

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96/43990

※ 申請日期：96.11.20

※IPC 分類：~~C07C; C07D; A61K~~

一、發明名稱：(中文/英文)

醯胺抗病毒化合物

AMIDO ANTI-VIRAL COMPOUNDS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商吉那雷伯斯科技公司

GENELABS TECHNOLOGIES, INC.

代表人：(中文/英文)

詹姆士 A D 史密斯

SMITH, JAMES A.D.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州雷德伍得市潘諾伯斯寇特路505號

505 PENOBSCOT DRIVE REDWOOD CITY, CALIFORNIA 94063, U. S. A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

C07D 513/10 (2006.01)

C07D 498/10 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/02 (2006.01)

C07D 417/14

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 407/00 (2006.01)

C07D 407/00 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/424 (2006.01)

A61K 31/447 (2006.01)

A61K 31/449 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

三、發明人：（共 9 人）

姓 名：（中文/英文）

1. 馬丁 羅伯 里維斯
LEIVERS, MARTIN ROBERT
2. 法蘭茲 伍瑞奇 史考米茲
SCHMITZ, FRANZ ULRICH
3. 羅納德 康雷德 葛瑞菲斯
GRIFFITH, RONALD CONRAD
4. 克里斯多福 唐 羅伯
ROBERTS, CHRISTOPHER DON
5. 艾利 迪哈吉尼 默翰莫德 愛班狄
DEHGHANI MOHAMMAD ABADI, ALI
6. 史蒂芬妮 安娜 常
CHAN, STEPHANIE ANNA
7. 羅帕 雷艾
RAI, ROOPA
8. 艾倫納 史洛伯朵夫
SLOBODOV, IRINA
9. 東尼 洛克 唐
TON, TONY LOC

國 籍：（中文/英文）

1. 美國 U.S.A.
2. 德國 GERMANY
3. 美國 U.S.A.
4. 美國 U.S.A.
5. 美國 U.S.A.
6. 美國 U.S.A.
7. 美國 U.S.A.
8. 美國 U.S.A.
9. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年11月21日；60/860,545

2. 美國；2007年06月12日；60/943,530

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

相關申請案之交叉參考

該申請案依據35 U.S.C. §119(e)主張2006年11月21日申請之美國臨時申請案編號第60/860,545號及2007年6月12日申請之編號第60/843,530號之優先權，該二文獻全文併入本文供參考。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於醫藥化學領域，尤其是用於治療至少部份因黃病毒科(*Flaviviridae*)之病毒所介導之病患的病毒感染之化合物、其製備、組合物及用途。

【先前技術】

參考文獻

以下公報以上標編號引用於本申請案中：

1. Szabo等人, *Pathol. Oncol. Res.* 2003, 9:215-221
2. Hoofnagle JH, *Hepatology* 1997, 26:15S-20S
3. Thomson BJ及Finch RG, *Clin Microbial Infect.* 2005, 11:86-94
4. Moriishi K及Matsuura Y, *Antivir. Chem. Chemother.* 2003, 14:285-297
5. Fried等人, *N. Engl. J Med* 2002, 347:975-982
6. Ni, Z. J.及Wagman, A. S. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* 2004, 7, 446-459
7. Beaulieu, P. L. 及Tsantrizos, Y. S. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2004, 5, 838-850

8. Griffith 等人, *Ann. Rep. Med. Chem* 39, 223-237, 2004

9. Watashi 等人, *Molecular Cell*, 19, 111-122, 2005

10. Horsmans 等人, *Hepatology*, 42, 724-731, 2005

所有上述公報均全文併入本文供參考，其參考程度如同特別且個別指出個別公報供參考的相同程度。

先前技藝

受HCV慢性感染為與肝硬化、肝細胞癌瘤及肝臟衰竭有關之主要健康問題。全球估計約有170百萬慢性帶原者有發展成肝臟疾病之危險性^{1,2}。僅在美國就有2.7百萬人口受HCV慢性感染且於2000年HCV-相關的死亡數估計在8,000至10,000例之間，此數目預期在隔年將明顯增加。受HIV感染為多年來未經歷臨床病徵之慢性受感染(及易感染)帶原者中有高比例為隱伏的病況。肝硬化最終導致肝臟衰竭。源自慢性HCV感染之肝臟衰竭現在已確認為肝臟移植之肇因。

HCV為影響動物及人類之RNA病毒之黃病毒科(*Flaviviridae*)族之一員。此基因組為約9.6 kb之單股RNA且由一個可編碼約3000個胺基酸(其側鏈在5'及3'端為未轉譯區域)(5'-及3'-UTR)之聚蛋白質之開啟讀取框架(open reading frame)所構成。此聚蛋白質以前驅物作用於對子孫病毒顆粒之複製及組裝具重要性之至少10個個別的病毒蛋白質。在HCV聚蛋白質中之結構性及非結構性蛋白質之組織如下：C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4a-NS5a-NS5b。由於

HCV複製週期不涉及任何DNA中間物且病毒未整合至宿主基因組中，因此HCV感染理論上可治癒。雖然HCV感染之病理學主要影響肝臟，但病毒卻發現於人體之其他細胞形態中，包含末梢血液淋巴細胞^{3,4}。

目前，慢性HCV之標準治療為干擾素 α (INF- α)結合利巴偉林(ribavirin)且此需要治療至少6個月。INF- α 屬於天然小蛋白質之族群，其特徵為生物學影響如抗病毒、免疫調節及抗腫瘤活性，其係由大部分動物核化細胞反應於各種疾病尤其是反應於病毒感染而產生及分泌者。INF- α 為影響細胞通訊及免疫學控制之生長及分化之重要調節劑。以干擾素治療HCV經常伴隨不利副作用如疲勞、發燒、畏寒、頭痛、肌痛、關節痛、溫和不適、精神性影響及相關之失調、自動免疫現象及相關之失調及甲狀腺功能不全。利巴偉林為肌苷5'-單磷酸脫氫酶(IMPDH)之抑制劑，可增進INF- α 治療HCV之效果。儘管導入利巴偉林，但超過50%之病患以現有的干擾素- α (INF- α)與利巴偉林之標準療法無法消除該病毒。目前，慢性C型肝炎之標準療法已改變為組合聚乙二醇化(pegylated) INF- α 加上利巴偉林。然而，多數病患仍具有明顯副作用，主要與利巴偉林有關。利巴偉林於以目前推薦劑量治療的病患的10-20%中引起明顯的紅血球溶解，且此藥物同時會發生胚胎畸形且具胚胎毒性。甚至最近的改良，病患中仍有相當比例無法反應於病毒負載之實質上減低⁵且清楚地仍需要更有效的HCV感染的抗病毒療法。

許多方案正被執行以對抗該病毒。該等包含例如應用反意寡核苷酸或核醣素用以抑制HCV複製。再者，直接抑制HCV蛋白質且干擾病毒複製之低分子量化合物被視為控制HCV感染之吸引人策略。在病毒標的中，該NS3/4A蛋白酶/解螺旋酶及NS5b RNA-依存性RNA聚合酶被視為新藥之最具保證之病毒標的⁶⁻⁸。

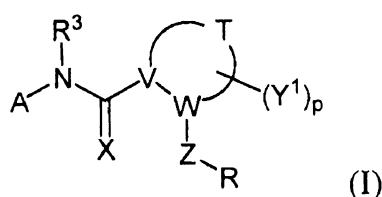
除了標靶病毒基因及其轉錄及轉譯產物以外，抗病毒活性亦可藉標的對病毒複製為必要的宿主細胞蛋白質而達成。例如，Watashi等人⁹顯示如何藉抑制宿主細胞親環素而達成抗病毒活性。或者，強效TLR7激動劑已顯示於人類中降低HCV血漿量¹⁰。

然而，上述化合物均未發展至超過臨床試驗^{6,8}。

儘管如前述，發現對於病毒之黃病毒科(*Flaviviridae*)族之一或多成員具活性激動性之新穎化合物將具有效益，尤其鑑於目前所面對之用以治療至少部份受此等病毒之一或多種所介導之疾病之困難度。

【發明內容】

本發明係關於可用於治療至少部份因黃病毒科之病毒介導之病毒感染之化合物、其製備、組合物、前藥及用途。一具體例中，提供一種式(I)之化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥可接受性鹽或前藥，其中：



A為視情況經 $-(R^2)_m$ 取代之3-13員環，其中該環係選自由環烷基、雜環基、芳基及雜芳基組成之群組；

各 R^2 係獨立選自由烷基、經取代之烷基、烷氧基、經取代之烷氧基、鹼基、鹼基胺基、鹼基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、芳基、經取代之芳基、羧基、羧基酯、環烷基、經取代之環烷基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、經取代之雜環基、硝基、硫醇基、烷基硫基及經取代之烷基硫基組成之群組；

m為0、1、2或3；

R^3 係選自由氫、烷基、經取代之烷基、環烷基及經取代之環烷基組成之群組；

X為O或S；

T為 C_2 - C_6 伸烷基或 C_1 - C_5 伸雜烷基且與V及W形成4-8員環；

V及W均為CH，或V或W之一為CH且V或W之另一者為N；

p為1或2；

各 Y^1 係獨立選自由烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基、經取代之雜環基及 $=CH_2$ 組成之群組；或視情況當p為2時，另一個 Y^1 係選自由鹵基、羥基、烷氧基及經取代之烷氧基組成之群組，或兩個 Y^1 基與其所鍵結之原子一起形成苯基、4-7員

環烷基或4-7員雜環基環，其中苯基、環烷基或雜環基環本身係視情況經1至2個 Y^2 基取代；

Y^2 係獨立選自由烷基、經取代之烷基、鹵基、氧代基、羥基、羧基、羧基酯、氰基及烷氧基組成之群組，但限制條件為當其所附接之環為苯基時 Y^2 不為氧代基；

Z係選自由C(O)、C(S)及-SO₂-組成之群組；

R係選自由 R^1 、OR¹、OCH₂R¹及NR^{1a}R¹組成之群組；

R^1 係選自由烷基、經取代之烷基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基、經取代之雜環基、芳基、經取代之芳基、雜芳基及經取代之雜芳基組成之群組；且

R^{1a} 係選自由氫、烷基及經取代之烷基組成之群組。

一具體例中，提供一種包括醫藥可接受性載劑及治療有效量之式(I)化合物、其立體異構物、互變異構物、醫藥可接受性鹽或前藥之醫藥組合物。

一具體例中，提供一種治療至少部份因黃病毒科病毒之病毒介導之病患病毒感染之方法，該方法包括對該病患投與式(I)之組合物。有些目的中，該病毒感染係由C型肝炎病毒介導。

【實施方式】

定義

本文使用之名詞應使用下列定義，除非另有說明：

"烷基"係指具有1至10個碳原子，且較好1至6個碳原子之單價飽和脂族烴基。該名詞包含例如直鏈或分支烴基，

如甲基(CH_3-)、乙基(CH_2CH_2-)、正丙基($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、異丙基($(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$)、正丁基($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$)、異丁基($(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$)、第二丁基($(\text{CH}_3)(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{CH}-$)、第三丁基($(\text{CH}_3)_3\text{CH}-$)、正戊基($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)及新戊基($(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2-$)。

"烯基"係指具有2至6碳原子，且較好2至4個碳原子，且具有至少一個，較好1至2個位置之烯基($>\text{C}=\text{C}<$)不飽和之直鏈或分支烴基。該等基列舉者為例如乙烯基及丁-3-烯-1-基。該名詞包含順式及反式異構物或此等異構物之混合物。

"炔基"係指具有2至6碳原子，且較好2至3個碳原子，且具有至少一個，較好1至2個位置之炔屬($-\text{C}\equiv\text{C}-$)不飽和之直鏈或分支單價烴基。該炔基之實例包含乙炔基($-\text{C}\equiv\text{CH}$)及丙炔基($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)。

"經取代之烷基"係指具有1至5，較好1至3，或更好1至2個選自由烷氧基、經取代之烷氧基、鹼基、鹼基胺基、鹼基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫羰基、胺基羰基胺基、胺基硫羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺鹼基、胺基磺鹼基氧基、胺基磺鹼基胺基、脛基、芳基、經取代之芳基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、芳基硫基、經取代之芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、環烷基硫基、經取代之環烷基硫基、環烯基、經取代之環烯基、環烯基氧基、經取代

之環烯基氧基、環烯基硫基、經取代之環烯基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳基硫基、經取代之雜芳基硫基、雜環基、經取代之雜環基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、雜環基硫基、經取代之雜環基硫基、硝基、 SO_3H 、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫醯基、硫醇、烷基硫基及經取代之烷基硫基組成之群組之取代基之烷基，其中該等取代基係如本文之定義。

"經取代之烯基"係指具有1至3個取代基，較好1至2個取代基之烯基，該等取代基係選自由烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯基胺基、醯基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫羰基、胺基羰基胺基、胺基硫羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、脒基、芳基、經取代之芳基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、芳基硫基、經取代之芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、環烷基硫基、經取代之環烷基硫基、環烯基、經取代之環烯基、環烯基氧基、經取代之環烯基氧基、環烯基硫基、經取代之環烯基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳基硫基、經取代之雜芳基硫基、雜環基、經取代之雜環基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、雜環基硫基、經取代之雜環基硫基、硝基、 SO_3H 、經取代之磺

醯基、磺醯基氧基、硫醯基、硫醇、烷基硫基及經取代之烷基硫基組成之群組，其中該等取代基係如本文之定義，且限制條件為任何羥基取代基不與乙烯基(不飽和)碳原子附接。

"經取代之炔基"係指具有1至3個取代基，且較好1至2個取代基之炔基，該等取代基係選自由烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯基胺基、醯基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫羰基、胺基羰基胺基、胺基硫羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、脞基、芳基、經取代之芳基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、芳基硫基、經取代之芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、環烷基硫基、經取代之環烷基硫基、環烯基、經取代之環烯基、環烯基氧基、經取代之環烯基氧基、環烯基硫基、經取代之環烯基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳基硫基、經取代之雜芳基硫基、雜環基、經取代之雜環基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、雜環基硫基、經取代之雜環基硫基、硝基、 SO_3H 、經取代之磺醯基、磺醯基氧基、硫醯基、硫醇、烷基硫基及經取代之烷基硫基組成之群組，其中該等取代基係如本文之定義，且限制條件為任何羥基取代基不與炔屬碳原子附接。

"C₂-C₆伸烷基"係指具有1至6個碳之二價直鏈烷基。

"C₁-C₅伸雜烷基"係指伸烷基，其中一或二個-CH₂-基經-S-或-O-置換，獲得具有一至五個碳之伸雜烷基，限制條件為伸雜烷基不含有-O-O-、-S-O-或-S-S-基。當存在-S-基時，名詞"C₁-C₅伸雜烷基"包含相對應之氧化物代謝物-S(O)-及-S(O)₂-。

"烷氧基"係指-O-烷基，其中烷基如本文定義。烷氧基包含列舉如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、第二丁氧基及正戊氧基。

"經取代之烷氧基"係指-O-(經取代之烷基)基，其中經取代之烷基如本文定義。

"醯基"係指H-C(O)-、烷基-C(O)-、經取代之烷基-C(O)-、烯基-C(O)-、經取代之烯基-C(O)-、炔基-C(O)-、經取代之炔基-C(O)-、環烷基-C(O)-、經取代之環烷基-C(O)-、環烯基-C(O)-、經取代之環烯基-C(O)-、芳基-C(O)-、經取代之芳基-C(O)-、雜芳基-C(O)-、經取代之雜芳基-C(O)-、雜環基-C(O)-、及經取代之雜環基-C(O)-，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基均如本文定義。醯基包含"乙醯基" CH₃C(O)-。

"醯基胺基"係指-NR⁴⁷C(O)烷基、-NR⁴⁷C(O)經取代之烷基、-NR⁴⁷C(O)環烷基、-NR⁴⁷C(O)經取代之環烷基、

-NR⁴⁷C(O)環烯基、-NR⁴⁷C(O)經取代之環烯基、-NR⁴⁷C(O)烯基、-NR⁴⁷C(O)經取代之烯基、-NR⁴⁷C(O)炔基、-NR⁴⁷C(O)經取代之炔基、-NR⁴⁷C(O)芳基、-NR⁴⁷C(O)經取代之芳基、-NR⁴⁷C(O)雜芳基、-NR⁴⁷C(O)經取代之雜芳基、-NR⁴⁷C(O)雜環基及-NR⁴⁷C(O)經取代之雜環基，其中R⁴⁷為氫或烷基且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基均如本文定義。

"醯基氧基"係指基團烷基-C(O)O-、經取代之烷基-C(O)O-、烯基-C(O)O-、經取代之烯基-C(O)O-、炔基-C(O)O-、經取代之炔基-C(O)O-、芳基-C(O)O-、經取代之芳基-C(O)O-、環烷基-C(O)O-、經取代之環烷基-C(O)O-、環烯基-C(O)O-、經取代之環烯基-C(O)O-、雜芳基-C(O)O-、經取代之雜芳基-C(O)O-、雜環基-C(O)O-及經取代之雜環基-C(O)O-，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基均如本文定義。

"胺基"係指基團-NH₂。

"經取代之胺基"係指基團-NR⁴⁸R⁴⁹，其中R⁴⁸及R⁴⁹係獨立選自由氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯

基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、經取代之雜環基、 $-\text{SO}_2$ -烷基、 $-\text{SO}_2$ -經取代之烷基、 $-\text{SO}_2$ -烯基、 $-\text{SO}_2$ -經取代之烯基、 $-\text{SO}_2$ -環烷基、 $-\text{SO}_2$ -經取代之環烷基、 $-\text{SO}_2$ -環烯基、 $-\text{SO}_2$ -經取代之環烯基、 $-\text{SO}_2$ -芳基、 $-\text{SO}_2$ -經取代之芳基、 $-\text{SO}_2$ -雜芳基、 $-\text{SO}_2$ -經取代之雜芳基、 $-\text{SO}_2$ -雜環基及 $-\text{SO}_2$ -經取代之雜環基組成之群組，且其中 R^{48} 及 R^{49} 視情況與其所鍵結之氮一起結合形成雜環基或經取代之雜環基，限制條件為 R^{48} 及 R^{49} 不同時為氫，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、經取代之雜環基均如本文定義。當 R^{48} 為氫且 R^{49} 為烷基時，經取代之胺基在本文中有時稱為烷基胺基。當 R^{48} 及 R^{49} 為烷基時，經取代之胺基在本文中有時稱為二烷基胺基。當代表單取代之胺基時，意味著 R^{48} 或 R^{49} 之一為氫但不同時為氫。當代表二取代之胺基時，意味著 R^{48} 及 R^{49} 均不為氫。

"胺基羰基"係指基團 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$ ，其中 R^{50} 及 R^{51} 係獨立選自由氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基組成之群

組，且其中 R^{50} 及 R^{51} 視情況與其所鍵結之氮一起結合形成雜環基或經取代之雜環基，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基均如本文定義。

"胺基硫羰基"係指基團 $-C(S)NR^{50}R^{51}$ ，其中 R^{50} 及 R^{51} 係獨立選自由氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基組成之群組，且其中 R^{50} 及 R^{51} 視情況與其所鍵結之氮一起結合形成雜環基或經取代之雜環基，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基均如本文定義。

"胺基羰基胺基"係指基團 $-NR^{47}C(O)NR^{50}R^{51}$ ，其中 R^{47} 為氫或烷基且 R^{50} 及 R^{51} 係獨立選自由氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基組成之群組，且其中 R^{50} 及 R^{51} 視情況與其所鍵結之氮一起結合形成雜環基或經取代之雜環基，且其中烷

基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基均如本文定義。

"胺基硫羰基胺基"係指基團 $\text{-NR}^{47}\text{C(S)NR}^{50}\text{R}^{51}$ ，其中 R^{47} 為氫或烷基且 R^{50} 及 R^{51} 係獨立選自由氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基組成之群組，且其中 R^{50} 及 R^{51} 視情況與其所鍵結之氮一起結合形成雜環基或經取代之雜環基，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基均如本文定義。

"胺基羰基氧基"係指基團 $\text{-O-C(O)NR}^{50}\text{R}^{51}$ ，其中 R^{50} 及 R^{51} 係獨立選自由氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基組成之群組，且其中 R^{50} 及 R^{51} 視情況與其所鍵結之氮一起結合形成雜環基或經取代之雜環基，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、

經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基均如本文定義。

"胺基磺醯基"係指基團 $-\text{SO}_2\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$ ，其中 R^{50} 及 R^{51} 係獨立選自由氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基組成之群組，且其中 R^{50} 及 R^{51} 視情況與其所鍵結之氮一起結合形成雜環基或經取代之雜環基，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基均如本文定義。

"胺基磺醯基氧基"係指基團 $-\text{O}-\text{SO}_2\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$ ，其中 R^{50} 及 R^{51} 係獨立選自由氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基組成之群組，且其中 R^{50} 及 R^{51} 視情況與其所鍵結之氮一起結合形成雜環基或經取代之雜環基，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基均如本文定義。

"胺基磺醯基胺基"係指基團 $\text{-NR}^{47}\text{SO}_2\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$ ，其中 R^{47} 為氫或烷基，且 R^{50} 及 R^{51} 係獨立選自由氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基組成之群組，且其中 R^{50} 及 R^{51} 視情況與其所鍵結之氮一起結合形成雜環基或經取代之雜環基，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基均如本文定義。

"脒基"係指基團 $\text{-C(=NR}^{52})\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$ ，其中 R^{50} 、 R^{51} 及 R^{52} 係獨立選自由氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基組成之群組，且其中 R^{50} 及 R^{51} 視情況與其所鍵結之氮一起結合形成雜環基或經取代之雜環基，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基均如本文定義。

"芳基"或 "Ar" 係指具有單環(例如苯基)或多縮合環(例如萘基或蒽基)之6至14個碳原子之單價芳族碳環基，該縮合

環可為或不為芳族，限制條件為附接點係在芳族碳原子處。較佳之芳基包含苯基及萘基。

"經取代之芳基"係指具有1至5個，較好1至3個，或更好1或2個取代基取代之芳基，該等取代基係選自由烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、鹼基、鹼基胺基、鹼基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫羰基、胺基羰基胺基、胺基硫羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺鹼基、胺基磺鹼基氧基、胺基磺鹼基胺基、脒基、芳基、經取代之芳基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、芳基硫基、經取代之芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、環烷基硫基、經取代之環烷基硫基、環烯基、經取代之環烯基、環烯基氧基、經取代之環烯基氧基、環烯基硫基、經取代之環烯基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳基硫基、經取代之雜芳基硫基、雜環基、經取代之雜環基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、雜環基硫基、經取代之雜環基硫基、硝基、 SO_3H 、經取代之磺鹼基、磺鹼基氧基、硫鹼基、硫醇基、烷基硫基及經取代之烷基硫基組成之群組，其中該取代基係如本文之定義。

"芳基氧基"係指基團-O-芳基，其中芳基係如本文定義，該基團包含例如苯氧基及萘氧基。

"經取代之芳基氧基"係指基團-O-(經取代之芳基)，其中經取代之芳基係如本文定義。

"芳基硫基"係指基團-S-芳基，其中芳基係如本文定義。

"經取代之芳基硫基"係指基團-S-(經取代之芳基)，其中經取代之芳基係如本文定義。

"羰基"係指二價基-C(O)-，該基團相當於-C(=O)-。

"羧基(carboxyl)"或"羧(carboxy)"係指-COOH或其鹽。

"羧基酯"或"羧酯"係指-C(O)O-烷基、-C(O)O-經取代之烷基、-C(O)O-烯基、-C(O)O-經取代之烯基、-C(O)O-炔基、-C(O)O-經取代之炔基、-C(O)O-芳基、-C(O)O-經取代之芳基、-C(O)O-環烷基、-C(O)O-經取代之環烷基、-C(O)O-環烯基、-C(O)O-經取代之環烯基、-C(O)O-雜芳基、-C(O)O-經取代之雜芳基、-C(O)O-雜環基及-C(O)O-經取代之雜環基，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基均如本文定義。

"(羧基酯)胺基"係指基團-NR⁴⁷C(O)O-烷基、-NR⁴⁷C(O)O-經取代之烷基、-NR⁴⁷C(O)O-烯基、-NR⁴⁷C(O)O-經取代之烯基、-NR⁴⁷C(O)O-炔基、-NR⁴⁷C(O)O-經取代之炔基、-NR⁴⁷C(O)O-芳基、-NR⁴⁷C(O)O-經取代之芳基、-NR⁴⁷C(O)O-環烷基、-NR⁴⁷C(O)O-經取代之環烷基、-NR⁴⁷C(O)O-環烯基、-NR⁴⁷C(O)O-經取代之環烯基

基、 $-\text{NR}^{47}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 雜芳基、 $-\text{NR}^{47}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 經取代之雜芳基、 $-\text{NR}^{47}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 雜環基及 $-\text{NR}^{47}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 經取代之雜環基，其中 R^{47} 為烷基或氫，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基均如本文定義。

"(羧基酯)氧基"係指基團 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 經取代之烷基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烯基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 經取代之烯基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 炔基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 經取代之炔基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 芳基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 經取代之芳基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 環烷基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 經取代之環烷基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 環烯基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 經取代之環烯基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 雜芳基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 經取代之雜芳基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 雜環基及 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 經取代之雜環基，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基均如本文定義。

"氰基"係指基團 $-\text{CN}$ 。

"環烷基"係指具有單一或包含稠合、橋接及螺環系統之多環狀環之3至10個碳原子之環狀烷基。該等環之一或多個可為芳基、雜芳基或雜環基，限制條件為附接之點係經由非芳族、非雜環基環碳環系環(例如芴基)。適宜之環烷基實例包含例如金剛烷基、環丙基、環丁基、環戊基及環

辛基。

"環烯基"係指具有單或多環狀環且具有至少一個 $>C=C<$ 環不飽和且較好1至2個位置之 $>C=C<$ 環不飽和之3至10個碳原子之非芳族環狀烷基。

"經取代之環烷基"及"經取代之環烯基"係指具有1至5或較好1至3個取代基之環烷基或環烯基，該等取代基係選自由氧代基、硫代基、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、鹼基、鹼基胺基、鹼基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫羰基、胺基羰基胺基、胺基硫羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺鹼基、胺基磺鹼基氧基、胺基磺鹼基胺基、脒基、芳基、經取代之芳基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、芳基硫基、經取代之芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、環烷基硫基、經取代之環烷基硫基、環烯基、經取代之環烯基、環烯基氧基、經取代之環烯基氧基、環烯基硫基、經取代之環烯基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳基硫基、經取代之雜芳基硫基、雜環基、經取代之雜環基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、雜環基硫基、經取代之雜環基硫基、硝基、 SO_3H 、經取代之磺鹼基、磺鹼基氧基、硫鹼基、硫醇基、烷基硫基及經取代之烷基硫基組成之群組，其中該等取代基如本文定義。

"環烷基氧基"係指-O-環烷基。

"經取代之環烷基氧基"係指-O-(經取代之環烷基)。

"環烷基硫基"係指-S-環烷基。

"經取代之環烷基硫基"係指-S-(經取代之環烷基)。

"環烯基氧基"係指-O-環烯基。

"經取代之環烯基氧基"係指-O-(經取代之環烯基)。

"環烯基硫基"係指-S-環烯基。

"經取代之環烯基硫基"係指-S-(經取代之環烯基)。

"胍基"係指基團-NHC(=NH)NH₂。

"經取代之胍基"係指-NR⁵³C(=NR⁵³)N(R⁵³)₂，其中各R⁵³係獨立選自由氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基組成之群組，且附接至同一胍基氮原子之兩個R⁵³基係視情況與其所鍵結之氮結合在一起形成雜環基或經取代之雜環基，限制條件為R⁵³至少一者不為氫且其中該等取代基係如本文定義。

"鹵基"或"鹵素"係指氟、氯、溴及碘且較好為氟或氯。

"鹵烷基"係指經1至5個、1至3個、或1至2個鹵基取代之烷基，其中烷基及鹵基均如本文定義。

"鹵烷氧基"係指經1至5個、1至3個、或1至2個鹵基取代之烷氧基，其中烷氧基及鹵基均如本文定義。

"羥基(hydroxy)"或"羥基(hydroxyl)"係指基團-OH。

"雜芳基"係指環中具有1至10個碳原子及1至4個選自由氧、氮及硫組成之雜原子之芳族基。該雜芳基可具有單環

(例如，吡啶基或呋喃基)或多縮合環(例如吲哚基或苯并噻吩基)，其中縮合環可為或不為芳族及/或含有雜原子，限制條件為附接之點係經由芳族雜芳基之原子。其一具體例中，雜芳基之氮及/或硫環原子可視情況經氧化以提供N-氧化物($N \rightarrow O$)、亞磺醯基或磺醯基基團。較佳之雜芳基包含吡啶基、吡咯基、吲哚基、噻吩基及呋喃基。

"經取代之雜芳基"係指經1至5個、較好1至3個、更好1至2個選自由對經取代之芳基所定義之取代基基團相同組成之取代基取代之雜芳基。

"雜芳基氧基"係指-O-雜芳基。

"經取代之雜芳基氧基"係指基團-O-(經取代之雜芳基)。

"雜芳基硫基"係指基團-S-雜芳基。

"經取代之雜芳基硫基"係指基團-S-(經取代之雜芳基)。

"雜環"或"雜環基"或"雜環烷基"或"雜環基"係指具有1至10個環碳原子及1至4個選自由氮、硫或氧組成之環雜原子之飽和或部分飽和但非芳族基。雜環涵蓋單環或多環縮合環，包含稠合、橋接及螺環系統。稠合之環系統中，一或多個環可為環烷基、芳基或雜芳基，限制條件為附接之點係經由非芳族環。其一具體例中，雜環基之氮及/或硫原子可視情況經氧化，以獲得N-氧化物、亞磺醯基或磺醯基基團。

"經取代之雜環"或"經取代之雜環烷基"或"經取代之雜環基"係指經1至5個或較好1至3個對經取代之環烷基所定義相同之取代基取代之雜環基。

"雜環基氧基"係指基團-O-雜環基。

"經取代之雜環基氧基"係指基團-O-(經取代之雜環基)。

"雜環基硫基"係指基團-S-雜環基。

"經取代之雜環基硫基"係指基團-S-(經取代之雜環基)。

雜環基及雜芳基之實例包含(但不限於)吡啶、吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、嗒嗪、吲哚、異吲哚、吲哚、二氫吲哚、吲唑、嘌呤、喹啉、異喹啉、喹啉、酞嗪、蔡基吡啶、喹噁啉、喹唑啉、嘓啉、喋啶、呋唑、呋啉、菲啶、氮丙啶、菲繞啉、異噻唑、吩嗪、異噻唑、吩噻嗪、吩噻嗪、咪唑啶、咪唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚啉、酞醯亞胺、1,2,3,4-四氫異喹啉、4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩、噻唑、噻唑啶、噻吩、苯并[b]噻吩、嗎啉基、硫代嗎啉基(亦稱為噻嗎啉基)、1,1-二氧代硫嗎啉基、哌啶基、吡咯啶及四氫呋喃基。

"硝基"係指基團-NO₂。

"氧代基"係指原子($=O$)或($-O^-$)。

"螺環系統"係指二環僅共用單一環原子之雙環系統。

"磺醯基"係指二價基團-S(O)₂-。

"經取代之磺醯基"係指基團-SO₂-烷基、-SO₂-經取代之烷基、-SO₂-烯基、-SO₂-經取代之烯基、-SO₂-環烷基、-SO₂-經取代之環烷基、-SO₂-環烯基、-SO₂-經取代之環烯基、-SO₂-芳基、-SO₂-經取代之芳基、-SO₂-雜芳基、-SO₂-經取代之雜芳基、-SO₂-雜環基、-SO₂-經取代之雜環基，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代

之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基均如本文定義。經取代之磺醯基包含如甲基-SO₂-、苯基-SO₂-及4-甲基苯基-SO₂-。

"磺醯基氧基"係指基團-OSO₂-烷基、-OSO₂-經取代之烷基、-OSO₂-烯基、-OSO₂-經取代之烯基、-OSO₂-環烷基、-OSO₂-經取代之環烷基、-OSO₂-環烯基、-OSO₂-經取代之環烯基、-OSO₂-芳基、-OSO₂-經取代之芳基、-OSO₂-雜芳基、-OSO₂-經取代之雜芳基、-OSO₂-雜環基及-OSO₂-經取代之雜環基，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基均如本文定義。

"硫醯基"係指基團H-C(S)-、烷基-C(S)-、經取代之烷基-C(S)-、烯基-C(S)-、經取代之烯基-C(S)-、炔基-C(S)-、經取代之炔基-C(S)-、環烷基-C(S)-、經取代之環烷基-C(S)-、環烯基-C(S)-、經取代之環烯基-C(S)-、芳基-C(S)-、經取代之芳基-C(S)-、雜芳基-C(S)-、經取代之雜芳基-C(S)-、雜環基-C(S)-及經取代之雜環基-C(S)-，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基均如本文定義。

