10(1H, dd, J = 9.4, 6.6 Hz), 5.36(2H, s), 6.76(1H, d, J = 9.8 Hz), 7.02(1H, td, J = 8.6, 2.7 Hz), 7.16(1H, d, J = 9.4 Hz), 7.22(1H, d, J = 7.4 Hz), 7.35(1H, td, J = 7.8, 5.9 Hz), 7.70(2H, d, J = 9.0 Hz), 7.84(1H, s), 7.85(1H, d, J = 9.8 Hz), 7.92(2H, d, J = 8.6 Hz).
77	73	 <p>7-胺基-5-[4-[6-[(3-氟苯基)甲氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯基]-7-甲基-5-氮螺[2.4]庚-4-酮</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 0.87-0.98(2H, m), 1.12-1.17(1H, m), 1.19-1.26(1H, m), 1.25(3H, s), 1.59(2H, br s), 3.79(1H, d, J = 9.7 Hz), 3.90(1H, d, J = 9.1 Hz), 5.40(2H, s), 6.80(1H, d, J = 9.7 Hz), 7.05(1H, td, J = 9.1, 2.4 Hz), 7.20(1H, dt, J = 9.7, 1.8 Hz), 7.25(1H, d, J = 7.3 Hz), 7.36-7.43(1H, m), 7.76(2H, d, J = 9.7 Hz), 7.88(1H, s), 7.88(1H, d, J = 9.1 Hz), 7.95(2H, d, J = 9.1 Hz)

【0178】[實施例 78]

(4R)-4-胺基-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮



[步驟 1]

N-[(3R)-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯基]-5-側氧基吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯

於參考例 62 之步驟 1 獲得的化合物 (91 mg)、[1,1'-雙(

二苯基膦)二茂鐵]二氯鈮(II)-二氯甲烷加成體(10mg)、雙(戊醯)二硼烷(65mg)、乙酸鉀(50mg)中添加1,4-二噁烷，將混合物於氬氣環境下，於90℃攪拌1小時後，加熱回流1小時。

暫時將反應液回到室溫，添加實施例15之步驟1所獲得的化合物(86mg)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈮(II)-二氯甲烷加成體(10mg)、磷酸三鉀(109mg)、水(0.5ml)，氬氣環境下，加熱回流1小時。於反應液中添加乙酸乙酯、水而分液，有機層以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮。獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化(鹼性矽膠、n-己烷-乙酸乙酯→二氯甲烷-甲醇)，獲得標題化合物(31mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.48(9H, s), 1.68(3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.55(1H, dd, $J = 17.2, 4.6$ Hz), 3.03(1H, dd, $J = 17.2, 8.0$ Hz), 3.80(1H, dd, $J = 10.0, 3.4$ Hz), 4.24(1H, dd, $J = 10.0, 6.3$ Hz), 4.45-4.51(1H, m), 5.03-5.07(1H, m), 5.93(1H, q, $J = 6.9$ Hz), 6.79(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.96-7.01(1H, m), 7.12-7.15(1H, m), 7.21(1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.33-7.38(1H, m), 7.66-7.69(2H, m), 7.72-7.75(2H, m), 7.79(1H, s), 7.85(1H, d, $J = 9.7$ Hz).

ESI-MS(m/z): 532($M+H$) $^+$.

[步驟2]

(4R)-4-胺基-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基]苯基]吡咯啶-2-酮

將上述步驟1獲得的化合物(31mg)溶於二氯甲烷

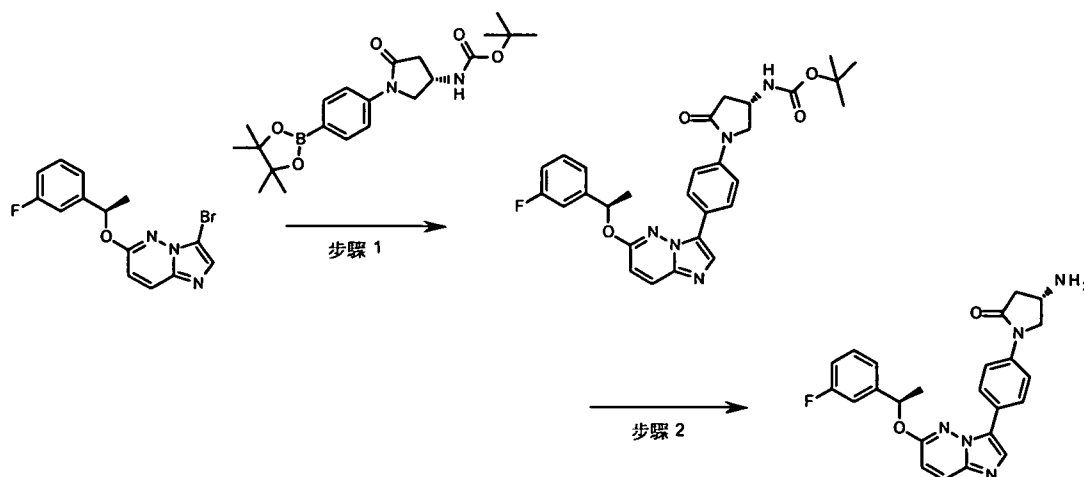
(3 ml)，添加 4N 鹽酸二噁烷溶液 (3 ml)，並於室溫攪拌 1 小時。減壓下餾除溶媒，於殘留物中添加二氯甲烷及飽和碳酸氫鈉水溶液而分液，有機層以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化 (鹼性矽膠，二氯甲烷-甲醇)，獲得標題化合物 (23 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.69 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.46 (1H, dd, $J = 17.2, 5.2$ Hz), 2.96 (1H, dd, $J = 17.2, 7.4$ Hz), 3.63 (1H, dd, $J = 10.0, 4.0$ Hz), 3.87-3.92 (1H, m), 4.15 (1H, dd, $J = 10.0, 6.6$ Hz), 5.93 (1H, q, $J = 6.4$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.99 (1H, td, $J = 8.4, 2.3$ Hz), 7.13-7.16 (1H, m), 7.22 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.34-7.38 (1H, m), 7.69-7.75 (4H, m), 7.80 (1H, s), 7.85 (1H, d, $J = 9.7$ Hz).

ESI-MS (m/z): 432 ($M+H$) $^+$.

【0179】[實施例 79]

(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啉-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮



[步驟 1]

N-[(3S)-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并

[1,2-b]噁吡啉-3-基]苯基]-5-側氧基吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯

於實施例 15 之步驟 1 獲得的化合物 (501mg)、參考例 65 之步驟 3 獲得的化合物 (600mg)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氫鈹(II)-二氫甲烷加成體 (122mg)、磷酸三鉀 (633mg) 中，添加 1,4-二噁烷 (8ml)、水 (0.8ml) 之混合溶媒，混合物於氬氣環境下，加熱回流 1 小時半後，追加 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氫鈹(II)-二氫甲烷加成體 (122mg)，再加熱回流 1 小時。放冷後，於反應液中添加乙酸乙酯、水而分液，有機層以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮。獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化(鹼性矽膠，二氫甲烷-甲醇)，獲得標題化合物 (607mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.48(9H, s), 1.67(3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.58(1H, dd, $J = 17.8, 4.0$ Hz), 3.02(1H, dd, $J = 17.8, 8.6$ Hz), 3.80(1H, dd, $J = 10.3, 3.4$ Hz), 4.20-4.25(1H, m), 4.43-4.50(1H, m), 5.41(1H, d, $J = 6.9$ Hz), 5.90(1H, q, $J = 6.3$ Hz), 6.78(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.97(1H, td, $J = 8.0, 2.9$ Hz), 7.13(1H, dt, $J = 9.7, 2.3$ Hz), 7.20(1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.35(1H, td, $J = 7.9, 5.9$ Hz), 7.64-7.67(2H, m), 7.70-7.72(2H, m), 7.77(1H, s), 7.84(1H, d, $J = 9.7$ Hz).

ESI-MS(m/z): 532($M+H$) $^+$.

[步驟 2]

(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并 [1,2-b]噁吡啉-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮

將上述步驟 1 獲得的化合物 (13.90g) 溶於二氫甲烷

(200ml)，冰冷下添加4N鹽酸/1,4-二噁烷溶液(133ml)，於0°C攪拌2小時。減壓下餾除溶媒，於殘留物中添加二氯甲烷、飽和碳酸氫鈉水溶液而分液，由水層以二氯甲烷提取。合併有機層，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮。

同樣之操作使用上述步驟1獲得的化合物(12.42g)來實施，合併獲得的粗生成物而經矽膠管柱層析純化(鹼性矽膠、二氯甲烷-甲醇，接著矽膠、二氯甲烷-甲醇)，獲得標題化合物(20.30g)。

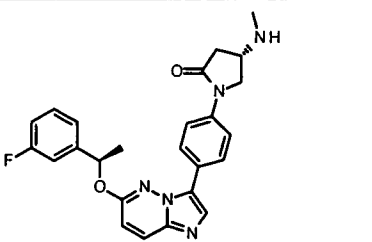
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.69(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.46(1H, dd, $J = 17.0, 4.8$ Hz), 2.96(1H, dd, $J = 17.0, 7.6$ Hz), 3.64(1H, dd, $J = 9.7, 4.2$ Hz), 3.86-3.92(1H, m), 4.15(1H, dd, $J = 9.7, 6.0$ Hz), 5.93(1H, q, $J = 6.7$ Hz), 6.78(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.99(1H, td, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.12-7.17(1H, m), 7.22(1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.37(1H, td, $J = 8.0, 5.8$ Hz), 7.68-7.75(4H, m), 7.80(1H, s), 7.85(1H, d, $J = 9.7$ Hz).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ : 1.66(3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.93(2H, br s), 2.25(1H, dd, $J = 16.9, 4.2$ Hz), 2.76(1H, dd, $J = 16.6, 7.0$ Hz), 3.51(1H, dd, $J = 9.7, 3.0$ Hz), 3.65-3.71(1H, m), 4.02(1H, dd, $J = 9.7, 6.7$ Hz), 6.04(1H, q, $J = 6.4$ Hz), 7.01(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.10(1H, td, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.31-7.36(2H, m), 7.39-7.45(1H, m), 7.75(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.90(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.03(1H, s), 8.09(1H, d, $J = 9.7$ Hz).

【0180】將實施例15之步驟1獲得的化合物作為原料，

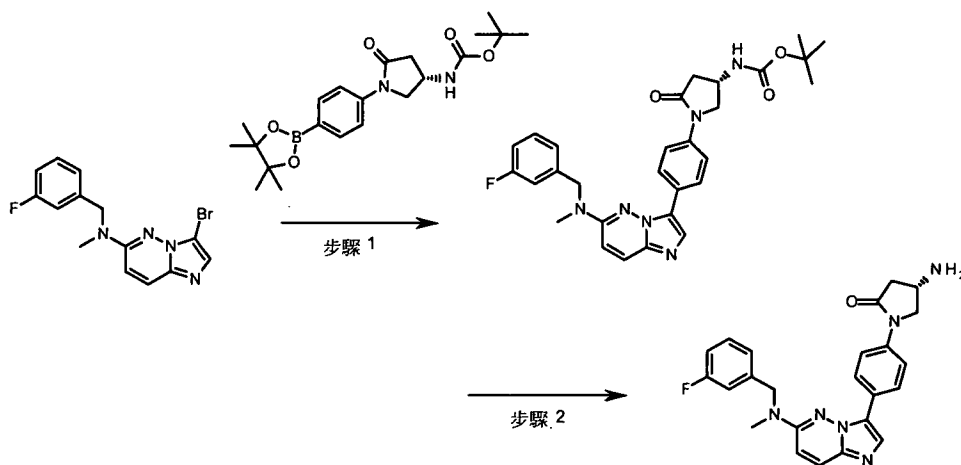
使用參考例獲得的化合物，藉由進行與實施例 79 相同之操作，獲得下述之化合物。

【0181】[表 16]

實施例 No.	參考例 No.	結構與名稱	機器資料
80	71	 <p>(4S)-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基]苯基]-4-(甲基胺基)吡咯啉-2-酮</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.69(3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.52(3H, s), 2.54(1H, dd, $J = 17.2, 4.8$ Hz), 2.92(1H, dd, $J = 17.2, 7.6$ Hz), 3.54-3.59(1H, m), 3.73(1H, dd, $J = 9.7, 4.2$ Hz), 4.11(1H, dd, $J = 9.7, 6.7$ Hz), 5.93(1H, q, $J = 6.6$ Hz), 6.78(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.99(1H, td, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.13-7.17(1H, m), 7.22(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.33-7.39(1H, m), 7.68-7.75(4H, m), 7.80(1H, s), 7.85(1H, d, $J = 9.7$ Hz). ESI-MS(m/z): 446($M+H$) $^+$.

【0182】[實施例 81]

(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(3-氟苯基)甲基-甲基胺基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮



[步驟 1]

N-[(3S)-1-[4-[6-[(3-氟苯基)甲基-甲基胺基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基]苯基]-5-側氧基吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯

將實施例 9 之步驟 1 獲得的化合物 (0.25g) 與參考例 65 之步驟 3 獲得的化合物 (0.36g) 作為原料，藉由進行與實施

例 72 之步驟 1 相同之操作，獲得標題化合物 (0.22 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.48(9H, s), 2.53(1H, dd, $J = 17.4, 4.5$ Hz), 3.02(1H, dd, $J = 17.2, 8.2$ Hz), 3.25(3H, s), 3.76-3.81(1H, m), 4.23(1H, dd, $J = 9.8, 6.7$ Hz), 4.47(1H, br s), 4.77(2H, s), 4.89(1H, br s), 6.78(1H, d, $J = 10.2$ Hz), 6.97-7.03(2H, m), 7.07(1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.31-7.37(1H, m), 7.67(2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.78(1H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.85(1H, s), 8.04(2H, d, $J = 9.0$ Hz).

[步驟 2]

(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(3-氟苯基)甲基-甲基胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮

將上述步驟 1 獲得的化合物 (0.22 g) 作為原料，藉由進行與實施例 72 之步驟 2 相同之操作，獲得標題化合物 (0.15 g)。

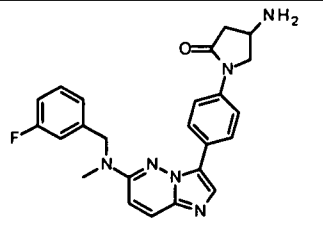
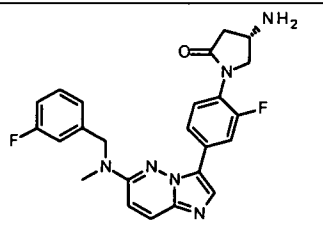
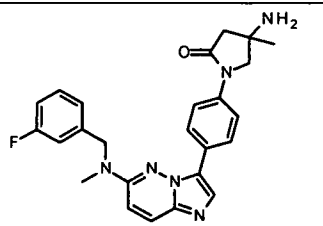
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.45(1H, dd, $J = 17.0, 4.9$ Hz), 2.95(1H, dd, $J = 16.8, 7.4$ Hz), 3.25(3H, s), 3.61(1H, dd, $J = 9.8, 3.9$ Hz), 3.85-3.91(1H, m), 4.13(1H, dd, $J = 9.8, 6.3$ Hz), 4.77(2H, s), 6.78(1H, d, $J = 9.8$ Hz), 6.98-7.01(2H, m), 7.08(1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.31-7.37(1H, m), 7.68(2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.78(1H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.85(1H, s), 8.04(2H, d, $J = 9.0$ Hz).

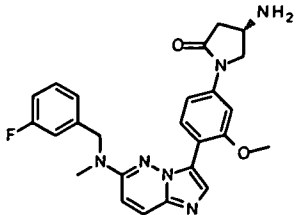
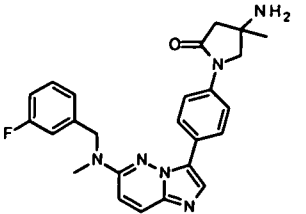
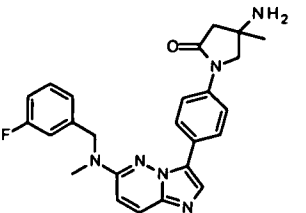
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 1.89(2H, br s), 2.22(1H, dd, $J = 16.3, 4.2$ Hz), 2.74(1H, dd, $J = 16.9, 7.3$ Hz), 3.24(3H, s), 3.47(1H, dd, $J = 9.7, 3.6$ Hz), 3.62-3.68(1H, m), 3.98(1H, dd, $J = 9.7, 6.0$ Hz), 4.83(2H, s), 7.05-7.14(4H, m),

7.35-7.42(1H, m), 7.69(2H, d, J = 9.4 Hz), 7.90(1H, d, J = 9.7 Hz), 7.94(1H, s), 8.07(2H, d, J = 9.1 Hz).

【0183】將實施例9之步驟1獲得的化合物作為原料，使用參考例獲得的化合物，藉由進行與實施例81相同之操作，獲得下述之化合物。

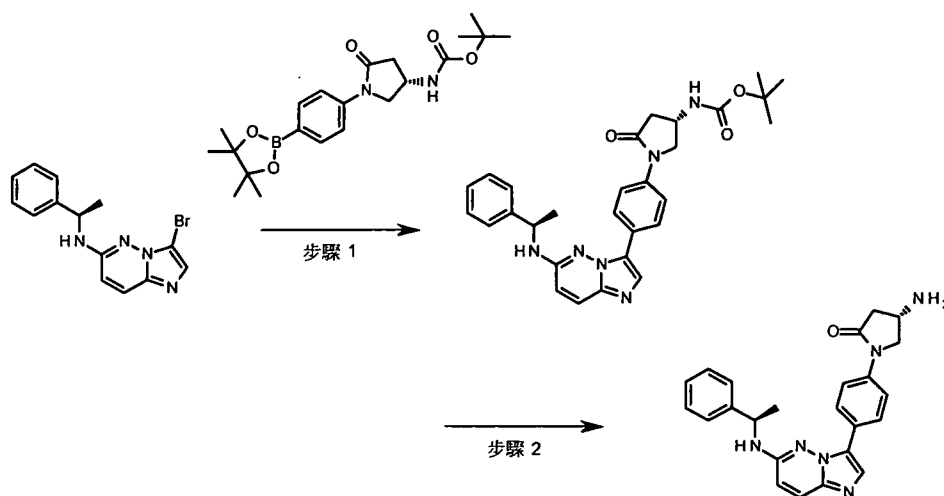
【0184】[表 17]

實施例	參考例	結構與名稱	機器資料
82	61	 <p>4-氨基-1-[4-[6-[(3-氟苯基)甲基-甲基-氨基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啉-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.45(1H, dd, J = 17.0, 4.9 Hz), 2.95(1H, dd, J = 16.8, 7.4 Hz), 3.25(3H, s), 3.61(1H, dd, J = 9.8, 3.9 Hz), 3.85-3.91(1H, m), 4.13(1H, dd, J = 9.8, 6.3 Hz), 4.77(2H, s), 6.78(1H, d, J = 9.8 Hz), 6.98-7.01(2H, m), 7.08(1H, d, J = 7.4 Hz), 7.31-7.37(1H, m), 7.68(2H, d, J = 9.0 Hz), 7.78(1H, d, J = 9.8 Hz), 7.85(1H, s), 8.04(2H, d, J = 9.0 Hz).
83	67	 <p>(4S)-4-氨基-1-[2-氟-4-[6-[(3-氟苯基)甲基-甲基-氨基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啉-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.37(1H, dd, J = 16.9, 4.8 Hz), 2.88(1H, dd, J = 16.9, 7.3 Hz), 3.25(3H, s), 3.55(1H, dd, J = 9.7, 4.2 Hz), 3.85-3.91(1H, m), 4.06-4.15(1H, m), 4.76(2H, s), 6.79(1H, d, J = 9.7 Hz), 6.94-7.00(2H, m), 7.05(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.29-7.34(1H, m), 7.48(1H, t, J = 8.5 Hz), 7.77(2H, d, J = 10.3 Hz), 7.86(1H, s), 7.95-7.99(1H, m).
84	75	 <p>4-氨基-1-[4-[6-[(3-氟苯基)甲基-甲基-氨基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啉-3-基]苯基]-4-甲基吡咯啉-2-酮</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.46(3H, s), 2.57(1H, d, J = 16.9 Hz), 2.68(1H, d, J = 16.3 Hz), 3.22(3H, s), 3.69(1H, d, J = 9.7 Hz), 3.79(1H, d, J = 9.7 Hz), 4.74(2H, s), 6.75(1H, d, J = 9.7 Hz), 7.00-6.95(2H, m), 7.05(1H, d, J = 7.9 Hz), 7.35-7.29(1H, m), 7.65(2H, d, J = 9.1 Hz), 7.75(1H, d, J = 9.7 Hz), 7.82(1H, s), 8.01(2H, d, J = 8.5 Hz).