"硫醇基"係指基團-SH。

"硫羰基"係指二價基團-C(S)-，該基團相當於-C(=S)-。

"硫代基"係指原子(=S)。

"烷基硫基"係指-S-烷基，其中烷基係如本文定義。

"經取代之烷基硫基"係指基團-S-(經取代之烷基)，其中經取代之烷基係如本文定義。

"立體異構物"係指一或多個立體中心之對掌性不同之化合物。立體異構物包含對映異構物及非對映異構物。

"互變異構物"係指質子位置不同之另一種形式之化合物，如烯醇-酮及亞胺-烯胺互變異構物，或含有與環-NH-及環=N-基團兩者附接之環原子之雜芳基互變形式，如吡唑、咪唑、苯并咪唑、三唑及四唑。

"代謝物"係指投與母體化合物後在個體中產生之任何衍生物。該代謝物可藉由個體中之各種生物化學轉換，例如氧化、還原、水解或共軛而自母體化合物產生。代謝物包含例如氧化物及去甲基化衍生物。

"前藥"係指本技藝中所認知之對一或多個官能基之改質，該等官能基於體內經代謝以獲得本發明化合物或其活性代謝物。該等官能基為本技藝所悉知，包含羥基之醯基及/或胺基取代，單-、二-及三-磷酸鹽之酯，其中一或多個側鏈羥基已經轉化成烷氧基、經取代之烷氧基、芳基氧基或經取代之芳基氧基、等。

"病患"係指哺乳動物且包含人類及非人類哺乳動物。

"醫藥可接受性鹽"係指化合物之醫藥可接受性鹽，該等

鹽係由本技藝習知之各種有機及無機抗衡離子所衍生，且包含(僅舉例為)鈉、鉀、鈣、鎂、銨及四烷基銨；且當分子含有鹼性官能性時，為有機或無機酸之鹽如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、酒石酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙酸鹽、馬來酸鹽及草酸鹽 [參閱 Stahl and Wermuth, eds., "Handbook of Pharmaceutically Acceptable Salts", (2002), Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, Switzerland, for an extensive discussion of pharmaceutical salts, their selection, preparation, and use]。

"治療有效量"為足以治療特定失調或疾病之量。

病患疾病之"治療"或"處置"係指 1)預防容易感染或尚未呈現疾病症狀之疾病在病患中出現；2)抑制疾病或遏止其發展；或3)減輕或引起疾病退化。

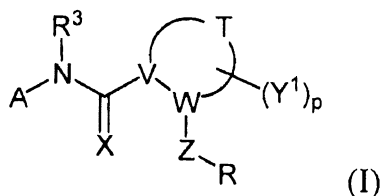
除非另有說明，否則本文中並未明確定義之取代基命名係藉由對官能基之端基部分命名，接著對朝向附接點之相鄰官能基命名而獲得。例如，取代基"芳基烷基氧基羰基"係指基團(芳基)-(烷基)-O-C(O)-。

應了解上述定義之所有取代基中，藉由以其他取代基對其本身定義之取代基獲得之聚合物並不欲包含於本文。該等情況下，該等取代之最大數目為3。例如，具有兩個其他經取代芳基之連續取代之經取代芳基限於-經取代之芳基-(經取代之芳基)-經取代之芳基。

同樣的，須了解上述定義並不欲包含無法接受之取代方式(例如經5個氟取代甲基)。該無法接受之取代方式為熟悉

本技藝者所習知。

據此，本發明提供一種式(I)之化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥可接受性鹽或前藥，其中：



A為視情況經 $-(R^2)_m$ 取代之3-13員環，其中該環係選自由環烷基、雜環基、芳基及雜芳基組成之群組；

各 R^2 係獨立選自由烷基、經取代之烷基、烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯基胺基、醯基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、芳基、經取代之芳基、羧基、羧基酯、環烷基、經取代之環烷基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、經取代之雜環基、硝基、硫醇基、烷基硫基及經取代之烷基硫基組成之群組；

m為0、1、2或3；

R^3 係選自由氫、烷基、經取代之烷基、環烷基及經取代之環烷基組成之群組；

X為O或S；

T為 C_2-C_6 伸烷基或 C_1-C_5 伸雜烷基，且與V及W形成4-8員環；

V及W同時為CH，或V或W之一為CH且V或W之另一者為N；

p 為 1 或 2；

各 Y^1 係獨立選自由烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基、經取代之雜環基及 $=CH_2$ 組成之群組；或視情況當 p 為 2 時，另一個 Y^1 係選自由鹵基、羥基、烷氧基及經取代之烷氧基組成之群組，或兩個 Y^1 基與其所鍵結之原子一起形成苯基、4-7 員環烷基或 4-7 員雜環基環，其中苯基、環烷基或雜環基環本身可視情況經 1 至 2 個 Y^2 基取代；

Y^2 係獨立選自由烷基、經取代之烷基、鹵基、氧代基、羥基、羧基、羧基酯、氰基及烷氧基組成之群組，但限制條件為當其所附接之環為苯基時 Y^2 不為氧代基；

Z 係選自由 $C(O)$ 、 $C(S)$ 及 $-SO_2-$ 組成之群組；

R 係選自由 R^1 、 OR^1 、 OCH_2R^1 及 $NR^{1a}R^1$ 組成之群組；

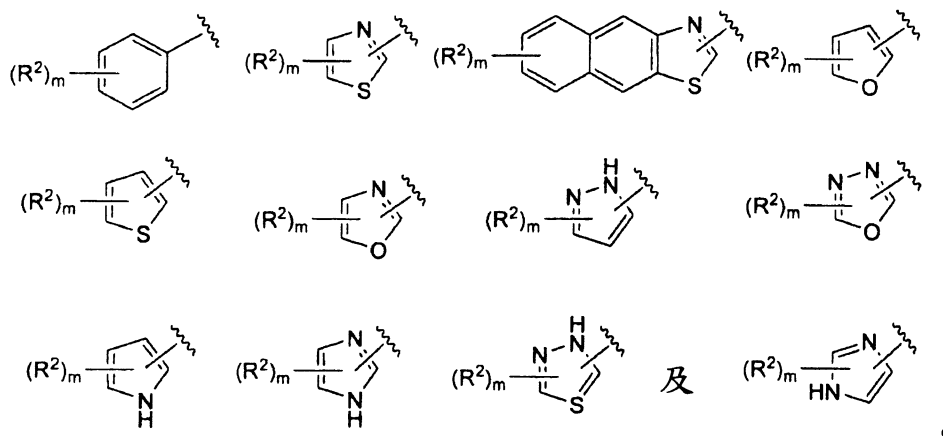
R^1 係選自由烷基、經取代之烷基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基、經取代之雜環基、芳基、經取代之芳基、雜芳基及經取代之雜芳基組成之群組；且

R^{1a} 係選自由氫、烷基及經取代之烷基組成之群組。

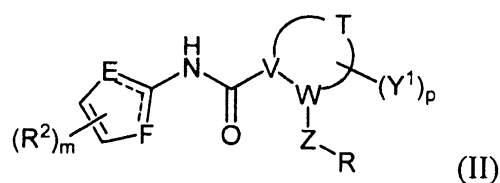
一目的中，X 為 O。

一目的中， R^3 為氫。

一目的中，A 係選自由下列組成之群組：



一具體例中，提供一種式(II)之化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥可接受性鹽或前藥，其中：



E或F之一為-N=，且E或F之另一者為-O-、-S-或-NH-；

各R²係獨立選自由烷基、經取代之烷基、烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯基胺基、醯基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、芳基、經取代之芳基、羧基、羧基酯、環烷基、經取代之環烷基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、經取代之雜環基、硝基、硫醇基、烷基硫基及經取代之烷基硫基組成之群組；

m為1或2；

T為C₂-C₆伸烷基或C₁-C₅伸雜烷基，且與V及W形成4-8員環；

V及W同時為CH，或V或W之一為CH且V或W之另一者為N；

p 為 1 或 2；

各 Y^1 係獨立選自由烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基、經取代之雜環基及 $=CH_2$ 組成之群組；或視情況當 p 為 2 時，另一個 Y^1 係選自由鹵基、羥基、烷氧基及經取代之烷氧基組成之群組，或兩個 Y^1 基與其所鍵結之原子一起形成苯基、4-7 員環烷基或 4-7 員雜環基環，其中苯基、環烷基或雜環基環本身視情況經 1 至 2 個 Y^2 基取代；

Y^2 係獨立選自由烷基、經取代之烷基、鹵基、氧代基、羥基、羧基、羧基酯、氰基及烷氧基組成之群組，但限制條件為當其所附接之環為苯基時 Y^2 不為氧代基；

Z 係選自由 C(O)、C(S) 及 $-SO_2-$ 組成之群組；

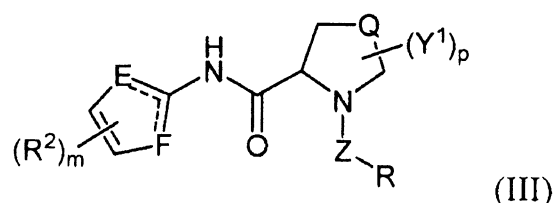
R 係選自由 R^1 、 OR^1 、 OCH_2R^1 及 $NR^{1a}R^1$ 組成之群組；

R^1 係選自由烷基、經取代之烷基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基、經取代之雜環基、芳基、經取代之芳基、雜芳基及經取代之雜芳基組成之群組；且

R^{1a} 係選自由氫、烷基及經取代之烷基組成之群組。

有些目的，式 (I) 及 (II) 化合物、其立體異構物、互變異構物、醫藥可接受性鹽或前藥中，V 為 C 且 W 為 N。

一具體例中，提供一種式 (III) 之化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥可接受性鹽或前藥，其中：



E或F之一為-N=，且E或F之另一者為-O-、-S-或-NH-；

各R²係獨立選自由烷基、經取代之烷基、烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯基胺基、醯基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、芳基、經取代之芳基、羧基、羧基酯、環烷基、經取代之環烷基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、經取代之雜環基、硝基、硫醇基、烷基硫基及經取代之烷基硫基組成之群組；

m為1或2；

Q係選自由CH₂、CH(Y¹)、C(Y¹)(Y¹)、S及O組成之群組；

p為1或2；

各Y¹係獨立選自由烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基、經取代之雜環基及=CH₂組成之群組；或視情況當p為2時，另一個Y¹係選自由鹵基、羥基、烷氧基及經取代之烷氧基組成之群組，或兩個Y¹基與其所鍵結之原子一起形成苯基、4-7員環烷基或4-7員雜環基環，其中苯基、環烷基或雜環基環本身視情況經1至2個Y²基取代；

Y²係獨立選自由烷基、經取代之烷基、鹵基、氧代基、

羥基、羧基、羧基酯、氰基及烷氧基組成之群組，
但限制條件為當其所附接之環為苯基時 Y^2 不為氧代
基；

Z係選自由C(O)、C(S)及-SO₂-組成之群組；

R係選自由R¹、OR¹、OCH₂R¹及NR^{1a}R¹組成之群組；

R¹係選自由烷基、經取代之烷基、環烷基、經取代之環
烷基、雜環基、經取代之雜環基、芳基、經取代之
芳基、雜芳基及經取代之雜芳基組成之群組；且

R^{1a}係選自由氫、烷基及經取代之烷基組成之群組。

有些目的，式(III)化合物、其立體異構物、互變異構
物、醫藥可接受性鹽或前藥中，Q為S、CH₂或O。

有些目的，式(I)-(III)化合物、其立體異構物、互變異
構物、醫藥可接受性鹽或前藥中，至少一個R²為R⁴-L-，
其中R⁴係選自由芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之
雜芳基、雜環基及經取代之雜環基組成之群組；且R⁴-L-
取向中定義之L係選自由下列組成之群組：化學鍵、-O-
、-S-、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-SCH₂-、-C(O)-、-C(S)-、-NHC(O)-
、-C(O)NH-、-SO₂-、-SO₂NH-、-SO₂CH₂-、-OCH₂-
、-CH₂CH₂NHC(O)-、-CH₂CH₂NHC(O)CH₂-、-NHN=
C(CH₃CH₂OCO)-、-NH-SO₂-、=CH-、-NHC(O)CH₂S-
、-NHC(O)CH₂C(O)-、螺環烷基、-C(O)CH₂S-及-C(O)CH₂O-
，但限制條件為當L為=CH-時，R⁴為雜環基或經取代之雜
環基。有些目的中，L為化學鍵。

有些目的中，R⁴為經取代之苯基。有些該目的中，該苯

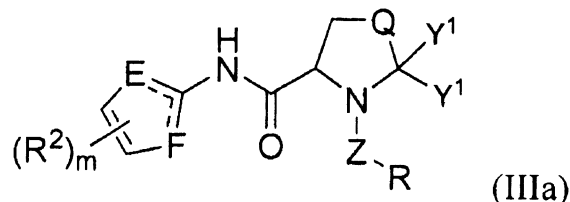
基係經一至三個獨立選自烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、烷基硫基、經取代之烷基硫基、鹽基、鹽基胺基、鹽基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基羰基胺基、胺基羰基氧基、芳基、經取代之芳基、羧基、羧基酯、氰基、環烷基、經取代之環烷基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、經取代之雜環基、硝基、硫醇基、烷基硫基及經取代之烷基硫基所組成群組之基取代。有些目的中，至少一個取代基為環烷基-C(O)NH-。

有些目的中， R^4 為經至少一個選自下列之取代基取代之苯基：環丙基-C(O)NH-、苯基-C(O)NH-、環戊基-C(O)NH-、4-氯苯基-C(O)NH-、甲基-C(O)NH-、甲基胺基、4-甲基苯基-SO₂NH-、胺基、乙基-C(O)NH-、溴、甲氧基、甲基-SO₂-NH-、氯、苯基-SO₂NH-、甲基-C(O)NH-、甲基-C(O)-、氟、甲基、乙基、丙基、4-氟苯基、硝基、苯基、4-溴苄基氧基、環己基、異丙基、第三丁基、4-甲基戊基氧基甲基、NH₂C(O)-、羥基、環己基-NHC(O)CH₂S-、烯丙基、乙氧基羰基甲基硫基、二甲胺基、3-硝基-苯基、異丁基、丙氧基、丁氧基甲基、丁基-C(O)NH-、甲基-NHC(O)-、乙基-NHC(O)-、(2-氧代-六氫-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)-丁基-C(O)NH-、環丙基-NHC(O)-、環己基-NHC(O)-、環戊基-NHC(O)-、丙基、異丁基、羧基、戊基-C(O)NH-、苯基胺基-C(O)-、環丙基胺基-C(O)-、異丙基胺基-C(O)-及乙

基胺基-C(O)-。

其他目的中，T為-CH₂CH₂CH₂-。

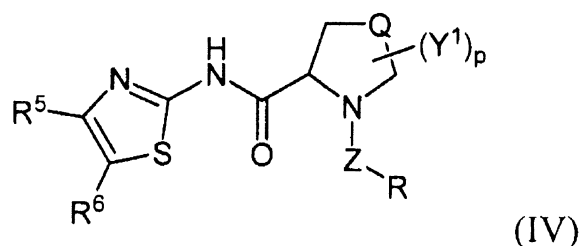
又其他目的中，提供一種式(IIIa)之化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥可接受性鹽或前藥，其中：



兩個Y¹基一起形成4-7員環烷基或4-7員雜環基環，其中環烷基或雜環基環本身視情況經1至2個Y²基取代，且其中該4-7員環烷基或4-7員雜環基環與含Q之環一起形成螺環系統；且

R²、m、E、F、Q、Z、R及Y²均如式(III)之定義。

一具體例中，提供一種式(IV)之化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥可接受性鹽或前藥，其中：



R⁵係選自由經取代之環烷基、經取代之苯基、經取代之雜環基及經取代之雜芳基組成之群組；

R⁶係獨立選自由氫、烷基、經取代之烷基及鹵基組成之群組；

Q係選異由CH₂、CH(Y¹)、C(Y¹)(Y¹)、S及O組成之群組；

p 為 1 或 2；

各 Y^1 係獨立選自由烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基、經取代之雜環基及 $=CH_2$ 組成之群組；或視情況當 p 為 2 時，另一個 Y^1 係選自由鹵基、羥基、烷氧基及經取代之烷氧基組成之群組，或兩個 Y^1 基與其所鍵結之原子一起形成苯基、4-7 員環烷基或 4-7 員雜環基環，其中苯基、環烷基或雜環基環本身視情況經 1 至 2 個 Y^2 基取代；

Y^2 係獨立選自由烷基、經取代之烷基、鹵基、氧代基、羥基、羧基、羧基酯、氰基及烷氧基組成之群組，但限制條件為當其所附接之環為苯基時 Y^2 不為氧代基；

Z 係選自由 $C(O)$ 、 $C(S)$ 及 $-SO_2-$ 組成之群組；

R 係選自由 R^1 、 OR^1 、 OCH_2R^1 及 $NR^{1a}R^1$ 組成之群組；

R^1 係選自由烷基、經取代之烷基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基、經取代之雜環基、芳基、經取代之芳基、雜芳基及經取代之雜芳基組成之群組；且

R^{1a} 係選自由氫、烷基及經取代之烷基組成之群組。

有些目的，式 (IV) 化合物、其立體異構物、互變異構物、醫藥可接受性鹽或前藥中，Q 為 S、 CH_2 或 O。

其他目的中， R^5 為經取代之苯基。有些該目的中，該苯基係經一至三個獨立選自由烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基氧基、經

取代之芳基氧基、烷基硫基、經取代之烷基硫基、鹽基、鹽基胺基、鹽基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基羰基胺基、胺基羰基氧基、芳基、經取代之芳基、羧基、羧基酯、氰基、環烷基、經取代之環烷基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、經取代之雜環基、硝基、硫醇基、烷基硫基及經取代之烷基硫基所組成群組之基取代。有些目的中，至少一個取代基為環烷基-C(O)NH-。

有些目的中， R^5 為經至少一個選自下列之取代基取代之苯基：環丙基-C(O)NH-、苯基-C(O)NH-、環戊基-C(O)NH-、4-氯苯基-C(O)NH-、甲基-C(O)NH-、甲基胺基、4-甲基苯基-SO₂NH-、胺基、乙基-C(O)NH-、溴、甲氧基、甲基-SO₂-NH-、氯、苯基-SO₂NH-、甲基-C(O)NH-、甲基-C(O)-、氟、甲基、乙基、丙基、4-氟苯基、硝基、苯基、4-溴苄基氧基、環己基、異丙基、第三丁基、4-甲基戊基氧基、甲基、NH₂C(O)-、羥基、環己基-NHC(O)CH₂S-、烯丙基、乙氧基羰基甲基硫基、二甲胺基、3-硝基-苯基、異丁基、丙氧基、丁氧基甲基、丁基-C(O)NH-、甲基-NHC(O)-、乙基-NHC(O)-、(2-氧代-六氫-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)-丁基-C(O)NH-、環丙基-NHC(O)-、環己基-NHC(O)-、環戊基-NHC(O)-、丙基、異丁基、羧基、戊基-C(O)NH-、苯基胺基-C(O)-、環丙基胺基-C(O)-、異丙基胺基-C(O)-及乙基胺基-C(O)-。

其他目的中。 R^6 為氫。

其他目的中，R為 OCH_2R^1 ，且 R^1 為苯基或經取代之苯基。又其他目的中， R^1 為吡啶基或經取代之吡啶基。

其他目的中，Z為 $\text{C}(\text{O})\text{R}$ ，R為 OCH_2R^1 ， R^1 為苯基或經取代之苯基，且 R^5 為經取代之苯基。又其他目的中， R^1 為吡啶基或經取代之吡啶基。

其他目的之式IV化合物中，p為2且兩個 Y^1 基一起形成4-7員環烷基或4-7員雜環基環，其中環烷基或雜環基環本身視情況經1至2個 Y^2 基取代，且其中該4-7員環烷基或4-7員雜環基環與含Q之環一起形成螺環系統。

有些目的之式(I)-(III)化合物、其立體異構物、醫藥可接受性鹽或前藥中，Z為 $\text{C}(\text{O})$ 。

其他目的中，R為 OCH_2R^1 ，且 R^1 為苯基或經取代之苯基。又其他目的中， R^1 為吡啶基或經取代之吡啶基。

其他目的中，Z及R一起為 $\text{C}(\text{O})\text{R}$ ，R為 OCH_2R^1 ， R^1 為苯基或經取代之苯基，且 R^5 為經取代之苯基。又其他目的中， R^1 為吡啶基或經取代之吡啶基。

其他目的中，p為1且 Y^1 係選自由經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基組成之群組。

其他目的中， Y^1 為苯基、吡啶基、經取代之苯基或經取代之吡啶基。

其他目的中， Y^1 為吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、3-氟-吡啶-4-基、2-羥基-吡啶-4-基、四氫-吡喃-4-基、甲基、苯基、2-氟-苯基、3-氟-苯基、4-氟苯基、3-羧基-苯

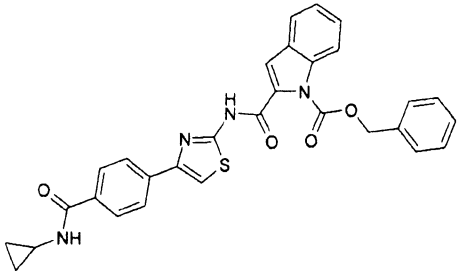
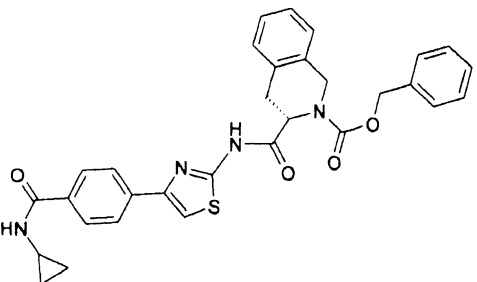
基、4-羧基-苯基、3-甲氧基羰基-苯基、4-甲氧基羰基-苯基、2-甲氧基-苯基、3-甲氧基-苯基、4-甲氧基-苯基、苯基甲基、喹啉-4-基、噻唑-2-基、3-氰基-苯基、4-氰基-苯基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、嘧啶-5-基、四氫-吡喃-4-基、2-氯-吡啶-4-基、環己基、噁唑-5-基、4-嗎啉-4-基甲基-苯基、1-甲基-1H-咪唑-2-基或噁唑-2-基。

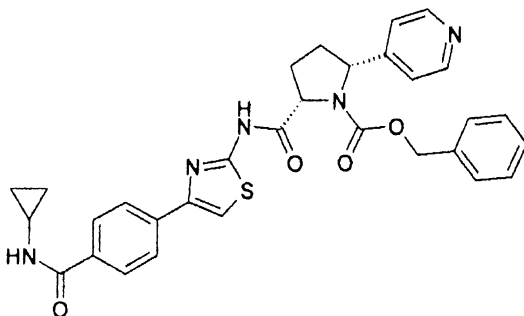
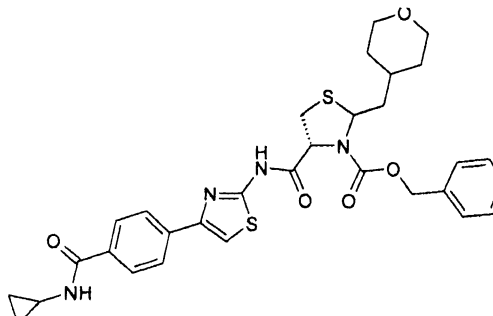
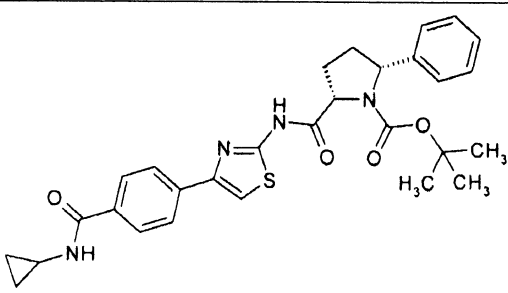
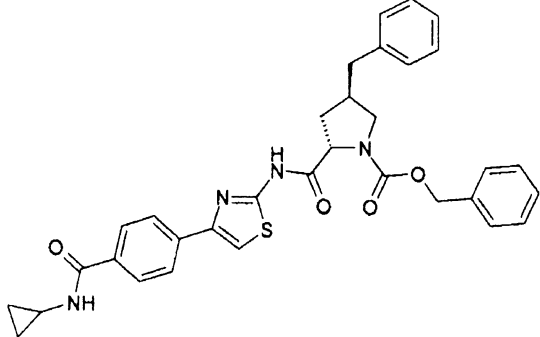
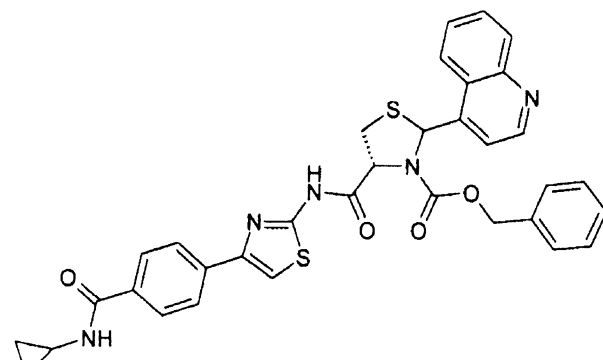
其他目的中，p為2且兩個Y¹基一起形成4-7員環烷基或4-7員雜環基環，其中環烷基或雜環基環本身視情況經1至2個Y²基取代，且其中該4-7員環烷基或4-7員雜環基環與含T、V及W之環一起形成螺環系統。

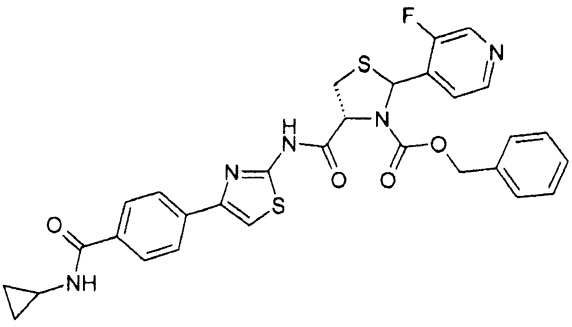
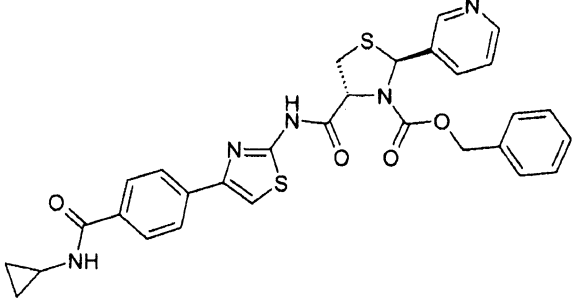
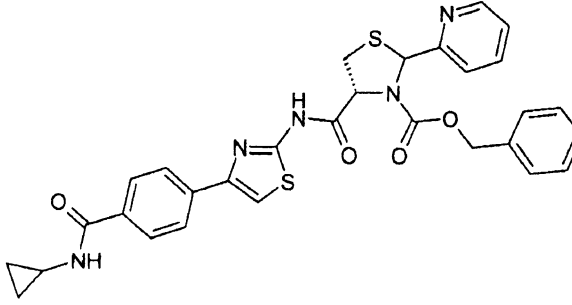
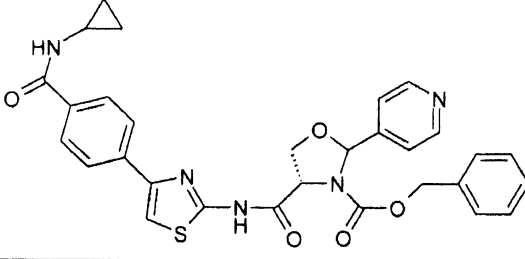
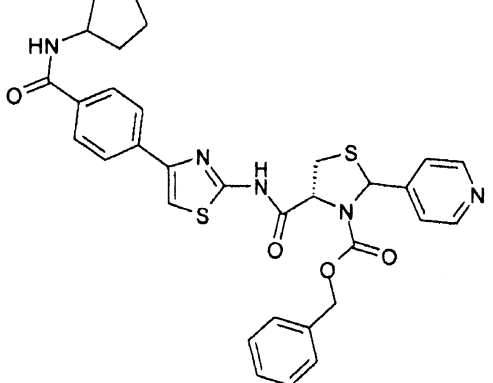
又其他目的中，Y¹係選自下表1中之對應基。

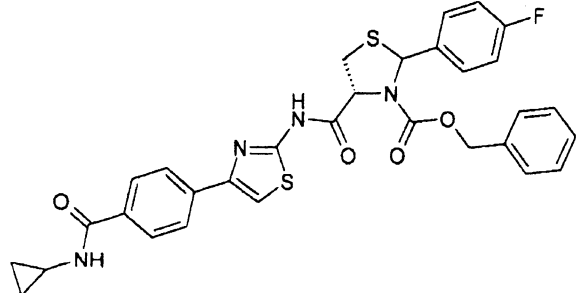
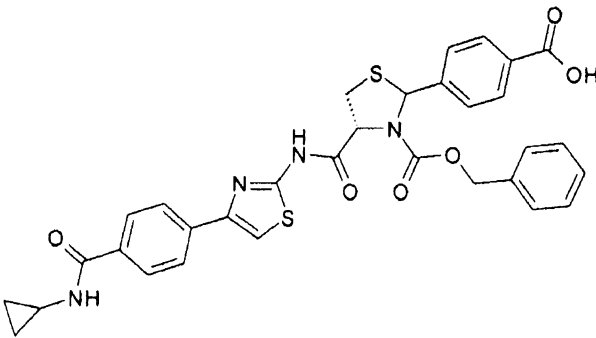
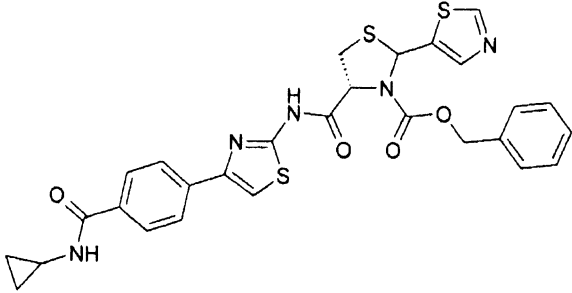
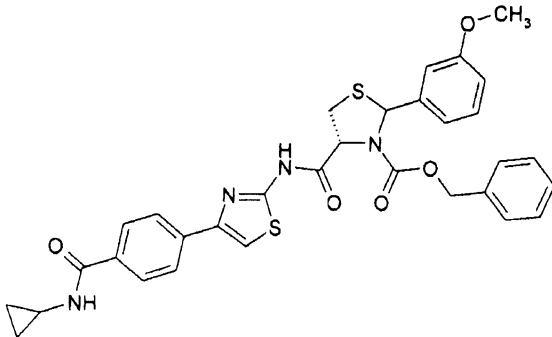
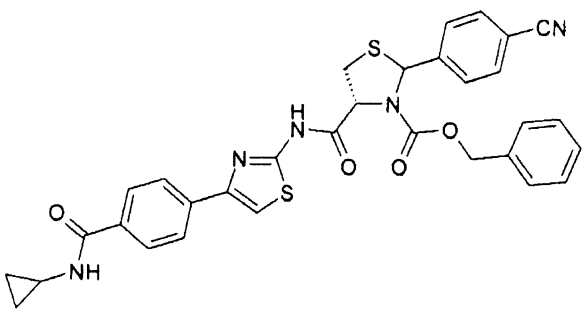
又其他具體例中，本發明提供一種選自下表1之化合物、其立體異構物、互變異構物或其醫藥可接受性鹽。

表 1

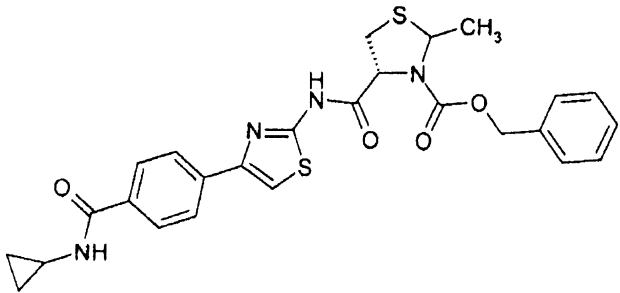
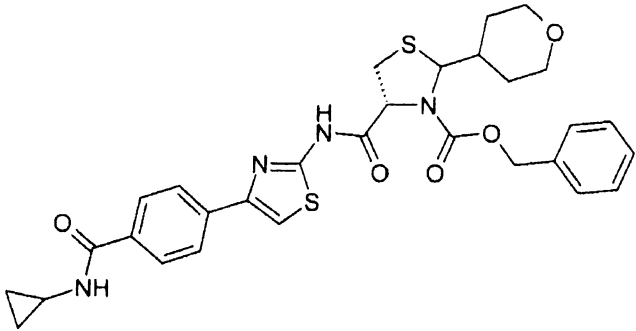
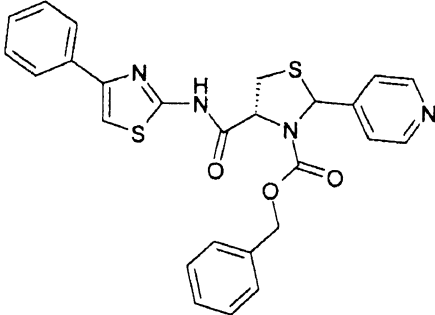
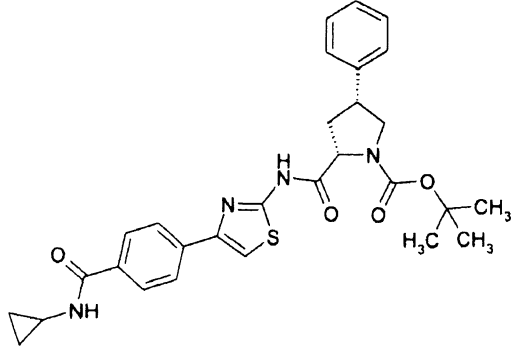
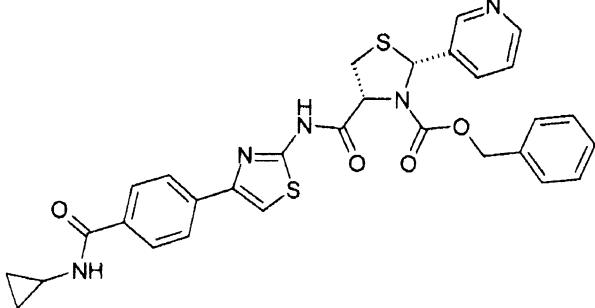
化合物	結構	名稱
7001		2-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-吲哚-1-甲酸苄酯
7002		3-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯

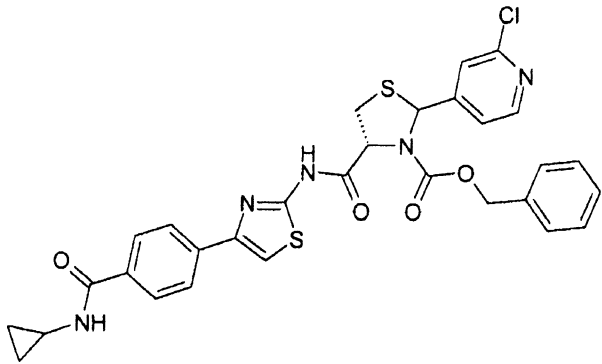
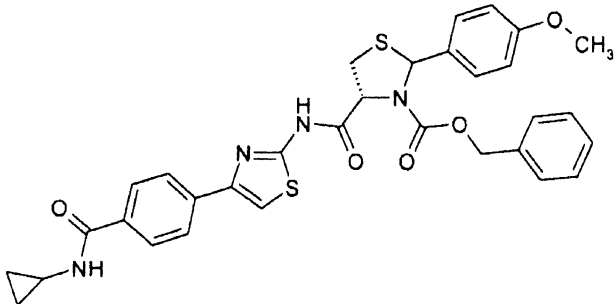
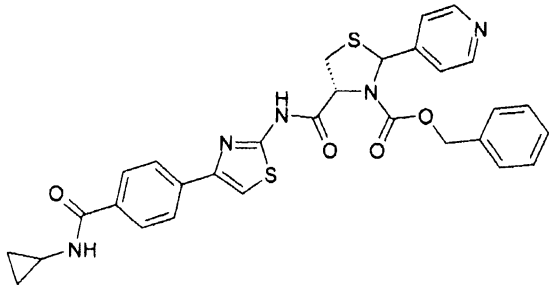
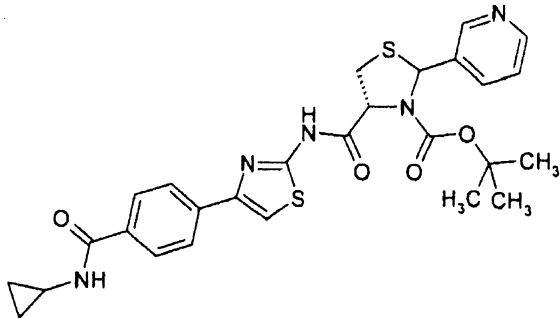
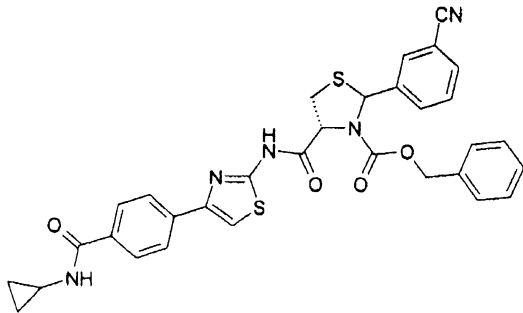
7003		2-[4-(4-環丙基胺甲酯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲酯基]-5-吡啶-4-基-吡咯啉-1-甲酸苄酯
7004		4-[4-(4-環丙基胺甲酯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲酯基]-2-(四氫-吡喃-4-基甲基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7005		2-[4-(4-環丙基胺甲酯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲酯基]-5-苯基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯
7006		4-苄基-2-[4-(4-環丙基胺甲酯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲酯基]-吡咯啉-1-甲酸苄酯
7007		4-[4-(4-環丙基胺甲酯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲酯基]-2-喹啉-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯

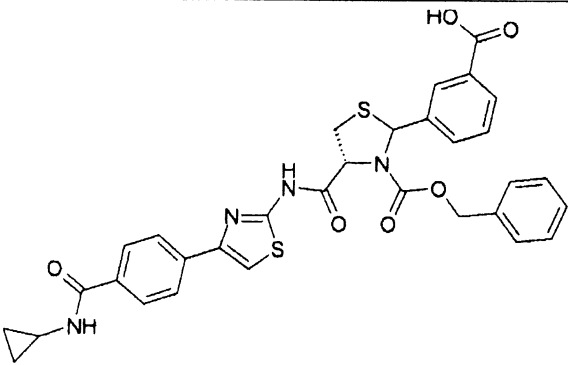
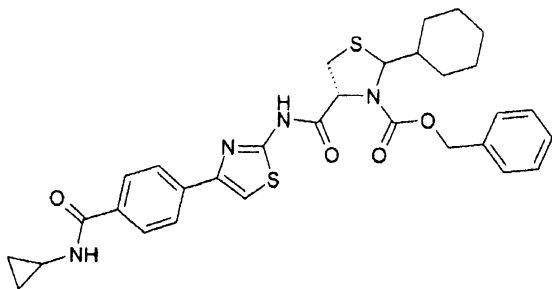
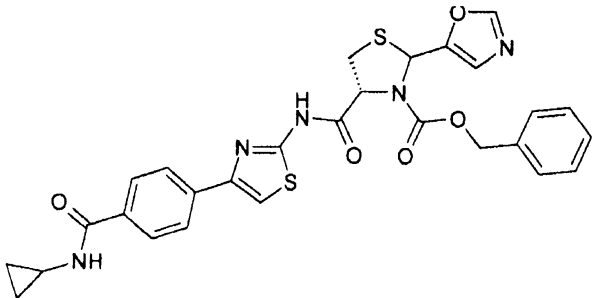
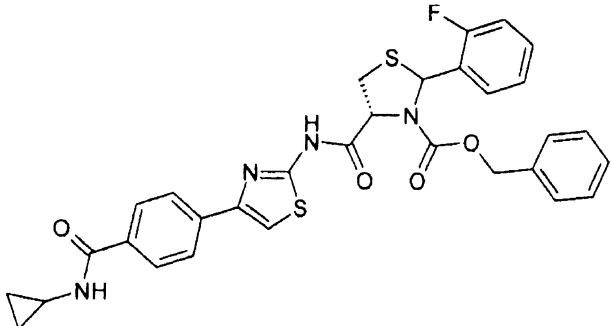
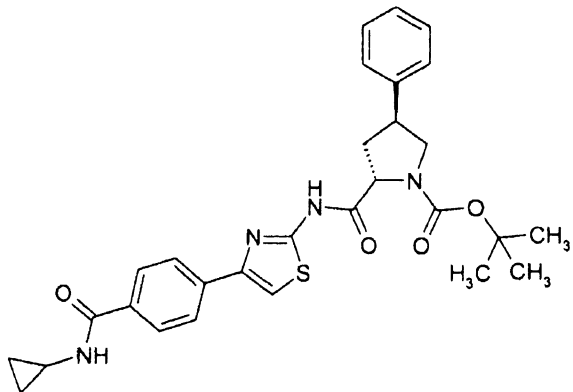
7008		4-[4-(4-環丙基胺甲酯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲酯基]-2-(3-氟-吡啶-4-基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯
709		4-[4-(4-環丙基胺甲酯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲酯基]-2-吡啶-3-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7010		4-[4-(4-環丙基胺甲酯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲酯基]-2-吡啶-2-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7011		4-[4-(4-環丙基胺甲酯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲酯基]-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7012		4-[4-(4-環戊基胺甲酯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲酯基]-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯

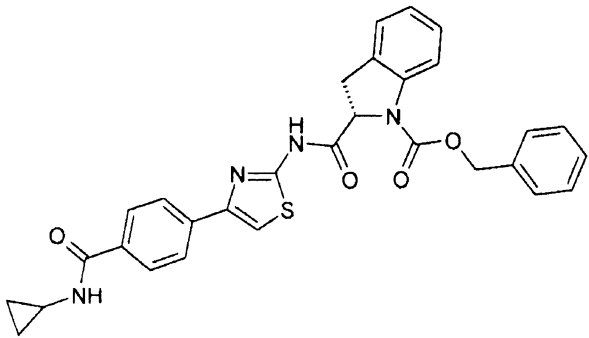
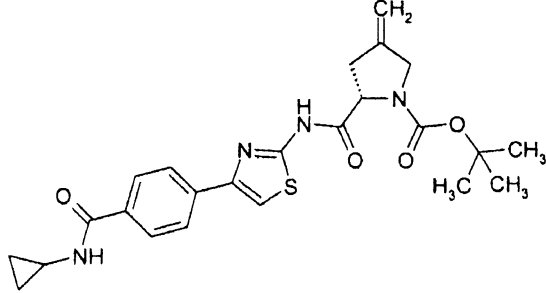
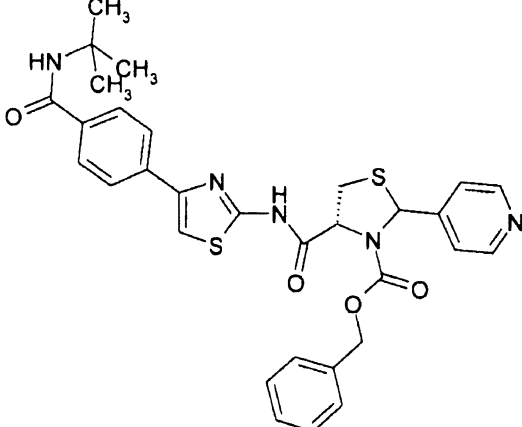
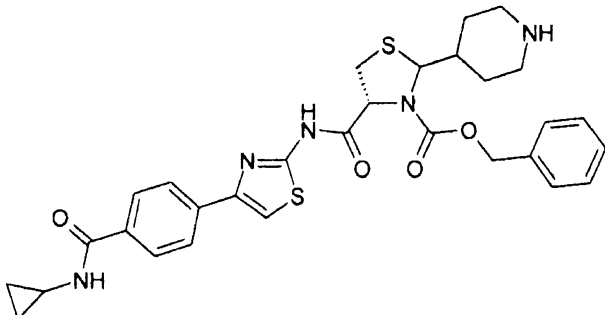
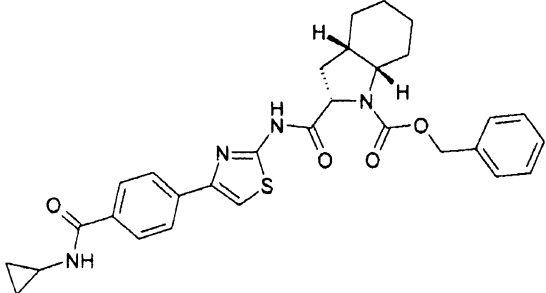
7013		4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-(4-氟-苯基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7014		2-(4-羧基-苯基)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7015		4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-4,5-二氫-[2,5']聯噻唑基-3-甲酸苄酯
7016		4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-(3-甲氧基-苯基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7017		2-(4-氰基-苯基)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-噻唑啉-3-甲酸苄酯

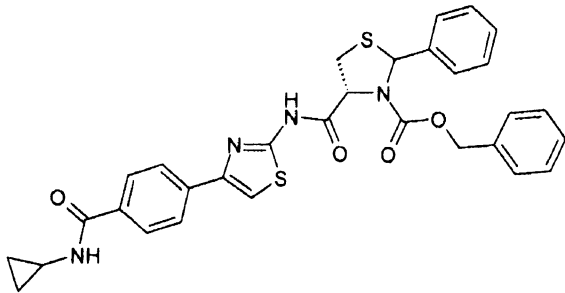
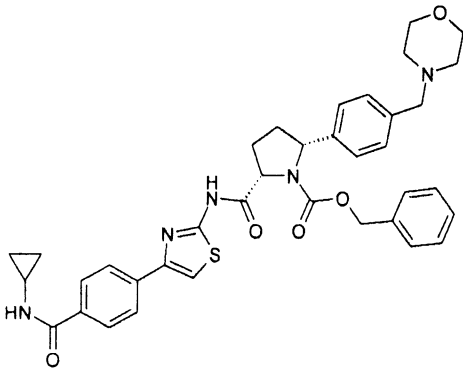
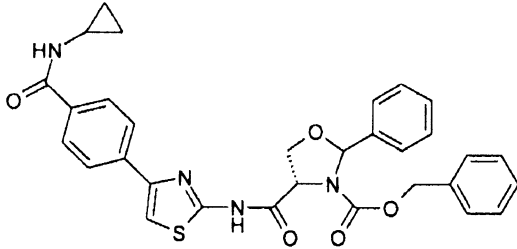
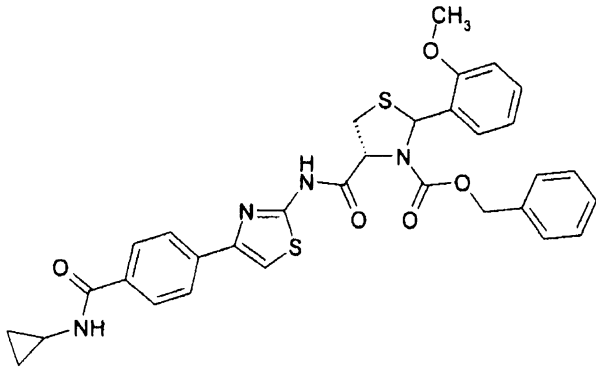
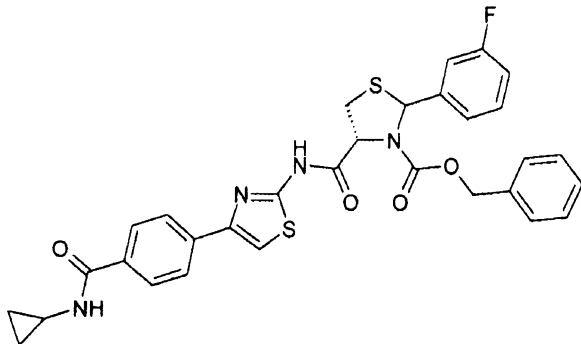
7018		4-苯基胺甲鹽基-2-吡啶-3-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7019		2-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2,3-二氫-吲哚-1-甲酸苄酯
7020		2-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2,3-二氫-吲哚-1-甲酸第三丁酯
7021		4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-吡啶-3-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7022		4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-噻唑-5-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7023		2-(4-苯基-噻唑-2-基胺甲鹽基)-2,3-二氫-吲哚-1-甲酸苄酯

7024		4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-甲基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7025		4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-(四氫-吡喃-4-基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7026		4-(4-苯基-噻唑-2-基胺甲醯基)-2-吡啉-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7027		2-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-4-苯基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯
7028		4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-吡啉-3-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯

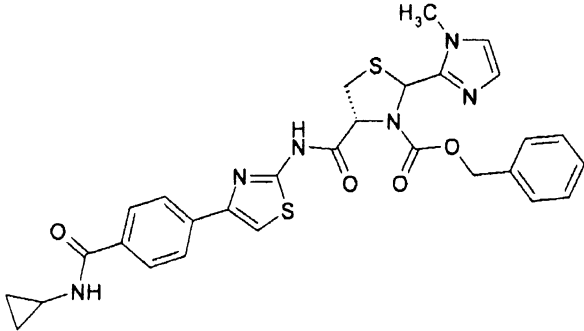
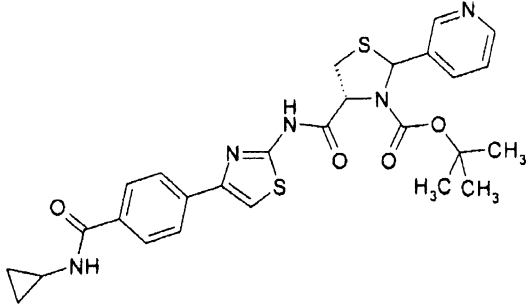
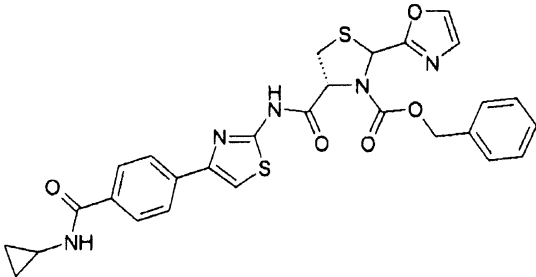
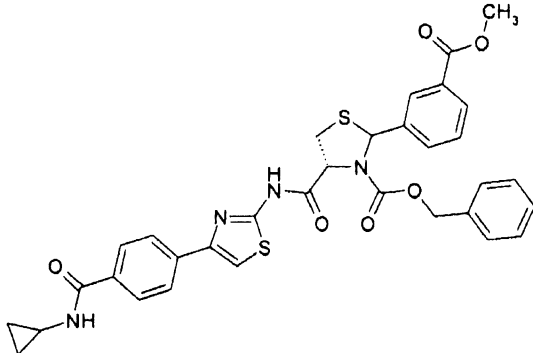
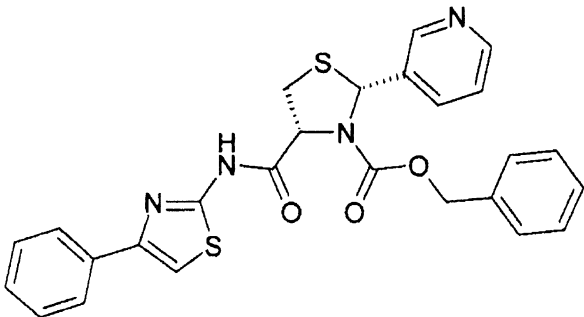
7029		2-(2-氯-吡啶-4-基)-4-[4-(4-环丙基胺甲酰基-苯基)-噻唑-2-基胺甲酰基]-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7030		4-[4-(4-环丙基胺甲酰基-苯基)-噻唑-2-基胺甲酰基]-2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7031		4-[4-(4-环丙基胺甲酰基-苯基)-噻唑-2-基胺甲酰基]-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7032		4-[4-(4-环丙基胺甲酰基-苯基)-噻唑-2-基胺甲酰基]-2-吡啶-3-基-噻唑啉-3-甲酸第三丁酯
7033		2-(3-氰基-苯基)-4-[4-(4-环丙基胺甲酰基-苯基)-噻唑-2-基胺甲酰基]-噻唑啉-3-甲酸苄酯

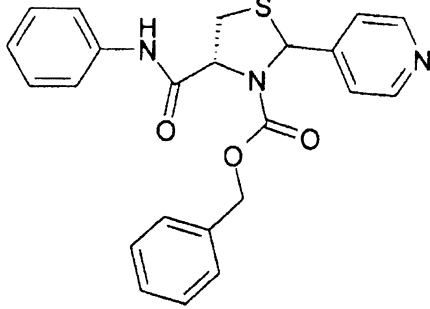
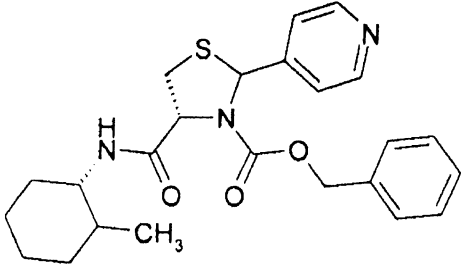
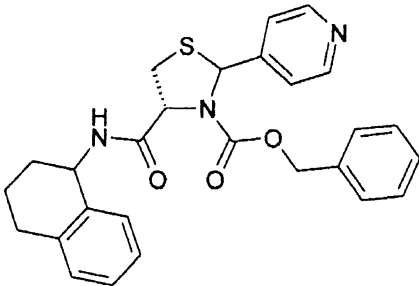
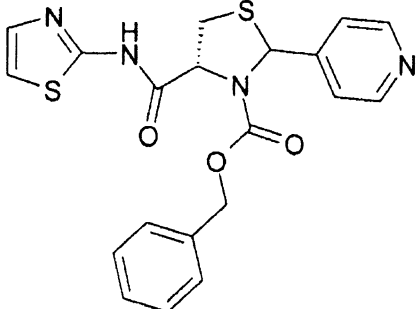
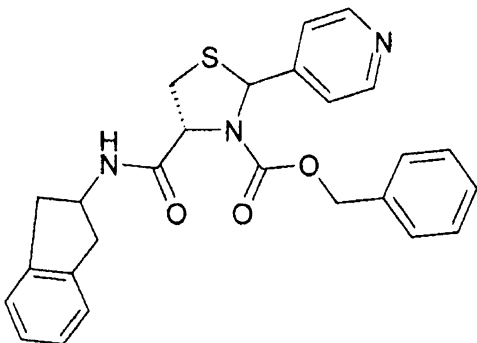
7034		2-(3-羧基-苯基)-4-[4-(4-環丙基胺甲酯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲酯基]-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7035		2-環己基-4-[4-(4-環丙基胺甲酯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲酯基]-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7036		4-[4-(4-環丙基胺甲酯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲酯基]-2-噻唑-5-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7037		4-[4-(4-環丙基胺甲酯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲酯基]-2-(2-氟-苯基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7038		2-[4-(4-環丙基胺甲酯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲酯基]-4-苯基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

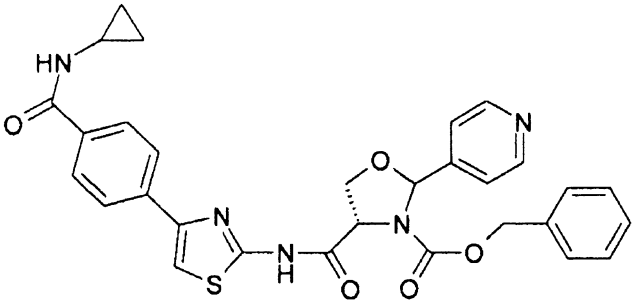
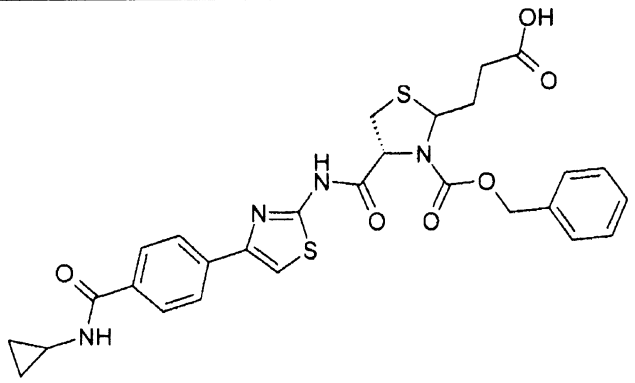
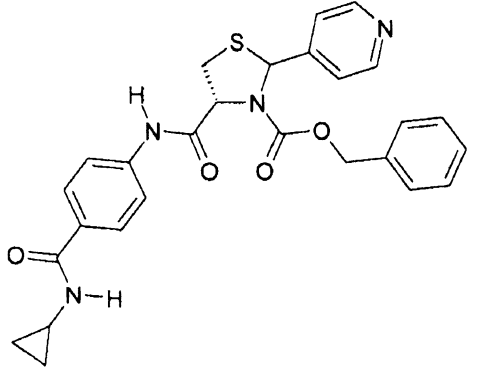
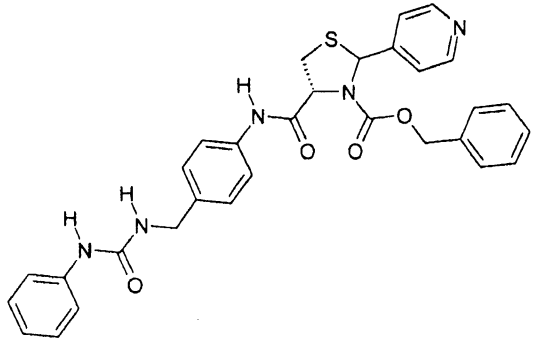
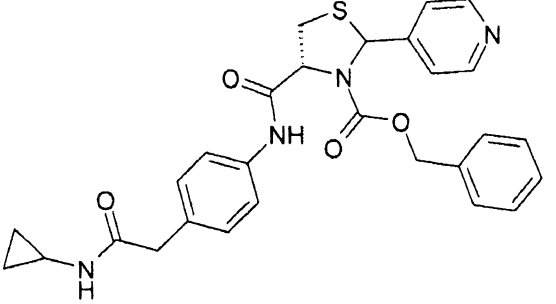
7039		2-[4-(4-環丙基胺甲硫基-苯基)-噻唑-2-基胺甲硫基]-2,3-二氫-吡啶-1-甲酸苄酯
7040		2-[4-(4-環丙基胺甲硫基-苯基)-噻唑-2-基胺甲硫基]-4-亞甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯
7041		4-[4-(4-第三丁基胺甲硫基-苯基)-噻唑-2-基胺甲硫基]-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7042		4-[4-(4-環丙基胺甲硫基-苯基)-噻唑-2-基胺甲硫基]-2-哌啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7043		2-[4-(4-環丙基胺甲硫基-苯基)-噻唑-2-基胺甲硫基]-八氫-吡啶-1-甲酸苄酯

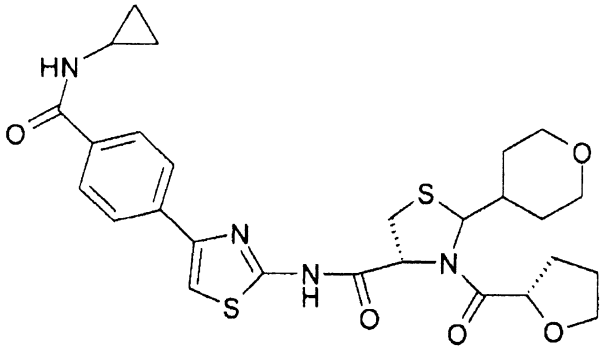
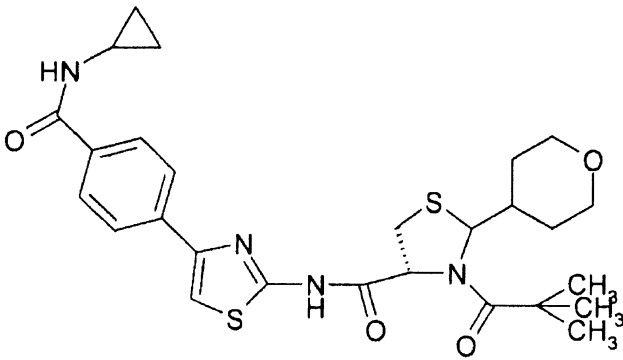
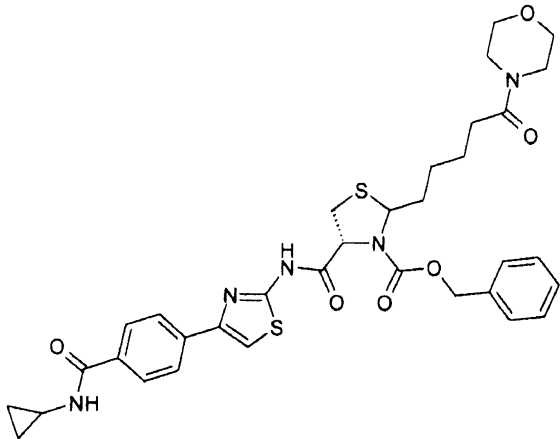
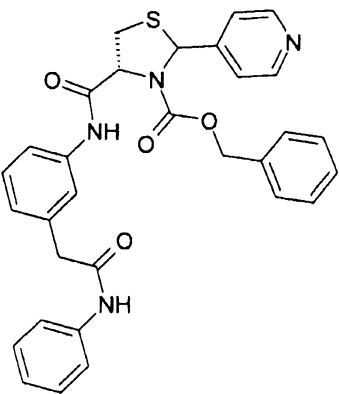
7044		4-[4-(4-環丙基胺甲酯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲酯基]-2-苯基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7045		2-[4-(4-環丙基胺甲酯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲酯基]-5-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-吡咯啉-1-甲酸苄酯
7046		4-[4-(4-環丙基胺甲酯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲酯基]-2-苯基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7047		4-[4-(4-環丙基胺甲酯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲酯基]-2-(2-甲氧基-苯基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7048		4-[4-(4-環丙基胺甲酯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲酯基]-2-(3-氟-苯基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯

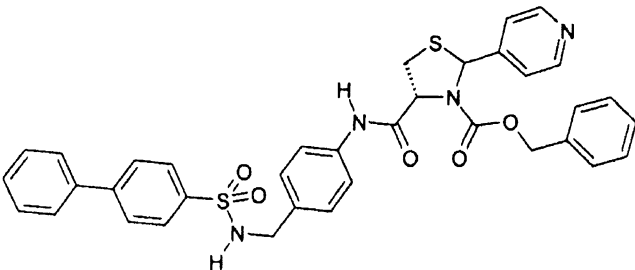
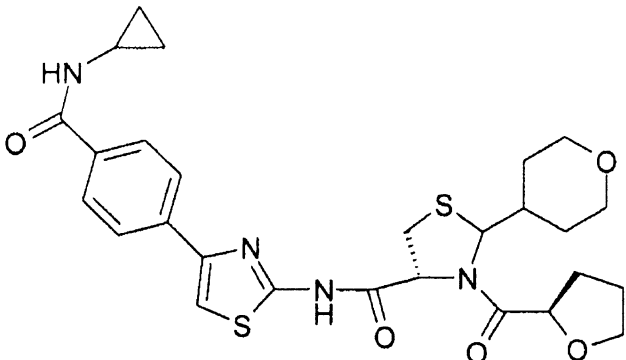
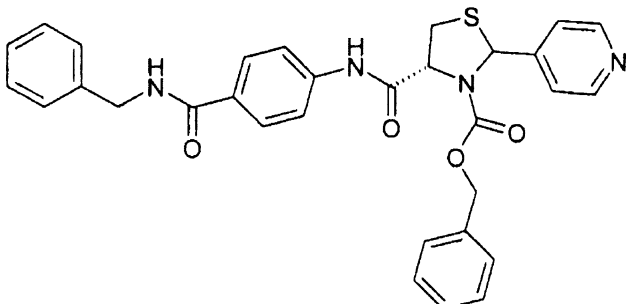
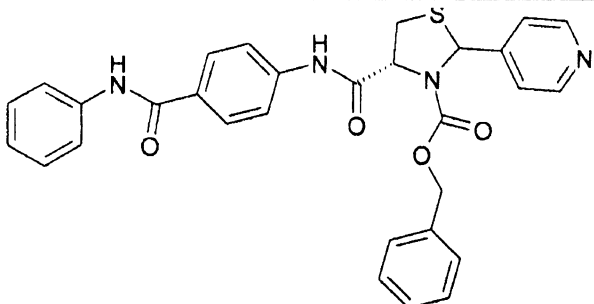
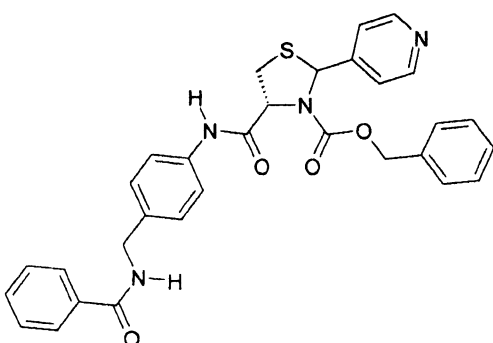
7049		4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-(2-羥基-吡啶-4-基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7050		4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7051		4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-(4-甲氧基羰基-苯基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7052		2-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-5-苯基-吡咯啉-1-甲酸苄酯
7053		4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯

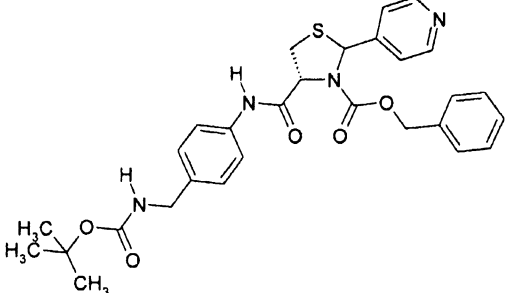
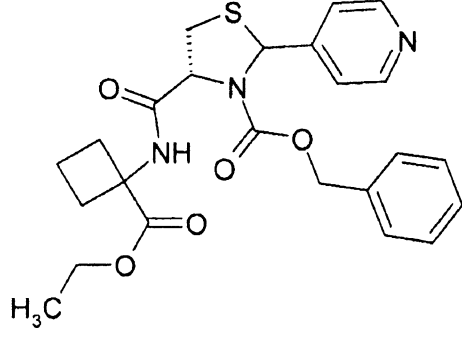
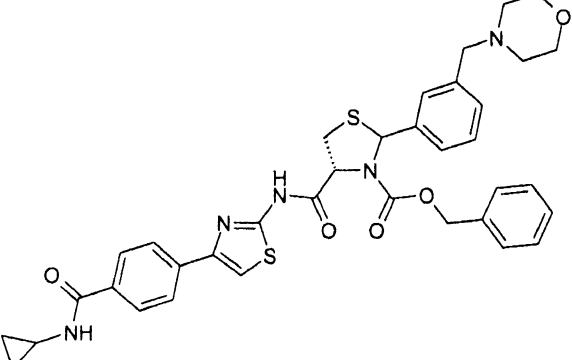
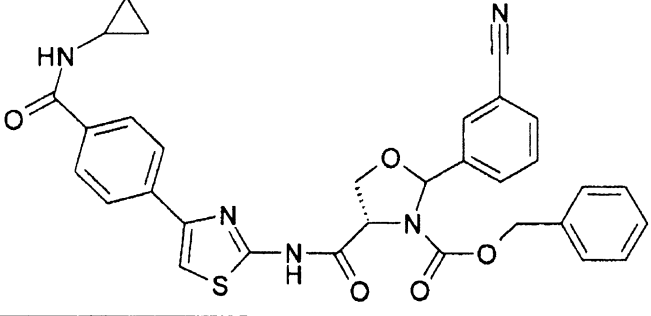
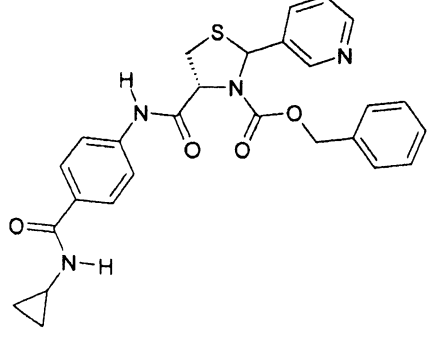
7054		4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7055		4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-吡啶-3-基-噻唑啉-3-甲酸第三丁酯
7056		4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-噻唑-2-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7057		4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-(3-甲氧基羰基-苯基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7058		4-(4-苯基-噻唑-2-基胺甲醯基)-2-吡啶-3-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯

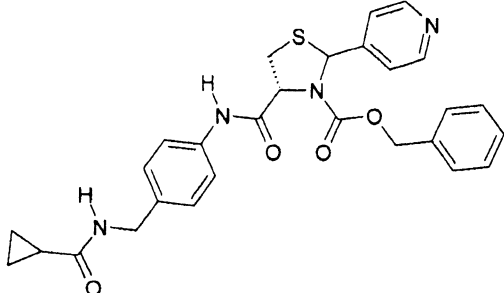
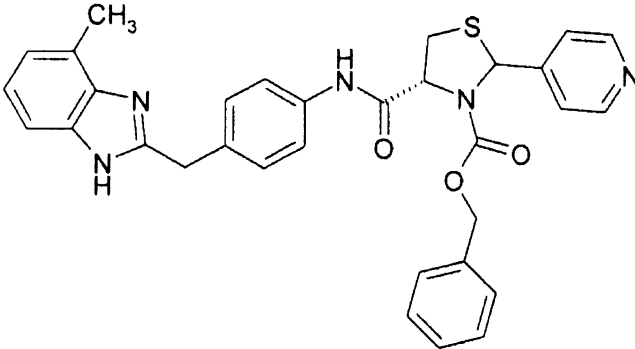
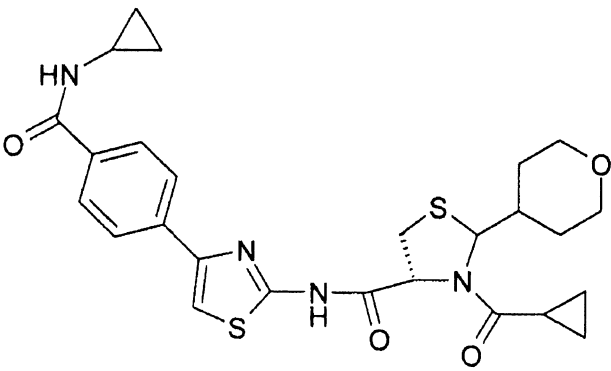
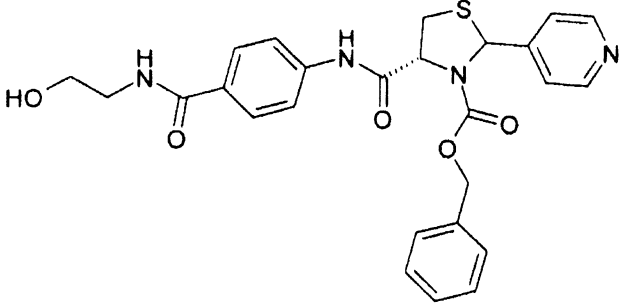
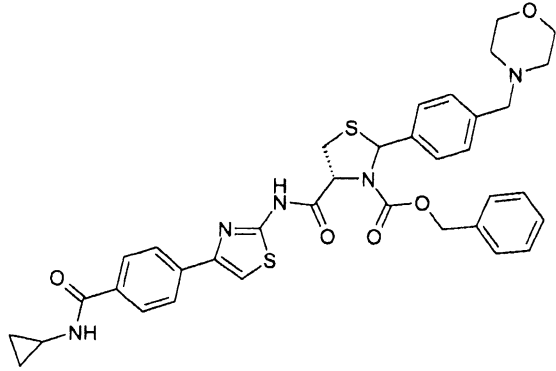
7059		4-苯基胺甲醯基-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7060		4-(2-甲基-環己基胺甲醯基)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7061		2-吡啶-4-基-4-(1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺甲醯基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7062		2-吡啶-4-基-4-(噻唑-2-基胺甲醯基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7063		4-(茚滿-2-基胺甲醯基)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯

7064		4-[4-(4-環丙基胺甲酯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲酯基]-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7065		2-(2-羧基-乙基)-4-[4-(4-環丙基胺甲酯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲酯基]-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7066		4-(4-環丙基胺甲酯基-苯基胺甲酯基)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7067		4-{4-[(3-苯基-脲基)-甲基]-苯基胺甲酯基}-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7068		4-(4-環丙基胺甲酯基甲基-苯基胺甲酯基)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯

7069		3-(4-(四氫-呋喃-2-羰基)-2-(四氫-吡喃-4-基)-噻唑啉-4-甲酸[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基]-醯胺
7070		3-(2,2-二甲基-丙醯基)-2-(四氫-吡喃-4-基)-噻唑啉-4-甲酸[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基]-醯胺
7071		4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-(5-嗎啉-4-基-5-氧代-戊基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7072		4-(3-苯基胺甲醯基甲基-苯基胺甲醯基)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯

7073		4-{4-[(聯苯-4-磺醯基胺基)-甲基]-苯基胺甲醯基}-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7074		3-(四氫-呋喃-2-羰基)-2-(四氫-吡喃-4-基)-噻唑啉-4-甲酸[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基]-醯胺
7075		4-(4-苄基胺甲醯基-苯基胺甲醯基)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7076		4-(4-苯基胺甲醯基-苯基胺甲醯基)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7077		4-[4-(苯甲醯基胺基-甲基)-苯基胺甲醯基]-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯

7078		4-[4-(第三丁氧基羰基胺基-甲基)-苯基胺甲酯基]-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7079		4-(1-乙氧基羰基-環丁基胺甲酯基)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7080		4-[4-(4-環丙基胺甲酯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲酯基]-2-(3-嗎啉-4-基甲基-苯基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7081		2-(3-氰基-苯基)-4-[4-(4-環丙基胺甲酯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲酯基]-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7082		4-(4-環丙基胺甲酯基-苯基胺甲酯基)-2-吡啶-3-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯

7083		4-{4-[(環丙烷羰基-胺基)-甲基]-苯基胺甲鹽基}-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7084		4-[4-(4-甲基-1H-苯并咪唑-2-基甲基)-苯基胺甲鹽基]-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7085		3-環丙烷羰基-2-(四氫-吡喃-4-基)-噻唑啉-4-甲酸[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基]-鹽胺
7086		4-[4-(2-羥基-乙基胺甲鹽基)-苯基胺甲鹽基]-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7087		4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯

O=C(O)CCCC[C@H]1S[C@@H](C(=O)Nc2sc(NC(=O)c3ccc(NC4CC4)cc3)c2)N1C(=O)OCc5ccccc5

4-(4-氨基甲基-苯基胺甲
 酰基)-2-吡啶-4-基-噻唑
 啶-3-甲酸苄酯

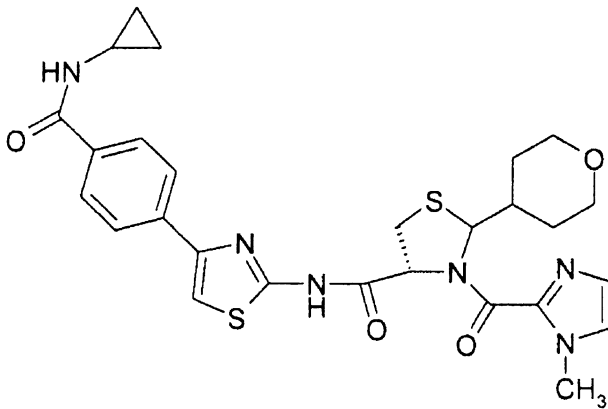
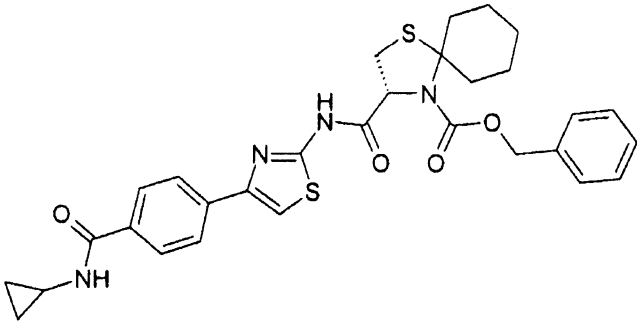
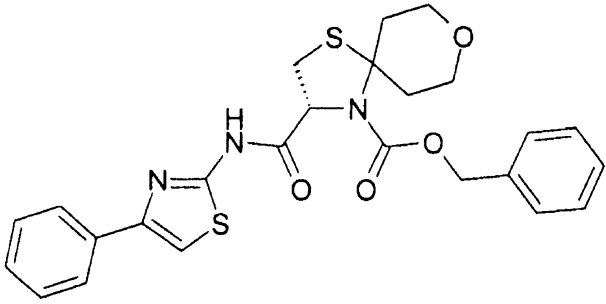
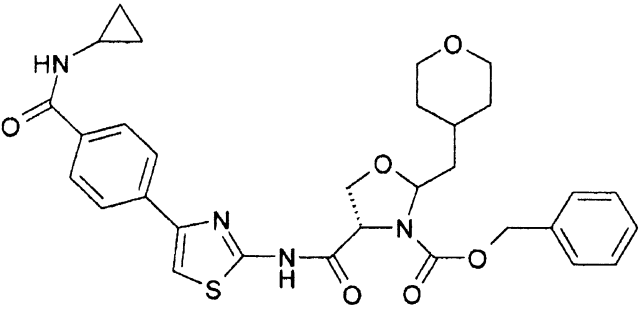
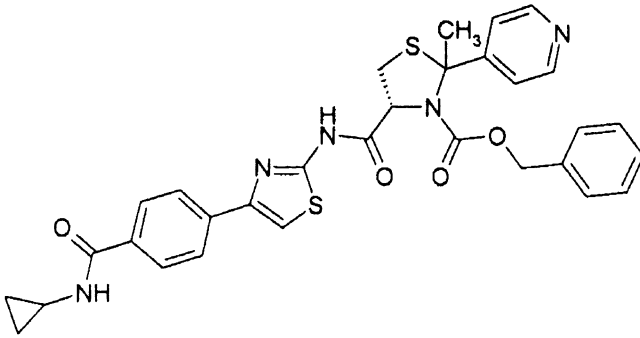
NCCc1ccc(NC(=O)N2C(=O)C(=O)N(C2Cc3ccncc3)C(=O)OCc4ccccc4)cc1

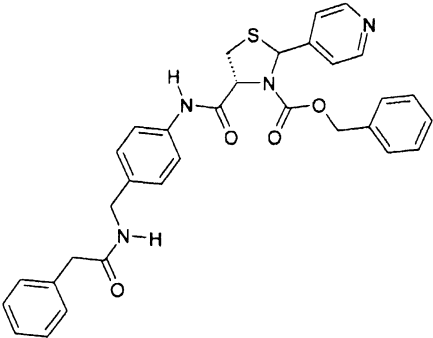
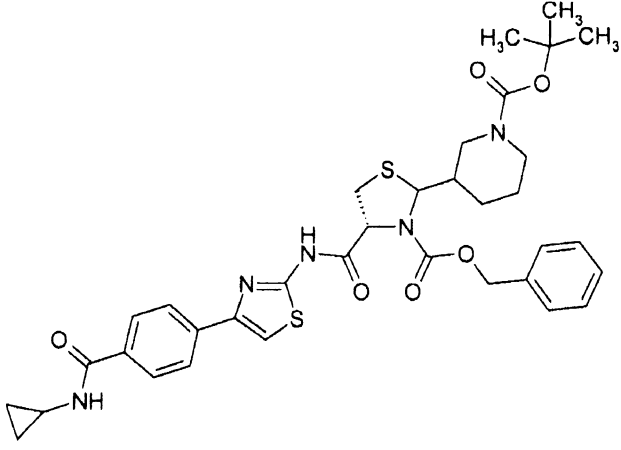
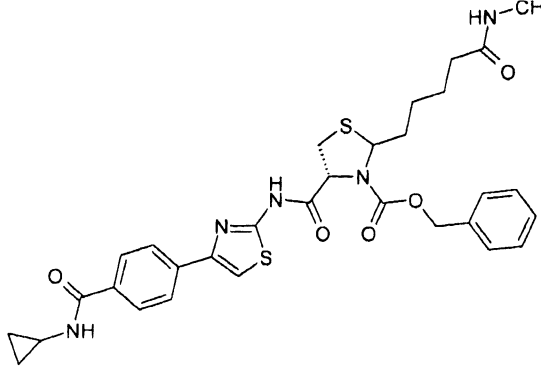
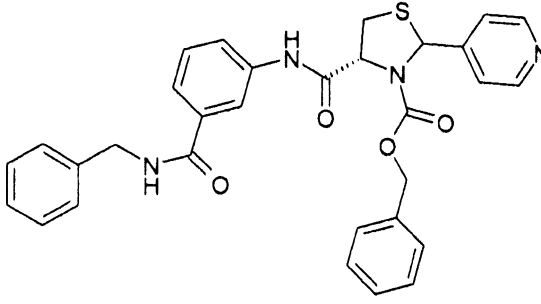
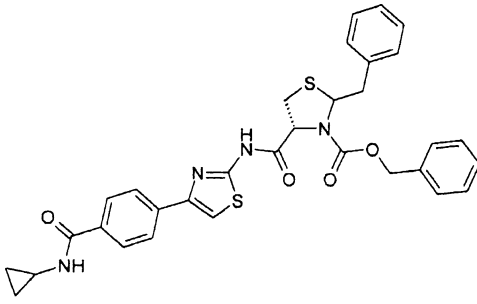
4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-
苯基)-噻唑-2-基胺甲醯
基]-2-(四氫-吡喃-4-基)-
噻唑啉-3-甲酸第三丁酯

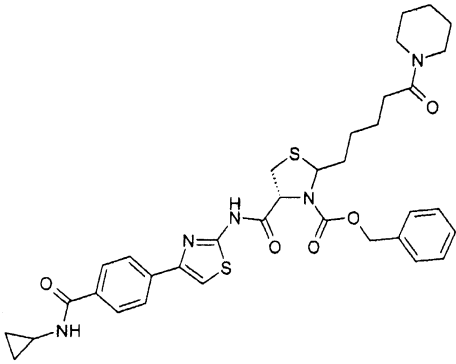
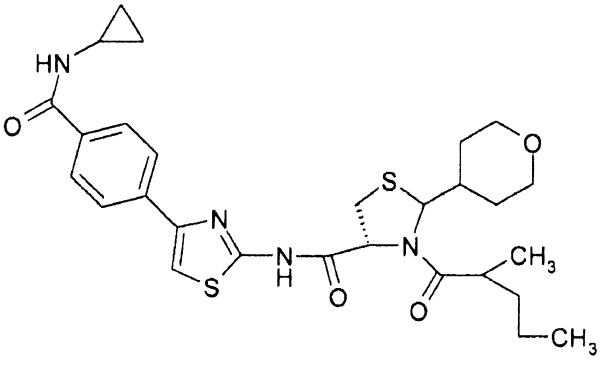
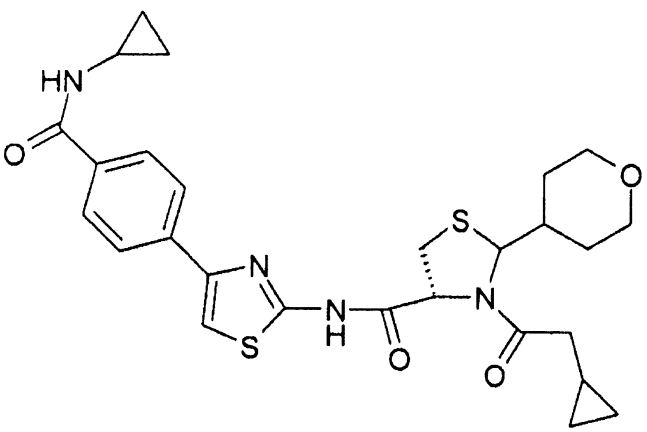
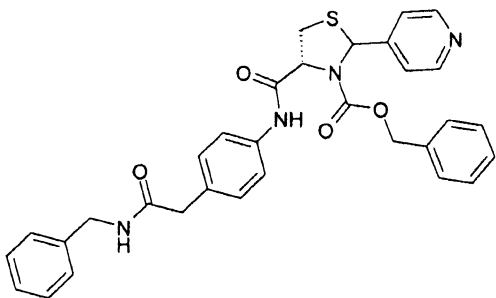
CC(C)(C)OC(=O)N1C(=O)C2SCC2C1C(=O)Nc3sc(Cc4ccc(cc4)C(=O)NC5CC5)c3

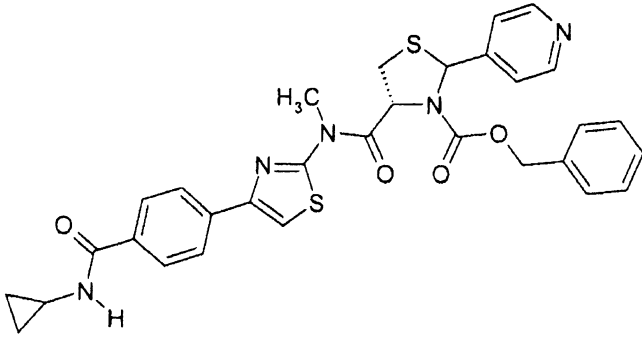
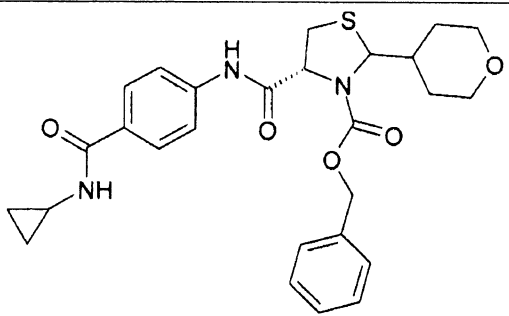
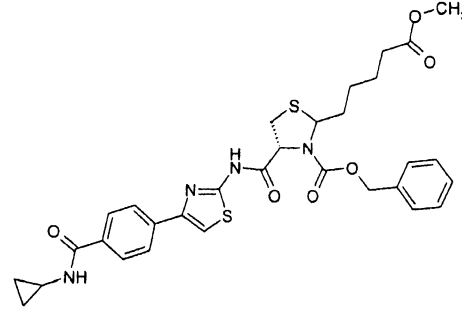
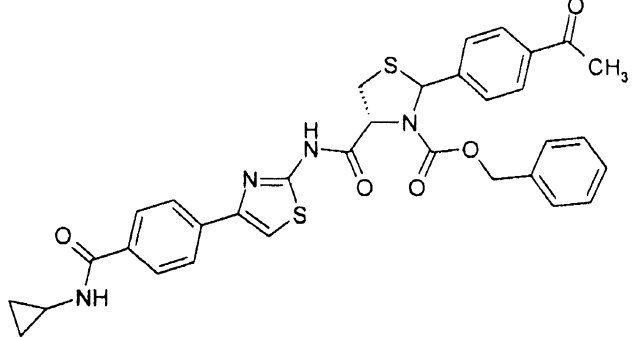
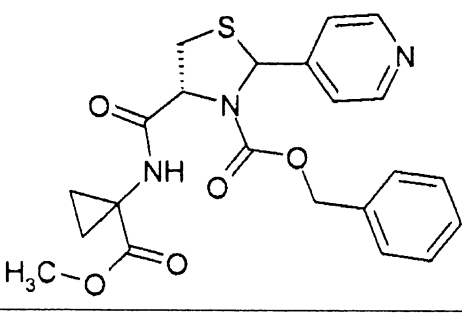
4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-
苯基)-噻唑-2-基胺甲醯
基]-2-(2-甲基胺甲醯基-
乙基)-噻唑啉-3-甲酸苄
酯

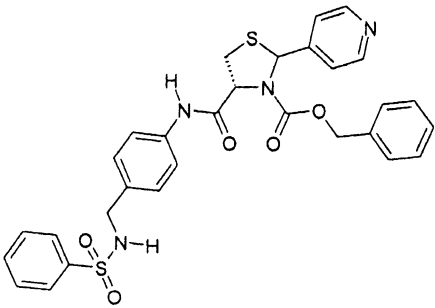
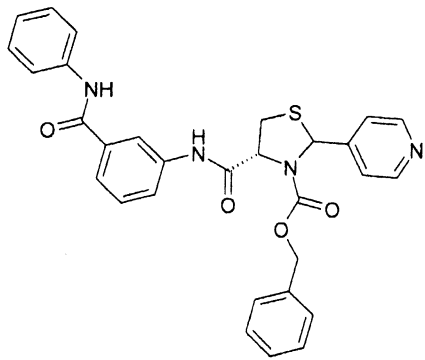
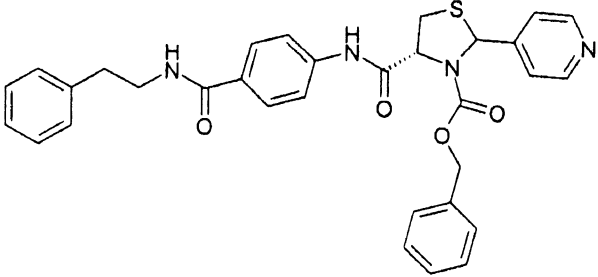
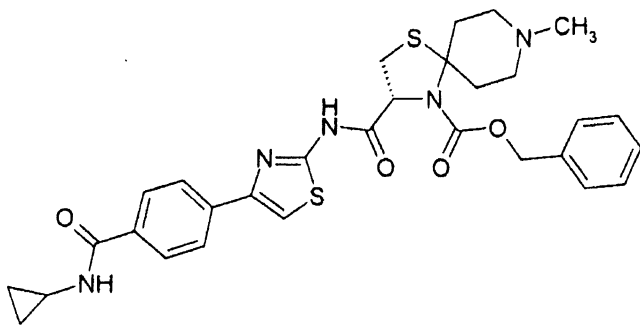
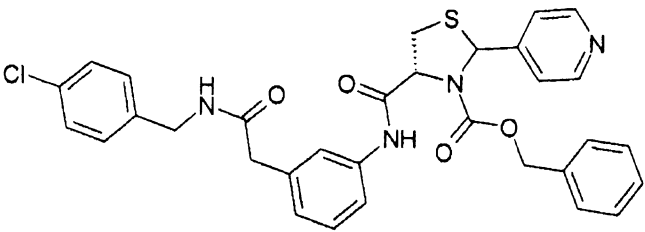
CNC(=O)CCC1SCC2C(=O)N(C2=O)C(=O)N3C(=O)C(=O)C3C4=NC(=CS4)C5=CC=C(C=C5)C(=O)N6CC7C=CC=CC=C7C6

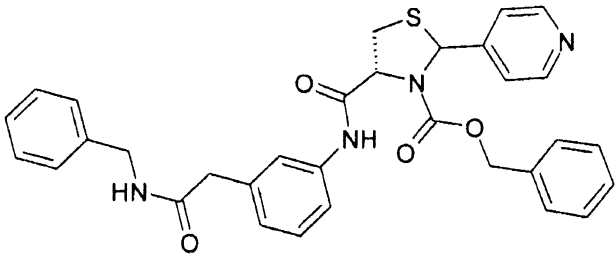
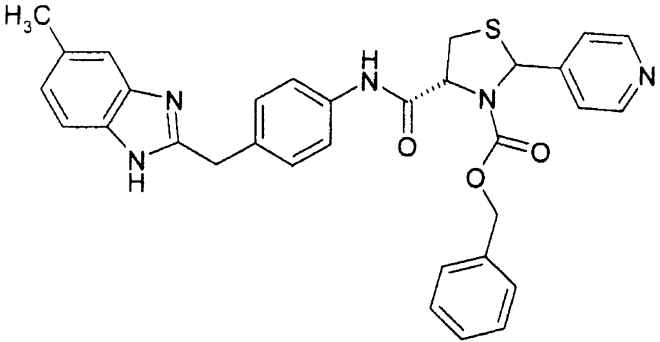
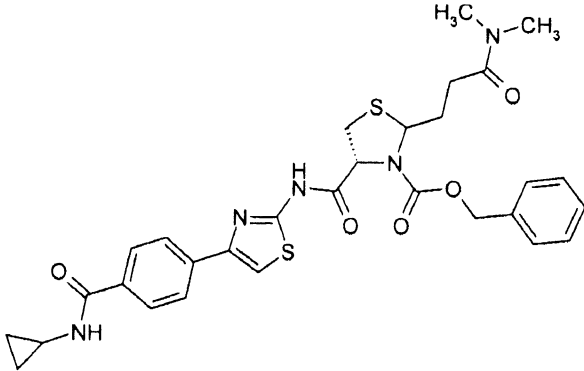
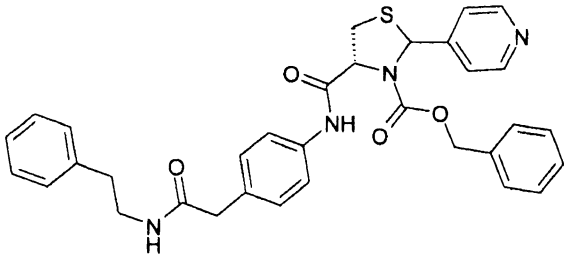
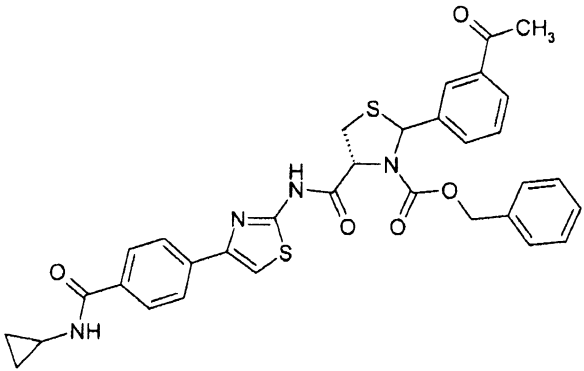
7092		3-(1-甲基-1H-咪唑-2-羧基)-2-(四氫-吡喃-4-基)-噻唑啉-4-甲酸[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基]-醯胺
7093		4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-1-硫雜-4-氮雜-螺[4.5]癸烷-4-甲酸苄酯
7094		3-(4-苯基-噻唑-2-基胺甲醯基)-8-氧雜-1-硫雜-4-氮雜-螺[4.5]癸烷-4-甲酸苄酯
7095		4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-(四氫-吡喃-4-基甲基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7096		4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-甲基-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯

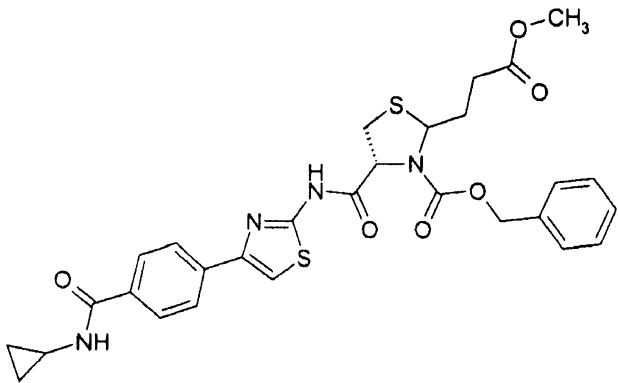
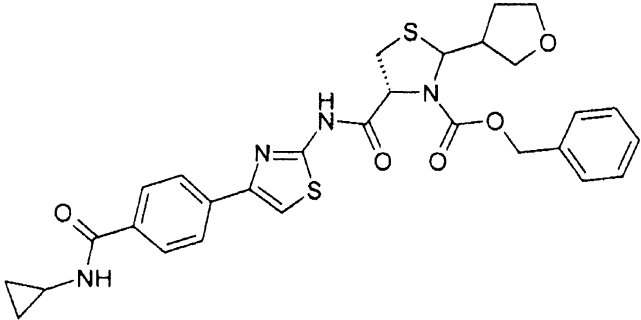
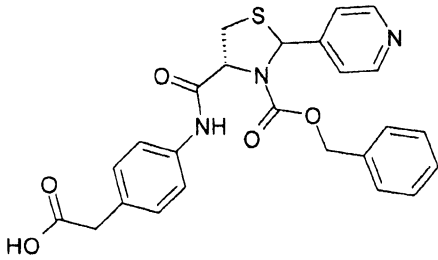
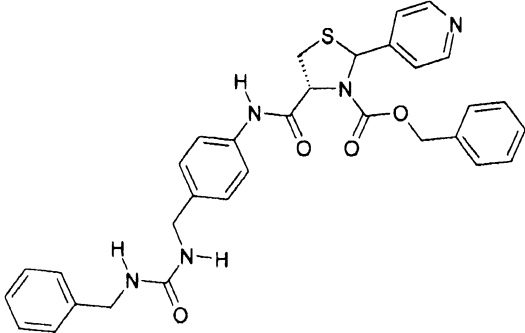
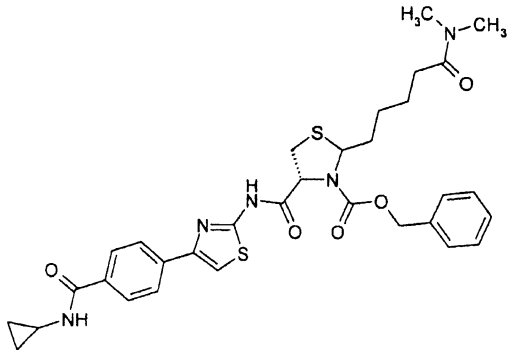
7097		4-[4-(苯基乙醯基胺基-甲基)-苯基胺甲醯基]-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7098		3-{3-苄基氧基羰基-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-噻唑啉-2-基}-吡啶-1-甲酸第三丁酯
7099		4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-(4-甲基胺甲醯基-丁基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7100		4-(3-苄基胺甲醯基-苯基胺甲醯基)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7101		2-苄基-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-噻唑啉-3-甲酸苄酯