85	69	 <p>(4S)-4-氨基-1-[4-[6-[(3-氟苯基)甲基-甲基氨基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啉-3-基]-3-甲氧基苯基]吡咯啉-2-酮</p>	¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ: 1.85-1.96(2H, br m), 2.23(1H, dd, J = 16.6, 3.9 Hz), 2.75(1H, dd, J = 16.6, 7.3 Hz), 3.16(3H, s), 3.50(1H, dd, J = 9.7, 3.9 Hz), 3.63-3.68(1H, m), 3.81(3H, s), 4.01(1H, dd, J = 10.0, 6.3 Hz), 4.76(2H, s), 7.04-7.13(5H, m), 7.34-7.39(1H, m), 7.62-7.64(1H, m), 7.80(1H, s), 7.88(1H, d, J = 9.7 Hz), 8.00(1H, d, J = 8.5 Hz). ESI-MS(m/z) : 461(M+H) ⁺ .
86	78	 <p>4-氨基-1-[4-[6-[(3-氟苯基)甲基-甲基氨基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啉-3-基]苯基]-4-甲基吡咯啉-2-酮</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.46(3H, s), 2.57(1H, d, J = 16.9 Hz), 2.68(1H, d, J = 16.9 Hz), 3.22(3H, s), 3.69(1H, d, J = 9.7 Hz), 3.79(1H, d, J = 9.7 Hz), 4.74(2H, s), 6.75(1H, d, J = 9.7 Hz), 6.95-6.99(2H, m), 7.04-7.07(1H, m), 7.29-7.35(1H, m), 7.65(2H, d, J = 9.1 Hz), 7.75(1H, d, J = 9.7 Hz), 7.83(1H, s), 8.01(2H, d, J = 9.1 Hz).
87	79	 <p>4-氨基-1-[4-[6-[(3-氟苯基)甲基-甲基氨基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啉-3-基]苯基]-4-甲基吡咯啉-2-酮</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.46(3H, s), 2.57(1H, d, J = 16.9 Hz), 2.68(1H, d, J = 16.9 Hz), 3.22(3H, s), 3.69(1H, d, J = 9.7 Hz), 3.79(1H, d, J = 9.7 Hz), 4.74(2H, s), 6.75(1H, d, J = 9.7 Hz), 6.95-6.99(2H, m), 7.04-7.07(1H, m), 7.29-7.35(1H, m), 7.65(2H, d, J = 9.1 Hz), 7.75(1H, d, J = 9.7 Hz), 7.83(1H, s), 8.01(2H, d, J = 9.1 Hz).

【0185】[實施例 88]

(4S)-4-氨基-1-[4-[6-[[[(1R)-1-苯基乙基]氨基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啉-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮



[步驟 1]

N-[(3S)-5-側氧基-1-[4-[6-[[[(1R)-1-苯基乙基]胺基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基]苯基]吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯

將實施例 19 之步驟 1 獲得的化合物 (0.31 g) 作為原料，使用參考例 65 之步驟 3 獲得的化合物 (0.47 g)，藉由進行與實施例 72 之步驟 1 相同之操作，獲得標題化合物 (0.42 g)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.44(9H, s), 1.56(3H, d, J = 6.6 Hz), 2.49(1H, dd, J = 17.4, 4.5 Hz), 2.99(1H, dd, J = 17.6, 7.8 Hz), 3.74(1H, dd, J = 10.6, 3.9 Hz), 4.14-4.23(1H, m), 4.44(1H, br s), 4.66(1H, d, J = 5.9 Hz), 4.85(1H, br s), 4.88-4.97(1H, m), 6.44(1H, d, J = 9.4 Hz), 7.22-7.40(5H, m), 7.57(2H, d, J = 9.4 Hz), 7.63(1H, d, J = 9.0 Hz), 7.69(1H, s), 7.75(2H, d, J = 9.0 Hz).

[步驟 2]

(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[[[(1R)-1-苯基乙基]胺基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮

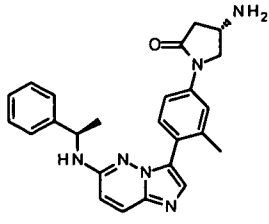
將上述步驟 1 獲得的化合物 (0.42 g) 作為原料，藉由進

行與實施例 72 之步驟 2 相同之操作，獲得標題化合物 (0.17 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.53(2H, br s), 1.56(3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.41(1H, dd, $J = 17.0, 4.9$ Hz), 2.91(1H, dd, $J = 17.0, 7.2$ Hz), 3.57(1H, dd, $J = 9.8, 3.9$ Hz), 3.81-3.86(1H, m), 4.09(1H, dd, $J = 10.2, 6.3$ Hz), 4.67(1H, d, $J = 5.9$ Hz), 4.89-4.96(1H, m), 6.44(1H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.24-7.41(5H, m), 7.58(2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.63(1H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.69(1H, s), 7.75(2H, d, $J = 9.0$ Hz).

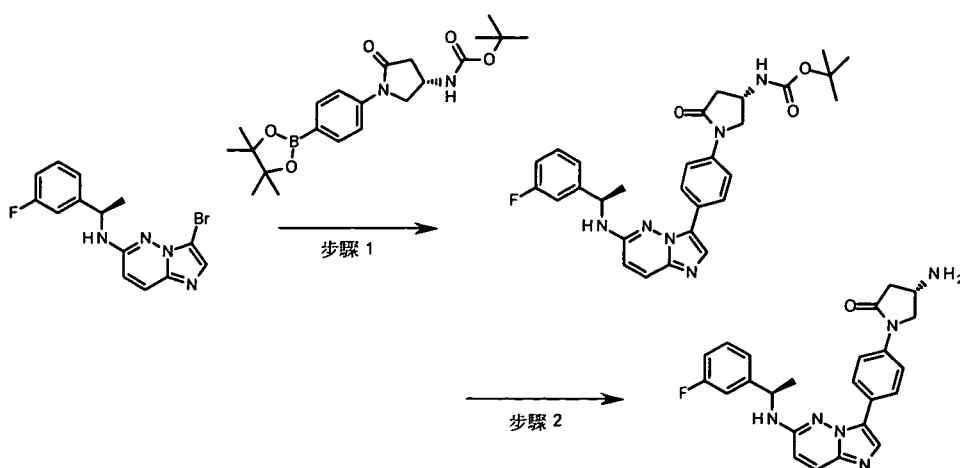
【0186】將實施例 19 之步驟 1 獲得的化合物作為原料，使用參考例獲得的化合物，藉由進行與實施例 88 相同之操作，獲得下述之化合物。

【0187】[表 18]

實施例	參考例	結構與名稱	機器資料
89	72	 <p>(4S)-4-胺基-1-[3-甲基 4-[6-[[[(1R)-1-苯基乙基] 胺基]咪唑并[1,2-b]嗒 吡啉-3-基]苯基]吡咯啉-2- 酮</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.49(3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.65(2H, br s), 2.08(3H, s), 2.61(1H, dd, $J = 16.9, 6.0$ Hz), 2.90(1H, dd, $J = 16.9, 8.5$ Hz), 4.05-4.17(2H, m), 4.29-4.39(1H, m), 4.70(1H, d, $J = 6.7$ Hz), 4.74-4.83(1H, m), 6.44(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.22-7.35(6H, m), 7.43-7.50(2H, m), 7.55-7.59(1H, m), 7.64(1H, d, $J = 9.1$ Hz).

【0188】[實施例 90]

(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[[[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啉-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮



[步驟 1]

N-[(3S)-1-[4-[6-[[[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]胺基]咪唑并[1,2-b]嗒咩-3-基]苯基]-5-側氧基吡咯啉-3-基]胺基]甲酸三級丁酯

於實施例 21 之步驟 1 獲得的化合物 (0.31g)、參考例 65 之步驟 3 獲得的化合物 (0.31g)、碳酸鉀 (0.43g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣(II)-二氯甲烷加成體 (89mg) 中，添加 1,4-二噁烷 (10ml)、水 (3ml)，並將混合物於氮氣環境下，加熱回流 1 小時。冷卻後，於反應液中添加水，以乙酸乙酯提取。提取液以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化(乙酸乙酯-甲醇)，獲得標題化合物 (0.31g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.48(9H, s), 1.58(3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.53(1H, dd, $J = 17.3, 4.3$ Hz), 3.02(1H, dd, $J = 17.3, 8.0$ Hz), 3.78(1H, dd, $J = 10.6, 3.5$ Hz), 4.20-4.25(1H, m), 4.47(1H, br s), 4.71(1H, br s), 4.89-4.94(1H, m), 6.50(1H, d, $J = 9.4$ Hz), 6.97(1H, td, $J = 8.6, 2.7$ Hz), 7.11-7.14(1H, m), 7.21(1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.34-7.40(1H,

m), 7.60(2H, d, J = 9.0 Hz), 7.68-7.74(4H, m).

[步驟2]

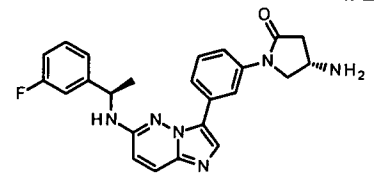
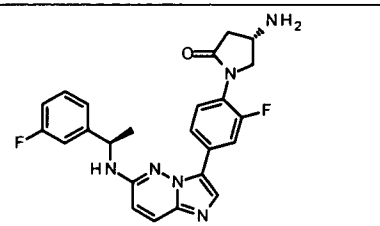
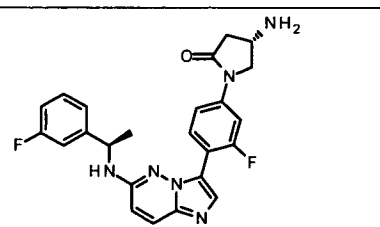
(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[[[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]胺基]咪唑并[1,2-b]嗒咩-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮

於上述步驟1獲得的化合物(0.31g)之甲醇(3ml)溶液中添加4N鹽酸二噶烷溶液(5ml)，並將混合物於室溫攪拌1小時。減壓濃縮反應液，於獲得的殘留物中添加1N氫氧化鈉水溶液，並以氯仿-甲醇提取。提取液以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化(鹼性矽膠、氯仿-甲醇)，獲得標題化合物(0.16g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.49(3H, d, J = 7.0 Hz), 2.23(1H, dd, J = 16.8, 4.3 Hz), 2.75(1H, dd, J = 16.8, 7.2 Hz), 3.17(1H, d, J = 5.1 Hz), 3.49(1H, dd, J = 9.6, 3.9 Hz), 3.66-3.68(1H, m), 4.00(1H, dd, J = 9.6, 6.1 Hz), 4.87(1H, dq, J = 5.1, 7.0 Hz), 6.79(1H, d, J = 9.4 Hz), 7.01-7.06(1H, m), 7.23-7.29(2H, m), 7.36-7.42(1H, m), 7.65(2H, dd, J = 5.5, 3.5 Hz), 7.77(1H, d, J = 9.4 Hz), 7.81-7.86(3H, m).

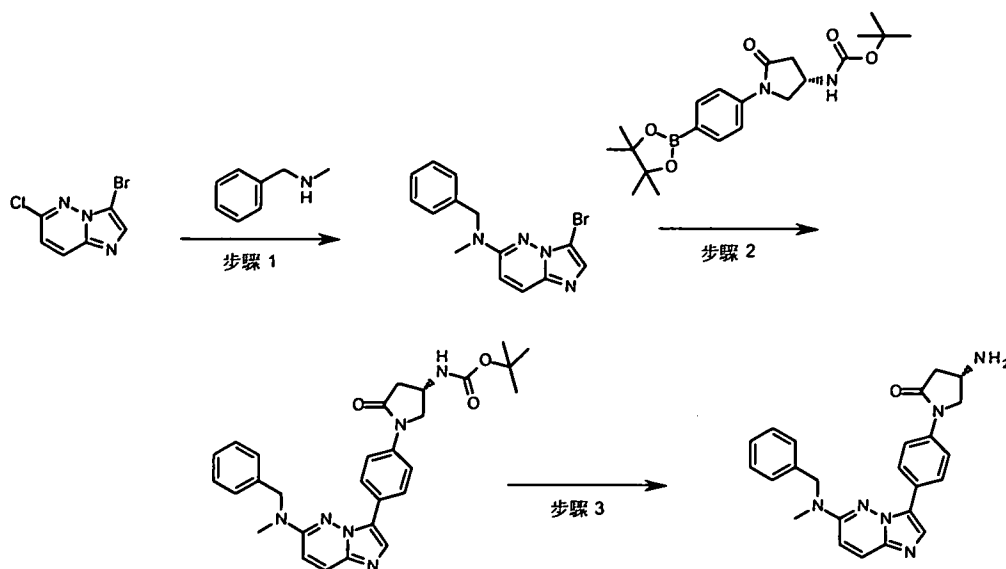
【0189】將實施例21之步驟1獲得的化合物作為原料，使用參考例獲得的化合物，藉由進行與實施例90相同之操作，獲得下述之化合物。

【0190】[表 19]

實施例	參考例	結構與名稱	機器資料
91	66	 <p>(4S)-4-氨基 -1-[3-[6-[[[(1R)-1-(3-氟苯基) 乙基]氨基]咪唑并[1,2-b]嗒 吡啶-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.58(3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.42(1H, dd, $J = 17.2, 4.9$ Hz), 2.92(1H, dd, $J = 17.2, 7.4$ Hz), 3.58(1H, dd, $J = 9.0, 4.6$ Hz), 3.81-3.87(1H, m), 4.10(1H, dd, $J = 9.0, 7.0$ Hz), 4.72(1H, d, $J = 5.9$ Hz), 4.99-5.06(1H, m), 6.49(1H, d, $J = 9.8$ Hz), 6.92-6.97(1H, m), 7.11-7.14(1H, m), 7.19(1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.28-7.38(2H, m), 7.53-7.56(2H, m), 7.68(1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.76(1H, s), 8.09(1H, t, $J = 2.0$ Hz).
92	67	 <p>(4S)-4-氨基-1-[2-氟 -4-[6-[[[(1R)-1-(3-氟苯基)乙 基]氨基]咪唑并[1,2-b]嗒 吡啶-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.59(3H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.40(1H, dd, $J = 16.8, 4.7$ Hz), 2.90(1H, dd, $J = 16.8, 7.2$ Hz), 3.57(1H, dd, $J = 9.8, 4.3$ Hz), 3.88-3.93(1H, m), 4.08-4.12(1H, m), 4.87(1H, br s), 4.93-5.00(1H, m), 6.52(1H, d, $J = 9.8$ Hz), 6.91-6.96(1H, m), 7.11(1H, dt, $J = 9.8, 2.2$ Hz), 7.22(1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.33(1H, td, $J = 7.8, 5.9$ Hz), 7.42(1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.51(1H, dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz), 7.67-7.69(1H, m), 7.74-7.77(2H, m).
93	68	 <p>(4S)-4-氨基-1-[3-氟 -4-[6-[[[(1R)-1-(3-氟苯基)乙 基]氨基]咪唑并[1,2-b]嗒 吡啶-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.57(3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.45(1H, dd, $J = 17.0, 4.9$ Hz), 2.95(1H, dd, $J = 17.0, 7.2$ Hz), 3.61(1H, dd, $J = 10.0, 4.1$ Hz), 3.87-3.91(1H, m), 4.10(1H, dd, $J = 10.0, 6.5$ Hz), 4.71(1H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.85-4.91(1H, m), 6.52(1H, d, $J = 9.4$ Hz), 6.95-6.99(1H, m), 7.09(1H, dt, $J = 9.8, 2.0$ Hz), 7.19(1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.25-7.28(1H, m), 7.35(1H, td, $J = 8.0, 6.0$ Hz), 7.66-7.72(2H, m), 7.77(1H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.85(1H, d, $J = 3.9$ Hz).

【0191】[實施例 94]

(4S)-4-氨基-1-[4-[6-[苄基(甲基)氨基]咪唑并[1,2-b]嗒
吡啶-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮



[步驟 1]

N-苄基-3-溴-N-甲基咪唑并[1,2-b]嗒咩-6-胺

使用 N-甲基-1-苄基-甲胺替代苄基甲胺，藉由進行與實施例 1 之步驟 1 相同之操作，獲得標題化合物 (0.43 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.20(3H, s), 4.76(2H, s), 6.73(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.27-7.36(5H, m), 7.51(1H, s), 7.63(1H, d, $J = 9.7$ Hz).

[步驟 2]

N-[(3S)-1-[4-[6-[苄基(甲基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒咩-3-基]苯基]-5-側氧基吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯

將上述步驟 1 獲得的化合物 (0.22 g) 與參考例 65 之步驟 3 獲得的化合物 (0.33 g) 作為原料，藉由進行與實施例 72 之步驟 1 相同之操作，獲得標題化合物 (0.36 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.46(9H, s), 2.51(1H, dd, $J = 17.2, 4.5$ Hz), 3.00(1H, dd, $J = 17.5, 7.9$ Hz), 3.22(3H, s), 3.76(1H, dd, $J = 10.3, 3.0$ Hz), 4.13-4.23(1H, m), 4.44(1H, br s),

4.76(2H, s), 4.88(1H, br s), 6.77(1H, d, $J = 10.3$ Hz), 7.22-7.30(3H, m), 7.32-7.38(2H, m), 7.65(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.73(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.83(1H, s), 8.05-8.09(2H, m).

[步驟 3]

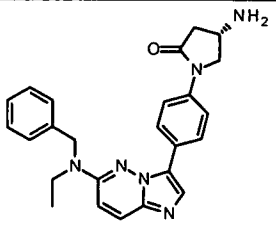
(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[苄基(甲基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啉-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮

將上述步驟 2 獲得的化合物 (0.36 g) 作為原料，藉由進行與實施例 72 之步驟 2 相同之操作，獲得標題化合物 (0.18 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.43(1H, dd, $J = 16.9, 4.8$ Hz), 2.93(1H, dd, $J = 17.2, 7.6$ Hz), 3.22(3H, s), 3.59(1H, dd, $J = 9.7, 4.2$ Hz), 3.82-3.88(1H, m), 4.10(1H, dd, $J = 10.0, 6.3$ Hz), 4.76(2H, s), 6.77(1H, d, $J = 10.3$ Hz), 7.25-7.31(3H, m), 7.34-7.37(2H, m), 7.67(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.73(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.83(1H, s), 8.07(2H, d, $J = 8.5$ Hz).

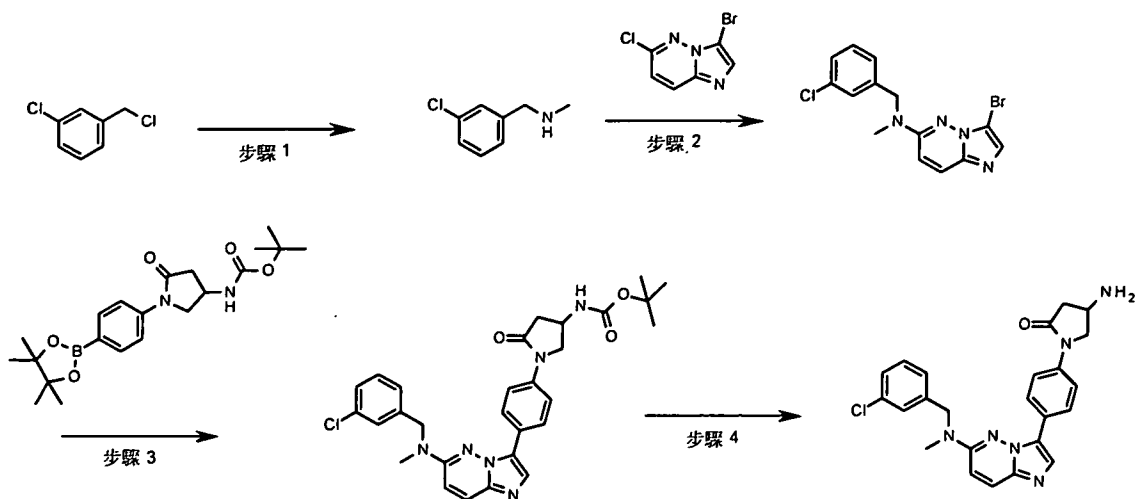
【0192】藉由進行與實施例 94 相同之操作，獲得下述之化合物。

【0193】[表 20]

實施例	參考例	結構與名稱	機器資料
95	65	 <p>(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[苄基(乙基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啉-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.29(3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.42(1H, dd, $J = 17.2, 5.1$ Hz), 2.93(1H, dd, $J = 16.9, 7.3$ Hz), 3.59(1H, dd, $J = 9.7, 4.2$ Hz), 3.66(2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.82-3.88(1H, m), 4.08-4.12(1H, m), 4.74(2H, s), 6.71(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.26-7.31(3H, m), 7.32-7.37(2H, m), 7.63(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.71(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.80(1H, s), 8.00(2H, d, $J = 8.5$ Hz).

【0194】[實施例 96]

4-氨基-1-[4-[6-[(3-氯苯基)甲基-甲基氨基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮



[步驟 1]

1-(3-氯苯基)-N-甲基甲胺

於甲基胺 (2.0 莫耳 - 四氫呋喃溶液、30ml) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (30ml) 溶液中，添加 3-氯苄基氯 (2.5ml)，並將混合物於室溫攪拌 4 小時半。於反應液中添加水，以乙酸乙酯提取。提取液依序以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。藉由減壓下餾除溶媒，獲得粗標題化合物，不純化而使用於下一反應。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.42(3H, s), 3.69(2H, s), 7.14-7.36(4H, m).

[步驟 2]

3-溴-N-[(3-氯苯基)甲基]-N-甲基咪唑并[1,2-b]嗒啉-6-胺

使用上述步驟 1 獲得的化合物替代苯基甲胺，藉由進行與實施例 1 之步驟 1 相同之操作，獲得標題化合物 (1.7g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.17(3H, s), 4.71(2H, s), 6.69(1H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.16-7.32(4H, m), 7.49(1H, s), 7.63(1H, d, $J = 9.8$ Hz).

[步驟 3]

N-[1-[4-[6-[(3-氯苯基)甲基-甲基胺基]咪唑并[1,2-b]噻吡啶-3-基]苯基]-5-側氧基吡咯啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯

將上述步驟 2 獲得的化合物 (0.20g) 與參考例 61 之步驟 3 獲得的化合物 (0.30g) 作為原料，藉由進行與實施例 72 之步驟 1 相同之操作，獲得標題化合物 (0.26g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.47(9H, s), 2.52(1H, dd, $J = 17.4, 4.5$ Hz), 3.01(1H, dd, $J = 17.4, 8.0$ Hz), 3.23(3H, s), 3.75-3.81(1H, m), 4.18-4.25(1H, m), 4.45(1H, br s), 4.73(2H, s), 4.95(1H, br s), 6.76(1H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.13-7.17(1H, m), 7.26-7.33(3H, m), 7.65(2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.77(1H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.83(1H, s), 8.00(2H, d, $J = 9.0$ Hz).

[步驟 4]

4-胺基-1-[4-[6-[(3-氯苯基)甲基-甲基胺基]咪唑并[1,2-b]噻吡啶-3-基]苯基]吡咯啶-2-酮

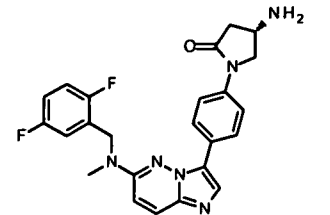
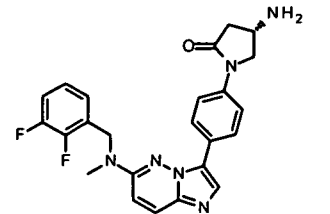
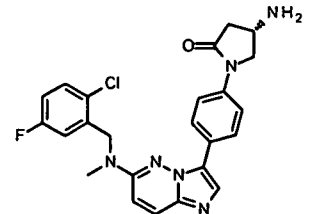
將上述步驟 3 獲得的化合物 (0.26g) 作為原料，藉由進行與實施例 72 之步驟 2 相同之操作，獲得標題化合物 (0.16g)。

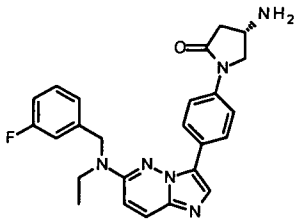
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.39(1H, dd, $J = 17.2, 5.1$ Hz), 2.89(1H, dd, $J = 17.2, 7.4$ Hz), 3.20(3H, s), 3.56(1H, dd, $J = 9.8, 4.3$ Hz), 3.79-3.85(1H, m), 4.05-4.09(1H, m),

4.69(2H, s), 6.72(1H, d, J = 10.2 Hz), 7.11-7.13(1H, m), 7.20-7.27(3H, m), 7.63(2H, d, J = 9.0 Hz), 7.73(1H, d, J = 9.8 Hz), 7.79(1H, s), 7.96(2H, d, J = 9.0 Hz).

【0195】藉由進行與實施例96相同之操作，獲得下述之化合物。

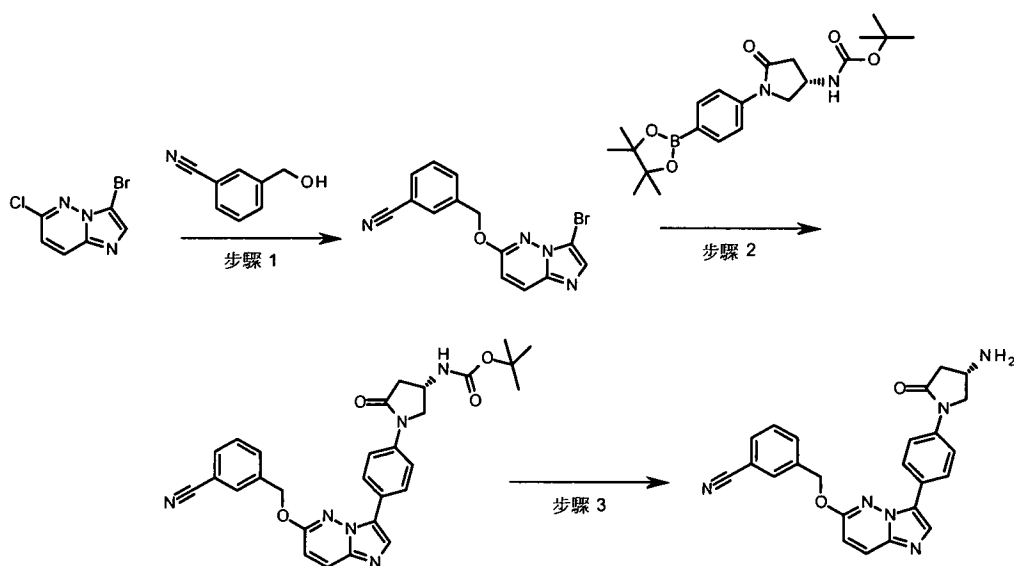
【0196】[表 21]

實施例	參考例	結構與名稱	機器資料
97	65	 <p>(4S)-4-氨基-1-[4-[6-[(2,5-二氟苯基)甲基-甲基氨基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啉-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.42(1H, dd, J = 17.2, 5.1 Hz), 2.93(1H, dd, J = 16.9, 7.3 Hz), 3.25(3H, s), 3.59(1H, dd, J = 9.7, 4.2 Hz), 3.82-3.88(1H, m), 4.08-4.13(1H, m), 4.77(2H, s), 6.76(1H, d, J = 9.7 Hz), 6.89-6.97(2H, m), 7.05-7.11(1H, m), 7.66(2H, d, J = 9.1 Hz), 7.78(1H, d, J = 10.3 Hz), 7.83(1H, s), 8.01(2H, d, J = 9.1 Hz).
98	65	 <p>(4S)-4-氨基-1-[4-[6-[(2,3-二氟苯基)甲基-甲基氨基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啉-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.22(1H, dd, J = 16.9, 4.2 Hz), 2.74(1H, dd, J = 16.3, 7.3 Hz), 3.25(3H, s), 3.44-3.48(1H, m), 3.63-3.68(1H, m), 3.98(1H, dd, J = 9.7, 6.0 Hz), 4.91(2H, s), 7.03-7.07(1H, m), 7.11-7.16(2H, m), 7.30-7.37(1H, m), 7.67(2H, d, J = 9.1 Hz), 7.91-7.95(2H, m), 8.02(2H, d, J = 9.1 Hz).
99	65	 <p>(4S)-4-氨基-1-[4-[6-[(2-氯-5-氟苯基)甲基-甲基氨基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啉-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.43(1H, dd, J = 16.9, 4.8 Hz), 2.93(1H, dd, J = 17.2, 7.6 Hz), 3.30(3H, s), 3.59(1H, dd, J = 10.0, 3.9 Hz), 3.84-3.89(1H, m), 4.10(1H, dd, J = 9.7, 6.7 Hz), 4.78(2H, s), 6.71(1H, d, J = 10.3 Hz), 6.87-6.97(2H, m), 7.42(1H, dd, J = 8.5, 4.8 Hz), 7.64(2H, d, J = 8.5 Hz), 7.78(1H, d, J = 9.7 Hz), 7.85(1H, s), 7.98(2H, d, J = 9.1 Hz).

100	65	 <p>(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[乙基(3-氟苯基)甲基]胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.26(3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.39(1H, dd, $J = 17.0, 4.9$ Hz), 2.89(1H, dd, $J = 16.8, 7.4$ Hz), 3.55(1H, dd, $J = 9.8, 3.9$ Hz), 3.62(2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.79-3.85(1H, m), 4.06(1H, dd, $J = 9.8, 6.3$ Hz), 4.68(2H, s), 6.68(1H, d, $J = 10.2$ Hz), 6.90-6.99(2H, m), 7.03-7.05(1H, m), 7.26-7.32(1H, m), 7.59(2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.70(1H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.77(1H, s), 7.89(2H, d, $J = 9.0$ Hz).
-----	----	--	---

【0197】[實施例 101]

3-[[3-[4-[(4S)-4-胺基-2-側氧基吡咯啉-1-基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]氧基甲基]苯甲腈



[步驟 1]

3-[(3-溴咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基甲基]苯甲腈

使用 3-(羥基甲基)苯甲腈 (1.50g) 替代 3-氟苄基醇，藉由進行與實施例 11 之步驟 1 相同之操作，獲得標題化合物 (1.75g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 5.45(2H, s), 6.75(1H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.49(1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.59(1H, s), 7.62(1H, dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz), 7.75-7.79(2H, m), 7.87(1H, t, $J = 1.4$ Hz).

ESI-MS(m/z): 329, 331($M+H$) $^+$.

[步驟 2]

N-[(3S)-1-[4-[6-[(3-氟基苯基)甲氧基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基]苯基]-5-側氧基吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯

使用上述步驟 1 獲得的化合物 (250 mg) 與參考例 65 之步驟 3 獲得的化合物 (306 mg)，經進行與實施例 72 之步驟 1 相同之操作，獲得標題化合物 (286 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.47 (9H, s), 2.55 (1H, dd, $J = 17.6, 4.3$ Hz), 3.02 (1H, dd, $J = 17.6, 7.8$ Hz), 3.82 (1H, dd, $J = 10.4, 3.3$ Hz), 4.26 (1H, dd, $J = 10.4, 6.8$ Hz), 4.44-4.49 (1H, m), 4.98-5.02 (1H, m), 5.43 (2H, s), 6.81 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.52 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.61-7.64 (1H, m), 7.70-7.72 (1H, m), 7.75-7.78 (3H, m), 7.87 (1H, s), 7.88-7.93 (3H, m).

ESI-MS (m/z): 525 ($M+H$) $^+$.

[步驟 3]

3-[[3-[4-[(4S)-4-胺基-2-側氧基吡咯啉-1-基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-6-基]氧基甲基]苯甲腈

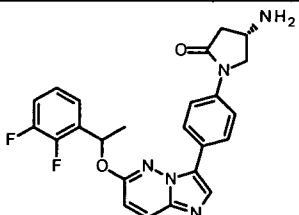
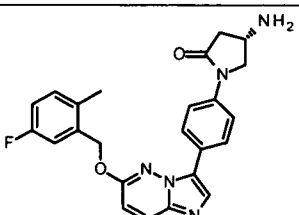
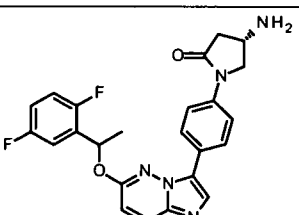
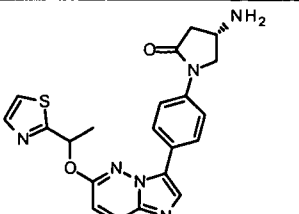
使用上述步驟 2 獲得的化合物 (286 mg)，進行與實施例 79 之步驟 2 相同之操作，獲得標題化合物 (194 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.48-1.63 (2H, m), 2.45 (1H, dd, $J = 16.8, 4.7$ Hz), 2.95 (1H, dd, $J = 16.8, 7.4$ Hz), 3.65 (1H, dd, $J = 9.8, 3.9$ Hz), 3.85-3.91 (1H, m), 4.16 (1H, dd, $J = 9.8, 6.7$ Hz), 5.43 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.53 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.64 (1H, dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz), 7.72 (1H, dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz), 7.75-7.79 (3H, m), 7.86-7.91 (4H, m).

ESI-MS (m/z): 425 ($M+H$) $^+$.