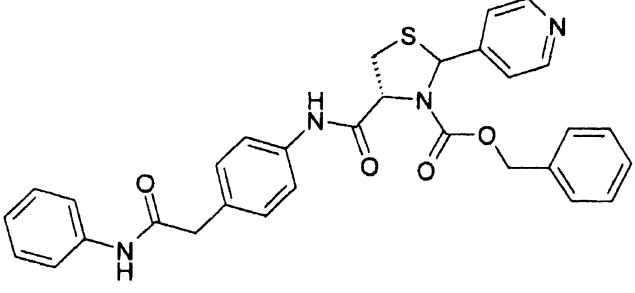
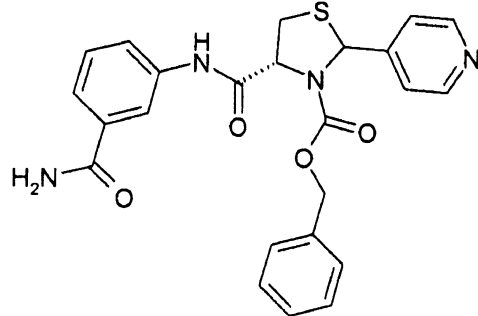
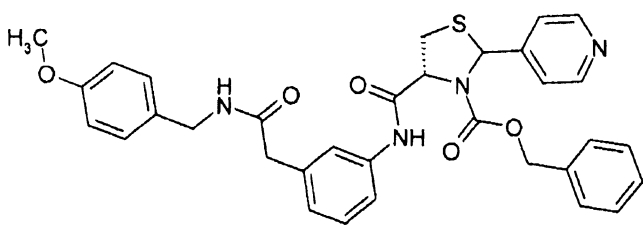
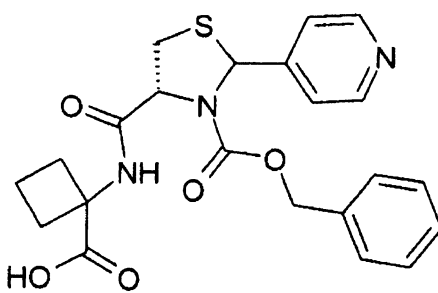
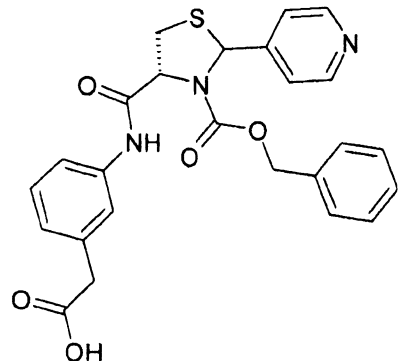
7102		4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-(5-氧代-5-哌啶-1-基-戊基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7103		3-(2-甲基-戊醯基)-2-(四氫-吡喃-4-基)-噻唑啉-4-甲酸[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基]-醯胺
7104		3-(2-環丙基-乙醯基)-2-(四氫-吡喃-4-基)-噻唑啉-4-甲酸[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基]-醯胺
7105		4-[4-(苄基胺甲醯基-甲基)-苯基胺甲醯基]-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯

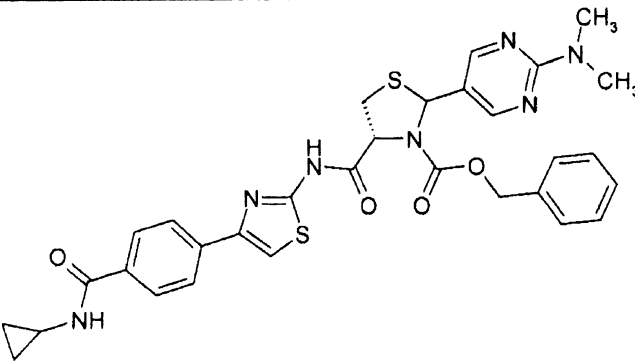
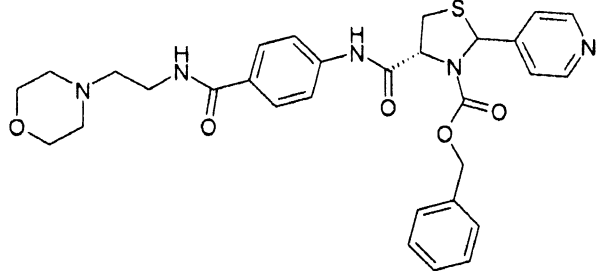
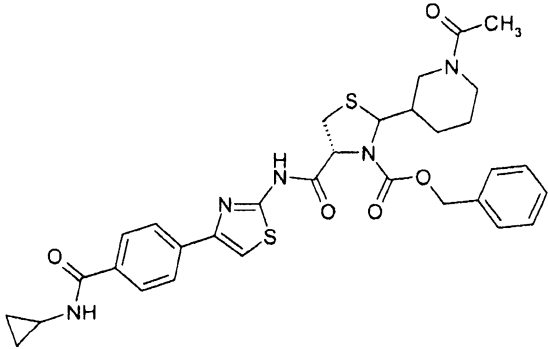
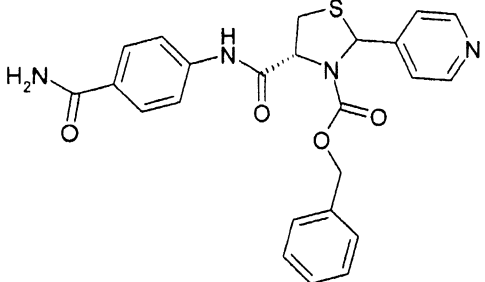
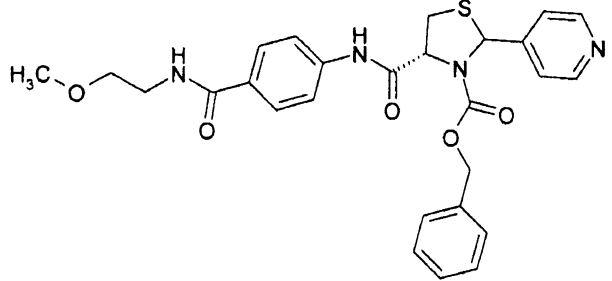
7106		4-([4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基]-氨基-胺甲醯基)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7107		4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基胺甲醯基)-2-(四氫-吡喃-4-基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7108		4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-(4-甲氧基羰基-丁基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7109		2-(4-乙醯基-苯基)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7110		4-(1-甲氧基羰基-環丙基胺甲醯基)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯

7111		4-[4-(苯磺酰基氨基-甲基)-苯基胺甲酰基]-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7112		4-(3-苯基胺甲酰基-苯基胺甲酰基)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7113		4-(4-苯乙基胺甲酰基-苯基胺甲酰基)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7114		3-[4-(4-環丙基胺甲酰基-苯基)-噻唑-2-基胺甲酰基]-8-甲基-1-硫雜-4,8-二氮雜-螺[4.5]癸烷-4-甲酸苄酯
7115		4-{3-[(4-氯-苄基胺甲酰基)-甲基]-苯基胺甲酰基}-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯

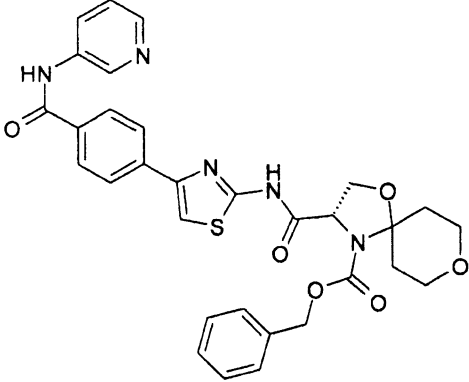
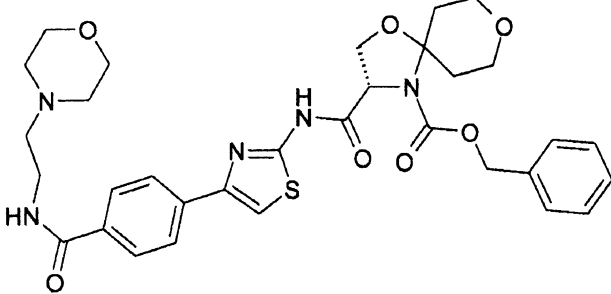
7116		4-[3-(苄基胺甲酰基-甲基)-苯基胺甲酰基]-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7117		4-[4-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基甲基)-苯基胺甲酰基]-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7118		4-[4-(4-環丙基胺甲酰基-苯基)-噻唑-2-基胺甲酰基]-2-(2-二甲基胺甲酰基-乙基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7119		4-[4-(苄基胺甲酰基-甲基)-苯基胺甲酰基]-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7120		2-(3-乙基-1H-苯并咪唑-5-基)-4-[4-(4-環丙基胺甲酰基-苯基)-噻唑-2-基胺甲酰基]-噻唑啉-3-甲酸苄酯

7121		4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-(2-甲氧基羰基-乙基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7122		4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-(四氫-呋喃-3-基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7123		4-(4-羧基甲基-苯基胺甲醯基)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7124		4-[4-(3-苄基-脲基甲基)-苯基胺甲醯基]-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7125		4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-(4-二甲基胺甲醯基-丁基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯

7126		4-(4-苯基胺甲酯基甲基-苯基胺甲酯基)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7127		4-(3-胺甲酯基-苯基胺甲酯基)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7128		4-{3-[(4-甲氧基-苄基胺甲酯基)-甲基]-苯基胺甲酯基}-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7129		4-(1-羧基-環丁基胺甲酯基)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7130		4-(3-羧基甲基-苯基胺甲酯基)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯

7131		4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-(2-二甲胺基-嘧啶-5-基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7132		4-[4-(2-嗎啉-4-基-乙基胺甲醯基)-苯基胺甲醯基]-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7133		2-(1-乙醯基-哌啶-3-基)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7134		4-(4-胺甲醯基-苯基胺甲醯基)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯
7135		4-[4-(2-甲氧基-乙基胺甲醯基)-苯基胺甲醯基]-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯

- 71 -

7140		3-{4-[4-(吡啶-3-基胺甲酯基)-苯基]-噻唑-2-基胺甲酯基}-1,8-二氧雜-4-氮雜-螺[4.5]癸烷-4-甲酸苄酯
7141		3-{4-[4-(2-嗎啉-4-基-乙基胺甲酯基)-苯基]-噻唑-2-基胺甲酯基}-1,8-二氧雜-4-氮雜-螺[4.5]癸烷-4-甲酸苄酯

一具體例中，提供一種包括醫藥可接受性載劑及治療有效量之式(I)-(IV)之任一式之化合物、其立體異構物、互變異構物、醫藥可接受性鹽或前藥、或表1中之化合物之醫藥組合物。另一具體例中，提供一種治療至少部份受黃病毒科(*Flaviviridae*)族病毒中之病毒所介導之病患的病毒感染之方法，該方法包括對該病患投與該組合物。有些目的中，該病毒感染係由C型肝炎病毒所介導。

其他目的中，治療有效量之本發明化合物及/或組合物之投藥系與一或多種可有效抗C型肝炎病毒之藥劑結合使用。此等藥劑包含HCV蛋白酶、HCV聚合酶、HCV解旋酶、HCV NS4B蛋白質、HCV進入(entry)、HCV組合(assembly)、HCV流出(egress)、HCV NS5A蛋白質或肌苷5'-單磷酸脫氫酶之抑制劑。其他具體例中，該藥劑為干擾素。

投藥及醫藥組合物

大體而言，本發明化合物可針對可提供類似用途之藥劑，經由任一可接受之投藥模式投與治療有效量。本發明化合物亦即活性成分之實際量將依多種因素而定，如欲治療疾病之嚴重程度、個體年齡及相對健康狀況、所用化合物之效力、投藥路徑及形式及其他因素。藥物可每天投藥超過一次，較好每天一次或二次。所有此等因素均為參予之臨床醫師所熟悉。

治療有效量之式(I)-(IV)化合物可在每天每公斤接受者體重約0.05至50毫克之間，較好約0.1至25毫克/公斤/天，更好約0.5至10毫克/公斤/天。因此，對70公斤的人投藥之劑量範圍最好為每天約35至70毫克。

大體而言，本發明化合物可經由任一下列路徑以醫藥組合物投藥：口服、全身(例如經皮、鼻內或經由栓劑)、或非經腸胃(例如肌肉內、靜脈內或皮下)投藥。較佳之投藥方式為使用可依病情之程度調整之合宜日劑量經口投藥。組合物可以錠劑、藥丸、膠囊、半固體、粉劑、持續釋出之調配物、溶液、懸浮液、酏劑、氣溶膠或任何其他適宜之組合物形式服用。投與本發明化合物之另一較佳方式為吸入。此為直接對呼吸道輸送治療劑之有效方法(參閱美國專利第5,607,915號)。

調配物之選用依各種因素而定，如藥物投藥之模式及藥物物質之生物可利用性。經吸入輸送時，化合物可調配成液態溶液、懸浮液、氣溶膠推進劑或乾粉劑，且充填於適

宜之投藥分配器中。醫藥吸入裝置有許多類型-噴霧器吸入器、定劑量型吸入器(MDI)及乾粉吸入器(DPI)。噴霧器裝置會產生高速空氣流，造成治療劑(以液態調配)噴佈成霧狀進入病患之呼吸道中。MDI通常為充填壓縮氣體之調配物。當啟動時，裝置會經由壓縮氣體釋出一定計量之治療劑，因此提供一種可投與設定劑量之可靠方法。DPI以自由流動粉劑之形式分配治療劑，其會藉由裝置在吸氣之過程中分散至病患吸入之空氣流中。為獲得自由流動之粉末，治療劑係與賦形劑如乳糖一起調配。取定量治療劑以膠囊形式儲存且配合每次啟動時分配。

最近，已經由增加表面積亦即降低粒徑增加生物利用性之原理為基準發展出尤其是針對呈現不良生物利用性之藥物之醫藥調配物。例如美國專利第4,107,288號敘述其中之活性物質擔持在巨分子之交聯基質上之粒徑在10 nm至1,000 nm間之醫藥調配物。美國專利第5,145,684號敘述其中之藥物物質在表面改質劑存在下經研磨成奈米顆粒(平均粒徑為400 nm)，接著分散於液態介質中以獲得呈現明顯高生物利用性之醫藥調配物。

該組合物通常由本發明化合物與至少一種醫藥可接受性賦形劑併用組成。可接受性賦形劑為無毒、輔助投藥且對於式(I)-(IV)化合物之治療效益不會有負面影響。該賦形劑可為任何固態、液態、半固態，或者在氣溶膠組合物之情況下為熟悉本技藝者常用之氣態賦形劑。

固態醫藥賦形劑包含澱粉、纖維素、滑石、葡萄糖、乳

糖、蔗糖、明膠、麥芽、米、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鎂、硬脂酸鈉、甘油單硬脂酸酯、氯化鈉、乾燥脫脂奶粉等。液態及半固態賦形劑可選自甘油、丙二醇、水、乙醇及各種油，包含石油、動物油、植物油或合成油，例如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油等。較佳之液態載劑尤其是注射溶液包含水、鹽水、葡萄糖水溶液及二醇類。

壓縮之氣體可用於分散呈氣溶膠形式之本發明化合物。適用於該目的用之惰性氣體為氮氣、二氧化碳等。其它適宜之醫藥賦形劑及其調配物敘述於E. W. Martin(Mack出版公司，第18版，1990)敘述之Remington's Pharmaceutical Sciences中。

調配物中之化合物量可在熟悉本技藝者使用之大幅度範圍內改變。通常，調配物以總調配物為準將含(重量百分比(wt%)為基準)約0.01-99.99 wt%之式(I)-(IV)化合物，其餘為一或多種適宜之醫藥賦形劑。較好，化合物之含量為約1-80 wt%。含有式(I)-(IV)化合物之代表性醫藥調配物敘述於下。

另外，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含治療有效量之本發明化合物與治療有效量之另一種抗RNA-依存性RNA病毒之活性劑，尤其是抗HCV之活性劑之組合。

本文有關抗HCV之活性劑包含(但不限)利巴偉林(ribavirin)、左偉林(levovirin)、偉雷嘮啉(viramidine)、胸腺素 α -1(thymosin α -1)、HCV NS3絲胺酸蛋白酶之抑制劑，干擾素- α 、聚乙二醇化干擾素- α (peg干擾素- α)、干

擾素- α 與利巴偉林之組合、peg干擾素- α 與利巴偉林之組合、干擾素- α 與左偉林之組合及peg干擾素- α 與左偉林之組合。干擾素- α 包含(但不限於)重組之干擾素- α 2a(如購自NJ Nutley Hoffman-LaRoche之Roferon)、干擾素- α 2b(如購自USA紐澤西州Kenilworth Schering Corp.之Intron-A干擾素)、複合干擾素及純化之干擾素- α 產物。有關利巴偉林及其抗HCV之活性討論可參見J.O. Saunders及S.A. Raybuck, "肌苷單磷酸脫氫酶：結構、動力學及治療潛力之考量" *Ann. Rep. Med. Chem.*, 35:201-210 (2000)。

抗肝炎C型病毒之活性劑亦包含抑制HCV蛋白酶、HCV聚合酶、HCV解旋酶、HCV NS4B蛋白質、HCV進入、HCV組合、HCV流出、HCV NS5A蛋白質及肌苷5'-單磷酸脫氫酶之藥劑。其它藥劑包含治療HCV感染之核苷類似物。又其他化合物包含WO 2004/014313及WO 2004/014852中及其中引用之參考文獻中揭示者。專利申請案WO 2004/014313及WO 2004/014852之全文併入本文供參考。

特定抗病毒劑包含 ω IFN(BioMedicines Inc.)、BILN-2061 (Boehringer Ingelheim)、舒美催 (Summetrel)(Endo Pharmaceuticals Holdings Inc.)、羅法隆A(Roferon A)(F. Hoffman-La Roche)、佩格希 (Pegasys)(F. Hoffman-La Roche)、佩格希/利巴偉林(Pegasys/Ribavirin)(F. Hoffman-La Roche)、希爾塞特(CellCept)(F. Hoffman-La Roche)、偉法隆 (Wellferon)(GlaxoSmithKline)、歐普法隆- α

(Albuferon- α)(Human Genome Sciences Inc.)、左偉林(ICN Pharmaceuticals)、IDN-6556(Idun Pharmaceuticals)、IP-501(Indevus Pharmaceuticals)、阿替姆(Actimmune)(InterMune Inc.)、因法忍A(Infergen A)(InterMune Inc.)、ISIS 14803 (ISIS Pharamceuticals Inc.)、JTK-003 (日本煙草公司)、佩格希/色普寧(Ceplene)(Maxim Pharmaceuticals)、色普寧(Maxim Pharmaceuticals)、希瓦色(Civacir)(Nabi Biopharmaceuticals Inc.)、因隆A(Intron A)/茶達辛(Zadaxin)(RegeneRx)、左偉林(Ribapharm Inc.)、偉雷嘜啉(Viramidine)(Ribapharm Inc.)、亥塔忍(Heptazyme)(Ribozyme Pharmaceuticals)、因隆A(Intron A)(Schering-Plough)、PEG-因隆(PEG-Intron)(Schering-Plough)、雷貝隆(Rebetron)(Schering-Plough)、利巴偉林(Schering-Plough)、PEG-因隆/利巴偉林(Schering-Plough)、茶達嗪(Zadazim)(SciClone)、雷必(Rebif)(Serono)、IFN- β /EMZ701(Transition Therapeutics)、T67 (Tularik Inc.)、VX-497 (Vertex Pharmaceuticals Inc.)、VX-950/LY-570310(Vertex Pharmaceuticals Inc.)、歐米吩隆(Omniferon)(Viragen Inc.)、XTL-002(XTL Biopharmaceuticals)、SCH 503034 (Schering-Plough)、艾沙托濱(isatoribine)及其前藥ANA971及ANA975 (Anadys)、R1479 (Roche Biosciences)、瓦羅必塔濱(Valopicitabine)(Idenix)、NIM811(Novartis)及艾替隆(Actilon)(Coley Pharmaceuticals)。

有些具體例中，本發明之組合物及方法含有式(I)-(IV)

化合物及干擾素。有些目的中，干擾素係選自由干擾素 α 2B、聚乙二醇化干擾素 α 、複合干擾素、干擾素 α 2A及類淋巴母細胞干擾素 τ 組成之群組。

其他具體例中，本發明之組合物及方法含有式(I)-(IV)之化合物且具有抗-HCV活性之化合物係選自由介白素2、介白素6、介白素12、提升1型輔助T細胞反應發展之化合物、干擾RNA、反意RNA、艾米奎莫(Imiqimod)、利巴偉林、肌苷5'單磷酸脫氫酶抑制劑、阿曼塔啉(amantadine)及利曼塔啉(rimantadine)組成之群組。

通用合成方法

本發明化合物可使用以下通用方法及程序，自可輕易取得之起始物質製備。需了解若提供一般或較佳之製程條件(例如反應溫度、時間、反應物之莫耳比、溶劑、壓力等)，則亦可使用其他製程條件，除非另有說明。最適之反應條件可隨使用之特定反應物或溶劑改變，但該條件可由熟習本技藝者經由常用之例行程決定。

另外，對於熟習本技藝者同樣顯而易見，可能需要適宜之保護基使某些官能基可免於處於不必要之反應之下。各種官能基之適宜保護基以及使特定官能基獲得保護及去保護之適用條件為本技藝中所習知。例如，許多保護基敘述於 T. W. Greene 及 P. G. M. Wuts, 有機合成之保護基 (*Protecting Groups in Organic Synthesis*)，第三版，Wiley，紐約，1999及其中所引述之參考文獻中。

另外，本發明化合物含一或多個對掌性中心。據此，若

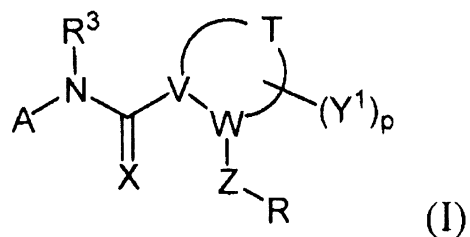
需要則該化合物可製備或單離成純的立體異構物，亦即單獨之對映異構物或非對映異構物，或製備或單離成富集立體異構物之混合物。所有該立體異構物(及富集之混合物)均包含於本發明範圍中，除非另有說明。純的立體異構物(或富集之混合物)可使用例如本技藝中習知之光學活性起始物質或立體選擇性試劑製備。或者，該化合物之消旋混合物可使用例如對掌性管柱層析、對掌性解析劑等分離。

下列反應之起始物質通常為已知之化合物或可經由已知程序或其顯見之改良方法製備。例如，許多起始物質係購自市場供應商如 Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem (Torrance, California, USA)、Emka-Chemce或Sigma (St. Louis, Missouri, USA)。其他可經由標準參考教科書如 Fieser and Fieser's之有機合成試劑(Reagents for Organic Synthesis)、Volumes 1-15 (John Wiley and Sons, 1991)、Rodd之碳化合物化學(Chemistry of Carbon Compounds), Volumes 1-5及增補版(Elsevier Science Publishers, 1989)、有機反應(Organic Reactions)、Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991)、March之高等有機化學(Advanced Organic Chemistry), (John Wiley and Sons, 4th Edition)及 Larock之補充有機轉換 Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)中所述之程序或其明顯之改良製備。

本發明之各種起始物質、中間物及化合物若適當可使用習知技術如沉澱、過濾、結晶、蒸發、蒸餾及層析單離及

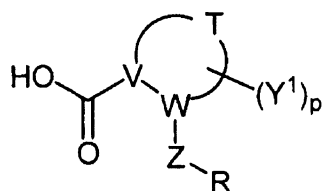
純化。此等化合物之特性化可使用習知方法如藉由熔點、質譜、核磁共振及各種其他光譜儀分析進行。

據此，其一具體例，提供一種合成式(I)化合物、立體異構物、互變異構物、醫藥可接受性鹽或前藥之方法。



其中該方法包括：

(a) 使胺(A)(R³)NH與下式之酸在醯胺偶合條件下反應



其中：

A為視情況經-(R²)_m取代之3-13員環，其中該環係選自由環烷基、雜環基、芳基及雜芳基組成之群組；

各R²係獨立選自由烷基、經取代之烷基、烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯基胺基、醯基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、芳基、經取代之芳基、羧基、羧基酯、環烷基、經取代之環烷基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環、經取代之雜環、硝基、硫醇基、烷基硫基及經取代之烷基硫基組成之群

組；

m 為 0、1、2 或 3；

R^3 係選自由氫、烷基、經取代之烷基、環烷基及經取代之環烷基組成之群組；

X 為 O 或 S；

T 為 C_2-C_6 伸烷基或 C_1-C_5 伸雜烷基，且與 V 及 W 形成 4-8 員環；

V 及 W 同時為 CH，或 V 或 W 之一為 CH 且 V 或 W 之另一者為 N；

p 為 1 或 2；

各 Y^1 係獨立選自由烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜環、經取代之雜環及 $=CH_2$ 組成之群組；或視情況當 p 為 2 時，另一個 Y^1 係選自由鹵基、羥基、烷氧基及經取代之烷氧基組成之群組，或兩個 Y^1 基與其所鍵結之原子一起形成苯基、4-7 員環烷基或 4-7 員雜環基環，其中苯基、環烷基或雜環基環本身係視情況經 1 至 2 個 Y^2 基取代；

Y^2 係獨立選自由烷基、經取代之烷基、鹵基、氧代基、羥基、羧基、羧基酯、氰基及烷氧基組成之群組，但限制條件為當其所附接之環為苯基時 Y^2 不為氧代基；

Z 係選自由 C(O)、C(S) 及 $-SO_2-$ 組成之群組；

R 係選自由 R^1 、 OR^1 、 OCH_2R^1 及 $NR^{1a}R^1$ 組成之群組；

R^1 係選自由烷基、經取代之烷基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基、經取代之雜環基、芳基、經取代之芳基、雜芳基及經取代之雜芳基組成之群組；且

R^{1a} 係選自由氫、烷基及經取代之烷基組成之群組；

(b) 視情況使式(I)化合物與酸反應，形成其醫藥可接受性鹽；及

(c) 視情況使式(I)化合物轉化成其前藥。

適宜之醯胺偶合條件包含使用偶合試劑。各種醯胺偶合試劑均可使用以形成醯胺鍵，包含使用碳二醯亞胺如 N,N'-二環己基碳二醯亞胺(DCC)、N-N'-二異丙基碳二醯亞胺(DIPCDI)及 1-乙基-3-(3'-二甲胺基丙基)碳二醯亞胺(EDCI)。碳二醯亞胺可搭配添加劑使用，如苯并三唑類 7-氮雜-1-羥基苯并三唑(HOAt)、1-羥基苯并三唑(HOBt)及 6-氯-1-羥基苯并三唑(Cl-HOBt)。

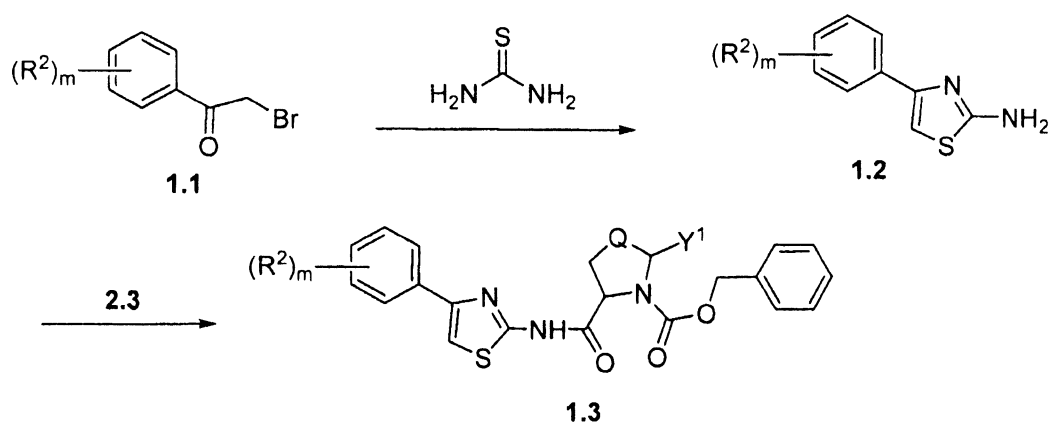
醯胺偶合試劑亦包含以銨及磷為主之試劑。銨鹽包含 N-[(二甲胺基)-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-1-基亞甲基]-N-甲基甲銨六氟磷酸鹽 N-氧化物(HATU)、N-[(1H-苯并三唑-1-基)(二甲胺基)亞甲基]-N-甲基甲銨六氟磷酸鹽 N-氧化物(HBTU)、N-[(1H-6-氯苯并三唑-1-基)(二甲胺基)亞甲基]-N-甲基甲銨六氟磷酸鹽 N-氧化物(HCTU)、N-[(1H-苯并三唑-1-基)(二甲胺基)亞甲基]-N-甲基甲銨三氟硼酸鹽 N-氧化

物 (TBTU) 及 N-[(1H-6-氯苯并三唑-1-基)(二甲氨基)亞甲基]-N-甲基甲銨四氟硼酸鹽 N-氧化物 (TCTU)。磷鹽包含 7-氮雜苯并三唑-1-基-N-氧基-叁(吡咯啉基)磷六氟磷酸鹽 (PyAOP) 及 7-氮雜苯并三唑-1-基-N-氧基-叁(吡咯啉基)磷六氟磷酸鹽 (PyBOP)。

醯胺形成步驟可在極性溶劑如二甲基甲醯胺 (DMF) 中且亦可包含有機鹼如二異丙基乙胺 (DIPEA) 進行。

反應圖 1 顯示本發明化合物之合成，其中 A 為 4-取代之噻唑-2-基，p 為 1，且 Z-R 一起形成苄基氧基羰基。溴化物 1.1 與硫脲反應形成胺 1.2。R² 基可在該階段時進一步改質，如實例 1 中所見。使用標準醯胺偶合程序使胺 1.2 與酸 2.3 偶合形成醯胺 1.3。

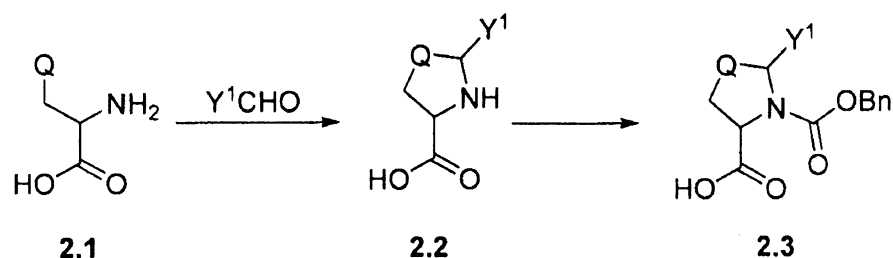
反應圖 1



反應圖 2 顯示酸 2.3 之合成，其中就說明目的，Q 為 O 或 S。半胱胺酸或絲胺酸 2.1 與醛 Y¹CHO 或酮 (Y¹)₂CO 在環化條件下反應，獲得環化之衍生物 2.2。適宜之環化條件包含在極性溶劑中使用鹼如乙酸鉀。接著使胺 2.2 與 CBZ-Cl (苄基氧基羰基氯) 或對等試劑及有機鹼如 DIPEA (二異丙

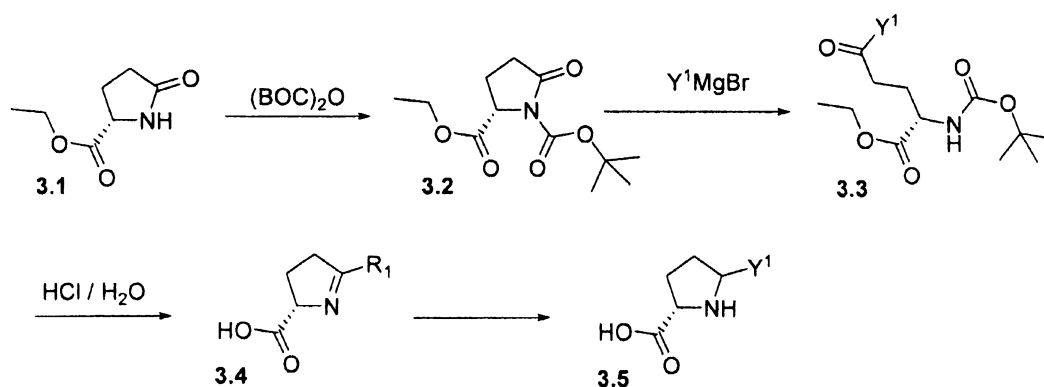
基乙胺)在適宜溶劑如乙腈中反應，獲得酸2.3。

反應圖2



化合物2.3(其中Q為 CH_2)可經由使用適宜之經取代吡咯啉起始物質製備，如反應圖3中所示，或經由實例3及45中所示之程序製備。藉由在適宜之胺基甲酸酯保護基形成條件下以試劑如二碳酸二第三丁酯(BOC)₂O處理使焦穀胺酸乙酯3.1轉化成第三丁氧基羰基衍生物。使3.2與格納德(Grignard)試劑如 Y^1MgBr 反應，獲得3.3。使3.3暴露於酸如HCl中，獲得環化之亞胺3.4，接著以還原試劑如 $NaBH_4$ 或以催化性氫化還原成3.5。