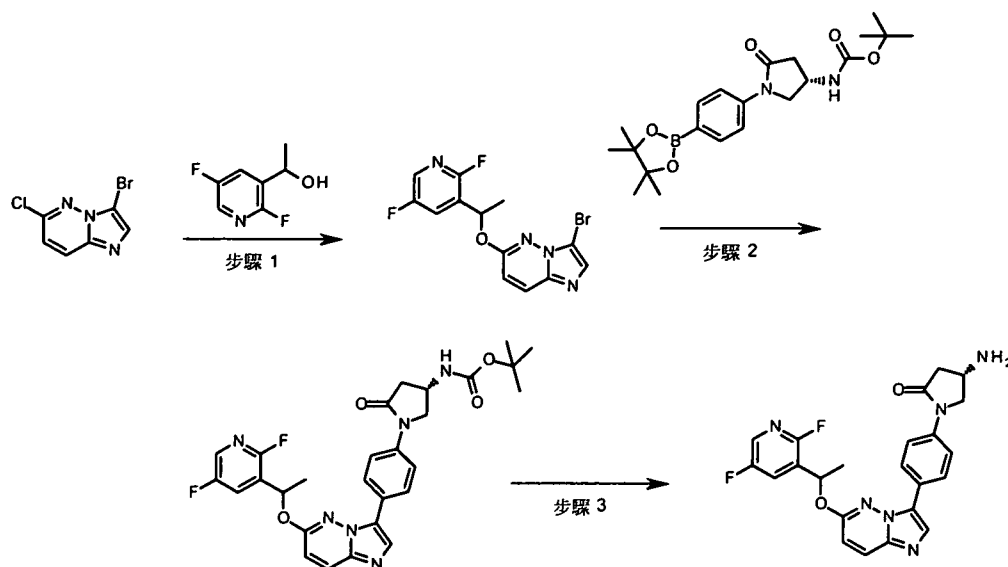
【0198】藉由進行與實施例 101 相同之操作，獲得下述之化合物。

【0199】[表 22]

實施例	參考例	結構與名稱	機器資料
102	65	 <p>(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[1-(2,3-二氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啉-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.72(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.45(1H, dd, $J = 17.2, 5.1$ Hz), 2.95(1H, dd, $J = 17.2, 7.6$ Hz), 3.61-3.67(1H, m), 3.85-3.91(1H, m), 4.13-4.18(1H, m), 6.26(1H, q, $J = 6.7$ Hz), 6.79(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.02-7.11(2H, m), 7.18(1H, t, $J = 6.3$ Hz), 7.70(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.76(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.84(1H, s), 7.86(1H, d, $J = 9.7$ Hz). ESI-MS(m/z): 450($M+H$) $^+$.
103	65	 <p>(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(5-氟-2-甲基苯基)甲氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啉-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.54(2H, br s), 2.36(3H, s), 2.44(1H, dd, $J = 16.9, 4.8$ Hz), 2.95(1H, dd, $J = 16.9, 7.3$ Hz), 3.62(1H, dd, $J = 10.0, 4.2$ Hz), 3.85-3.91(1H, m), 4.13(1H, dd, $J = 10.0, 6.7$ Hz), 5.38(2H, s), 6.79(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.97(1H, td, $J = 8.5, 3.0$ Hz), 7.16(1H, dd, $J = 9.7, 3.0$ Hz), 7.22(1H, dd, $J = 8.5, 5.4$ Hz), 7.72-7.75(2H, m), 7.89(2H, t, $J = 4.8$ Hz), 7.95-7.99(2H, m). ESI-MS(m/z): 432($M+H$) $^+$.
104	65	 <p>(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[1-(2,5-二氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啉-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.70(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.45(1H, dd, $J = 16.9, 4.8$ Hz), 2.95(1H, dd, $J = 17.2, 7.6$ Hz), 3.62(1H, dd, $J = 10.0, 3.9$ Hz), 3.85-3.92(1H, m), 4.11-4.16(1H, m), 6.25(1H, q, $J = 6.4$ Hz), 6.80(1H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.90-6.96(1H, m), 7.08-7.14(2H, m), 7.68(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.79-7.88(4H, m).
105	65	 <p>(4S)-4-胺基-1-[4-[6-(1-噻唑-2-基乙氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡啉-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta$: 1.81(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.95-2.10(2H, br m), 2.20-2.27(1H, m), 2.72-2.79(1H, m), 3.47-3.53(1H, m), 3.63-3.69(1H, m), 3.99-4.05(1H, m), 6.42(1H, q, $J = 6.7$ Hz), 7.03(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.72(1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.74-7.78(2H, m), 7.82-7.84(1H, m), 8.00-8.04(2H, m), 8.10(1H, s), 8.13(1H, d, $J = 9.7$ Hz). ESI-MS(m/z): 421($M+H$) $^+$.

【0200】[實施例 106]

(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(1-(2,5-二氟-3-吡啶基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮



[步驟 1]

3-溴-6-[1-(2,5-二氟-3-吡啶基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡

使用參考例 54 之步驟 5 獲得的化合物 (0.35g) 替代 3-氟苄基醇，藉由進行與實施例 11 之步驟 1 相同之操作，獲得標題化合物 (0.74g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.76(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 6.23(1H, q, $J = 6.7$ Hz), 6.78(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.58(1H, s), 7.65(1H, td, $J = 7.9, 3.0$ Hz), 7.80(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.96-7.98(1H, m).

[步驟 2]

N-[(3S)-1-[4-[6-[1-(2,5-二氟-3-吡啶基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯基]-5-側氧基吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯

將上述步驟 1 獲得的化合物 (290mg) 作為原料，使用

參考例 65 之步驟 3 獲得的化合物 (329 mg)，經進行與實施例 72 之步驟 1 相同之操作，獲得標題化合物 (154 mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.48(9H, s), 1.72(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.58(1H, dd, $J = 17.5, 4.8$ Hz), 3.01(1H, dd, $J = 17.5, 8.5$ Hz), 3.81(1H, dd, $J = 10.3, 4.2$ Hz), 4.19-4.28(1H, m), 4.43-4.53(1H, m), 5.41(1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.13(1H, q, $J = 6.7$ Hz), 6.80(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.58(1H, td, $J = 7.3, 3.0$ Hz), 7.65-7.73(4H, m), 7.84(1H, s), 7.89(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.93-7.95(1H, m).

ESI-MS(m/z) : 551($M+H$) $^+$.

[步驟 3]

(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[1-(2,5-二氟-3-吡啶基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮

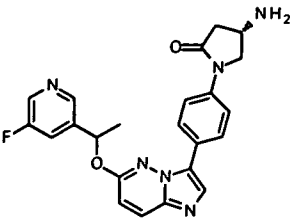
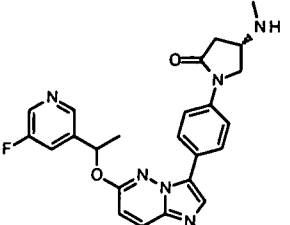
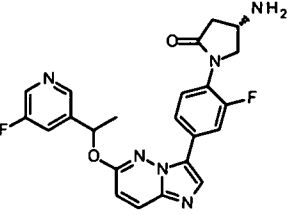
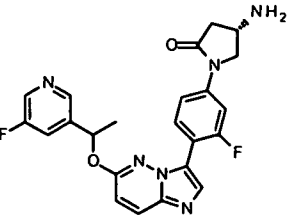
使用上述步驟 2 獲得的化合物 (154 mg)，經進行與實施例 79 之步驟 2 相同之操作，獲得標題化合物 (81 mg)。

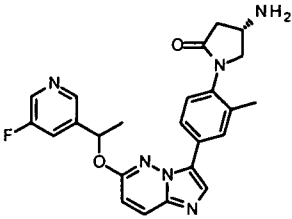
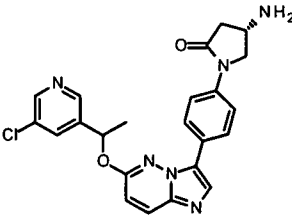
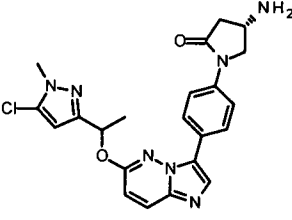
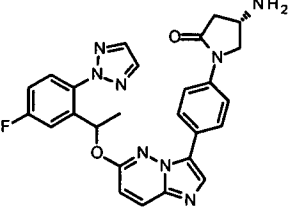
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.73(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.45(1H, dd, $J = 16.9, 5.1$ Hz), 2.95(1H, dd, $J = 16.9, 7.3$ Hz), 3.65(1H, dd, $J = 10.0, 3.9$ Hz), 3.85-3.91(1H, m), 4.16(1H, dd, $J = 10.0, 6.3$ Hz), 6.16(1H, q, $J = 6.7$ Hz), 6.81(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.58(1H, td, $J = 7.3, 3.0$ Hz), 7.69-7.75(4H, m), 7.86(1H, s), 7.90(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.95-7.96(1H, m).

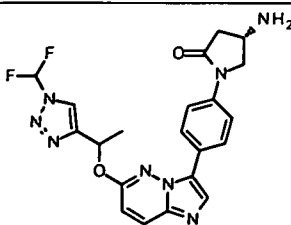
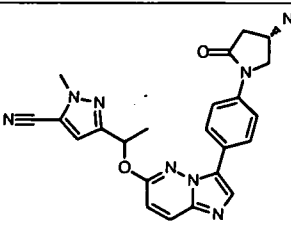
ESI-MS(m/z) : 451($M+H$) $^+$.

【0201】藉由進行與實施例 106 相同之操作，獲得下述之化合物。

【0202】 [表 23]

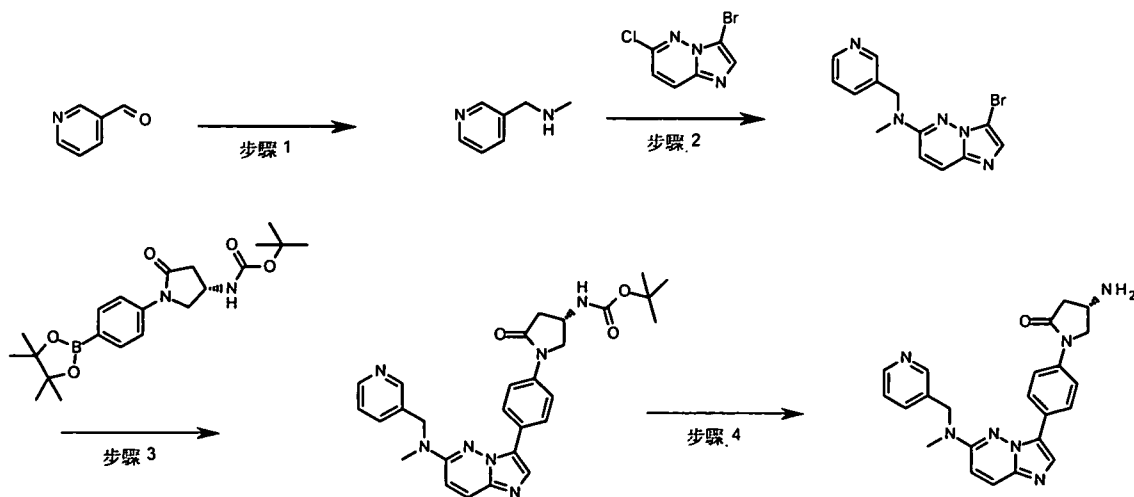
實施例 No.	參考例 No.	結構與名稱	機器資料
107	56 65	 <p>(4S)-4-氨基-1-[4-[6-[(1-(5-氟-3-吡啶基)乙氧基)咪唑并[1,2-b]噻吡啶-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.48(9H, s), 1.74(3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.55(1H, dd, $J = 17.2, 4.3$ Hz), 3.03(1H, dd, $J = 17.4, 8.0$ Hz), 3.82(1H, dd, $J = 10.0, 3.3$ Hz), 4.23-4.28(1H, m), 4.44-4.51(1H, m), 4.92(1H, br s), 6.03(1H, q, $J = 6.6$ Hz), 6.79(1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.46-7.50(1H, m), 7.71-7.75(4H, m), 7.83(1H, s), 7.88(1H, d, $J = 9.4$ Hz), 8.41(1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.53(1H, t, $J = 1.6$ Hz). ESI-MS(m/z): 533($M+H$) ⁺ .
108	56 71	 <p>(4S)-1-[4-[6-[(1R)-1-(5-氟-3-吡啶基)乙氧基)咪唑并[1,2-b]噻吡啶-3-基]苯基]-4-(甲基氨基)吡咯啉-2-酮</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.74(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.50-2.56(1H, m), 2.52(3H, s), 2.91(1H, dd, $J = 17.2, 7.6$ Hz), 3.53-3.59(1H, m), 3.74(1H, dd, $J = 9.7, 4.2$ Hz), 4.11(1H, dd, $J = 9.7, 6.7$ Hz), 6.03(1H, q, $J = 6.7$ Hz), 6.78(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.48(1H, dt, $J = 9.1, 2.1$ Hz), 7.70-7.75(4H, m), 7.82(1H, s), 7.87(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 8.41(1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.53(1H, s). ESI-MS(m/z): 447($M+H$) ⁺ .
109	56 67	 <p>(4S)-4-氨基-1-[2-氟-4-[6-[(1R)-1-(5-氟-3-吡啶基)乙氧基)咪唑并[1,2-b]噻吡啶-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.75(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.40(1H, dd, $J = 17.0, 5.4$ Hz), 2.90(1H, dd, $J = 17.0, 7.6$ Hz), 3.61(1H, dd, $J = 10.3, 4.2$ Hz), 3.88-3.94(1H, m), 4.10-4.14(1H, m), 6.07(1H, q, $J = 6.7$ Hz), 6.84(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.47-7.59(3H, m), 7.70(1H, dd, $J = 12.7, 1.8$ Hz), 7.86(1H, s), 7.90(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 8.41(1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.55-8.56(1H, m). ESI-MS(m/z): 451($M+H$) ⁺ .
110	56 68	 <p>(4S)-4-氨基-1-[3-氟-4-[6-[(1R)-1-(5-氟-3-吡啶基)乙氧基)咪唑并[1,2-b]噻吡啶-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.71(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.46(1H, dd, $J = 16.9, 4.8$ Hz), 2.96(1H, dd, $J = 16.9, 6.7$ Hz), 3.64(1H, dd, $J = 10.0, 3.9$ Hz), 3.88-3.92(1H, m), 4.13(1H, dd, $J = 10.0, 7.0$ Hz), 5.96(1H, q, $J = 6.7$ Hz), 6.80(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.40-7.44(2H, m), 7.66(1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.77(1H, dd, $J = 12.7, 1.8$ Hz), 7.87-7.90(2H, m), 8.40(1H, d, $J = 3.0$ Hz), 8.47(1H, s). ESI-MS(m/z): 451($M+H$) ⁺ .

111	56 74	 <p>(4S)-4-氨基-1-[4-[6-[(1-(5-氟-3-吡啶基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啉-3-基]-2-甲基苯基]哞咯啉-2-酮</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.73(3H, d, J = 6.7 Hz), 2.34(3H, s), 2.40(1H, dd, J = 16.9, 4.8 Hz), 2.91(1H, dd, J = 16.9, 7.3 Hz), 3.48(1H, dd, J = 9.7, 3.6 Hz), 3.91-3.97(1H, m), 4.02(1H, dd, J = 9.7, 6.7 Hz), 6.05(1H, q, J = 6.7 Hz), 6.80(1H, d, J = 9.7 Hz), 7.25-7.28(1H, m), 7.46-7.53(2H, m), 7.67(1H, br s), 7.81(1H, s), 7.88(1H, d, J = 9.7 Hz), 8.42(1H, d, J = 2.4 Hz), 8.53(1H, br s). ESI-MS(m/z) : 447(M+H) ⁺ .
112	57 65	 <p>(4S)-4-氨基-1-[4-[6-[(1-(5-氯-3-吡啶基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啉-3-基]苯基]哞咯啉-2-酮</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.73(3H, d, J = 6.7 Hz), 2.46(1H, dd, J = 16.9, 4.8 Hz), 2.95(1H, dd, J = 16.9, 7.3 Hz), 3.65(1H, dd, J = 10.0, 4.2 Hz), 3.86-3.92(1H, m), 4.15(1H, dd, J = 10.0, 6.3 Hz), 5.98(1H, q, J = 6.7 Hz), 6.78(1H, d, J = 9.7 Hz), 7.70-7.77(5H, m), 7.82(1H, s), 7.87(1H, d, J = 9.7 Hz), 8.51(1H, d, J = 2.0 Hz), 8.58(1H, d, J = 2.0 Hz). ESI-MS(m/z) : 449, 451(M+H) ⁺ .
113	55 65	 <p>(4S)-4-氨基-1-[4-[6-[1-(5-氯-1-甲基咪唑-3-基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啉-3-基]苯基]哞咯啉-2-酮</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.47(9H, s), 1.74(3H, d, J = 6.7 Hz), 2.53(1H, dd, J = 17.5, 4.8 Hz), 3.02(1H, dd, J = 17.5, 7.9 Hz), 3.79-3.84(1H, m), 3.83(3H, s), 4.24(1H, dd, J = 10.3, 6.7 Hz), 4.46(1H, br s), 4.88(1H, br s), 6.11(1H, q, J = 6.7 Hz), 6.25(1H, s), 6.74(1H, d, J = 9.7 Hz), 7.72-7.76(2H, m), 7.83(1H, d, J = 9.7 Hz), 7.89(1H, s), 8.05-8.09(2H, m). ESI-MS(m/z) : 552(M+H) ⁺ .
114	58 65	 <p>(4S)-4-氨基-1-[4-[6-[1-[5-氟-2-(三唑-2-基)苯基]乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啉-3-基]苯基]哞咯啉-2-酮</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.62(3H, d, J = 6.1 Hz), 2.46(1H, dd, J = 17.1, 4.9 Hz), 2.96(1H, ddd, J = 17.1, 7.5, 1.7 Hz), 3.59(1H, dd, J = 9.8, 3.7 Hz), 3.85-3.92(1H, m), 4.08-4.13(1H, m), 6.76-6.81(2H, m), 7.08-7.13(1H, m), 7.45(1H, dd, J = 9.8, 3.1 Hz), 7.60-7.64(2H, m), 7.77(1H, dd, J = 9.2, 5.2 Hz), 7.85-7.89(4H, m), 7.96-7.97(2H, m). ESI-MS(m/z) : 499(M+H) ⁺ .

115	59 65	 <p>(4S)-4-氨基-1-[4-[6-[1-[1-(二氟甲基)三唑-4-基]乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮</p>	¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ: 1.81(3H, d, J = 6.5 Hz), 1.90-2.02(2H, br m), 2.24(1H, dd, J = 16.6, 4.1 Hz), 2.76(1H, dd, J = 16.6, 7.0 Hz), 3.47-3.52(1H, m), 3.64-3.70(1H, m), 3.98-4.04(1H, m), 6.36(1H, q, J = 6.5 Hz), 6.95(1H, d, J = 9.8 Hz), 7.76-7.81(2H, m), 8.05-8.12(4H, m), 8.23(1H, t, J = 58.3 Hz), 8.83(1H, s). ESI-MS(m/z) : 455(M+H) ⁺ .
116	60 65	 <p>5-[1-[3-[4-[(4S)-4-氨基-2-側氧基吡咯啉-1-基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-6-基]氧基乙基]-2-甲基吡啶-3-甲脞</p>	¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ: 1.71(3H, d, J = 6.5 Hz), 1.89-1.97(2H, br m), 2.24(1H, dd, J = 16.6, 4.1 Hz), 2.76(1H, dd, J = 16.6, 7.0 Hz), 3.49-3.53(1H, m), 3.64-3.69(1H, m), 4.00(3H, s), 4.01-4.05(1H, m), 6.17(1H, q, J = 6.5 Hz), 6.92(1H, d, J = 9.8 Hz), 7.24(1H, s), 7.78-7.82(2H, m), 8.07-8.14(4H, m). ESI-MS(m/z) : 443(M+H) ⁺ .

【0203】[實施例 117]

(4S)-4-氨基-1-[4-[6-[甲基(3-吡啶基甲基)氨基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮



[步驟 1]

N-甲基-1-(3-吡啶基)甲脞

於 3-吡啶甲醛 (0.24g) 之甲醇溶液中添加甲基胺 (2.0 莫耳-四氫呋喃溶液、6ml)，室溫下攪拌 23 小時後，添加

氫化硼鈉(0.22g)而攪拌1小時。減壓濃縮反應溶液，以逆相矽膠管柱粗純化，經傾析的粗生成物直接使用於下一反應。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 3.75(3H, s), 4.87(2H, s), 7.33-7.46(1H, m), 7.78-7.89(1H, m), 8.44-8.59(2H, m).