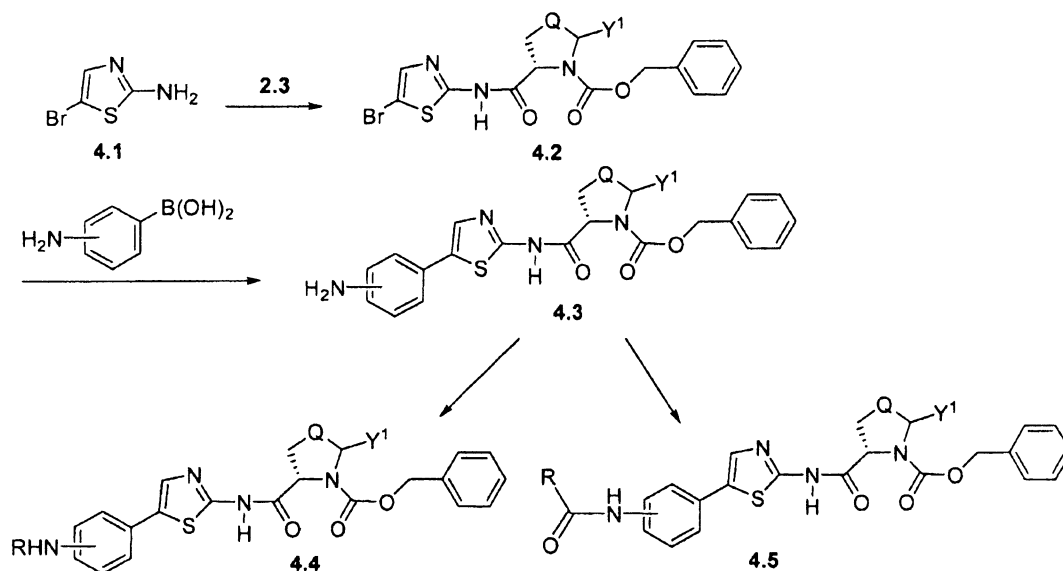
反應圖3



反應圖4顯示本發明化合物之另一種合成方法，其中A為5-取代之噻唑-2-基，V、W及T一起形成(S)-吡咯啉環，p為1，且Z-R一起形成苄基氧基羰基。胺4.1係與酸2.3反

應，形成溴化物4.2。接著使溴化物在Suzuki反應條件下與芳基硼酸偶合，形成噻唑4.3。使胺基官能基化，獲得經取代之胺4.4及4.5。

反應圖4



本發明之前述及其他目的配合下列代表性實例可更進一步了解。

實例

下列實例以及說明說書全文中之下列簡寫具有下列之意義。若未定義，則名詞具有其一般所接受之意義。

atm = 大氣壓

cm = 公分

DMF = 二甲基甲醯胺

DIPEA = 二異丙基乙胺

DMSO = 二甲基亞砜

eq. = 當量

F.W. = 化學式重量

g	=	克
HATU	=	N-[(二甲胺基)-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-1-基亞甲基]-N-甲基甲銨六氟磷酸鹽 N-氧化物
HPLC	=	高壓液體層析
KOAc	=	乙酸鉀
L	=	公升
MeCN	=	乙腈
mg	=	毫克
mL	=	毫升
mmol	=	毫莫耳
MS	=	質譜
TEA	=	三乙胺
TFA	=	三氟乙酸
THF	=	四氫呋喃
TLC	=	薄層層析
v/v	=	體積/體積
μL	=	微升

通用程序 A

將酸(0.2 mmol)溶於DMF(5 mL)中且以HATU(1.1 eq. , 83.6 mg)及DIPEA(2.2 eq. , 76 μL)處理並攪拌15分鐘。接著添加1-[4-(2-胺基-噻唑-4-基)-苯基]-乙酮(1 eq. , 51.8 mg)且使混合物在周圍溫度下攪拌隔夜。使反應冷卻，經過濾且移除溶劑。使所得混合物溶於5 ml之90% DMF、含

0.1% TFA之10%水中，且以逆相HPLC純化，獲得產物。

實例 1

2-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-吡啶-1-甲酸苄酯(化合物7001)

4-(2-胺基-噻唑-4-基)-苯甲酸

在55℃下以溴(1 eq., 3.12 mL)於10分鐘內逐滴處理含4-乙鹽基-苯甲酸(10 g, 61 mmol)之HOAc(400 mL)溶液。90分鐘後，使反應冷卻，移除乙酸，添加乙酸乙酯(50 mL)且接著移除，以脫除其餘之乙酸。接著使粗製溴酮溶於含NaOAc(12 g)之乙醇(200 mL)中且添加硫脲(1 eq., 4.4 g)。使懸浮液在室溫下攪拌15小時。移除溶劑且以水(3x100 mL)，接著以乙醚:乙醇(4:1, 3x100 mL)洗滌固體且乾燥，獲得褐色固態產物。MS: 221.2 (M+H⁺)。

4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄鹽胺

使4-(2-胺基-噻唑-4-基)-苯甲酸(4.4 g, 20 mmol)溶於DMF(100 mL)中且以HATU(1.1 eq., 8.4 g)及DIPEA(2.1 eq., 7.5 mL)處理且攪拌15分鐘。接著添加環丙基胺(1.1 eq., 1.5 mL)且使混合物在周圍溫度下攪拌1小時。反應以100 mL水稀釋，以EtOAc(3x100 mL)萃取，以鹽水(100 mL)洗滌且接著以Na₂SO₄脫水，且移除溶劑。以乙醚研製所得固體，經HPLC獲得純度>95%之產物。MS: 260.3 (M+H)。

吡啶-1,2-二甲酸1-苄酯

將含1H-吡啶-2-甲酸(53.2 mg, 3.1 mmol)之DMF(30 mL)

溶液添加於經火焰乾燥之瓶中且以氫氣沖洗。接著添加95%氫化鈉(195.9 mg, 0.78 mmol)且使反應在周圍溫度下及氫氣中攪拌5分鐘。接著緩慢添加氯甲酸苄酯(1.1 ml, 0.77 mmol)且使反應在周圍溫度下及氫氣中攪拌30分鐘。反應經過濾且以逆相HPLC純化。單離所需產物及苄基醇之混合物。使混合物溶於乙醚中且以碳酸鈉水溶液處理。單離水層，以1 M HCl酸化且以乙醚萃取。單離有機層且以無水硫酸鎂脫水，且移除溶劑，獲得所需產物。

2-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苄基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-吡啶-1-甲酸苄酯(化合物7001)

將吡啶-1,2-二甲酸1-苄酯(45.5 mg, 0.15 mmol)及HATU(58.6 mg, 0.15 mmol)溶於DMF(2 mL)中。接著添加DIPEA(53.6 μ L, 0.31 mmol)且使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄醯胺(40.1 mg, 0.15 mmol)。在周圍溫度下攪拌約5小時後，使反應在50°C下攪拌隔夜。使反應冷卻，經過濾且以逆相HPLC純化，獲得所需產物。產量10.4 mg。MS: 537.2 ($M+H^+$); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.55-0.74 (m, 4H), 2.78-2.91 (m, 1H), 5.34-5.45 (s, 2H), 7.14-7.51 (m, 9H), 7.69-7.79 (m, 6H), 8.41-8.47 (m, 1H), 12.95-13.05 (s, 1H)。

實例2

(S)-3-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苄基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸苄酯(化合物7002)

依循通用程序A，自(S)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2,3-二甲酸2-苄酯製備。產量15 mg。MS: 553.3 (M+H)； ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 12.5 (s, 1H), 8.4 (m, 1H), 7.9-7.7 (m, 5H), 7.4-7.1 (m, 11H), 5.2-4.5 (m, 6H), 3.3-3.1 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 0.7-0.5 (m, 4H)。

實例3

(2S,5R)-2-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-5-吡啶-4-基-吡咯啉-1-甲酸苄酯(化合物7003)

(S)-2-第三丁氧基羰基胺基-4-(吡啶-4-羰基)-戊二酸5-乙酯1-甲酯

使(S)-2-第三丁氧基羰基胺基-3-碘-丙酸甲酯(550 mg, 1.67 mmol)溶於DMF(5 mL)中且以 Cs_2CO_3 (1.1 g)及3-氧代-3-吡啶-4-基-丙酸乙酯(1 eq., 322 mg)處理且加熱至60°C並攪拌隔夜。接著使溶液冷卻，添加TFA以調整pH至1且以逆相HPLC純化，獲得產物。MS: 395 (M+H⁺)。

(S)-5-吡啶-4-基-3,4-二氫-2H-吡咯-2-甲酸

使(S)-2-第三丁氧基羰基胺基-4-(吡啶-4-羰基)-戊二酸5-乙酯1-甲酯(20 mg)溶於6 M HCl(10 mL)中且加熱至45°C隔夜。接著使溶液冷卻且真空移除溶劑。使粗製產物溶於5 ml之90% DMF、10%含0.1% TFA之水中，且以逆相HPLC純化，獲得產物。MS: 191 (M+H⁺)。

(2S,5R)-5-吡啶-4-基-吡咯啉-2-甲酸

使(2S,5R)-5-吡啶-4-基-3,4-二氫-2H-吡咯-2-甲酸(171 mg)溶於具有氧化鉑(2 mg)之乙醇(50 mL)中且在30 psi下氫

化2小時。過濾溶液，移除溶劑且直接用於下一反應中。

MS: 193 ($M+H^+$)。

(2S,5R)-5-吡啶-4-基-吡咯啉-1,2-二甲酸1-苄酯

使 (2S,5R)-5-吡啶-4-基-吡咯啉-2-甲酸 (175 mg, 0.9 mmol) 溶於二氯甲烷 (4 mL) 中且以三乙胺 (1 mL) 處理，接著以碳酸苄酯 2,5-二氧代-吡咯啉-1-基酯 (1.3 mmol) 及 DMAP (10 mg) 處理。接著使溶液在室溫下攪拌90分鐘。移除溶劑且使粗製產物再溶於5 ml之90% DMF、10%含0.1% TFA之水中，且精逆相 HPLC 純化，獲得產物。MS: 327 ($M+H^+$)。

(2S,5R)-2-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苄基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-5-吡啶-4-基-吡咯啉-1-甲酸苄酯(化合物7003)

以 HATU (1.1 eq, 150 mg) 及 DIPEA ((2.2 eq, 150 μ L) 處理含 (2S,5R)-5-吡啶-4-基-吡咯啉-1,2-二甲酸1-苄酯 (150 mg, 0.3 mmol) 之 DMF (5 ml) 溶液且攪拌15分鐘。接著添加 1-[4-(2-胺基-噻唑-4-基)-苄基]-乙酮 (1 eq, 100 mg) 且使混合物在 45 $^{\circ}$ C 下攪拌隔夜。使反應冷卻，經過濾且移除溶劑。使所得混合物再溶於5 ml之90% DMF、10%含0.1% TFA之水中且以逆相 HPLC 純化，獲得產物。產量 17.3 mg。MS: 568 ($M + H^+$); H^1 -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 12.2 (s, 1H), 8.8 (m, 2H), 8.4 (m, 1H), 8.2 (m, 1H), 7.9-7.8 (m, 5H), 7.2-6.9 (m, 5H), 4.7 (m, 4H), 2.8 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 1.8 (m, 2H), 0.7-0.6 (m, 4H)。

實例 4

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-(四氫-吡喃-4-基甲基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7004)

(R)-2-(四氫-吡喃-4-基甲基)-噻唑啉-4-甲酸

於含L-半胱胺酸鹽酸鹽(400 mg, 2.54 mmol)之蒸餾水(4 mL)溶液中添加乙酸鉀(275 mg, 2.80 mmol)。一旦固體成為溶液，添加甲醇(4 mL)接著添加(四氫-吡喃-4-基)-乙醛(390 mg, 3.04 mmol)。在30分鐘內自溶液沉澱出沉澱物。移除溶劑，獲得粗製產物。未進行進一步之純化步驟。

(R)-2-(四氫-吡喃-4-基甲基)-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯

於含苯基-甲醇(128 μ L, 1.24 mmol)之乙腈(3 mL)溶液中添加三乙胺(344 μ L, 2.47 mmol)接著添加碳酸雙-(2,5-二氧代-吡咯啉-1-基)酯(316 mg, 1.23 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌一小時。移除溶劑，且使殘留物再溶於無水二氯甲烷(3 mL)中。接著添加三乙胺(172 μ L, 1.23 mmol)、DMAP(5 mg)及(R)-2-(四氫-吡喃-4-基甲基)-噻唑啉-4-甲酸(285 mg, 1.23 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌4小時。反應經過濾且以逆相HPLC純化，獲得所需產物之非對映異構物混合物。

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-(四氫-吡喃-4-基甲基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7004)

使(R)-2-(四氫-吡喃-4-基甲基)-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯(89.3 mg, 0.24 mmol)溶於DMF(1.5 mL)中。添加DIPEA(85 μ L, 0.49 mmol)接著添加HATU(93 mg, 0.24 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加4-(2-胺基-噻唑-4-

基)-N-環丙基-苄醯胺(實例1, 63.4 mg, 0.24 mmol)且使反應在周圍溫度下攪拌3小時。接著使混合物加熱至50℃隔夜。使反應冷卻, 經過濾且以逆相HPLC純化, 獲得所需產物之非對映異構物之混合物。產量33.1 mg。MS: 507.3 ($M+H^+$); H^1 NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.52-0.78 (m, 4H), 0.95-1.34 (m, 3H), 1.46-2.00 (m, 5H), 2.80-2.92 (m, 1H), 3.04-3.38 (m, 3H), 3.65-3.90 (m, 2H), 4.78-5.33 (m, 4H), 7.02-7.47 (m, 5H), 7.78-8.03 (m, 5H), 8.42-8.50 (d, 1H)。

實例5

(2S,5R)-2-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-5-苯基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(化合物7005)

使(2S,5R)-5-苯基-吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯(55.1 mg, 0.19 mmol)溶於DMF(2 mL)中。添加DIPEA(66 μ L, 0.38 mmol), 接著添加HATU(72.5 mg, 0.19 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄醯胺(實例1, 47.6 mg, 0.18 mmol), 且使反應在周圍溫度下攪拌6小時。接著使混合物加熱至45℃隔夜。使反應冷卻, 經過濾且以逆相HPLC純化, 獲得所需產物。產量5.0 mg。MS: 533.2 ($M+H^+$); H^1 NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.58-0.77 (m, 4H), 1.02-1.10 (s, 4H), 1.21-1.28 (s, 5H), 2.50-2.70 (m, 3H), 7.16-7.38 (m, 3H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.79-8.01 (m, 5H), 8.41-8.47 (m, 1H)。

實例6

(2S,4R)-4-苄基-2-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基

胺甲鹽基]-吡咯啉-1-甲酸苄酯(化合物7006)**(2S,4R)-4-苄基-吡咯啉-1,2-二甲酸1-苄酯**

使(2S,4R)-4-苄基-吡咯啉-2-甲酸(249.5 mg, 1.22 mmol)溶於DMF(10 mL)及蒸餾水(2 mL)中。使溶液冷卻至0℃，且添加DIPEA(530 µL, 3.04 mmol)，接著添加氯甲酸苄酯(260 µL, 1.82 mmol)。使反應在0℃下攪拌且使之升溫至周圍溫度並攪拌隔夜。接著過濾反應且以逆相HPLC純化，獲得所需產物。

(2S,4R)-4-苄基-2-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苄基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-吡咯啉-1-甲酸苄酯(化合物7006)

使(2S,4R)-4-苄基-吡咯啉-1,2-二甲酸1-苄酯(59.4 mg, 0.18 mmol)溶於DMF(1.5 mL)中。添加DIPEA(60 µL, 0.34 mmol)，接著添加HATU(66.1 mg, 0.17 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄鹽胺(實例1, 45.2 mg, 0.17 mmol)，且使反應在周圍溫度下攪拌8小時。接著使反應加熱至50℃隔夜。使反應冷卻，經過濾且以逆相HPLC純化，獲得所需產物。產量26.1 mg。MS: 581.2 (M+H⁺); H¹ NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 0.54-0.74 (m, 4H), 2.54-2.91 (m, 2H), 3.09-3.20 (m, 1H), 3.45-3.90 (m, 4H), 4.52-4.65 (m, 1H), 4.87-5.14 (m, 2H), 7.02-7.40 (m, 10H), 7.75-7.97 (m, 5H), 8.40-8.46 (m, 1H), 12.40-12.50 (m, 1H)。

實例7**(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苄基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-**

喹啉-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7007)**(R)-2-喹啉-4-基-噻唑啉-4-甲酸**

於含L-半胱胺酸鹽酸鹽(400 mg, 2.54 mmol)之蒸餾水(4 mL)溶液中添加乙酸鉀(275 mg, 2.80 mmol)。一旦固體成為溶液，添加甲醇(4 mL)接著添加喹啉-4-甲醛(478.2 mg, 3.04 mmol)。一小時內於溶液中產生沉澱，且使反應在周圍溫度下攪拌隔夜。移除溶劑，且未進行進一步之純化步驟。

(R)-2-喹啉-4-基-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯

將(R)-2-喹啉-4-基-噻唑啉-4-甲酸(661 mg, 2.54 mmol)溶於DMF(12 mL)中。使溶液冷卻至0°C，且添加DIPEA(665 μ L, 3.82 mmol)，接著添加氯甲酸苄酯(905 μ L, 6.34 mmol)。使反應混合物在0°C下攪拌且使之於3小時內升溫至周圍溫度。過濾反應且經逆相HPLC純化，獲得所需產物之非對映異構物之混合物。

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苄基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-喹啉-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7007)

將(R)-2-喹啉-4-基-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯(95.1 mg, 0.24 mmol)溶於DMF(1.5 mL)中。添加DIPEA(82 μ L, 0.47 mmol)接著添加HATU(89.8 mg, 0.24 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄鹽胺(實例1, 61.6 mg, 0.24 mmol)，且使反應在周圍溫度下攪拌3小時。接著使反應加熱至50°C隔夜。使反應冷卻，經過濾且以逆相HPLC純化，獲得所需產

物。產量 6.8 mg。MS: 636.2 ($M+H^+$); H^1 NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) 0.45-0.80 (m, 4H), 4.86-5.20 (m, 3H), 6.84-7.52 (m, 7H), 7.66-8.33 (m, 8H), 8.41-8.63 (m, 2H)。

實例 8

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-(3-氟-吡啶-4-基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7008)

(R)-2-(3-氟-吡啶-4-基)-噻唑啉-4-甲酸

於含 L-半胱胺酸鹽酸鹽 (400 mg, 2.54 mmol) 之蒸餾水 (4 mL) 溶液中添加乙酸鉀 (275 mg, 2.80 mmol)。一旦固體成為溶液，添加甲醇 (4 mL)，接著添加 3-氟-吡啶-4-甲醛 (305 μ L, 3.06 mmol)。一小時內於溶液中產生沉澱，且使反應在周圍溫度下攪拌隔夜。移除溶劑，且未進行進一步之純化步驟。

(R)-2-(3-氟-吡啶-4-基)-噻唑啉-3,4-二甲酸 3-苄酯

將 (R)-2-(3-氟-吡啶-4-基)-噻唑啉-4-甲酸 (579 mg, 2.54 mmol) 溶於 DMF (12 mL) 中。使溶液冷卻至 0°C，且添加 DIPEA (665 μ L, 3.82 mmol) 接著添加 氯甲酸苄酯 (905 μ L, 6.34 mmol)。使反應混合物在 0°C 下攪拌且使之於 3 小時內升溫至周圍溫度。過濾反應且經逆相 HPLC 純化，獲得所需產物之非對映異構物之混合物。

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-(3-氟-吡啶-4-基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7008)

將 (R)-2-(3-氟-吡啶-4-基)-噻唑啉-3,4-二甲酸 3-苄酯 (93.0 mg, 0.26 mmol) 溶於 DMF (1.5 mL) 中。添加 DIPEA

(87 μL , 0.50 mmol) 接著添加 HATU(94.7 mg , 0.25 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加 4-(2-氨基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄醯胺(實例1, 64.7 mg, 0.25 mmol), 且使反應在周圍溫度下攪拌3小時。接著使反應加熱至 50°C 隔夜。使反應冷卻, 經過濾且以逆相 HPLC 純化, 獲得所需產物之非對映異構物之混合物。產量 11.6 mg。MS: 604.1 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 0.45-0.75 (m, 4H), 2.75-2.92(m, 1H), 3.12-3.30 (m, 1H), 3.53-3.68 (m, 1H), 4.85-5.25 (m, 3H), 6.51-6.45 (m, 1H), 6.92-7.34 (m, 6H), 7.79-8.01 (m, 5H), 8.27-8.62 (m, 4H)。

實例 9

(2S,4R)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-吡啶-3-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7009)

(R)-2-吡啶-3-基-噻唑啉-4-甲酸

於含 L-半胱胺酸鹽酸鹽單水合物(498.5 mg , 2.84 mmol) 之蒸餾水(4.3 mL)溶液中添加乙酸鉀(309.5 mg , 3.15 mmol)。一旦固體成為溶液, 添加甲醇(4.3 mL)接著添加吡啶-3-甲醛(325 μL , 3.46 mmol)。且使反應在周圍溫度下攪拌5小時。移除溶劑, 且未進行進一步之純化步驟。

(2S,4R)-2-吡啶-3-基-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯及(2R,4R)-2-吡啶-3-基-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯

將 (R)-2-吡啶-3-基-噻唑啉-4-甲酸 3-苄酯(524.0 mg , 2.49 mmol)溶於 DMF(15 mL)中。使溶液冷卻至 0°C 且添加 DIPEA(650 μL , 3.73 mmol)接著添加氯甲酸苄酯(530 μL ,

3.71 mmol)。使反應在0℃下攪拌且使之升溫至周圍溫度隔夜。反應經過濾且以逆相HPLC純化，獲得兩種純的所需對映異構物。

(2S,4R)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-吡啶-3-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7009)

將(2S,4R)-2-吡啶-3-基-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯(58.4 mg, 0.17 mmol)溶於DMF(1 mL)中。添加DIPEA(59 μ L, 0.34 mmol)接著添加HATU(64.5 mg, 0.17 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄醯胺(實例1, 44.2 mg, 0.17 mmol)且使反應在周圍溫度下攪拌隔夜。接著使反應加熱至50℃隔夜。使反應冷卻，經過濾且以逆相HPLC純化，獲得所需產物。產量5.5 mg。MS: 586.1 (M+H⁺); H¹ NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 0.53-0.75 (m, 4H), 1.18-1.29 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.62-3.77 (m, 1H), 4.86-5.13 (m, 2H), 5.28-5.36 (m, 1H), 6.29-6.33 (s, 1H), 6.78-6.88 (m, 1H), 7.03-7.25 (m, 3H), 7.78-8.02 (m, 6H), 8.42-8.75 (m, 3H), 12.70-12.78 (s, 1H)。

實例10

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-吡啶-2-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7010)

(R)-2-吡啶-2-基-噻唑啉-4-甲酸

於含L-半胱胺酸鹽酸鹽單水合物(492.8 mg, 2.81 mmol)之蒸餾水(4.3 mL)溶液中添加乙酸鉀(338.0 mg, 3.44

mmol)。一旦固體成為溶液，添加甲醇(4.3 mL)，接著添加吡啶-2-甲醛(322 μ L, 3.37 mmol)。且使反應在周圍溫度下攪拌5小時。移除溶劑，且未進行進一步之純化步驟。

(R)-2-吡啶-2-基-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯

將(R)-2-吡啶-2-基-噻唑啉-4-甲酸(500 mg, 2.38 mmol)溶於DMF(15 mL)中。使溶液冷卻至0°C且添加DIPEA(620 μ L, 3.56 mmol)，接著添加氯甲酸苄酯(510 μ L, 3.57 mmol)。使反應在0°C下攪拌且使之升溫至周圍溫度隔夜。反應經過濾且以逆相HPLC純化，獲得所需產物之對映異構物混合物。

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苄基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-吡啶-2-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7010)

將(R)-2-吡啶-3-基-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯(58.9 mg, 0.17 mmol)溶於DMF(1 mL)中。添加DIPEA(59 μ L, 0.34 mmol)接著添加HATU(64.5 mg, 0.17 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄醯胺(實例1, 45.8 mg, 0.18 mmol)，且使反應在周圍溫度下攪拌隔夜。接著使反應加熱至50°C隔夜。使反應冷卻，經過濾且以逆相HPLC純化，獲得所需產物。產量5.0 mg。MS: 586.1 ($M+H^+$); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.55-0.74 (m, 4H), 2.80-2.92 (m, 1H), 3.60-3.77 (m, 1H), 4.86-5.18 (m, 3H), 6.40-6.44 (m, 1H), 6.84-6.92 (m, 1H), 7.05-7.25 (m, 4H), 7.50-7.59 (m, 1H), 7.66-8.09 (m,

8H), 8.44-8.50 (m, 1H), 8.85-8.12 (m, 1H)。

實例 11

(S)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-吡啶-4-基-噁唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7011)

2-吡啶-4-基-噁唑啉-3,4-二甲酸 3-苄酯 4-甲酯

使用 Dean Stark 阱，使含 2-苄基氧基羰基胺基-3-羥基-丙酸甲酯(實例 46，0.275 g，1.09 mmol)、4-吡啶二甲基乙縮醛(0.51 g，3.32 mmol)及 TsOH(0.68 g，3.57 mmol)之甲苯(12 mL)混合物加熱至回流歷時 2 h。使混合物濃縮至約 1 mL，接著以 EtOAc(20 mL)稀釋且以飽和 NaHCO₃、鹽水洗滌，經脫水(Na₂SO₄)且真空濃縮，獲得粗製產物。使之經矽膠純化，獲得(0.170 克，49.7%)2-吡啶-4-基-噁唑啉-3,4-二甲酸 3-苄酯 4-甲酯；343.1 (M+H⁺)。

2-吡啶-4-基-噁唑啉-3,4-二甲酸 3-苄酯

依與實例 46 所述類似之程序，以 NaOH(1 M，2 mL，2 mmol)使 2-吡啶-4-基-噁唑啉-3,4-二甲酸 3-苄酯 4-甲酯(0.17 克，0.49 mmol)水解，獲得 2-吡啶-4-基-噁唑啉-3,4-二甲酸 3-苄酯；MS: 329.1 (M+H⁺)。

(S)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-吡啶-4-基-噁唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7011)

依與實例 46 所述類似之程序，以 HATU(0.16 克，0.41 mmol)、DIPEA(0.11 mL，0.82 mmol)及 4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄鹽胺(實例 1，0.11 克，0.41 mmol)處理 2-吡啶-4-基-噁唑啉-3,4-二甲酸 3-苄酯(0.134 克，0.41

mmol)，獲得所需產物。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 12.74 (s, 1 H), 8.80-8.68 (m, 2 H), 8.46-8.45 (d, 1 H), 8.03-7.60 (m, 7 H), 7.30-7.09 (m, 4 H), 6.93 (m, 1 H), 6.35-6.15 (m, 1 H), 5.13-4.94 (m, 3 H), 4.42-4.26 (m, 2 H), 2.88-2.82 (m, 1 H), 1.23-1.11 (m, 3 H), 0.73-0.55, (m, 4 H); MS: 570.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

實例 12

4-[4-(4-環戊基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7012)

依循實例 59 之程序，自 30 mg 之 4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環戊基苄醯胺製備。MS: 614.7 ($\text{M}+\text{H}^+$); H^1 NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 12.94 (m, 1H), 8.68 (m, 2H), 8.56 (d, 1H), 7.65-8.18 (m, 7H), 6.82-7.32 (m, 6H), 6.49 (m, 1H), 6.31 (d, 2H), 5.32 (d, 1H), 5.14 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 0.51-0.76 (m, 8H)。

實例 13

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-(4-氟-苯基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7013)

(R)-2-(4-氟-苯基)-噻唑啉-4-甲酸

於含 L-半胱胺酸鹽酸鹽 (400 mg, 2.54 mmol) 之蒸餾水 (4 mL) 溶液中添加乙酸鉀 (274 mg, 2.79 mmol)。一旦固體成為溶液，添加甲醇 (4 mL)，接著添加 4-氟-苯甲醛 (325 μL , 3.06 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌隔夜。移除溶劑，且未進行進一步之純化步驟。

(R)-2-(4-氟-苯基)-噻唑啉-3,4-二甲酸 3-苄酯

將 (R)-2-(4-氟-苯基)-噻唑啉-4-甲酸 (576.7 mg, 2.54 mmol) 溶於 DMF (12 mL) 中。使溶液冷卻至 0°C 且添加 DIPEA (665 μ L, 3.82 mmol), 接著添加 氯甲酸苄酯 (545 μ L, 3.82 mmol)。使反應在 0°C 下攪拌且使之升溫至周圍溫度歷時 5 小時。反應經過濾且以逆相 HPLC 純化, 獲得所需產物之對映異構物混合物。

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-(4-氟-苯基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯 (化合物 7013)

將 (R)-2-(4-氟-苯基)-噻唑啉-3,4-二甲酸 3-苄酯 (89.9 mg, 0.25 mmol) 溶於 DMF (1.5 mL) 中。添加 DIPEA (87 μ L, 0.50 mmol), 接著添加 HATU (94.8 mg, 0.25 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌 15 分鐘。接著添加 4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄醯胺 (實例 1, 64.0 mg, 0.25 mmol), 且使反應在周圍溫度下攪拌 5 小時。接著使反應加熱至 50°C 隔夜。使反應冷卻, 經過濾且以逆相 HPLC 純化, 獲得所需產物之非對映異構物之混合物。產量 17.4 mg。MS: 603.1 ($M+H^+$); H^1 NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.39-0.66 (m, 4H), 2.68-2.81 (m, 1H), 2.99-3.13 (m, 1H), 2.86-2.98 (m, 1H), 4.75-5.01 (m, 3H), 6.18 (s, 1H), 6.83-7.18 (m, 7H), 7.66-7.91 (m, 7H), 8.31-8.39 (d, 1H)。

實例 14**(R)-2-(4-羧基-苯基)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-噻唑啉-3-甲酸苄酯 (化合物 7014)**

將(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-(4-甲氧基羰基-苯基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(實例51, 28.7 mg, 0.04 mmol)溶於THF(1 mL)、甲醇(500 μ L)及蒸餾水(500 μ L)中。添加氫氧化鋰(12 mg, 0.50 mmol), 且使反應加熱至50°C隔夜。使反應冷卻, 經過濾且以逆相HPLC純化, 獲得所需產物之非對映異構物之混合物。產量11.4 mg。MS: 629.1 ($M+H^+$); H^1 NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.54-0.73 (m, 4H), 2.79-2.88 (m, 1H), 4.86-5.10 (m, 2H), 5.25-5.35 (m, 1H), 6.29-6.34 (d, 2H), 6.71-6.79 (m, 1H), 6.90-7.24 (m, 4H), 7.41-7.51 (m, 1H), 7.80-8.00 (m, 8H), 8.42-8.48 (m, 1H), 12.62-12.80 (m, 1H)。

實例15

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-4,5-二氫-[2,5']聯噻唑-3-甲酸苄酯(化合物7015)

(R)-2,3,4,5-四氫-[2,5']聯噻唑-4-甲酸

於含L-半胱胺酸鹽酸鹽(428 mg, 2.72 mmol)之蒸餾水(4.3 mL)溶液中添加乙酸鉀(293 mg, 2.99 mmol)。一旦固體成為溶液, 添加甲醇(4.3 mL), 接著添加噻唑-5-甲醛(370 mg, 3.27 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌4小時。移除溶劑, 且未進行進一步之純化步驟。

(R)-4,5-二氫-[2,5']聯噻唑-3,4-二甲酸3-苄酯

將(R)-2,3,4,5-四氫-[2,5']聯噻唑-4-甲酸(587 mg, 2.71 mmol)溶於DMF(15 mL)中。使溶液冷卻至0°C且添加DIPEA(710 μ L, 4.08 mmol), 接著添加氯甲酸苄酯(580

μL , 4.06 mmol)。使反應在 0°C 下攪拌且使之升溫至周圍溫度歷時3小時。反應經過濾且以逆相 HPLC 純化，獲得所需產物之對映異構物混合物。

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-4,5-二氫-[2,5']聯噻唑-3-甲酸苄酯(化合物 7015)

將 (R)-4,5-二氫-[2,5']聯噻唑-3,4-二甲酸 3-苄酯 (59 mg, 0.17 mmol) 溶於 DMF (1 mL) 中。添加 DIPEA (59 μL , 0.34 mmol) 接著添加 HATU (64 mg, 0.17 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌 15 分鐘。接著添加 4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄鹽胺 (實例 1, 44 mg, 0.17 mmol) 且使反應在周圍溫度下攪拌隔夜。接著使反應加熱至 50°C 隔夜。使反應冷卻，經過濾且以逆相 HPLC 純化，獲得所需產物之非對映異構物混合物。產量 5.8 mg。MS: 592.1 ($\text{M}+\text{H}^{+}$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 0.53-0.76 (m, 4H), 2.78-2.91 (m, 1H), 3.12-3.34 (m, 1H), 3.55-3.69 (m, 1H), 4.85-5.17 (m, 3H), 6.62-6.74 (m, 1H), 7.00-7.40 (m, 5H), 7.80-7.99 (m, 5H), 8.09-8.20 (m, 1H), 8.41-8.49 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 12.71 (s, 1H)。

實例 16

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-

(3-甲氧基-苯基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7016)

(R)-2-(3-甲氧基-苯基)-噻唑啉-4-甲酸

於含 L-半胱胺酸鹽酸鹽 (400 mg, 2.54 mmol) 之蒸餾水 (4 mL) 溶液中添加乙酸鉀 (274 mg, 2.79 mmol)。一旦固體成

為溶液，添加甲醇(4 mL)，接著添加3-甲氧基-苯甲醛(370 μL ，3.04 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌隔夜。移除溶劑，且未進行進一步之純化步驟。