[步驟 2]

3-溴-N-甲基-N-(3-吡啶基甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺

使用上述步驟1獲得的化合物替代苯基甲胺，藉由進行與實施例1之步驟1相同之操作，獲得標題化合物(0.07g)。

ESI-MS(m/z) : 318(M+H)⁺.

[步驟 3]

N-[(3S)-1-[4-[6-[甲基(3-吡啶基甲基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基]苯基]-5-側氧基吡咯啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯

將上述步驟2獲得的化合物(0.07g)與參考例65之步驟3獲得的化合物(0.11g)作為原料，藉由進行與實施例72之步驟1相同之操作，獲得標題化合物(0.06g)。

ESI-MS(m/z) : 514(M+H)⁺.

[步驟 4]

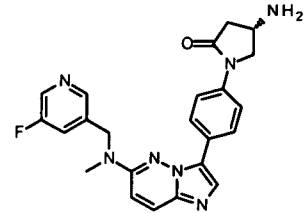
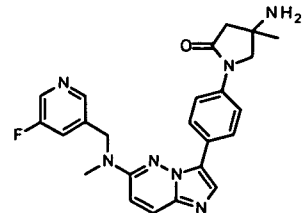
(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[甲基(3-吡啶基甲基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基]苯基]吡咯啶-2-酮

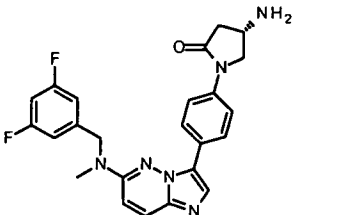
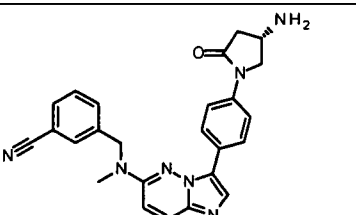
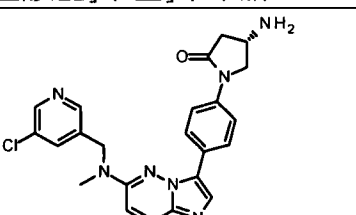
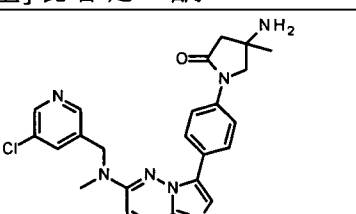
將上述步驟3獲得的化合物(0.06g)作為原料，藉由進行與實施例72之步驟2相同之操作，獲得標題化合物(0.037g)。

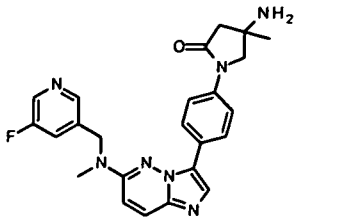
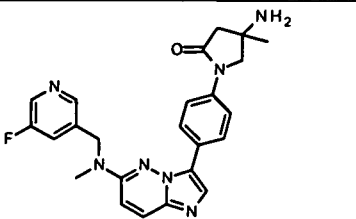
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.42(1H, dd, $J = 16.9, 4.8$ Hz), 2.92(1H, dd, $J = 16.9, 7.3$ Hz), 3.22(3H, s), 3.59(1H, dd, $J = 9.7, 4.2$ Hz), 3.82-3.88(1H, m), 4.10(1H, dd, $J = 9.7, 6.7$ Hz), 4.79(2H, s), 6.79(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.27-7.30(1H, m), 7.59-7.62(1H, m), 7.65(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.78(1H, d, $J = 10.3$ Hz), 7.83(1H, s), 7.98(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.53-8.59(2H, m).

【0204】藉由進行與實施例117相同之操作，獲得下述之化合物。

【0205】[表 24]

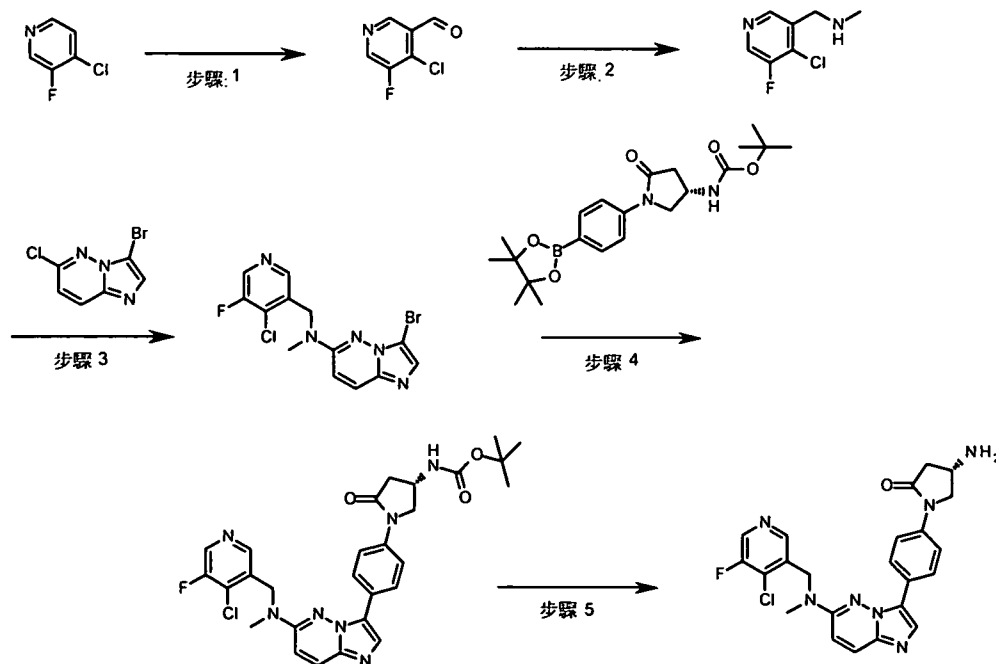
實施例	參考例	結構與名稱	機器資料
118	65	 <p>(4S)-4-氨基-1-[4-[6-[(5-氟-3-吡啶基)甲基-甲基氨基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.42(1H, dd, $J = 16.9, 4.8$ Hz), 2.93(1H, dd, $J = 16.9, 7.3$ Hz), 3.24(3H, s), 3.59(1H, dd, $J = 9.7, 4.2$ Hz), 3.83-3.89(1H, m), 4.08-4.15(1H, m), 4.80(2H, s), 6.79(1H, d, $J = 10.3$ Hz), 7.31-7.36(1H, m), 7.66(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.78-7.86(2H, m), 7.93(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.39-8.42(2H, m).
119	75	 <p>4-氨基-1-[4-[6-[(5-氟-3-吡啶基)甲基-甲基氨基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基]苯基]-4-甲基吡咯啉-2-酮</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.46(3H, s), 2.57(1H, d, $J = 16.3$ Hz), 2.68(1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.23(3H, s), 3.69(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 3.79(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 4.80(2H, s), 6.78(1H, d, $J = 10.3$ Hz), 7.31-7.36(1H, m), 7.65(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.79-7.84(2H, m), 7.93(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.40-8.41(2H, m).

120	65	 <p>(4S)-4-氨基-1-[4-[6-[(3,5-二氟苯基)甲基-甲基氨基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$: 1.93(2H, br s), 2.22(1H, dd, $J = 16.3, 4.2$ Hz), 2.74(1H, dd, $J = 16.3, 7.3$ Hz), 3.26(3H, s), 3.47(1H, dd, $J = 9.7, 3.6$ Hz), 3.62-3.69(1H, m), 3.98(1H, dd, $J = 9.7, 6.0$ Hz), 4.82(2H, s), 6.99-7.15(3H, m), 7.09(1H, d, $J = 10.3$ Hz), 7.66-7.71(2H, m), 7.92(1H, d, $J = 10.3$ Hz), 7.95(1H, s), 8.02-8.07(2H, m). ESI-MS(m/z): 449(M+H) ⁺ .
121	65	 <p>3-[[[3-[4-[(4S)-4-氨基-2-侧氧基吡咯啉-1-基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-6-基]-甲基氨基]甲基]苯甲腈</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$: 1.92-2.10(2H, br m), 2.22(1H, dd, $J = 16.6, 4.2$ Hz), 2.74(1H, dd, $J = 16.6, 7.3$ Hz), 3.26(3H, s), 3.48(1H, dd, $J = 9.7, 3.6$ Hz), 3.62-3.68(1H, m), 3.99(1H, dd, $J = 9.7, 6.0$ Hz), 4.86(2H, s), 7.11(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.55(1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.61-7.80(5H, m), 7.91(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.93(1H, s), 8.01-8.05(2H, m). ESI-MS(m/z): 438(M+H) ⁺ .
122	65	 <p>(4S)-4-氨基-1-[4-[6-[(5-氯-3-吡啶基)甲基-甲基氨基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.42(1H, dd, $J = 16.9, 4.8$ Hz), 2.93(1H, dd, $J = 17.2, 7.6$ Hz), 3.24(3H, s), 3.59(1H, dd, $J = 9.7, 4.2$ Hz), 3.83-3.89(1H, m), 4.11(1H, dd, $J = 10.0, 6.3$ Hz), 4.77(2H, s), 6.79(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.60-7.62(1H, m), 7.67(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.80-7.83(2H, m), 7.92(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.46-8.51(2H, m).
123	75	 <p>4-氨基-1-[4-[6-[(5-氯-3-吡啶基)甲基-甲基氨基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基]苯基]-4-甲基吡咯啉-2-酮</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.47(3H, s), 2.57(1H, d, $J = 16.9$ Hz), 2.69(1H, d, $J = 16.9$ Hz), 3.24(3H, s), 3.69(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 3.80(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 4.77(2H, s), 6.79(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.60-7.61(1H, m), 7.65(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.80-7.83(2H, m), 7.92(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.45-8.51(2H, m).

124	78	 <p>4-氨基-1-[4-[6-[(5-氟-3-吡啶基)甲基-甲基氨基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯基]-4-甲基吡咯啉-2-酮</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.46(3H, s), 2.57(1H, d, J = 16.9 Hz), 2.68(1H, d, J = 16.9 Hz), 3.23(3H, s), 3.69(1H, d, J = 9.7 Hz), 3.80(1H, d, J = 9.7 Hz), 4.81(2H, s), 6.79(1H, d, J = 9.7 Hz), 7.32-7.35(1H, m), 7.65(2H, d, J = 8.5 Hz), 7.80-7.83(2H, m), 7.93(2H, d, J = 9.1 Hz), 8.40-8.42(2H, m).
125	79	 <p>4-氨基-1-[4-[6-[(5-氟-3-吡啶基)甲基-甲基氨基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯基]-4-甲基吡咯啉-2-酮</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.46(3H, s), 2.57(1H, d, J = 16.9 Hz), 2.68(1H, d, J = 16.9 Hz), 3.23(3H, s), 3.69(1H, d, J = 9.7 Hz), 3.80(1H, d, J = 9.7 Hz), 4.81(2H, s), 6.79(1H, d, J = 10.3 Hz), 7.32-7.35(1H, m), 7.65(2H, d, J = 8.5 Hz), 7.79-7.83(2H, m), 7.93(2H, d, J = 9.1 Hz), 8.40-8.42(2H, m).

【0206】[實施例 126]

(4S)-4-氨基-1-[4-[6-[(4-氯-5-氟-3-吡啶基)甲基-甲基氨基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮



[步驟 1]

4-氯-5-氟吡啶-3-甲醛

將 4-氯-3-氟吡啶 (1g) 溶於四氫呋喃 (15ml) 後冷卻至 -78°C ，滴加二異丙基醯胺鋰 (1.1 莫耳-四氫呋喃/*n*-己烷溶液、7.6ml) 而直接於此溫度下攪拌 5 小時後，添加 *N,N*-二甲基甲醯胺 (1ml) 而一邊使上升至室溫一邊再攪拌 30 分鐘。於反應液中添加飽和食鹽水，以乙酸乙酯提取。提取液依序以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾除溶媒，獲得的殘留物經矽膠層析 (*n*-己烷-乙酸乙酯) 純化，獲得標題化合物 (521mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.70(1H, s), 8.88(1H, s), 10.47(1H, s).

[步驟 2]

1-(4-氯-5-氟-3-吡啶基)-*N*-甲基-甲胺

使用上述步驟 1 獲得的化合物 (521mg) 替代 3-吡啶甲醛，藉由進行與實施例 117 之步驟 1 相同之操作，獲得標題化合物 (258mg)。

ESI-MS(*m/z*): 175(*M+H*)⁺.

[步驟 3]

3-溴-*N*-[(4-氯-5-氟-3-吡啶基)甲基]-*N*-甲基咪唑并 [1,2-*b*] 嗒吡啶-6-胺

使用上述步驟 2 獲得的化合物 (258mg) 替代苯基甲胺，藉由進行與實施例 1 之步驟 1 相同之操作，獲得標題化合物 (140mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.30(3H, s), 4.90(2H, s), 6.76(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.54(1H, s), 7.73(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 8.44(1H,

s), 8.52(1H, s).

[步驟 4]

N-[(3S)-1-[4-[6-[(4-氯-5-氟-3-吡啶基)甲基-甲基胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基]苯基]-5-側氧基吡咯啶-3-基]胺基甲酸三級丁酯

將上述步驟 3 獲得的化合物(140mg)作為原料，使用參考例 65 之步驟 3 獲得的化合物(210mg)，藉由進行與實施例 72 之步驟 1 相同之操作，獲得標題化合物(187mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.47(9H, s), 2.51(1H, dd, $J = 17.2, 4.5$ Hz), 3.01(1H, dd, $J = 17.5, 7.9$ Hz), 3.30(3H, s), 3.74-3.79(1H, m), 4.18-4.23(1H, m), 4.44(1H, br s), 4.83-4.90(3H, m), 6.79(1H, d, $J = 10.3$ Hz), 7.62(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.81-7.84(2H, m), 7.90(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.25(1H, s), 8.44(1H, s).

[步驟 5]

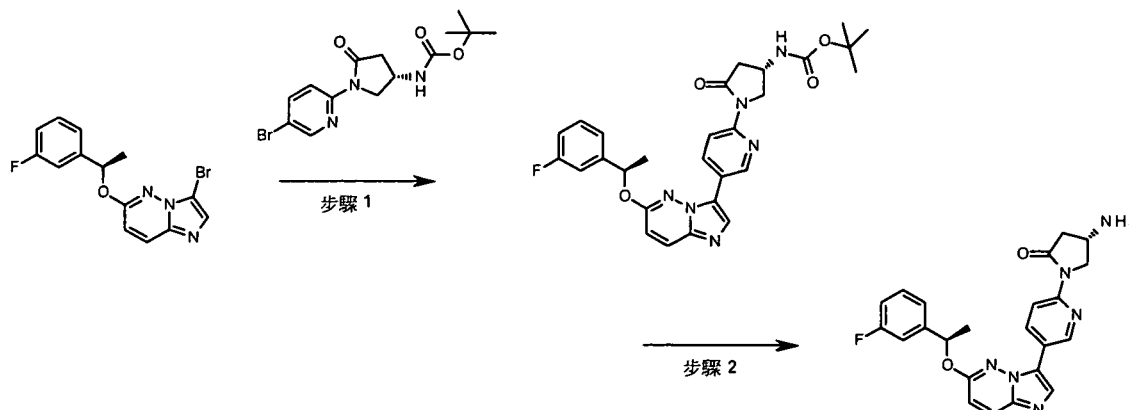
(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(4-氯-5-氟-3-吡啶基)甲基-甲基胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基]苯基]吡咯啶-2-酮

將上述步驟 4 獲得的化合物(185mg)作為原料，藉由進行與實施例 72 之步驟 2 相同之操作，獲得標題化合物(73mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 2.22(1H, dd, $J = 16.6, 4.5$ Hz), 2.73(1H, dd, $J = 16.6, 7.0$ Hz), 3.32(3H, s), 3.45(1H, dd, $J = 9.7, 3.6$ Hz), 3.63-3.68(1H, m), 3.96(1H, dd, $J = 9.7, 6.0$ Hz), 4.93(2H, s), 7.16(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.62(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.89-7.97(4H, m), 8.26(1H, s), 8.64(1H, s).

【0207】[實施例 127]

(4S)-4-胺基-1-[5-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啉-3-基]-2-吡啶基]吡咯啉-2-酮



[步驟 1]

N-[(3S)-1-[5-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啉-3-基]-2-吡啶基]-5-側氧基吡咯啉-3-基]胺基甲酸三級丁酯

於參考例 70 之步驟 2 獲得的化合物 (1.12g)、雙(戊醯)二硼烷 (0.838g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈮(II)-二氯甲烷加成體 (0.257g)、乙酸鉀 (0.617g) 中添加 1,4-二噁烷 (15ml)，將混合物於氮氣環境下、90℃ 攪拌 1 小時，於 100℃ 攪拌 1 小時半。

將反應液回到室溫，添加實施例 15 之步驟 1 獲得的化合物 (1.06g)、磷酸三鉀 (1.33g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈮(II)-二氯甲烷加成體 (0.257g)、水 (1.5ml)，並於氮氣環境下 100℃ 加熱 1 小時半後，加熱回流 1 小時。反應液以乙酸乙酯、水稀釋而分液，由水層以乙酸乙酯提取。合併有機層，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化

(鹼性矽膠，*n*-己烷-乙酸乙酯)，獲得標題化合物(0.839g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.47(9H, br s), 1.69(3H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.64(1H, dd, $J = 17.5, 3.6$ Hz), 3.08(1H, dd, $J = 17.5, 7.9$ Hz), 4.08-4.12(1H, m), 4.40-4.48(2H, m), 4.90(1H, br s), 5.92(1H, q, $J = 6.4$ Hz), 6.82(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.98(1H, td, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.13(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.20(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.33-7.39(1H, m), 7.83(1H, s), 7.87(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 8.02(1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 8.45(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.75(1H, d, $J = 2.4$ Hz).

ESI-MS(m/z) : 533($M+H$) $^+$.

[步驟 2]

(4*S*)-4-胺基-1-[5-[6-[(1*R*)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-*b*]嗒吡啶-3-基]-2-吡啶基]吡咯啶-2-酮

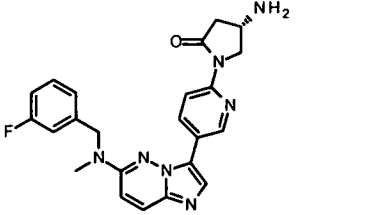
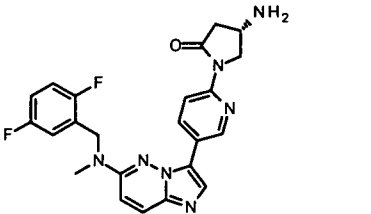
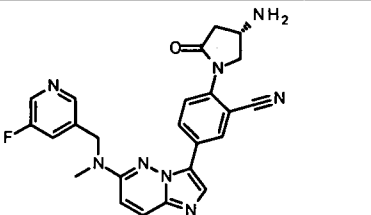
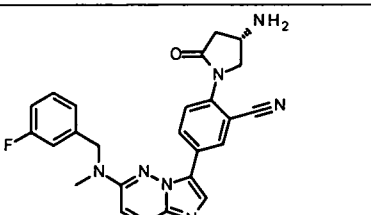
使用上述步驟 1 獲得的化合物(804mg)，藉由進行與實施例 79 之步驟 2 相同之操作，獲得標題化合物(430mg)。

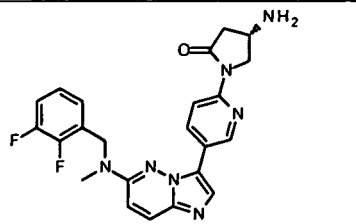
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.69(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.50(1H, dd, $J = 17.0, 4.2$ Hz), 3.00(1H, dd, $J = 17.0, 7.0$ Hz), 3.85-3.90(1H, m), 3.93(1H, dd, $J = 11.5, 4.2$ Hz), 4.35(1H, dd, $J = 11.5, 6.0$ Hz), 5.93(1H, q, $J = 6.7$ Hz), 6.81(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.98(1H, td, $J = 8.3, 2.6$ Hz), 7.12-7.16(1H, m), 7.20(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.36(1H, td, $J = 8.0, 5.6$ Hz), 7.83(1H, s), 7.86(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 8.03(1H, dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz), 8.49(1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.74(1H, d, $J = 2.4$ Hz).

ESI-MS(m/z) : 433($M+H$) $^+$.

【0208】藉由進行與實施例 127 相同之操作，獲得下述之化合物。

【0209】[表 25]

實施例 No.	參考例 No.	結構與名稱	機器資料
128	70	 <p>(4S)-4-胺基-1-[5-[6-[(3-氟苯基)甲基-甲基胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啉-3-基]-2-吡啶基]吡咯啉-2-酮</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.47(1H, dd, $J = 16.9, 4.2$ Hz), 2.97(1H, dd, $J = 17.2, 7.0$ Hz), 3.23(3H, s), 3.82-3.96(2H, m), 4.31(1H, dd, $J = 11.5, 6.0$ Hz), 4.74(2H, s), 6.78(1H, d, $J = 10.3$ Hz), 6.91-7.09(3H, m), 7.29-7.36(1H, m), 7.77(1H, d, $J = 10.3$ Hz), 7.85(1H, s), 8.28-8.37(1H, m), 8.44(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 8.91-8.99(1H, m).
129	70	 <p>(4S)-4-胺基-1-[5-[6-[(2,5-二氟苯基)甲基-甲基胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啉-3-基]-2-吡啶基]吡咯啉-2-酮</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.47(1H, dd, $J = 16.9, 4.2$ Hz), 2.97(1H, dd, $J = 16.9, 7.3$ Hz), 3.25(3H, s), 3.82-3.92(2H, m), 4.31(1H, dd, $J = 11.5, 6.0$ Hz), 4.76(2H, s), 6.79(1H, d, $J = 10.3$ Hz), 6.87-6.97(2H, m), 7.06-7.11(1H, m), 7.79(1H, d, $J = 10.3$ Hz), 7.85(1H, s), 8.30-8.33(1H, m), 8.44(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 8.92-8.94(1H, m).
130	76	 <p>2-[(4S)-4-胺基-2-側氧基吡咯啉-1-基]-5-[6-[(5-氟-3-吡啶基)甲基-甲基胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啉-3-基]苯甲腈</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.42(1H, dd, $J = 17.2, 4.5$ Hz), 2.92(1H, dd, $J = 16.9, 7.3$ Hz), 3.27(3H, s), 3.65(1H, dd, $J = 9.7, 4.2$ Hz), 3.90-3.96(1H, m), 4.19(1H, dd, $J = 9.7, 6.0$ Hz), 4.83(2H, s), 6.86(1H, d, $J = 10.3$ Hz), 7.31-7.34(1H, m), 7.49(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.84(1H, d, $J = 10.3$ Hz), 7.90(1H, s), 8.11(1H, dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz), 8.39-8.42(2H, m), 8.47-8.48(1H, m).
131	76	 <p>2-[(4S)-4-胺基-2-側氧基吡咯啉-1-基]-5-[6-[(3-氟苯基)甲基-甲基胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啉-3-基]苯甲腈</p>	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.42(1H, dd, $J = 16.9, 4.8$ Hz), 2.93(1H, dd, $J = 16.9, 7.3$ Hz), 3.26(3H, s), 3.65(1H, dd, $J = 9.7, 3.6$ Hz), 3.90-3.96(1H, m), 4.20(1H, dd, $J = 9.7, 6.0$ Hz), 4.77(2H, s), 6.82(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.93-6.99(2H, m), 7.05(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.31-7.37(1H, m), 7.49(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.79(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.89(1H, s), 8.18(1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 8.54-8.55(1H, m).

132	70	 <p>(4S)-4-氨基-1-[5-[6-[(2,3-二氟苯基)甲基-甲基氨基]咪唑并[1,2-b]吡啶-3-基]-2-吡啶基]吡咯啉-2-酮</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 2.47(1H, dd, J = 16.9, 4.2 Hz), 2.97(1H, dd, J = 17.2, 7.0 Hz), 3.23(3H, s), 3.82-3.92(2H,m), 4.32(1H, dd, J = 11.2, 6.3 Hz), 4.81(2H, s), 6.80(1H, d, J = 9.7 Hz), 6.93-7.04(2H, m), 7.06-7.14(1H, m), 7.78(1H, d, J = 9.7 Hz), 7.84(1H, s), 8.34(1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.47(1H, d, J = 9.1 Hz), 8.94(1H, d, J = 1.8 Hz).
-----	----	---	---

【0210】[實施例 133]

(4S)-4-氨基-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]吡啶-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮 鹽酸鹽

將實施例 79 之步驟 2 獲得的化合物 (15.65 g) 溶於乙醇 (400 ml)、甲醇 (10 ml) 之混合溶媒，添加 1N 鹽酸乙醇溶液 (74.4 ml)，並於室溫攪拌 10 分鐘後，減壓下餾除溶媒。於殘留物中添加二乙基醚，藉由濾取固體，獲得標題化合物 (17.16 g)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.68(3H, d, J = 6.7 Hz), 2.67(1H, dd, J = 17.5, 3.0 Hz), 3.08(1H, dd, J = 17.5, 8.5 Hz), 3.94(1H, dd, J = 11.5, 2.4 Hz), 4.07-4.14(1H, m), 4.30(1H, dd, J = 11.5, 7.0 Hz), 6.07(1H, q, J = 6.7 Hz), 7.12(1H, td, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.31(1H, d, J = 9.7 Hz), 7.33-7.37(2H, m), 7.43(1H, td, J = 8.3, 6.0 Hz), 7.78-7.82(2H, m), 7.93-7.97(2H, m), 8.27(1H, d, J = 9.7 Hz), 8.34(1H, s), 8.58-8.68(3H, m).

ESI-MS(m/z) : 432(M+H)⁺.

【0211】[實施例 134]

(4S)-4-氨基-1-[4-[6-[(1-(2,5-二氟-3-吡啶基)乙氧基]咪

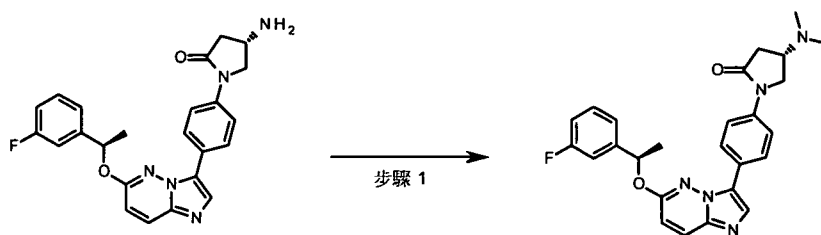
啞并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮 鹽酸鹽

將實施例106之步驟3獲得的化合物(567mg)溶於二氯甲烷，添加1N鹽酸乙醇溶液(2.77ml)。減壓下餾除溶媒，藉由於殘留物中添加二乙基醚而濾取固體，獲得標題化合物(643mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.72(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.64(1H, dd, $J = 17.5, 3.0$ Hz), 3.08(1H, dd, $J = 17.5, 8.5$ Hz), 3.91(1H, dd, $J = 10.9, 2.4$ Hz), 4.06-4.13(1H, m), 4.30(1H, dd, $J = 10.9, 7.0$ Hz), 6.16(1H, q, $J = 6.7$ Hz), 7.29(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.75-7.79(2H, m), 7.89-7.92(2H, m), 8.08(1H, td, $J = 7.6, 3.0$ Hz), 8.20-8.22(1H, m), 8.28(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 8.32(1H, s), 8.52(3H, br s).
ESI-MS(m/z): 451($M+H$) $^+$.

【0212】[實施例135]

(4S)-4-(二甲基胺基)-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪啞并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮



[步驟1]

(4S)-4-(二甲基胺基)-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪啞并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮

使實施例131獲得的化合物(127mg)懸浮於二氯甲烷(5ml)，添加35%甲醛水溶液(47 μ l)、三乙基胺(82 μ l)、三

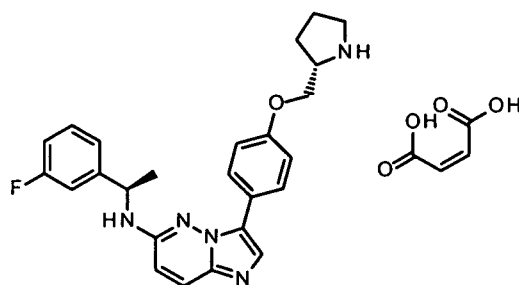
乙醯氧基氫化硼鈉(149mg)，並於室溫攪拌1小時半。添加二氯甲烷及水而分液，由水層以二氯甲烷提取。合併有機層而以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮，獲得的殘留物經矽膠管柱層析純化(鹼性矽膠、乙酸乙酯)。藉由添加n-己烷而濾取固體，獲得標題化合物(86mg)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.69(3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.33(6H, s), 2.67(1H, dd, $J = 16.8, 8.6$ Hz), 2.79(1H, dd, $J = 16.8, 7.8$ Hz), 3.12-3.19(1H, m), 3.81(1H, dd, $J = 9.5, 6.8$ Hz), 3.99(1H, dd, $J = 9.5, 7.4$ Hz), 5.93(1H, q, $J = 6.5$ Hz), 6.79(1H, d, $J = 9.4$ Hz), 6.96-7.01(1H, m), 7.15(1H, dt, $J = 9.8, 2.2$ Hz), 7.22(1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.36(1H, td, $J = 8.0, 5.9$ Hz), 7.68-7.75(4H, m), 7.81(1H, s), 7.85(1H, d, $J = 9.4$ Hz).

ESI-MS(m/z): 460($M+H$) $^+$.

【0213】[實施例 136]

N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]-3-[4-[[[(2S)-吡咯啉-2-基]甲氧基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺 1順丁烯二酸鹽



於實施例 24 獲得的 N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]-3-[4-[[[(2S)-吡咯啉-2-基]甲氧基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺(105mg)中，於室溫添加水(1.8ml)、1mol/l之順丁烯二酸水溶液(242 μ l)。之後，於40 $^{\circ}$ C攪拌20小時，再於

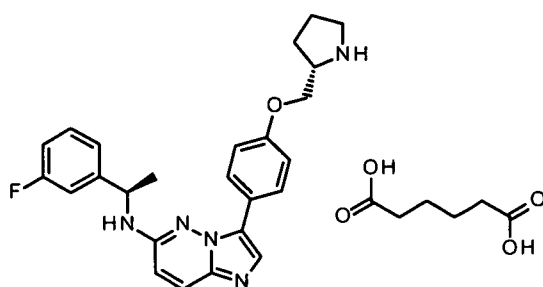
室溫攪拌0.5小時後，藉由濾取析出的固體，獲得標題化合物(112mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.49(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.71-1.81(1H, m), 1.87-2.04(2H, m), 2.10-2.21(1H, m), 3.19-3.28(2H, m), 3.89-3.98(1H, m), 4.12(1H, t, $J = 9.7$ Hz), 4.30(1H, dd, $J = 10.6, 3.3$ Hz), 4.80-4.89(1H, m), 6.02(2H, s), 6.78(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.98(2H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.04(1H, td, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.22-7.29(2H, m), 7.36-7.43(1H, m), 7.66(1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.75-7.84(4H, m), 8.84(1H, br s).

元素分析計算分析值 $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 63.61; H, 5.52; F, 3.47; N, 12.79. 實測值: C, 62.26; H, 5.45; F, 4.25; N, 12.54.

【0214】[實施例 137]

N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]-3-[4-[[[(2S)-吡咯啉-2-基]甲氧基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-6-胺]己二酸鹽1水合物



於實施例 24 獲得的化合物(104mg)中，於室溫添加己二酸(38mg)、水(2ml)。之後，於 40°C 攪拌 20 小時，再於室溫攪拌 0.5 小時後，藉由濾取析出的固體，獲得標題化合物(125mg)。

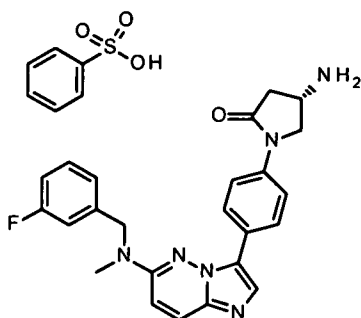
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.46-1.55(5H, m), 1.48(3H, d, $J =$

7.3 Hz), 1.63-1.81(2H, m), 1.86-1.95(1H, m), 2.16-2.21(4H, m), 2.82-2.93(2H, m), 3.43-3.51(1H, m), 3.89(2H, d, J = 6.7 Hz), 4.80-4.88(1H, m), 6.77(1H, d, J = 9.7 Hz), 6.92(2H, d, J = 8.5 Hz), 7.03(1H, td, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.22-7.29(2H, m), 7.36-7.43(1H, m), 7.63(1H, d, J = 6.0 Hz), 7.71-7.77(4H, m).

元素分析計算分析值 $C_{25}H_{26}FN_5O \cdot C_6H_{10}O_4 \cdot H_2O$: C, 62.51; H, 6.43; F, 5.32; N, 11.76. 實測值: C, 61.01; H, 6.16; F, 5.32; N, 11.45.

【0215】[實施例 138]

(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(3-氟苯基)甲基-甲基胺基]咪唑并[1,2-b]嗒咩-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮 1 苯磺酸鹽



於實施例 81 之步驟 2 獲得的化合物 (102mg) 中，於室溫添加丙酮 (1.8ml)、水 (146 μ l)、4mol/l 之苯磺酸水溶液 (59 μ l)。之後，於室溫攪拌 3 小時後，藉由濾取析出的固體，獲得標題化合物 (121mg)。

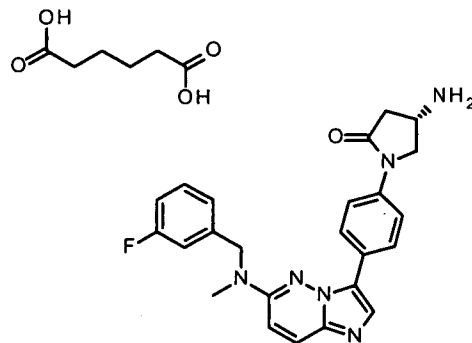
1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 2.54(1H, dd, J = 17.5, 3.0 Hz), 3.06(1H, dd, J = 17.5, 8.5 Hz), 3.24(3H, s), 3.79(1H, dd, J = 11.2, 2.1 Hz), 4.04-4.10(1H, m), 4.26(1H, dd, J = 10.9, 7.3 Hz), 4.84(2H, s), 7.05-7.15(4H, m), 7.27-7.41(4H,

m), 7.58-7.61(2H, m), 7.70(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.92(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.97(1H, s), 8.11(3H, br s), 8.12(2H, d, $J = 9.1$ Hz).

元素分析計算分析值 $C_{24}H_{23}FN_6O \cdot C_6H_6O_3S$: C, 61.21; H, 4.97; F, 3.23; N, 14.28, S; 5.45. 實測值: C, 60.84; H, 5.04; F, 3.40; N, 14.13, S; 5.40.

【0216】[實施例 139]

(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(3-氟苯基)甲基-甲基胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮 1己二酸鹽



於實施例 81 之步驟 2 獲得的化合物 (105mg) 中，於室溫添加己二酸 (39mg)、丙酮 (1ml)。於 40°C 攪拌 20 小時後，添加乙酸乙酯 (3.2ml)，再於室溫攪拌 0.5 小時。藉由濾取析出的固體，獲得標題化合物 (124mg)。

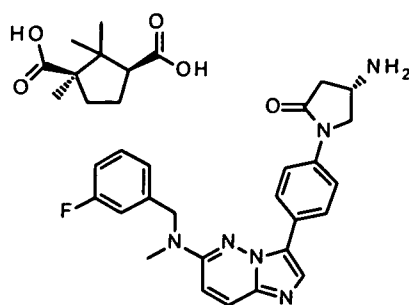
1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.46-1.53(4H, m), 2.17-2.26(5H, m), 2.75(1H, dd, $J = 16.6, 7.0$ Hz), 3.24(3H, s), 3.48(1H, dd, $J = 9.7, 3.6$ Hz), 3.63-3.70(1H, m), 3.99(1H, dd, $J = 9.7, 6.7$ Hz), 4.83(2H, s), 7.05-7.15(4H, m), 7.35-7.42(1H, m), 7.69(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.90(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.94(1H, s), 8.08(2H, d, $J = 9.1$ Hz).

元素分析計算分析值 $C_{24}H_{23}FN_6O \cdot C_6H_{10}O_4$: C, 62.49; H,

5.77; F, 3.29; N, 14.57. 實測值: C, 62.08; H, 5.70; F, 3.76; N, 14.32.

【0217】[實施例 140]

(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(3-氟苯基)甲基-甲基胺基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮 1樟腦酸鹽1水合物



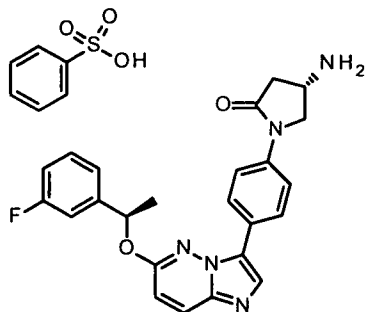
於實施例 81 之步驟 2 獲得的化合物 (100mg) 中，於室溫添加樟腦酸 (39mg)、丙酮 (1.8ml)、水 (200 μ l)。於 40 $^{\circ}$ C 攪拌 20 小時，再於室溫攪拌 0.5 小時。藉由濾取析出的固體，獲得標題化合物 (93mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.77(3H, s), 1.12(3H, s), 1.18(3H, s), 1.33-1.40(1H, m), 1.66-1.77(1H, m), 1.93-2.02(1H, m), 2.24(1H, dd, $J = 16.3, 4.2$ Hz), 2.29-2.39(1H, m), 2.69-2.79(2H, m), 3.24(3H, s), 3.49(1H, dd, $J = 9.7, 3.6$ Hz), 3.64-3.70(1H, m), 4.00(1H, dd, $J = 9.7, 6.0$ Hz), 4.83(2H, s), 7.05-7.15(4H, m), 7.35-7.42(1H, m), 7.69(2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.90(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.95(1H, s), 8.07(2H, d, $J = 8.5$ Hz).