(R)-2-(3-甲氧基-苯基)-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯

將(R)-2-(3-甲氧基-苯基)-噻唑啉-4-甲酸(607.3 mg，2.54 mmol)溶於DMF(12 mL)中。使溶液冷卻至0°C且添加DIPEA(665 μL ，3.82 mmol)，接著添加氯甲酸苄酯(545 μL ，3.82 mmol)。使反應在0°C下攪拌且使之升溫至周圍溫度歷時5小時。反應經過濾且以逆相HPLC純化，獲得所需產物之對映異構物混合物。

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-(3-甲氧基-苯基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7016)

將(R)-2-(3-甲氧基-苯基)-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯(90.5 mg，0.24 mmol)溶於DMF(1.5 mL)中。添加DIPEA(85 μL ，0.49 mmol)接著添加HATU(93.2 mg，0.25 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄鹽胺(實例1，63.5 mg，0.24 mmol)且使反應在周圍溫度下攪拌5小時。接著使反應加熱至50°C隔夜。使反應冷卻，經過濾且以逆相HPLC純化，獲得所需產物之非對映異構物混合物。產量14.1 mg。MS: 615.1 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 0.52-0.77 (m, 4H), 2.79-2.92 (m, 1H), 3.14-3.26 (m, 1H), 3.45-3.57 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.76-5.14 (m, 3H), 6.25 (s, 1H), 6.76-6.90 (m, 1H), 6.93-7.35 (m, 7H), 7.49 (s, 1H), 7.79-8.01 (m, 5H),

8.40-8.50 (m, 1H), 12.72 (s, 1H)。

實例 17

(R)-2-(4-氟基-苯基)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7017)

(R)-2-(4-氟基-苯基)-噻唑啉-4-甲酸

於含 L-半胱胺酸鹽酸鹽 (400 mg, 2.54 mmol) 之蒸餾水 (4 mL) 溶液中添加乙酸鉀 (274 mg, 2.79 mmol)。一旦固體成為溶液，添加甲醇 (4 mL)，接著添加 4-甲鹽基-苄腈 (399 μ L, 3.04 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌隔夜。移除溶劑，且未進行進一步之純化步驟。

(R)-2-(4-氟基-苯基)-噻唑啉-3,4-二甲酸 3-苄酯

將 (R)-2-(4-氟基-苯基)-噻唑啉-4-甲酸 (594.5 mg, 2.54 mmol) 溶於 DMF (12 mL) 中。使溶液冷卻至 0°C，且添加 DIPEA (665 μ L, 3.82 mmol)，接著添加氯甲酸苄酯 (545 μ L, 3.82 mmol)。使反應在 0°C 下攪拌且使之升溫至周圍溫度歷時 5 小時。反應經過濾且以逆相 HPLC 純化，獲得所需產物之對映異構物混合物。

(R)-2-(4-氟基-苯基)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7017)

將 (R)-2-(4-氟基-苯基)-噻唑啉-3,4-二甲酸 3-苄酯 (90.2 mg, 0.24 mmol) 溶於 DMF (1 mL) 中。添加 DIPEA (86 μ L, 0.49 mmol)，接著添加 HATU (93.8 mg, 0.25 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌 15 分鐘。接著添加 4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄鹽胺 (實例 1, 63.5 mg, 0.24 mmol) 且使反

應在周圍溫度下攪拌5小時。接著使反應加熱至50℃隔夜。使反應冷卻，經過濾且以逆相HPLC純化，獲得所需產物之非對映異構物混合物。產量18.2 mg。MS: 610.2 (M+H⁺); H¹ NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 0.50-0.75 (m, 4H), 2.77-2.90 (m, 1H), 3.09-3.25 (m, 1H), 3.47-3.58 (m, 1H), 4.89-5.12 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 6.93-7.35 (m, 5H), 7.78-8.10 (m, 10H), 8.40-8.50 (m, 1H), 12.72-12.85 (m, 1H)。

實例 18

4-苯基胺甲醯基-2-吡啶-3-基-噻唑啶-3-甲酸苄酯(化合物 7018)

依循實例59之程序，自3-甲醛製備。MS: 420.2 (M+H⁺); H¹ NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) (HCl鹽) 12.44 (dd, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.83 (m, 4H), 8.0-7.9 (m, 7H), 6.41 (d, 1 h), 5.16 (m, 1H), 4.98 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 1.23 (m, 2H)。

實例 19

2-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2,3-二氫-吡啶-1-甲酸苄酯(化合物 7019)

依循通用程序A，自2,3-二氫-吡啶-1,2-二甲酸1-苄酯製備。產量10 mg。MS: 539.3 (M+H); H¹-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.6 (s, 1H), 8.4 (m, 1H), 7.9-7.8 (m, 6H), 7.3-7.1 (m, 9H), 5.2-5.0 (m, 3H), 3.5 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.8 (m, 1 H), 0.7-0.5 (m, 4H)。

實例 20

**(S)-2-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-
2,3-二氫-吲哚-1-甲酸第三丁酯(化合物 7020)**

(S)-2,3-二氫-吲哚-1,2-二甲酸1-第三丁酯

使(S)-2,3-二氫-1H-吲哚-2-甲酸(207.4 mg, 1.27 mmol)溶於DMF(10 mL)中。添加三乙胺(375 μ L, 2.69 mmol)接著添加二碳酸二第三丁酯(300.7 mg, 1.38 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌隔夜。反應經過濾且以逆相HPLC純化，獲得所需產物。

**(S)-2-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-
2,3-二氫-吲哚-1-甲酸第三丁酯(化合物 7020)**

將(S)-2,3-二氫-吲哚-1,2-二甲酸1-第三丁酯(108.0 mg, 0.41 mmol)溶於DMF(4 mL)中。添加DIPEA(138 μ L, 0.79 mmol)接著添加HATU(150.0 mg, 0.39 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄醯胺(實例1, 103.5 mg, 0.40 mmol)，且使反應在周圍溫度下攪拌隔夜。接著使反應加熱至50°C隔夜。使反應冷卻，經過濾且以逆相HPLC純化，獲得所需產物。產量9.0 mg。MS: 505.1 ($M+H^+$); H^1 NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.53-0.75 (m, 4H), 1.23-1.40 (s, 9H), 2.79-2.90 (m, 1H), 2.99-3.18 (m, 1H), 3.46-3.60 (m, 1H), 5.01-5.13 (m, 1H), 6.88-6.97 (m, 1H), 7.12-7.21 (m, 2H), 7.69-7.99 (m, 6H), 8.41-8.47 (d, 1H), 12.60-12.75 (s, 1H)。

實例 21

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-

哌啶-3-基-噻唑啶-3-甲酸苄酯(化合物 7021)

3-((R)-4-羧基-噻唑啶-2-基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯

於含L-半胱胺酸鹽酸鹽(400 mg, 2.54 mmol)之蒸餾水(4 mL)溶液中添加乙酸鉀(275 mg, 2.80 mmol)。一旦固體成為溶液, 添加甲醇(4 mL), 接著添加3-甲醯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(645 mg, 3.02 mmol)。於30分鐘內自溶液中產生沉澱。移除溶劑, 且未進行進一步之純化步驟。

(R)-2-(1-第三丁氧基羧基-哌啶-3-基)-噻唑啶-3,4-二甲酸3-苄酯

於含苯基-甲醇(360 μ L, 3.48 mmol)之乙腈(6 mL)溶液中添加三乙胺(960 μ L, 6.89 mmol), 接著添加碳酸雙-(2,5-二氧代-吡咯啶-1-基)酯(890 mg, 3.47 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌一小時。移除溶劑且使殘留物溶於無水二氯甲烷(6 mL)中。添加三乙胺(485 μ L, 3.48 mmol)、DMAP(5 mg)及3-((R)-4-羧基-噻唑啶-2-基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯(735 mg, 2.32 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌5小時。反應經過濾且以逆相HPLC純化, 獲得所需產物之非對映異構物混合物。

3-((R)-3-苄基氧基羧基-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-噻唑啶-2-基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯

將(R)-2-(1-第三丁氧基羧基-哌啶-3-基)-噻唑啶-3,4-二甲酸3-苄酯(243 mg, 0.54 mmol)溶於DMF(2.5 mL)中。添加DIPEA(187 μ L, 1.07 mmol), 接著添加HATU(204 mg, 0.54 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加

4-(2-氨基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄醯胺(實例1, 140 mg, 0.54 mmol)且使反應在周圍溫度下攪拌1小時。接著使反應加熱至50°C隔夜。移除溶劑, 且未進行進一步之純化步驟。

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-哌啶-3-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7021)

使含3-{(R)-3-苄基氧基羰基-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-噻唑啉-2-基}-哌啶-1-甲酸第三丁酯(186.8 mg, 0.27 mmol)之二氯甲烷(750 μ L)及三氟乙酸(750 μ L)之溶液在周圍溫度下攪拌1.5小時。反應經過濾且以逆相HPLC純化, 獲得所需產物。產量10.0 mg。MS: 592.2 ($M+H^+$); ^1H NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) 0.50-0.88 (m, 4H), 1.15-2.05 (m, 5H), 2.19-2.42 (m, 1H), 2.65-2.93 (m, 3H), 2.98-3.31 (m, 2H), 3.38-3.60 (m, 2H), 4.80-5.26 (m, 4H), 7.01-7.46 (m, 5H), 7.80-8.02 (m, 5H), 8.23-8.52 (m, 2H), 8.70-8.86 (m, 1H)。

實例22

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-噻啶-5-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7022)

(R)-2-噻啶-5-基-噻唑啉-4-甲酸

於含L-半胱胺酸鹽酸鹽(400 mg, 2.54 mmol)之蒸餾水(4 mL)溶液中添加乙酸鉀(275 mg, 2.80 mmol)。一旦固體成為溶液, 添加甲醇(4 mL), 接著添加噻啶-5-甲醛(328.3 mg, 3.04 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌一小時。移除

溶劑，且未進行進一步之純化步驟。

(R)-2-噻啉-5-基-噻啉-3,4-二甲酸3-苄酯

於含苄基-甲醇(360 μ L, 3.48 mmol)之乙腈(6 mL)溶液中添加三乙胺(970 μ L, 6.96 mmol)，接著添加碳酸雙-(2,5-二氧代-吡咯啉-1-基)酯(889.5 mg, 3.47 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌一小時。移除溶劑，且使殘留物溶於無水二氯甲烷(6 mL)中。添加三乙胺(485 μ L, 3.48 mmol)、DMAP(5 mg)及(R)-2-噻啉-5-基-噻啉-4-甲酸(500 mg, 2.37 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌5小時。反應經過濾且以逆相HPLC純化，獲得所需產物之非對映異構物混合物。

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苄基)-噻啉-2-基胺甲鹽基]-2-噻啉-5-基-噻啉-3-甲酸苄酯(化合物7022)

將(R)-2-噻啉-5-基-噻啉-3,4-二甲酸3-苄酯(249.3 mg, 0.72 mmol)溶於DMF(5 mL)中。添加DIPEA(251 μ L, 1.44 mmol)，接著添加HATU(274 mg, 0.72 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加4-(2-胺基-噻啉-4-基)-N-環丙基-苄鹽胺(實例1, 187 mg, 0.72 mmol)且使反應在周圍溫度下攪拌1小時。接著使反應加熱至50 $^{\circ}$ C隔夜。使反應冷卻，經過濾且以逆相HPLC純化，獲得所需產物之非對映異構物之混合物。產量80.8 mg。MS: 587.1 ($M+H^{+}$); H^1 NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.51-0.78 (m, 4H), 2.79-2.93 (m, 1H), 3.18-3.35 (m, 1H), 3.55-3.68 (m, 1H), 4.90-5.24 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 6.92-7.40 (m, 5H), 7.78-

8.03 (m, 5H), 8.42-8.51 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.05-9.21 (m, 3H)。

實例 23

(S)-2-(4-苯基-噻唑-2-基胺甲鹽基)-2,3-二氫-吡啶-1-甲酸 苄酯(化合物 7023)

將(S)-2,3-二氫-吡啶-1,2-二甲酸1-苄酯(65.1 mg, 0.22 mmol)溶於DMF(2 mL)中。添加DIPEA(77 μ L, 0.44 mmol)接著添加HATU(83.3 mg, 0.22 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加4-苯基-噻唑-2-基胺(39.2 mg, 0.22 mmol)，且使反應在周圍溫度下攪拌隔夜。反應經矽膠層析純化，獲得所需產物。產量5.7 mg。MS: 456.1 ($M+H^+$); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.78-0.97 (m, 2H), 1.06-1.26 (m, 2H), 3.07-3.22 (m, 1H), 3.50-3.66 (m, 1H), 5.01-5.14 (m, 3H), 6.90-7.48 (m, 11H), 7.62-7.70 (s, 1H), 7.73-7.92 (m, 3H), 12.70-12.75 (s, 1H)。

實例 24

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2- 甲基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7024)

(R)-2-甲基-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯

將(R)-2-甲基-噻唑啉-4-甲酸(405.2 mg, 2.75 mmol)溶於DMF(10 mL)及蒸餾水(10 mL)中。使溶液冷卻至0℃，且添加DIPEA(985 μ L, 5.65 mmol)，接著添加氯甲酸苄酯(585 μ L, 4.10 mmol)。使反應在0℃下攪拌且使之升溫至周圍溫度隔夜。反應經過濾且以逆相HPLC純化，獲得所需產

物。

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-甲基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7024)

將(R)-2-甲基-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯(54.3 mg, 0.19 mmol)溶於DMF(2 mL)中。添加DIPEA(67 μ L, 0.38 mmol)接著添加HATU(73.2 mg, 0.19 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄醯胺(實例1, 49.8 mg, 0.19 mmol)且使反應在周圍溫度下攪拌隔夜。接著使反應加熱至50°C歷時7小時。使反應冷卻, 經過濾且以逆相HPLC純化, 獲得所需產物。產量23.3 mg。MS: 523.1 ($M+H^+$); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.54-0.74 (m, 4H), 1.53-1.61 (m, 3H), 2.69-2.91 (m, 2H), 4.80-5.14 (m, 3H), 5.21-5.33 (m, 1H), 7.02-7.41 (m, 5H), 7.78-7.98 (m, 5H), 8.40-8.47 (m, 1H), 12.60-12.65 (s, 1H)。

實例25

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-(四氫-吡喃-4-基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7025)

於含L-半胱胺酸鹽酸鹽(400.2 mg, 2.54 mmol)之蒸餾水(4 mL)溶液中添加乙酸鉀(293.4 mg, 2.99 mmol)。一旦固體成為溶液, 添加甲醇(4 mL)接著添加四氫-吡喃-4-甲醛(342.0 mg, 3.00 mmol)。30分鐘內於溶液中產生沉澱。移除溶劑, 且未進行進一步之純化步驟。

(R)-2-(四氫-吡喃-4-基)-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯

於含苯基-甲醇(133 μL , 1.29 mmol)之乙腈(3 ml)溶液中添加三乙胺(357 μL , 2.56 mmol), 接著添加碳酸雙-(2,5-二氧代-吡咯啉-1-基)酯(328 mg, 1.28 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌一小時。移除溶劑, 且使殘留物溶於無水二氯甲烷(3 mL)中。接著添加三乙胺(178 μL , 1.28 mmol)、DMAP(5 mg)及(R)-2-(四氫-吡喃-4-基)-噻唑啉-4-甲酸(185 mg, 0.85 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌4小時。反應經過濾且以逆相HPLC純化, 獲得所需產物之非對映異構物混合物。

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-(四氫-吡喃-4-基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7025)

將(R)-2-(四氫-吡喃-4-基)-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯(60 mg, 0.17 mmol)溶於DMF(1 mL)中。添加DIPEA(57 μL , 0.33 mmol), 接著添加HATU(62.4 mg, 0.16 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄醯胺(實例1, 42.6 mg, 0.16 mmol)且使反應在周圍溫度下攪拌3小時。接著使反應加熱至50°C隔夜。使反應冷卻, 經過濾且以逆相HPLC純化, 獲得所需產物之非對映異構物混合物。產量7.3 mg。MS: 593.1 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 0.38-0.80 (m, 4H), 1.11-1.92 (m, 8H), 2.78-2.93 (m, 1H), 3.05-3.30 (m, 2H), 3.76-4.00 (m, 2H), 4.76-5.20 (m, 4H), 6.99-7.46 (m, 5H), 7.77-8.02 (m, 5H), 8.41-8.50 (d, 1H)。

實例26

**4-(4-苯基-噻唑-2-基胺甲鹽基)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸
苄酯(化合物7026)**

使2-吡啶-4-基-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯(100 mg, 0.29 mmol)與HATU(100 mg, 0.29 mmol)及DIPEA(0.1 mL, 0.6 mmol)在6 mL DMF中混合。使該溶液在室溫下攪拌30分鐘。於該溶液中添加硫脲(220 mg, 2.9 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌隔夜，獲得粗製產物2-吡啶-4-基-4-硫脲基羰基-噻唑啉-3-甲酸苄酯，使用逆相HPLC使之純化。使一部份該經純化之物質(30 mg, 0.074 mmol)與2-溴-1-苯基-乙酮(14.8 mg, 0.074 mmol)在6 mL無水EtOH中混合。接著於該溶液中添加NaOAc(9.1 mg, 0.11 mmol)。使反應混合物在室溫下攪拌1小時且接著蒸發至乾。使該殘留物再溶於10 mL DMF中，經過濾且使用逆相HPLC純化。

MS: 503.7 (M+H⁺); H¹ NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) (HCl鹽) 12.79 (d, 2H), 8.90-8.50 (m, 4H), 7.90-.670 (m, 10H), 6.44 (d, 1H), 5.42 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.33 (m, 1H)。

實例27

(2S,4R)-2-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-4-苯基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(化合物7027)

將(2S,4R)-4-苯基-吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯(54.4 mg, 0.19 mmol)溶於DMF(1.5 mL)中。添加DIPEA(66 μL, 0.38 mmol)，接著添加HATU(71.2 mg, 0.19 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加4-(2-胺基-噻

唑-4-基)-N-環丙基-苄醯胺(實例1, 48.7 mg, 0.19 mmol)且使反應在周圍溫度下攪拌8小時。接著使反應加熱至50℃隔夜。使反應冷卻, 經過濾且以逆相HPLC純化, 獲得所需產物。產量31.2 mg。MS: 533.2 (M+H⁺); H¹ NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 0.54-0.75 (m, 4H), 1.28-1.30 (s, 6H), 1.33-1.45 (s, 3H), 1.90-2.09 (m, 1H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.70-2.80 (m, 1H), 3.30-3.48 (m, 1H), 3.80-3.98 (m, 1H), 4.45-4.57 (m, 1H), 7.18-7.36 (m, 5H), 7.75-7.99 (m, 5H), 8.41-8.47 (m, 1H), 12.50-12.60 (m, 1H)。

實例 28

(2R,4R)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-吡啶-3-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7028)

將(2R,4R)-2-吡啶-3-基-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯(253.4 mg, 0.74 mmol)溶於DMF(4 mL)中。添加DIPEA(256 μL, 1.47 mmol), 接著添加HATU(278.3 mg, 0.73 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄醯胺(實例1, 190.9 mg, 0.74 mmol), 且使反應在周圍溫度下攪拌4小時。接著使反應加熱至50℃隔夜。使反應冷卻, 經過濾且以逆相HPLC純化, 獲得所需產物。接著使產物轉化成HCl鹽。使產物溶於最小量之乙腈中且使溶液於乾冰中冷卻後, 添加在2.0 M HCl之乙醚, 直到溶液中產生沉澱為止。使混合物經離心, 且傾析液體。添加額外之冷卻二乙醚, 且再度使混合物離心並傾析液體。使所得固體乾燥, 獲得所需產物之HCl鹽。

產量 6.0 mg。MS: 586.1 ($M+H^+$); H^1 NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.53-0.74 (m, 4H), 1.19-1.29 (m, 1H), 2.79-2.90 (m, 1H), 3.15-3.35 (m, 1H), 4.91-5.13 (m, 3H), 6.36-6.41 (s, 1H), 6.95-7.29 (m, 4H), 7.48-7.63 (m, 1H), 7.80-7.98 (m, 5H), 8.28-8.64 (m, 2H), 8.93-9.05 (m, 1H), 12.75-12.82 (s, 1H)。

實例 29

(R)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7029)

(R)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-噻唑啉-4-甲酸

於含 L-半胱胺酸鹽酸鹽 (403.7 mg, 2.54 mmol) 之蒸餾水 (4 mL) 溶液中添加乙酸鉀 (306.2 mg, 3.12 mmol)。一旦固體成為溶液，添加甲醇 (4 mL)，接著添加 2-氯-吡啶-4-甲醛 (432.2 mg, 3.06 mmol)。一小時內於溶液中產生沉澱，且使反應在周圍溫度下攪拌隔夜。移除溶劑，且未進行進一步之純化步驟。

(R)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-噻唑啉-3,4-二甲酸 3-苄酯

使 (R)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-噻唑啉-4-甲酸 (627 mg, 2.56 mmol) 溶於 DMF (12 mL) 中。使溶液冷卻至 0°C 且添加 DIPEA (665 μ L, 3.82 mmol)，接著添加氯甲酸苄酯 (905 μ L, 6.34 mmol)。使反應在 0°C 下攪拌且使之升溫至周圍溫度歷時 5 小時。反應經過濾且以逆相 HPLC 純化，獲得所需產物之非對映異構物混合物。

(R)-2-(2-氯-吡啶-4-基)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻

唑-2-基胺甲鹽基]-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7029)

將(R)-2-(2-氯-吡啉-4-基)-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯(91.8 mg, 0.24 mmol)溶於DMF(1.5 mL)中。添加DIPEA(84 μ L, 0.48 mmol), 接著添加HATU(92.4 mg, 0.24 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄鹽胺(實例1, 63.0 mg, 0.24 mmol)且使反應在周圍溫度下攪拌4小時。接著使反應加熱至50°C隔夜。使反應冷卻, 經過濾且以逆相HPLC純化, 獲得所需產物之非對映異構物混合物。接著使產物轉化成HCl鹽。使產物溶於最小量之乙腈中且使溶液於乾冰中冷卻後, 添加在2.0 M HCl之乙醚, 直到溶液中產生沉澱為止。使混合物經離心, 且傾析液體。添加額外之冷卻乙醚, 且再度使混合物離心並傾析液體。使所得固體乾燥, 獲得所需產物之HCl鹽。產量5.2 mg。MS: 622.1 ($M+H^+$); ^1H NMR(DMSO- d_6): δ (ppm) 0.49-0.76 (m, 4H), 2.76-2.92 (m, 1H), 3.17-3.20 (m, 1H), 3.45-3.60 (m, 1H), 4.86-5.20 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 6.98-7.34 (m, 5H), 7.75-8.04 (m, 7H), 8.35-8.51 (m, 2H)。

實例30

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苄基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-

(4-甲氧基-苄基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7030)

(R)-2-(4-甲氧基-苄基)-噻唑啉-4-甲酸

於含L-半胱胺酸鹽酸鹽(400 mg, 2.54 mmol)之蒸餾水(4 mL)溶液中添加乙酸鉀(274 mg, 2.79 mmol)。一旦固體成

為溶液，添加甲醇(4 mL)，接著添加4-甲氧基-苯甲醛(370 μ L，3.04 mmol)。且使反應在周圍溫度下攪拌隔夜。移除溶劑，且未進行進一步之純化步驟。

(R)-2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯

將(R)-2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑啉-4-甲酸(607.3 mg，2.54 mmol)溶於DMF(12 mL)中。使溶液冷卻至0°C且添加DIPEA(665 μ L，3.82 mmol)，接著添加氯甲酸苄酯(545 μ L，3.82 mmol)。使反應在0°C下攪拌且使之升溫至周圍溫度歷時5小時。反應經過濾且以逆相HPLC純化，獲得所需產物之對映異構物混合物。

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7030)

將(R)-2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯(91.3 mg，0.24 mmol)溶於DMF(1.5 mL)中。添加DIPEA(85 μ L，0.49 mmol)，接著添加HATU(94.0 mg，0.25 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄醯胺(實例1，63.2 mg，0.24 mmol)，且使反應在周圍溫度下攪拌5小時。接著使反應加熱至50°C隔夜。使反應冷卻，經過濾且以逆相HPLC純化，獲得所需產物之非對映異構物之混合物。產量6.1 mg。MS: 615.2 ($M+H^+$); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.52-0.77 (m, 4H), 2.80-2.92 (m, 1H), 3.10-3.23 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.86-5.11 (m, 3H), 6.23 (s, 1H), 6.80-7.38 (m, 8H), 7.63-7.75 (d, 2H), 7.80-8.03 (m,

5H), 8.42-8.50 (d, 1H), 12.71 (s, 1H)。

實例 31

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7031)

(R)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-4-甲酸

於含 L-半胱胺酸鹽酸鹽單水合物 (499.0 mg, 2.84 mmol) 之蒸餾水 (4.3 mL) 溶液中添加乙酸鉀 (317.3 mg, 3.23 mmol)。一旦固體成為溶液，添加甲醇 (4.3 mL)，接著添加吡啶-4-甲醛 (325 μ L, 3.45 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌 5 小時。移除溶劑，且未進行進一步之純化步驟。

(R)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-4-甲酸 3-苄酯

使 (R)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-4-甲酸 (500 mg, 2.38 mmol) 溶於 DMF (15 mL) 中。使溶液冷卻至 0°C 且添加 DIPEA (620 μ L, 3.56 mmol)，接著添加氯甲酸苄酯 (510 μ L, 3.57 mmol)。使反應在 0°C 下攪拌且使之升溫至周圍溫度隔夜。反應經過濾且以逆相 HPLC 純化，獲得所需產物之對映異構物混合物。

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7031)

將 (R)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3,4-二甲酸 3-苄酯 (58.6 mg, 0.17 mmol) 溶於 DMF (1 mL) 中。添加 DIPEA (59 μ L, 0.34 mmol) 接著添加 HATU (64.5 mg, 0.17 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌 15 分鐘。接著添加 4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄鹽胺 (實例 1, 45.3 mg, 0.17 mmol)，且使反應

在周圍溫度下攪拌隔夜。接著使反應加熱至50℃隔夜。使反應冷卻，經過濾且以逆相HPLC純化，獲得所需產物之非對映異構物混合物。接著使產物轉化成HCl鹽。使產物溶於最小量乙腈中且使溶液於乾冰中冷卻後，添加在2.0 M HCl之乙醚，直到溶液中產生沉澱為止。混合物經離心，且傾析液體。添加額外冷卻之乙醚，且再度離心混合物並傾析液體。所得固體經脫水，獲得所需產物之HCl鹽。產量6.6 mg。MS: 586.1 (M+H⁺); H¹ NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 0.51-0.76 (m, 4H), 2.79-2.92 (m, 1H), 3.35-3.50 (m, 1H), 4.85-5.14 (m, 2H), 5.30-5.38 (d, 1H), 6.31-6.36 (d, 0.6H), 6.39-6.43 (s, 0.4H), 6.82-7.31 (m, 6H), 7.65-8.17 (m, 7H), 8.42-8.50 (d, 1H), 8.59-8.82 (m, 2H), 12.70-12.85 (m, 1H)。

實例 32

4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-吡

啉-3-基-噻唑啉-3-甲酸第三丁酯(化合物7032)

(2R,4R)-2-吡啉-3-基-噻唑啉-3,4-二甲酸3-第三丁酯及
(2S,4R)-2-吡啉-3-基-噻唑啉-3,4-二甲酸3-第三丁酯

使含(R)-2-吡啉-3-基-噻唑啉-4-甲酸(650 mg, 3.09 mmol)及二碳酸二第三丁酯(806 mg, 3.69 mmol)之二氯甲烷(15 mL)溶液在周圍溫度下攪拌3小時。反應經過濾且以逆相HPLC純化，分別獲得(2R,4R)-2-吡啉-3-基-噻唑啉-3,4-二甲酸3-第三丁酯及(2S,4R)-2-吡啉-3-基-噻唑啉-3,4-二甲酸3-第三丁酯。

4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-吡啶-3-基-噻唑啉-3-甲酸第三丁酯(化合物7032)

使單一對映異構物之一，為(2R,4R)-2-吡啶-3-基-噻唑啉-3,4-二甲酸3-第三丁酯或(2S,4R)-2-吡啶-3-基-噻唑啉-3,4-二甲酸3-第三丁酯(57.5 mg, 0.19 mmol)溶於DMF(1 mL)中，添加DIPEA(63 μ L, 0.36 mmol)，接著添加HATU(69.3 mg, 0.18 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄醯胺(實例1, 47.1 mg, 0.18 mmol)且使反應在周圍溫度下攪拌5小時。接著使反應加熱至50 $^{\circ}$ C隔夜。使反應冷卻，經過濾且以逆相HPLC純化，獲得所需產物。產量5.0 mg。MS: 552.1 (M+H⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 0.52-0.78 (m, 4H), 1.04-1.30 (d, 9H), 2.79-2.90 (m, 1H), 5.11-5.30 (m, 1H), 7.49-7.60 (m, 1H), 7.77-8.07 (m, 6H), 8.39-8.71 (m, 3H), 12.65-12.74 (m, 1H)。

實例33

(R)-2-(3-氟基-苯基)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7033)

(R)-2-(3-氟基-苯基)-噻唑啉-4-甲酸

於含L-半胱胺酸鹽酸鹽(400 mg, 2.54 mmol)之蒸餾水(4 mL)溶液中添加乙酸鉀(274 mg, 2.79 mmol)。一旦固體成為溶液，添加甲醇(4 mL)，接著添加3-甲醯基-苯甲醛(399 μ L, 3.04 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌隔夜。移除溶劑，且未進行進一步之純化步驟。

(R)-2-(3-氰基-苯基)-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯

將(R)-2-(3-氰基-苯基)-噻唑啉-4-甲酸(594.5 mg, 2.54 mmol)溶於DMF(12 mL)中。使溶液冷卻至0℃，且添加DIPEA(665 μL, 3.82 mmol)接著添加氯甲酸苄酯(545 μL, 3.82 mmol)。使反應在0℃下攪拌且使之升溫至周圍溫度歷時5小時。反應經過濾且以逆相HPLC純化，獲得所需產物之對映異構物混合物。

(R)-2-(3-氰基-苯基)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7033)

將(R)-2-(3-氰基-苯基)-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯(60 mg, 0.16 mmol)溶於DMF(1 mL)中。添加DIPEA(57 μL, 0.33 mmol)接著添加HATU(62 mg, 0.16 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄醯胺(實例1, 43 mg, 0.17 mmol)且使反應在周圍溫度下攪拌5小時。接著使反應加熱至50℃隔夜。使反應冷卻，經過濾且以逆相HPLC純化，獲得所需產物之非對映異構物混合物。產量10.5 mg。MS: 610.1 (M+H⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 0.46-0.72 (m, 4H), 2.71-2.87 (m, 1H), 3.07-3.19 (m, 1H), 4.83-5.08 (m, 3H), 6.26 (s, 1H), 6.86-7.24 (m, 5H), 7.47-7.59 (m, 1H), 7.65-8.08 (m, 7H), 8.14-8.23 (m, 1H), 8.35-8.42 (d, 1H)。

實例34**(R)-2-(3-羧基-苯基)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7034)**

將(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-(3-甲氧基羰基-苯基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(實例57, 25.2 mg, 0.04 mmol)溶於THF(600 μ L)、甲醇(300 μ L)及蒸餾水(300 μ L)中。添加氫氧化鋰(12.9 mg, 0.54 mmol)且使反應加熱至50°C隔夜。使反應冷卻, 經過濾且以逆相HPLC純化, 獲得所需產物之非對映異構物混合物。產量9.4 mg。MS: 629.1 ($M+H^+$); H^1 NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.49-0.78 (m, 4H), 2.75-2.82 (m, 1H), 4.81-5.15 (m, 3H), 6.30-6.40 (m, 1H), 6.90-7.33 (m, 4H), 7.39-7.70 (m, 1H), 7.75-8.28 (m, 9H), 8.40-8.51 (m, 1H), 12.65-12.75 (m, 1H)。

實例35

(R)-2-環己基-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7035)

(R)-2-環己基-噻唑啉-4-甲酸

於含L-半胱胺酸鹽酸鹽(430.4 mg, 2.73 mmol)之蒸餾水(4.3 mL)溶液中添加乙酸鉀(300 mg, 3.06 mmol)。一旦固體成為溶液, 添加甲醇(4.3 mL), 接著添加環己烷甲醛(395 mg, 3.26 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌4小時。移除溶劑, 且未進行進一步之純化步驟。

(R)-2-環己基-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯

將(R)-2-環己基-噻唑啉-4-甲酸(588 mg, 2.73 mmol)溶於DMF(15 mL)中。使溶液冷卻至0°C, 且添加DIPEA(715 μ L, 4.10 mmol), 接著添加氯甲酸苄酯(585 μ L, 4.10

mmol)。使反應在0℃下攪拌且使之歷時3小時升溫至周圍溫度。反應經過濾且以逆相HPLC純化，獲得所需產物之對映異構物混合物。

(R)-2-環己基-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7035)