元素分析計算分析值 $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O} \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 62.95; H, 6.37; F, 2.93; N, 12.95. 實測值: C, 62.44; H, 6.25; F, 3.37; N, 13.01.

【0218】[實施例 141]

(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮 1 苯磺酸鹽 1 水合物



於實施例 79 之步驟 2 獲得的化合物 (101mg) 中，於室溫添加丙酮 (202 μ l)、水 (574 μ l)、1 mol/l 之苯磺酸水溶液 (233 μ l)。於 40 $^{\circ}$ C 攪拌 20 小時，再於室溫攪拌 0.5 小時。藉由濾取析出的固體，獲得標題化合物 (131mg)。

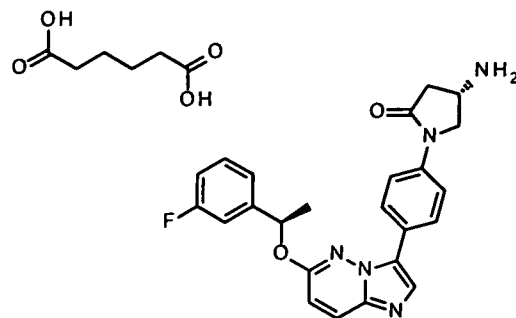
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.67(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.57(1H, dd, $J = 17.8, 2.7$ Hz), 3.09(1H, dd, $J = 18.1, 8.5$ Hz), 3.83(1H, dd, $J = 11.2, 2.1$ Hz), 4.07-4.14(1H, m), 4.30(1H, dd, $J = 11.2, 7.0$ Hz), 6.05(1H, q, $J = 6.4$ Hz), 7.03(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.10(1H, td, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.29-7.44(6H, m), 7.58-7.61(2H, m), 7.77(2H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.96(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.07(1H, s), 8.11(1H, d, $J = 10.9$ Hz), 8.16(3H, br s).

元素分析計算分析值 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_7\text{O}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 59.30; H, 4.98; F, 3.13; N, 11.53; S, 5.28. 實測值: C, 59.10; H, 5.01; F, 3.25; N, 11.37; S, 5.15.

【0219】[實施例 142]

(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并

[1,2-b]噁吡啉-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮 1己二酸鹽



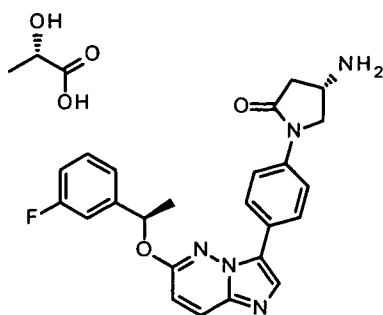
於實施例 79 之步驟 2 獲得的化合物 (101mg) 中，於室溫添加己二酸 (37mg)、1,2-甲氧基乙烷 (1ml)。於 40°C 攪拌 3 小時後，添加乙酸乙酯 (1ml)，並於室溫攪拌 3 小時。藉由濾取析出的固體，獲得標題化合物 (126mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.46-1.52 (4H, m), 1.66 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.17-2.22 (4H, m), 2.26 (1H, dd, $J = 16.9, 3.0$ Hz), 2.77 (1H, dd, $J = 16.6, 7.0$ Hz), 3.53 (1H, dd, $J = 9.7, 3.6$ Hz), 3.66-3.73 (1H, m), 4.03 (1H, dd, $J = 9.7, 6.0$ Hz), 6.04 (1H, q, $J = 6.4$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.11 (1H, td, $J = 8.5, 3.0$ Hz), 7.31-7.36 (2H, m), 7.39-7.46 (1H, m), 7.75 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.90 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.03 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J = 9.7$ Hz).

元素分析計算分析值 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4$: C, 62.38; H, 5.58; F, 3.29; N, 12.12. 實測值: C, 62.25; H, 5.57; F, 3.38; N, 12.05.

【0220】[實施例 143]

(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]噁吡啉-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮 1 乳酸鹽 1 水合物



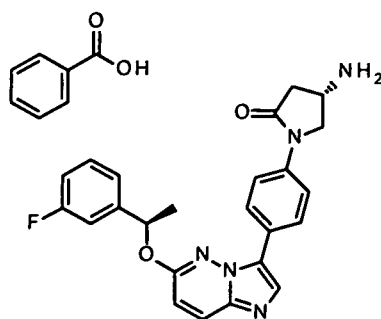
於實施例 79 之步驟 2 獲得的化合物 (103 mg) 中，於室溫添加丙酮 (924 μ l)、水 (43 μ l)、4 mol/l 之乳酸水溶液 (59 μ l)。於 40 $^{\circ}$ C 攪拌 20 小時，再於室溫攪拌 0.5 小時。藉由濾取析出的固體，獲得標題化合物 (95 mg)。

1 H-NMR(DMSO- d_6) δ : 1.19(3H, d, J = 6.7 Hz), 1.67(3H, d, J = 6.7 Hz), 2.34(1H, dd, J = 16.9, 4.2 Hz), 2.84(1H, dd, J = 16.9, 7.3 Hz), 3.61(1H, dd, J = 10.0, 3.3 Hz), 3.76-3.82(1H, m), 3.91(1H, q, J = 6.9 Hz), 4.09(1H, dd, J = 10.0, 6.3 Hz), 6.04(1H, q, J = 6.4 Hz), 7.02(1H, d, J = 9.7 Hz), 7.10(1H, td, J = 8.3, 2.2 Hz), 7.31-7.36(2H, m), 7.39-7.45(1H, m), 7.75(2H, d, J = 9.1 Hz), 7.91(2H, d, J = 9.1 Hz), 8.04(1H, s), 8.10(1H, d, J = 9.7 Hz).

元素分析計算分析值 $C_{24}H_{22}FN_5O_2 \cdot C_3H_6O_3 \cdot H_2O$: C, 60.10; H, 5.60; F, 3.52; N, 12.98. 實測值: C, 59.71; H, 5.57; F, 3.81; N, 12.85.

【0221】[實施例 144]

(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮 1 苯甲酸鹽 1 水合物



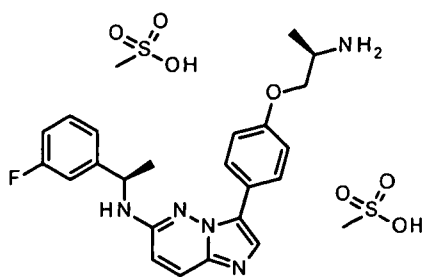
於實施例 79 之步驟 2 獲得的化合物 (101.01mg) 中，於室溫添加苯甲酸 (31mg)、丙酮 (916 μ l)、水 (102 μ l)。於 40 $^{\circ}$ C 攪拌 24 小時，再於室溫攪拌 0.5 小時。藉由濾取析出的固體，獲得標題化合物 (119mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.66 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.30 (1H, dd, $J = 16.6, 3.9$ Hz), 2.81 (1H, dd, $J = 16.9, 7.3$ Hz), 3.57 (1H, dd, $J = 9.7, 3.6$ Hz), 3.71-3.77 (1H, m), 4.06 (1H, dd, $J = 9.7, 6.0$ Hz), 6.04 (1H, q, $J = 6.4$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.10 (1H, td, $J = 8.5, 2.3$ Hz), 7.31-7.36 (2H, m), 7.39-7.45 (1H, m), 7.47 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.58 (1H, tt, $J = 7.3, 1.6$ Hz), 7.75 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.91 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.93 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.04 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J = 9.7$ Hz).

元素分析計算分析值 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_2 \cdot \text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 65.14; H, 5.29; F, 3.32; N, 12.25. 實測值: C, 64.91; H, 5.29; F, 3.62; N, 12.16.

【0222】 [實施例 145]

3-[4-[(2R)-2-氨基丙氧基]苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-6-胺 2 甲烷磺酸鹽



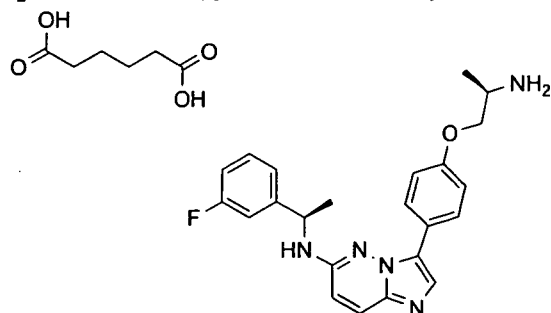
於實施例 21 之步驟 3 獲得的化合物 (503mg) 中，於室溫添加甲烷磺酸 (169 μ l)、1-丙醇 (5ml)。於 40 $^{\circ}$ C 攪拌 24 小時，再於室溫攪拌 0.5 小時。藉由濾取析出的固體，獲得標題化合物 (642mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.32(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.51(3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.32(6H, s), 3.63-3.74(1H, m), 4.05(1H, dd, $J = 10.3, 7.3$ Hz), 4.21(1H, dd, $J = 10.0, 3.9$ Hz), 4.81-4.89(1H, m), 7.04-7.10(3H, m), 7.22-7.29(3H, m), 7.38-7.44(1H, m), 7.78(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.03(3H, br s), 8.06(1H, d, $J = 10.3$ Hz), 8.29(1H, s), 8.33(1H, d, $J = 6.0$ Hz).

元素分析計算分析值 $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O} \cdot 2\text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$: C, 50.24; H, 5.40; N, 11.72. 實測值: C, 49.68; H, 5.30; N, 11.55.

【0223】[實施例 146]

3-[4-[(2R)-2-氨基丙氧基]苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒啉-6-胺 1 己二酸鹽



於實施例 21 之步驟 3 獲得的化合物 (500mg) 中，於室

溫添加己二酸(181mg)、1-丙醇(5ml)。於40℃攪拌24小時，再於室溫攪拌0.5小時。藉由濾取析出的固體，獲得標題化合物(622mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.11(3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.46-1.51(4H, m), 1.48(3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.15-2.21(4H, m), 3.18-3.27(1H, m), 3.77-3.86(2H, m), 4.80-4.88(1H, m), 6.77(1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.93(2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.03(1H, td, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.22-7.29(2H, m), 7.36-7.43(1H, m), 7.61(1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.70-7.77(4H, m).

元素分析計算分析值 $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4$: C, 63.14; H, 6.21; N, 12.70. 實測值: C, 62.97; H, 6.29; N, 12.59.

【0224】[試驗例1]

ROS1激酶抑制活性評價

將100mM HEPES(pH7.4)、0.003% Brij-35、0.004% Tween-20、1mM DTT、ROS1(Carna Biosciences #08-163，最終濃度25pg/uL)、MgCl(最終濃度10mM)混合而調製ROS1激酶溶液。100mM HEPES(pH7.4), 0.003% Brij-35, 0.004% Tween-20, 1mM DTT、FL-Peptide 22(Caliper Lifesciences #760366，最終濃度1.5 μM)、ATP(最終濃度 $K_m=55\mu\text{M}$ 或1mM)。調整反應停止溶液。組成如下。混合100mM HEPES(pH7.4)、0.015% Brij-35、40mM EDTA、0.1%塗布試劑(Coating Reagent 3)(Caliper Lifesciences #760050)而調製基質反應溶液。

以19uL/孔之量置入ROS1激酶溶液於96孔盤中，添

加使溶解於DMSO之評價化合物而成爲各最終濃度，以平盤震盪器混合後，於室溫20分鐘預培育。再添加5uL/孔之基質反應溶液，使酵素反應(於 $ATP=K_m$ 之條件下之 $28^{\circ}C$ 爲90分鐘，於1mM的情形爲45分鐘)。之後，置入40uL/孔之反應停止溶液，以EZ ReaderII(Caliper Lifesciences)測定基質磷酸化強度，基於獲得的3個資料藉由使用Microsoft Excell 2010的擬合曲線(curve fitting)算出 IC_{50} 值。

實施例16、18、21~24、26、28~30、32~50、52~56、59、62~63、69~70、72、76~77、79~82、88、90、92~93、104、106~107、114、120、127~128、133之化合物係顯示 IC_{50} =低於1nM，實施例1~15、17、19~20、25、27、31、51、57~58、60~61、64~68、71、73~75、78、83~87、91、94~103、108、110~113、117~119、121~122、124~126、129、131~132、134~135之化合物係顯示 IC_{50} =1nM以上且低於10nM，實施例89、105、109、115~116、123、130之化合物係顯示 IC_{50} =10nM以上且低於60nM之ROS1激酶抑制活性。據此，因抑制ROS1路徑，暗示本發明可抑制ROS1路徑爲活性化的細胞之增殖。

【0225】[試驗例2]

ROS1自體磷酸化抑制活性評價

混合50mM HEPES(pH7.5)、10mM $MgCl_2$ 、0.01% Brij-58、2.5mM DTT而調製酵素反應溶液。於含200nM之不活性型ROS1的酵素反應溶液中添加溶解於DMSO的評價化合物使成爲各最終濃度，於384孔盤(small volume

black, Grainer #784900)中每孔各添加2.5 μ L/孔。再者，以2.5 μ L/孔的量添加ATP(Sigma, 最終濃度1mM)，並於25°C靜置1.5小時，而使酵素反應。酵素反應結束後，以2.5 μ L/孔的量添加ADP-Glo Reagent-1(Promega, V9103)，室溫靜置60分鐘後，以5 μ L/孔的量添加ADP-Glo Reagent-2(Promega)，室溫靜置60分鐘。使用EnVision(PerkinElmer Japan)測定藉由ROS1之自體磷酸化所生成的ADP量。將4個獲得的ADP生成量作為ROS1之自體磷酸化強度，藉由使用GraphPad Prism version 4(GraphPad software)的擬合曲線算出IC₅₀值。

實施例19、21~36、38~56、58~61、63、65~73、76、78~82、85~86、88、90~93、98、100、102、104、106~107、110、112~114、118~120、124、127~128、131、133~134之化合物顯示IC₅₀=低於20nM，實施例1~3、5~6、8、10~12、14~15、17~18、20、37、57、62、75、77、83~84、87、89、94~97、99、101、103、105、108、111、117、121~122、125~126、129~130、132、135之化合物顯示IC₅₀=20nM以上且低於100nM，實施例4、7、9、13、64、74、109、115~116、123之化合物顯示IC₅₀=100nM以上且低於150nM之ROS1自體磷酸化抑制活性。據此，本發明因抑制ROS1路徑，暗示可抑制ROS1路徑為活性化的細胞之增殖。

【0226】[試驗例3]

NTRK激酶酵素抑制活性評價

各自調整NTRK1、2、及3激酶溶液。組成係如下。

100mM HEPES(pH7.4)、0.003% Brij-35、0.004% Tween-20、1mM DTT、NTRK(NTRK1係Carna Biosciences #08-186，最終濃度140ng/mL。NTRK2係相同的#08-187，最終濃度100ng/mL。NTRK3係相同的#08-197，最終濃度50ng/mL)、MgCl(最終濃度10mM)。

其次，調整基質反應溶液。組成係如下。100mM HEPES(pH7.4)，0.003% Brij-35，0.004% Tween-20，1mM DTT、FL-Peptide 27(Caliper Lifesciences #760424，最終濃度1.5 μ M)、ATP(NTRK1係最終濃度 $K_m=33\mu$ M；NTRK2係相同的63 μ M；NTRK3係相同的32 μ M)。

接著，調整反應停止溶液。組成係如下。100mM HEPES(pH7.4)、0.015% Brij-35、40mM EDTA、0.1% Coating Reagent 3(Caliper Lifesciences #760050)。

於96孔盤中，置入NTRK1、2、及3之激酶溶液19 μ L/孔，添加溶解於DMSO之評價化合物成爲各最終濃度，以平盤震盪器混合後，於室溫預培育20分鐘。此外，添加5 μ L/孔基質反應溶液，使酵素反應(於ATP= K_m 之條件之28 $^{\circ}$ C爲90分鐘，於1mM之情形爲45分鐘)。之後，置入40 μ L/孔之反應停止溶液，以EZ ReaderII(Caliper Lifesciences)測定基質磷酸化強度，基於獲得的3個資料藉由使用Microsoft Excell 2010的擬合曲線算出 IC_{50} 值。

NTRK1抑制活性係於實施例21、24、29、30、41、79、81、85、90之化合物顯示 IC_{50} =低於5nM，實施例127之化合物顯示 IC_{50} =10nM以上且低於15nM之值，NTRK2抑制作用係實施例21、24、29、30、41、79、81、85、

90之化合物顯示 IC_{50} =低於10nM，實施例127之化合物顯示 IC_{50} =20nM以上且低於25nM之值，NTRK3抑制作用係於實施例21、24、29、30、41、79、81、85、90之化合物顯示 IC_{50} =低於5nM，實施例127之化合物係顯示 IC_{50} =5nM以上且低於10nM之值。據此，本發明因抑制NTRK，暗示可抑制NTRK為活性化的細胞之增殖。

【0227】[試驗例4]

HCC78細胞增殖分析

使用具有ROS1融合基因的HCC78細胞，測定本發明之細胞增殖抑制效果。

將HCC78細胞(ATCC)懸浮於含2% FBS(Hyclone，目錄編號ANC18297)的RPMI 1640(Invitrogen，目錄編號11875-093)(以下稱為培養基)，調製為 3×10^4 cells/mL之濃度。將上述懸浮液各自分注100 μ L於細胞培養用96-孔培養盤(SUMITOMO BAKELITE，目錄編號MS-0096S)(以下稱為分析盤)。評價化合物之最終濃度成為0、0.15、0.61、2.4、10、39、156、625、或2,500nM的方式，各自分注25 μ L之含化合物的培養基於分析盤的各孔。又，DMSO之終濃度係作成0.4%。之後，將細胞於CO₂培養箱中培養72小時。

將CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay試藥(Promega，目錄編號G7571)以每孔100 μ L分注於分析盤之各孔，以平盤震盪器一邊攪拌一邊於室溫使反應10分鐘。將反應液中之100 μ L各分注於黑色96-孔分析盤(CORNING，目錄編號3650)之各孔，以EnVision測定各

孔之發光量。將4個獲得的各孔之發光量作為細胞數，藉由使用GraphPad Prism version 4的擬合曲線算出 IC_{50} 值。

實施例21、26、29~30、35、38、40~49、53~56、59、63、69、71~72、79、81、88、90、92~93、97、106~107、113、118~120、124~125、133~134之化合物顯示 IC_{50} 低於20nM，實施例1、3、5~8、16、18、22、24~25、28、31~33、37、39、50~52、57~58、60~62、65~68、70、73、76~78、80、82~87、91、98~100、103~104、108~112、114、117、121~123、126~129、131~132之化合物顯示 IC_{50} =20nM以上且低於100nM，實施例2、4、9~15、17、19~20、23、27、34、36、64、74~75、89、94~96、101~102、105、115~116、130、135之化合物顯示 IC_{50} =100nM以上且低於600nM之具有ROS1融合基因的HCC78細胞之增殖抑制作用。據此，本發明暗示對具有ROS1融合基因的腫瘤具有效果。

[產業上之可利用性]

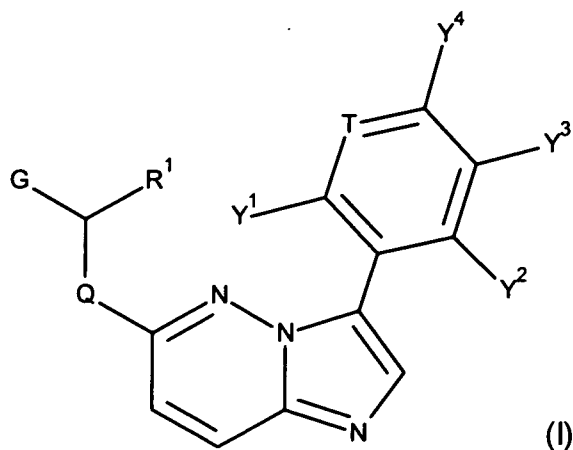
【0228】本發明之通式(I)所表示的化合物或其藥理上可容許的鹽因具有優異的ROS1激酶抑制作用及NTRK激酶酵素抑制作用，有用於作為對抗ROS1路徑為活性化的腫瘤、NTRK路徑為活性化的腫瘤之治療藥。

【符號說明】

無。

申請專利範圍

1. 一種通式(I)所表示的化合物或其藥理上可容許的鹽，



[式中，

R^1 表示氫原子、 C_1-C_6 烷基、氟 C_1-C_6 烷基、或羥基
 C_1-C_6 烷基，

Q表示氧原子或 $R^a N$ ，其中

R^a 表示氫原子或 C_1-C_6 烷基，

G表示苯基、或環內具有1至3個獨立選自包含氮原子、氧原子、及硫原子之群組的雜原子的5員或6員之雜芳基，其中

該5員之雜芳基係可具有1或2個獨立選自包含鹵素原子、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、二鹵 C_1-C_6 烷基、及三鹵 C_1-C_6 烷基之群組的取代基，

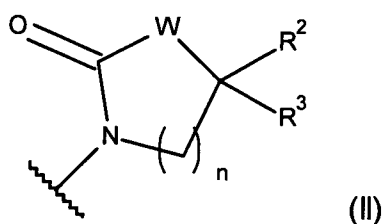
該苯基及該6員雜芳基係可具有1至3個獨立選自包含：環內具有1至3個獨立選自包含氮原子、氧原子、及硫原子之群組的雜原子的5員或6員之雜芳基、鹵素原子、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、及三鹵 C_1-C_6 烷基之群組的取代基，

T表示氮原子或 CR^b ，其中

R^b 表示氫原子、鹵素原子、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或氰基，

Y^1 及 Y^2 各自獨立表示氫原子、鹵素原子、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或氰基，

Y^3 及 Y^4 各自獨立表示氫原子、選自下述A群的基，或下述式(II)



(式中，

W表示氧原子或 CR^cR^d ，其中

R^c 及 R^d 各自獨立表示氫原子、 C_1-C_6 烷基、或胺基，或

R^c 及 R^d 係可與 R^c 及 R^d 鍵結的碳原子一起形成 C_3-C_6 環烷基，

n表示0、1、或2，

R^2 及 R^3 各自獨立表示氫原子、胺基、 C_1-C_6 烷基、胺基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基胺基、或二 C_1-C_6 烷基胺基)，(惟， Y^3 及 Y^4 任一者表示氫原子，另一者表示氫原子以外)]，

A群：-O-M、-S-M、-NH-M

(M係具有1或2個選自下述B群的取代基的 C_1-C_6 烷基、胺基 C_3-C_6 環烷基、環內具有1個氮原子之4員至6員脂

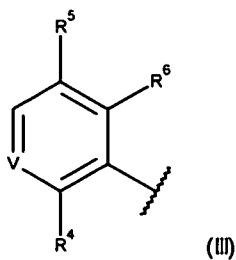
肪族雜環基、或具有1或2個獨立選自下述D群的取代基且環內具有1個氮原子之5員或6員脂肪族雜環基)；

B群：胺基、羥基、 C_1 - C_6 烷基胺基、二 C_1 - C_6 烷基胺基、 C_3 - C_6 環烷基胺基、胺基 C_3 - C_6 環烷基、羥基 C_1 - C_6 烷基胺基、環內具有1個氮原子之4員至6員脂肪族雜環基、環內具有1個氮原子及1個氧原子之6員脂肪族雜環基(該環內具有1個氮原子之4員至6員脂肪族雜環基、及該環內具有1個氮原子及1個氧原子之6員脂肪族雜環基係可具有1或2個獨立選自下述C群的取代基)；

C群：鹵素原子、 C_1 - C_6 烷基、羥基 C_1 - C_6 烷基；

D群：胺基、鹵素原子。

- 2.如申請專利範圍第1項之化合物或其藥理上可容許的鹽，其中於該式(I)，Q表示氧原子。
- 3.如申請專利範圍第1項之化合物或其藥理上可容許的鹽，其中於該式(I)，Q表示 $R^a N$ ， R^a 表示氫原子或 C_1 - C_6 烷基。
- 4.如申請專利範圍第1項之化合物或其藥理上可容許的鹽，其中於該式(I)， Y^3 表示氫原子。
- 5.如申請專利範圍第1項之化合物或其藥理上可容許的鹽，其中於該式(I)，G表示下述式(III)：



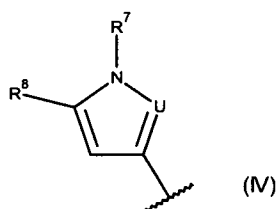
[式中

V表示 CR^e 或氮原子，

R^4 、 R^5 、 R^6 、及 R^e 各自獨立表示氫原子、鹵素原子、氰基、或環內具有1至3個獨立選自包含氮原子、氧原子、及硫原子之群組的雜原子的5員或6員之雜芳基，

(惟，V表示 CR^e 的情形， R^4 、 R^5 、 R^6 、及 R^e 之至少1者表示氫原子))。

6.如申請專利範圍第1項之化合物或其藥理上可容許的鹽，其中於該式(I)，G表示下述式(IV)



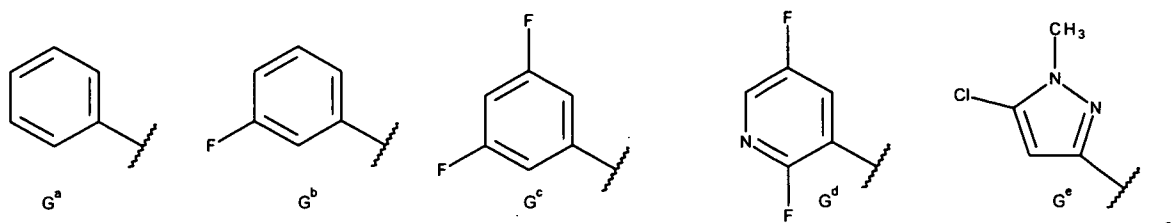
[式中

U表示氮原子或CH，

R^7 表示氫原子或 C_1 - C_6 烷基，

R^8 表示氫原子、 C_1 - C_6 烷基、或鹵素原子]。

7.如申請專利範圍第1項之化合物或其藥理上可容許的鹽，其中於該式(I)，G表示下述 G^a 至 G^e 之任一者



8.如申請專利範圍第1項之化合物或其藥理上可容許的鹽，其中於該式(I)， Y^4 表示選自 A^1 群的基，

A¹群：-O-M¹、-S-M¹、-NH-M¹

(M¹表示具有1或2個之選自下述B¹群的取代基的C₁-C₆烷基、胺基C₃-C₆環烷基、環內具有1個氮原子之4員至6員脂肪族雜環基、或經1或2個鹵素原子取代之環內具有1個氮原子的5員或6員脂肪族雜環基)；

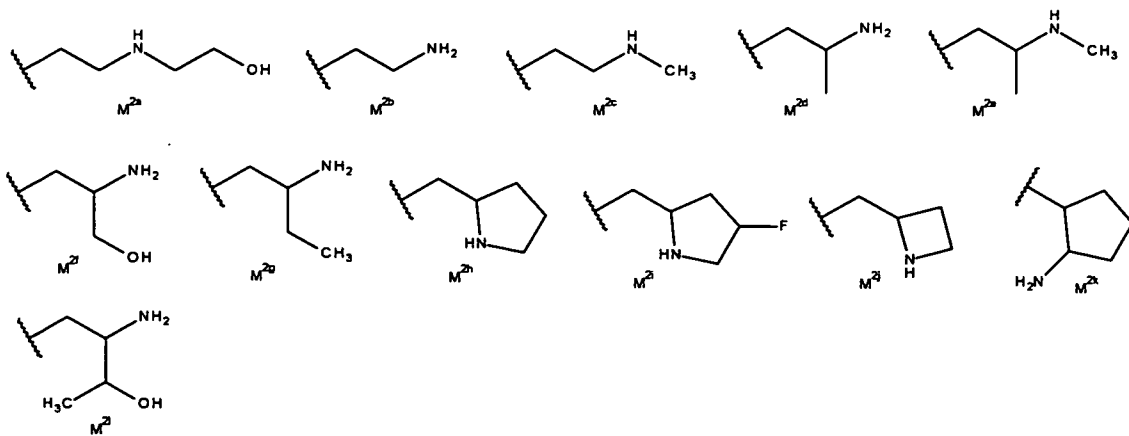
B¹群：胺基、羥基、C₁-C₆烷基胺基、二C₁-C₆烷基胺基、C₃-C₆環烷基胺基、胺基C₃-C₆環烷基、羥基C₁-C₆烷基胺基、環內具有1個氮原子之4員至6員脂肪族雜環基(該環內具有1個氮原子之4員至6員脂肪族雜環基可具有1或2個獨立選自下述C¹群的取代基)；

C¹群：鹵素原子、C₁-C₆烷基、羥基C₁-C₆烷基。

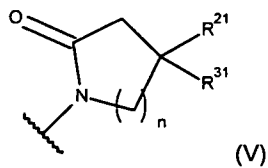
9.如申請專利範圍第1至7項中任一項之化合物或其藥理上可容許的鹽，其中於該式(I)，

Y⁴表示-O-M²，

M²表示下述M^{2a}至M^{2l}之任一者



10.如申請專利範圍第1至7項中任一項之化合物或其藥理上可容許的鹽，其中於該式(I)，Y⁴表示下述式(V)

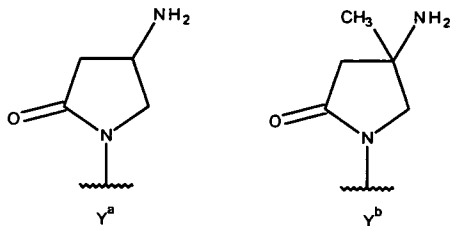


[式中

n 表示1或2，

R^{21} 及 R^{31} 各自獨立表示氫原子、胺基、 C_1 - C_6 烷基、胺基 C_1 - C_6 烷基、或 C_1 - C_6 烷基胺基]。

11. 如申請專利範圍第1至7項中任一項之化合物或其藥理上可容許的鹽，其中於該式(I)， Y^4 表示下述之 Y^a 或 Y^b 任一者



12. 一種選自下述群之任一者之化合物或其藥理上可容許的鹽，

N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]-3-[4-[(2S)-吡咯啉-2-基]甲氧基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺、

N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]-3-[4-[2-(甲基胺基)乙氧基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺、

3-[4-[(2S)-吡咯啉-2-基]甲氧基]苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺、

3-[4-[(2R)-2-胺基丙氧基]苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺、

3-[4-[(2S)-2-胺基丙氧基]苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺、

(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮、

(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[[1R)-1-(3-氟苯基)乙基]胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮、

(4S)-4-胺基-1-[5-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]-2-吡啶基]吡咯啉-2-酮、

(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(3-氟苯基)甲基-甲基胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮、

(4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(3-氟苯基)甲基-甲基胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]-3-甲氧基苯基]吡咯啉-2-酮。

13. 一種 N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]-3-[4-[[2S)-吡咯啉-2-基]甲氧基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-胺。

14. 一種 3-[4-[(2R)-2-胺基丙氧基]苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-胺。

15. 一種 (4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮。

16. 一種 (4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(3-氟苯基)甲基-甲基胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮。

17. 一種 N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]-3-[4-[[2S)-吡咯啉-2-基]甲氧基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-胺 順丁烯二酸鹽。

18. 一種 N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]-3-[4-[[2S)-吡咯啉-2-基]甲氧基]苯基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-胺 己二酸鹽。

19. 一種 3-[4-[(2R)-2-胺基丙氧基]苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-胺 甲烷磺酸鹽。

20. 一種 3-[4-[(2R)-2-胺基丙氧基]苯基]-N-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-6-胺 己二酸鹽。
21. 一種 (4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮 苯磺酸鹽。
22. 一種 (4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮 鹽酸鹽。
23. 一種 (4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮 己二酸鹽。
24. 一種 (4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮 乳酸鹽。
25. 一種 (4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(1R)-1-(3-氟苯基)乙氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮 苯甲酸鹽。
26. 一種 (4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(3-氟苯基)甲基-甲基胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮 苯磺酸鹽。
27. 一種 (4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(3-氟苯基)甲基-甲基胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮 己二酸鹽。
28. 一種 (4S)-4-胺基-1-[4-[6-[(3-氟苯基)甲基-甲基胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡啶-3-基]苯基]吡咯啉-2-酮 樟腦酸鹽。
29. 一種 ROS1 激酶酵素活性抑制劑，其以申請專利範圍第 1 至 28 項中任一項之化合物或其藥理上可容許的鹽作為有效成分。
30. 一種 NTRK 激酶酵素活性抑制劑，其以申請專利範圍第 1 至 28 項中任一項之化合物或其藥理上可容許的鹽作為有效成分。
31. 一種醫藥組成物，其含有申請專利範圍第 1 至 28 項中任

- 一項之化合物或其藥理上可容許的鹽作為有效成分。
32. 一種抗腫瘤劑，其以申請專利範圍第1至28項中任一項之化合物或其藥理上可容許的鹽作為有效成分。
33. 如申請專利範圍第32項之抗腫瘤劑，其中腫瘤為血液系惡性腫瘤、腦腫瘤、頭頸部癌、食道癌、胃癌、闌尾癌、大腸癌、肛門癌、膽囊癌、膽管癌、胰臟癌、消化道間質腫瘤、肺癌、肝臟癌、間皮瘤(mesothelioma)、甲狀腺癌、腎臟癌、前列腺癌、神經內分泌腫瘤、黑色素瘤、乳癌、子宮體癌、子宮頸癌、卵巢癌、骨肉瘤、軟組織肉瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、肌肉瘤、膀胱癌、或睪丸癌。
34. 如申請專利範圍第33項之抗腫瘤劑，其中血液系惡性腫瘤係白血病、淋巴瘤、或多發性骨髓瘤。
35. 一種可見ROS1基因表現量亢進的腫瘤之治療劑，其以申請專利範圍第1至28項中任一項之化合物或其藥理上可容許的鹽作為有效成分。
36. 一種可見NTRK基因表現量亢進的腫瘤之治療劑，其以申請專利範圍第1至28項中任一項之化合物或其藥理上可容許的鹽作為有效成分。
37. 一種可見ROS1融合基因表現的腫瘤之治療劑，其以申請專利範圍第1至28項中任一項之化合物或其藥理上可容許的鹽作為有效成分。
38. 一種可見NTRK融合基因表現的腫瘤之治療劑，其以申請專利範圍第1至28項中任一項之化合物或其藥理上可容許的鹽作為有效成分。

39. 一種可藉由抑制 ROS1 激酶酵素活性來治療的腫瘤之治療劑，其以申請專利範圍第 1 至 28 項中任一項之化合物或其藥理上可容許的鹽作為有效成分。
40. 一種可藉由抑制 NTRK 激酶酵素活性來治療的腫瘤之治療劑，其以申請專利範圍第 1 至 28 項中任一項之化合物或其藥理上可容許的鹽作為有效成分。
41. 一種如申請專利範圍第 1 至 28 項中任一項之化合物或其藥理上可容許的鹽之用途，其係用於製造用於治療腫瘤之醫藥。
42. 如申請專利範圍第 41 項之用途，其中腫瘤為血液系惡性腫瘤、腦腫瘤、頭頸部癌、食道癌、胃癌、闌尾癌、大腸癌、肛門癌、膽囊癌、膽管癌、胰臟癌、消化道間質腫瘤、肺癌、肝臟癌、間皮瘤、甲狀腺癌、腎臟癌、前列腺癌、神經內分泌腫瘤、黑色素瘤、乳癌、子宮體癌、子宮頸癌、卵巢癌、骨肉瘤、軟組織肉瘤、卡波西氏肉瘤、肌肉瘤、膀胱癌、或睪丸癌。
43. 如申請專利範圍第 42 項之抗腫瘤劑，其中血液系惡性腫瘤係白血病、淋巴瘤、或多發性骨髓瘤。
44. 一種如申請專利範圍第 1 至 28 項中任一項之化合物或其藥理上可容許的鹽之用途，其係用於製造用於治療可見 ROS1 基因表現量亢進的腫瘤之醫藥。
45. 一種如申請專利範圍第 1 至 28 項中任一項之化合物或其藥理上可容許的鹽之用途，其係用於製造用於治療可見 ROS1 融合基因表現的腫瘤之醫藥。
46. 一種如申請專利範圍第 1 至 28 項中任一項之化合物或

其藥理上可容許的鹽之用途，其係用於製造用於治療可見NTRK融合基因表現的腫瘤之醫藥。

47. 一種如申請專利範圍第1至28項中任一項之化合物或其藥理上可容許的鹽之用途，其係用於製造用於治療可藉由抑制ROS1激酶酵素活性來治療的腫瘤之醫藥。
48. 一種如申請專利範圍第1至28項中任一項之化合物或其藥理上可容許的鹽之用途，其係用來製造用於治療可藉由抑制NTRK激酶酵素活性來治療的腫瘤之醫藥。