將(R)-2-環己基-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯(59 mg, 0.17 mmol)溶於DMF(1 mL)中。添加DIPEA(59 μ L, 0.34 mmol)，接著添加HATU(64 mg, 0.17 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄鹽胺(實例1, 44 mg, 0.47 mmol)且使反應在周圍溫度下攪拌隔夜。接著使反應加熱至50℃隔夜。使反應冷卻，經過濾且以逆相HPLC純化，獲得所需產物之非對映異構物混合物。產量5.1 mg。MS: 591.2 ($M+H^+$)； H^1 NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.53-0.75 (m, 4H), 0.80-1.30 (m, 6H), 1.55-2.05 (m, 4H), 2.80-2.91 (m, 1H), 3.05-3.23 (m, 1H), 4.73-5.15 (m, 4H), 6.53 (s, 1H), 7.00-7.45 (m, 5H), 7.74-8.00 (m, 5H), 8.40-8.48 (m, 1H), 12.60 (s, 1H)。

實例36

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-噁唑-5-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7036)

(R)-2-噁唑-5-基-噻唑啉-4-甲酸

於含L-半胱胺酸鹽酸鹽(446.9 mg, 2.84 mmol)之蒸餾水(4.3 mL)溶液中添加乙酸鉀(319.8 mg, 3.26 mmol)。一旦固體成為溶液後，添加甲醇(4.3 mL)，接著添加噁唑-5-甲

醛 (339.0 mg, 3.49 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌4小時。移除溶劑，且未進行進一步之純化步驟。

(R)-2-噁唑-5-基-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯

將(R)-2-噁唑-5-基-噻唑啉-4-甲酸(568 mg, 2.84 mmol)溶於DMF(15 mL)中。使溶液冷卻至0℃且添加DIPEA(740 μL, 4.25 mmol)，接著添加氯甲酸苄酯(610 μL, 4.27 mmol)。使反應在0℃下攪拌且使之升溫至周圍溫度歷時3小時。反應經過濾且以逆相HPLC純化，獲得所需產物之對映異構物混合物。

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苄基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-噁唑-5-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7036)

將(R)-2-噁唑-5-基-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯(58 mg, 0.17 mmol)溶於DMF(1 mL)中。添加DIPEA(61 μL, 0.35 mmol)接著添加HATU(66 mg, 0.17 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄醯胺(實例1, 45 mg, 0.17 mmol)且使反應在周圍溫度下攪拌隔夜。接著使反應加熱至50℃隔夜。使反應冷卻，經過濾且以逆相HPLC純化，獲得所需產物之非對映異構物混合物。產量5.2 mg。MS: 576.2 (M+H⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 0.52-0.76 (m, 4H), 1.18-1.28 (m, 1H), 2.75-2.90 (m, 1H), 4.79-5.18 (m, 3H), 6.42-6.47 (m, 0.55H), 6.47-6.53 (m, 0.43H), 6.98-7.47 (m, 8H), 7.78-8.02 (m, 4H), 8.32-8.38 (m, 1H), 8.40-8.48 (m, 1H)。

實例37

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-(2-氟-苯基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7037)

(R)-2-(2-氟-苯基)-噻唑啉-4-甲酸

於含L-半胱胺酸鹽酸鹽(400 mg, 2.54 mmol)之蒸餾水(4 mL)溶液中添加乙酸鉀(274 mg, 2.79 mmol)。一旦固體成為溶液，添加甲醇(4 mL)接著添加2-氟-苯甲醛(325.0 mg, 3.06 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌隔夜。移除溶劑，且未進行進一步之純化步驟。

(R)-2-(2-氟-苯基)-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯

將(R)-2-(2-氟-苯基)-噻唑啉-4-甲酸(576.7 mg, 2.54 mmol)溶於DMF(12 mL)中。使溶液冷卻至0°C且添加DIPEA(665 μ L, 3.82 mmol)，接著添加氯甲酸苄酯(545 μ L, 3.82 mmol)。使反應在0°C下攪拌且使之升溫至周圍溫度歷時5小時。反應經過濾且以逆相HPLC純化，獲得所需產物之對映異構物混合物。

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-(2-氟-苯基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7037)

將(R)-2-(2-氟-苯基)-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯(60 mg, 0.17 mmol)溶於DMF(1 mL)中。添加DIPEA(58 μ L, 0.33 mmol)接著添加HATU(63 mg, 0.17 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄鹽胺(實例1, 43 mg, 0.17 mmol)，且使反應在周圍溫度下攪拌5小時。接著使反應加熱至50°C隔夜。使反應冷卻，經過濾且以逆相HPLC純化，獲得所需產物之非

對映異構物混合物。產量 13.0 mg。MS: 603.1 ($M+H^+$); H^1 NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.52-0.78 (m, 4H), 2.78-2.92 (m, 1H), 3.11-3.29 (m, 1H), 4.85-5.14 (m, 3H), 6.34-6.38 (m, 1H), 6.90-7.42 (m, 9H), 7.78-8.01 (m, 5H), 8.25-8.37 (m, 1H), 8.41-8.49 (m, 1H), 12.77 (s, 1H)。

實例 38

(2S,4S)-2-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-4-苯基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(化合物 7038)

將 (2S,4S)-4-苯基-吡咯啉-1,2-二甲酸 1-第三丁酯 (54.1 mg, 0.19 mmol) 溶於 DMF (2 mL) 中。添加 DIPEA (66 μ L, 0.38 mmol) 接著添加 HATU (71.6 mg, 0.19 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌 15 分鐘。接著添加 4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄醯胺 (實例 1, 48.7 mg, 0.19 mmol) 且使反應在周圍溫度下攪拌 6 小時。接著使反應加熱至 45°C 隔夜。使反應冷卻，經過濾且以逆相 HPLC 純化，獲得所需產物。產量 8.5 mg。MS: 533.2 ($M+H^+$); H^1 NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.54-0.75 (m, 4H), 1.20-1.30 (s, 6H), 1.36-1.44 (s, 3H), 2.79-2.90 (m, 1H), 4.52-4.66 (m, 1H), 7.18-7.31 (m, 5H), 7.75-7.98 (m, 5H), 8.40-8.45 (m, 1H), 12.40-12.51 (m, 1H)。

實例 39

(S)-2-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2,3-二氫-吲哚-1-甲酸苄酯(化合物 7039)

(S)-2,3-二氫-吲哚-1,2-二甲酸 1-苄酯

將(S)-2,3-二氫-1H-吡啶-2-甲酸(254.4 g, 1.6 mmol)溶於DMF(15 mL)及蒸餾水(6 mL)中。使溶液冷卻至0℃且添加DIPEA(400 μ L, 2.3 mmol), 接著添加氯甲酸苄酯(0.330 mL, 2.3 mmol)。使反應在0℃下攪拌且使之升溫至周圍溫度隔夜。反應經過濾且以逆相HPLC純化, 獲得所需產物。

(S)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2,3-二氫-吡啶-1-甲酸苄酯(化合物7039)

將(S)-2,3-二氫-吡啶-1,2-二甲酸1-苄酯(50.5 mg, 0.17 mmol)溶於DMF(1.5 mL)中。添加三乙胺(47 μ L, 0.34 mmol)及三氟乙酸五氟苯酯(29 μ L, 0.17 mmol)且使反應在周圍溫度下攪拌30分鐘。接著添加4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄胺三氟乙酸鹽(62.9 mg, 0.17 mmol)且使反應在周圍溫度下攪拌隔夜。接著使反應加熱至70℃歷時4小時。使反應冷卻, 經過濾且以逆相HPLC純化, 獲得所需產物。產量16.8 mg。MS: 539.2 ($M+H^+$); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.53-0.74 (m, 4H), 2.80-2.89 (m, 1H), 5.01-5.35 (m, 3H), 6.92-7.52 (m, 8H), 7.74-7.99 (m, 6H), 8.41-8.49 (m, 1H), 12.60-12.77 (s, 1H)。

實例40

(S)-2-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-4-亞甲基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(化合物7040)

將(S)-4-亞甲基-吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯(48.5 mg, 0.21 mmol)溶於DMF(2 mL)中。添加DIPEA(74.5

μL , 0.43 mmol)接著添加HATU(81.1 mg, 0.21 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄醯胺(實例1, 55.5 mg, 0.21 mmol), 且使反應在周圍溫度下攪拌隔夜。接著使反應加熱至 50°C 隔夜。使反應冷卻, 經過濾且以逆相HPLC純化, 獲得所需產物。產量9.5 mg。MS: 469.1 ($\text{M}+\text{H}^{+}$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 0.52-0.74 (m, 4H), 1.20-1.30 (s, 6H), 1.37-1.44 (s, 3H), 2.79-2.90 (m, 1H), 2.90-3.08 (m, 1H), 3.89-4.08 (m, 2H), 4.94-5.05 (m, 2H), 7.75-7.92 (s, 1H), 7.82-7.97 (m, 4H), 8.41-8.47 (m, 1H), 12.45-12.58 (m, 1H)。

實例41

4-[4-(4-第三丁基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7041)

依循實例59之程序, 自230 mg之4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-第三丁基-苄醯胺製備。MS: 602.2 ($\text{M}+\text{H}^{+}$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) (HCl 鹽) 12.94 (m, 1 H), 8.84 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 7.89-8.09 (m, 7H), 6.82-7.32 (m, 6H), 6.49 (s, 2H), 6.31 (d, 2H), 5.32 (d, 1H), 5.14 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)。

實例42

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7042)

4-((R)-4-羧基-噻唑啉-2-基)-吡啶-1-甲酸第三丁酯

於含L-半胱胺酸鹽酸鹽(399.8 mg, 2.54 mmol)之蒸餾水

(4 mL)溶液中添加乙酸鉀(284.2 mg, 2.90 mmol)。一旦固體成為溶液，添加甲醇(4 mL)，接著添加4-甲醯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(653.0 mg, 3.06 mmol)。30分鐘內於溶液中產生沉澱。移除溶劑獲得粗製產物。

(R)-2-(1-第三丁氧基羰基-哌啶-4-基)-噻唑啶-3,4-二甲酸3-苄酯

於含苯基-甲醇(103 μ L, 1.00 mmol)之乙腈(3 mL)溶液中添加三乙胺(278 μ L, 1.99 mmol)，接著添加碳酸雙-(2,5-二氧代-吡咯啶-1-基)酯(256 mg, 1.00 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌一小時。移除溶劑且使殘留物再溶於無水二氯甲烷(3 mL)中。接著添加三乙胺(139 μ L, 1.00 mmol)、DMAP(5 mg)及4-((R)-4-羧基-噻唑啶-2-基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯(211 mg, 0.67 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌5小時。反應經過濾且以逆相HPCL純化，獲得所需產物之非對映異構物混合物。

4-{(R)-3-苄基氧基羰基-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-噻唑啶-2-基}-哌啶-1-甲酸第三丁酯

將(R)-2-(1-第三丁氧基羰基-哌啶-4-基)-噻唑啶-3,4-二甲酸3-苄酯(170.5 mg, 0.38 mmol)溶於DMF(2.5 mL)中。添加DIPEA(132 μ L, 0.76 mmol)，接著添加HATU(144 mg, 0.38 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄醯胺(實例1, 98 mg, 0.38 mmol)且使反應在周圍溫度下攪拌6小時。接著使反應加熱至50°C隔夜。移除溶劑且未進行進一步之純化步驟。

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-哌啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7042)

使含 4-{(R)-3-苄基氧基羰基-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-噻唑啉-2-基}-哌啶-1-甲酸第三丁酯 (262 mg, 0.38 mmol) 之二氯甲烷 (1 mL) 及三氟乙酸 (1 mL) 溶液在周圍溫度下攪拌 1 小時。反應經過濾且以逆相 HPLC 純化，獲得所需產物。產量 13.6 mg。MS: 592.2 ($M+H^+$); H^1 NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.45-0.78 (m, 4H), 1.12-1.65 (m, 2H), 1.90-2.18 (m, 3H), 2.68-3.00 (m, 3H), 3.00-3.59 (m, 4H), 4.77-5.21 (m, 4H), 7.01-7.24 (m, 3H), 7.26-7.44 (m, 2H), 7.80-8.02 (m, 4H), 8.10-8.30 (m, 1H), 8.43-8.65 (m, 2H)。

實例 43

(2S,3aS,7aS)-2-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-八氫-吲哚-1-甲酸苄酯(化合物 7043)

(2S,3aS,7aS)-八氫-吲哚-1,2-二甲酸 1-苄酯

將 (2S,3aS,7aS)-八氫-吲哚-2-甲酸 (257.8 mg, 1.52 mmol) 溶於 DMF (8 mL) 及蒸餾水 (8 mL) 中。使溶液冷卻至 0°C 且添加 DIPEA (400 μ L, 2.30 mmol)，接著添加氯甲酸苄酯 (325 μ L, 2.28 mmol)。使反應在 0°C 下攪拌且使之升溫至週圍溫度隔夜。反應經過濾且以逆相 HPLC 純化，獲得所需產物。

(2S,3aS,7aS)-2-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-八氫-吲哚-1-甲酸苄酯(化合物 7043)

將(2S,3aS,7aS)-八氫-吲哚-1,2-二甲酸1-苄酯(55.9 mg, 0.18 mmol)溶於DMF(2 mL)中。添加DIPEA(64 μ L, 0.37 mmol)接著添加HATU(70.7 mg, 0.19 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄醯胺(實例1, 47.2 mg, 0.18 mmol)且使反應在周圍溫度下攪拌6小時。接著使反應加熱至45℃隔夜。使反應冷卻, 經過濾且以逆相HPLC純化, 獲得所需產物。產量13.1 mg。MS: 545.2 (M+H⁺); H¹ NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 0.52-0.75 (m, 4H), 1.35-1.78 (m, 2H), 1.80-2.45 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.75-3.85 (m, 1H), 4.40-4.59 (m, 1H), 4.81-5.08 (m, 2H), 6.97-7.15 (m, 2H), 7.27-7.41 (m, 2H), 7.76-7.99 (m, 5H), 8.41-8.47 (d, 1H), 12.45-12.55 (s, 1H)。

實例 44

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-苯基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7044)

(R)-2-苯基-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯

將(R)-2-苯基-噻唑啉-4-甲酸(395.3 mg, 1.89 mmol)溶於DMF(10 mL)及蒸餾水(10 mL)中。使溶液冷卻至0℃, 且添加DIPEA(700 μ L, 4.02 mmol), 接著添加氯甲酸苄酯(410 μ L, 2.87 mmol)。使反應在0℃下攪拌且使之升溫至周圍溫度隔夜。反應經過濾且以逆相HPLC純化, 獲得所需產物。

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-

苯基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7044)

將(R)-2-苯基-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯(58.9 mg, 0.17 mmol)溶於DMF(2 mL)中。添加DIPEA(60 μ L, 0.34 mmol)接著添加HATU(65.2 mg, 0.17 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄醯胺(實例1, 44.9 mg, 0.17 mmol), 且使反應在周圍溫度下攪拌隔夜。接著使反應加熱至50°C歷時7小時。使反應冷卻, 經過濾且以逆相HPLC純化, 獲得所需產物。產量22.8 mg。MS: 585.1 ($M+H^+$); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.54-0.76 (m, 4H), 2.76-2.93 (m, 1H), 3.10-3.24 (m, 1H), 3.43-3.57 (m, 1H), 4.88-5.10 (m, 3H), 6.26-6.29 (s, 1H), 6.91-7.40 (m, 8H), 7.72-8.00 (m, 7H), 8.41-8.48 (d, 1H), 12.69-12.78 (s, 1H)。

實例 45

(2S,5R)-2-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-5-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-吡咯啉-1-甲酸苄酯(化合物 7045)

(S)-2-第三丁氧基羰基胺基-5-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-5-氧代-戊酸乙酯

使(S)-5-氧代-吡咯啉-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-乙酯(257 mg, 1 mmol)溶於THF(10 mL)中且冷卻至0°C。接著以4-[(4-嗎啉基)甲基]苯基溴化鎂溶液(1 eq., 4 mL之0.25 M於THF之溶液)處理該溶液。添加後, 使反應升溫至室溫, 攪拌1小時, 接著以水終止反應, 移除有機溶劑且使粗製產

物再溶於5 ml之90% DMF、10%含0.1% TFA之水中，且以逆相HPLC純化，獲得產物。MS: 435 ($M+H^+$)。

(S)-5-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-3,4-二氫-2H-吡咯-2-甲酸

將(S)-2-第三丁氧基羰基胺基-5-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-5-氧代-戊酸乙酯(500 mg, 1.2 mmol)溶於6 M HCl(10 mL)中且加熱至45°C隔夜。接著使溶液冷卻且真空移除溶劑。使粗製產物再溶於5 ml之90% DMF、10%含0.1% TFA之水中，且以逆相HPLC純化，獲得產物。MS: 289 ($M+H^+$)。

(2S,5R)-5-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-吡咯啉-2-甲酸

將(S)-5-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-3,4-二氫-2H-吡咯-2-甲酸(121 mg)溶於含氧化鉑(2 mg)之乙醇(50 mL)中且在30 psi下氫化2小時。過濾溶液，移除溶劑且直接用於下一反應中。MS: 291 ($M+H^+$)。

(2S,5R)-5-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-吡咯啉-1,2-二甲酸1-苄酯

將(2S,5R)-5-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-吡咯啉-2-甲酸(240 mg, 0.8 mmol)溶於二氯甲烷(4 mL)中，且以三乙胺(1 mL)處理，接著以碳酸苄酯2,5-二氧代-吡咯啉-1-基酯(1.3 mmol)及DMAP(10 mg)處理。接著使溶液在室溫下攪拌90分鐘。移除溶劑，且使粗製產物溶於5 ml之90% DMF、10%含0.1% TFA之水中，且以逆相HPLC純化，獲得產物。MS: 425 ($M+H^+$)。

(2S,5R)-2-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯

基]-5-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-吡咯啉-1-甲酸苄酯(化合物 7045)

以 HATU(1.1 eq., 29 mg)及 DIPEA(2.2 eq., 34 μ L)處理含 (2S,5R)-5-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-吡咯啉-1,2-二甲酸 1-苄酯 (28 mg, 0.07 mmol)之 DMF(5 mL)溶液且攪拌 15 分鐘。接著添加 1-[4-(2-胺基-噻唑-4-基)-苯基]-乙酮(1 eq, 20 mg)且使混合物在 45°C 下攪拌隔夜。使反應冷卻，經過濾且移除溶劑。使所得混合物再溶於 5 mL 之 90% DMF、10% 含 0.1% TFA 之水中，且以逆相 HPLC 純化，獲得產物。產量 17.3 mg。MS: 666.5 ($M+H^+$); ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 12.6 (s, 1H), 8.5 (m, 1H), 7.9-6.9 (m, 14H), 5.0 (m, 4H), 4.0-3.7 (m, 8H), 3.2-3.0 (m, 8H), 2.5-2.2 (m, 4H), 2.0-1.7 (m, 4H), 1.3-0.9 (m, 4H), 0.7-0.6 (m, 4H)。

實例 46

(S)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-苯基-噁唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7046)

2-苄基氧基羰基胺基-3-羥基-丙酸甲酯

在 0°C 下於含 L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(1.88 g, 12.0 mmol)之 EtOAc(45 mL)混合物中添加飽和 $NaHCO_3$ 溶液(24 mL)，接著添加氯甲酸苄酯(2.22 mL, 15.6 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌 2 h。分離之有機層經脫水(Na_2SO_4)且真空濃縮，獲得粗製產物。經矽膠純化獲得(2.41 g, 產率 79%)2-苄基氧基羰基胺基-3-羥基-丙酸甲酯，MS: 254.1 ($M+H^+$)。

2-苯基-噁唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯

使用 Dean Stark 阱使含 2-苄基氧基羧基胺基-3-羥基-丙酸甲酯 (0.261 g, 1.03 mmol)、苯甲醛二甲基乙縮醛 (0.5 mL, 3.23 mmol) 及 TsOH (9 mg) 之甲苯 (6 mL) 混合物加熱至回流歷時 2 h。使混合物濃縮至約 1 mL，接著以 EtOAc (20 mL) 稀釋且以飽和 NaHCO₃、鹽水洗滌，經脫水 (Na₂SO₄) 且真空濃縮，獲得粗製產物。使之經矽膠純化，獲得 (0.310 g, 88%) 2-苯基-噁唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯；MS: 342.1 (M+H⁺)。

2-苄基氧基羧基胺基-3-羥基-丙酸

使含 2-苯基-噁唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯 (0.25 g, 0.73 mmol) 及 NaOH 水溶液 (1 M, 4 mL, 4 mmol) 之 THF/H₂O/MeOH (2:2:1, 5 mL) 混合物在室溫下攪拌 3 h，獲得 2-苄基氧基羧基胺基-3-羥基-丙酸；342.1 (M+H⁺)。

(S)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-苯基-噁唑啉-3-甲酸苄酯 (化合物 7046)

使含 2-苄基氧基羧基胺基-3-羥基-丙酸 (0.134 g, 0.41 mmol)、HATU (0.16 g, 0.41 mmol)、DIPEA (0.11 mL, 0.82 mmol) 之 DMF (6.0 mL) 混合物在室溫下攪拌 1 h。添加 4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄鹽胺 (實例 1, 0.11 g, 0.41 mmol) 且使反應混合物在 50°C 下攪拌隔夜。使粗製產物經逆相 HPLC 純化，獲得所需產物。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 12.67 (s, 1H), 8.46-8.44 (d, 1H), 7.97-7.73 (m, 6H), 7.40-7.17 (m, 7H), 6.84 (m, 1H),

6.02 (s, 1H), 5.02-4.87 (m, 3H), 4.35-4.23 (m, 2H), 2.88-2.82 (m, 1H), 0.73-0.55 (m, 4H); MS: 569.2 (M+H⁺)。

實例 47

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-(2-甲氧基-苯基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7047)

(R)-2-(2-甲氧基-苯基)-噻唑啉-4-甲酸

於含 L-半胱胺酸鹽酸鹽(400 mg, 2.54 mmol)之蒸餾水(4 mL)溶液中添加乙酸鉀(274 mg, 2.79 mmol)。一旦固體成為溶液，添加甲醇(4 mL)，接著添加 2-甲氧基-苯甲醛(415 mg, 3.05 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌隔夜。移除溶劑，且未進行進一步之純化步驟。

(R)-2-(2-甲氧基-苯基)-噻唑啉-3,4-二甲酸 3-苄酯

將 (R)-2-(2-甲氧基-苯基)-噻唑啉-4-甲酸(607.3 mg, 2.54 mmol)溶於 DMF(12 mL)中。使溶液冷卻至 0°C，且添加 DIPEA(665 μL, 3.82 mmol)，接著添加 氯甲酸苄酯(545 μL, 3.82 mmol)。使反應在 0°C 下攪拌且使之升溫至周圍溫度歷時 5 小時。反應經過濾且以逆相 HPLC 純化，獲得所需產物之非對映異構物混合物。

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-(2-甲氧基-苯基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7047)

將 (R)-2-(2-甲氧基-苯基)-噻唑啉-3,4-二甲酸 3-苄酯(91.5 mg, 0.25 mmol)溶於 DMF(1.5 mL)中。添加 DIPEA(85 μL, 0.49 mmol)接著添加 HATU(93.2 mg, 0.25 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌 15 分鐘。接著添加 4-(2-胺基-噻唑-

4-基)-N-環丙基-苄醯胺(實例1, 63.8 mg, 0.25 mmol), 且使反應在周圍溫度下攪拌5小時。接著使反應加熱至50°C隔夜。使反應冷卻, 經過濾且以逆相HPLC純化, 獲得所需產物之非對映異構物混合物。產量11.4 mg。MS: 615.1 ($M+H^+$); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.52-0.76 (m, 4H), 2.78-2.90 (m, 1H), 3.01-3.13 (m, 1H), 4.80-5.10 (m, 3H), 6.22-6.37 (d, 1H), 6.90-7.37 (m, 8H), 7.80-8.01 (m, 5H), 8.15-8.22 (m, 1H), 8.40-8.48 (m, 1H), 12.70-12.78 (m, 1H)。

實例 48

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-(3-氟-苯基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7048)

(R)-2-(3-氟-苯基)-噻唑啉-4-甲酸

於含L-半胱胺酸鹽酸鹽(400 mg, 2.54 mmol)之蒸餾水(4 mL)溶液中添加乙酸鉀(274 mg, 2.79 mmol)。一旦固體成為溶液, 添加甲醇(4 mL), 接著添加3-氟-苯甲醛(325 μ L, 3.06 mmol)。且使反應在周圍溫度下攪拌隔夜。移除溶劑, 且未進行進一步之純化步驟。

(R)-2-(3-氟-苯基)-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯

將(R)-2-(3-氟-苯基)-噻唑啉-4-甲酸(576.7 mg, 2.54 mmol)溶於DMF(12 mL)中。使溶液冷卻至0°C且添加DIPEA(665 μ L, 3.82 mmol), 接著添加氯甲酸苄酯(545 μ L, 3.82 mmol)。使反應在0°C下攪拌且使之升溫至周圍溫度歷時5小時。反應經過濾且以逆相HPLC純化, 獲得所

需產物之非對映異構物混合物。

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-(3-氟-苯基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7048)

將(R)-2-(3-氟-苯基)-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯(90.4 mg, 0.25 mmol)溶於DMF(1.5 mL)中。添加DIPEA(87 μ L, 0.50 mmol)接著添加HATU(94.7 mg, 0.25 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄醯胺(實例1, 64.7 mg, 0.25 mmol), 且使反應在周圍溫度下攪拌5小時。接著使反應加熱至50°C隔夜。使反應冷卻, 經過濾且以逆相HPLC純化, 獲得所需產物之非對映異構物混合物。產量14.1 mg。MS: 603.1 (M+H⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 0.43-0.73 (m, 4H), 2.70-2.88 (m, 1H), 3.05-3.18 (m, 1H), 4.81-5.08 (m, 3H), 6.24 (s, 1H), 6.88-7.55 (m, 8H), 7.62-7.71 (m, 1H), 7.78-7.88 (m, 5H), 8.36-8.43 (m, 1H)。

實例49

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-(2-羥基-吡啶-4-基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7049)

(R)-2-(2-羥基-吡啶-4-基)-噻唑啉-4-甲酸

於含L-半胱胺酸鹽酸鹽(402.9 mg, 2.56 mmol)之蒸餾水(4 mL)溶液中添加乙酸鉀(281.7 mg, 2.87 mmol)。一旦固體成為溶液, 添加甲醇(4 mL), 接著添加2-羥基-吡啶-4-甲醛(376.4 mg, 3.06 mmol)。一小時內於溶液中產生沉澱, 且使反應在周圍溫度下攪拌隔夜。移除溶劑, 獲得粗

製產物。

(R)-2-(2-羥基-吡啶-4-基)-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯

將(R)-2-(2-羥基-吡啶-4-基)-噻唑啉-4-甲酸(578 mg, 2.56 mmol)溶於DMF(12 mL)中。使溶液冷卻至0℃，且添加DIPEA(665 μL, 3.82 mmol)，接著添加氯甲酸苄酯(905 μL, 6.34 mmol)。使反應在0℃下攪拌且使之升溫至周圍溫度歷時5小時。反應經過濾且以逆相HPLC純化，獲得所需產物之非對映異構物混合物。

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-(2-羥基-吡啶-4-基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7049)

將(R)-2-(2-羥基-吡啶-4-基)-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯(83.7 mg, 0.23 mmol)溶於DMF(1.5 mL)中。添加DIPEA(81 μL, 0.47 mmol)接著添加HATU(89.1 mg, 0.23 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄醯胺(實例1, 60.6 mg, 0.23 mmol)且使反應在周圍溫度下攪拌4小時。接著使反應加熱至50℃隔夜。使反應冷卻，經過濾且以逆相HPLC純化，獲得所需產物之非對映異構物混合物。產量14.9 mg。MS: 602.1 (M+H⁺); H¹ NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 0.49-0.75 (m, 4H), 2.78-2.91 (m, 1H), 3.02-3.19 (m, 1H), 4.79-5.29 (m, 3H), 5.95-6.09 (m, 1H), 6.35-6.49 (m, 1H), 6.84-7.45 (m, 9H), 7.80-8.04 (m, 4H), 8.42-8.51 (d, 1H)。

實例50

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-

(1-氧基-吡啶-4-基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7050)**(R)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-噻唑啉-4-甲酸**

於含L-半胱胺酸鹽酸鹽(399.1 mg, 2.53 mmol)之蒸餾水(4 mL)溶液中添加乙酸鉀(281.0 mg, 2.86 mmol)。一旦固體成為溶液，添加甲醇(4 mL)，接著添加1-氧基-吡啶-4-甲醛(376.8 mg, 3.06 mmol)。一小時內於溶液中產生沉澱，且使反應在周圍溫度下攪拌隔夜。移除溶劑，獲得粗製產物。

(R)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯

將(R)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-噻唑啉-4-甲酸(573 mg, 2.53 mmol)溶於DMF(12 mL)中。使溶液冷卻至0°C且添加DIPEA(665 µL, 3.82 mmol)，接著添加氯甲酸苄酯(905 µL, 6.34 mmol)。使反應在0°C下攪拌且使之升溫至周圍溫度歷時5小時。反應經過濾且以逆相HPLC純化，獲得所需產物之非對映異構物混合物。

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苄基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7050)

將(R)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯(84 mg, 0.23 mmol)溶於DMF(1.5 mL)中。添加DIPEA(81 µL, 0.47 mmol)，接著添加HATU(89 mg, 0.23 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄醯胺(實例1, 61 mg, 0.24 mmol)且使反應在周圍溫度下攪拌4小時。接著使反應加熱至50°C隔夜。使反應冷卻，經過濾且以逆相HPLC純化，獲得所需

產物之非對映異構物混合物。產量 15.4 mg。MS: 602.2 (M+H⁺); H¹ NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 0.52-0.76 (m, 4H), 2.79-2.82 (m, 1H), 3.12-3.25 (m, 1H), 3.50-3.61 (m, 1H), 4.88-5.21 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 6.98-7.38 (m, 5H), 7.78-8.05 (m, 6H), 8.10-8.35 (m, 2H), 8.42-8.50 (d, 1H)。

實例 51

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-(4-甲氧基羰基-苯基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7051)

(R)-2-(4-甲氧基羰基-苯基)-噻唑啉-4-甲酸

於含 L-半胱胺酸鹽酸鹽單水合物(307.1 mg, 1.75 mmol)之蒸餾水(2.6 mL)溶液中添加乙酸鉀(184.7 mg, 1.88 mmol)。一旦固體成為溶液，添加甲醇(2.6 mL)，接著添加 4-甲鹽基-苯甲酸甲酯(346.9 mg, 2.11 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌隔夜且於 15 分鐘內於溶液中產生沉澱。移除溶劑，獲得粗製產物。

(R)-2-(4-甲氧基羰基-苯基)-噻唑啉-3,4-二甲酸 3-苄酯

將 (R)-2-(4-甲氧基羰基-苯基)-噻唑啉-4-甲酸(467 mg, 1.75 mmol)溶於 DMF(15 mL)中。使溶液冷卻至 0°C，且添加 DIPEA(455 μL, 2.61 mmol)，接著添加 氯甲酸苄酯(375 μL, 2.63 mmol)。使反應在 0°C 下攪拌且使之升溫至周圍溫度隔夜。反應經過濾且以逆相 HPLC 純化，獲得所需產物之非對映異構物混合物。

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-(4-甲氧基羰基-苯基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7051)

將(R)-2-(4-甲氧基羰基-苯基)-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯(276.7 mg, 0.70 mmol)溶於DMF(4 mL)中。添加DIPEA(240 μ L, 1.38 mmol), 接著添加HATU(263.3 mg, 0.69 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄醯胺(實例1, 179.3 mg, 0.69 mmol), 且使反應在周圍溫度下攪拌隔夜。接著使反應加熱至50°C隔夜。使反應冷卻, 經過濾且以逆相HPLC純化, 獲得所需產物之非對映異構物混合物。產量5.8 mg。
 MS: 643.3 (M+H⁺); H¹ NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 0.52-0.75 (m, 4H), 2.78-2.90 (m, 1H), 3.08-3.22 (m, 1H), 3.78-3.88 (s, 3H), 4.88-5.11 (m, 3H), 6.30-6.38 (s, 1H), 6.89-7.25 (m, 5H), 7.78-7.99 (m, 9H), 8.40-8.49 (d, 1H), 12.70-12.79 (s, 1H)。

實例52

(2S,5R)-2-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-5-苯基-吡咯啉-1-甲酸苄酯(化合物7052)

(2S,5R)-5-苯基-吡咯啉-2-甲酸[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基]-醯胺

使含(2S,5R)-2-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-5-苯基-吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(實例5, 271.5 mg, 0.51 mmol)之二氯甲烷(2 mL)及三氟乙酸(2 mL)之溶液在周圍溫度下攪拌隔夜。反應經過濾且以逆相HPLC純化, 獲得所需產物。

(2S,5R)-2-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]

基]-5-苯基-吡咯啉-1-甲酸苄酯(化合物7052)

將(2S,5R)-5-苯基-吡咯啉-2-甲酸[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基]-鹽胺(259.5 mg, 0.60 mmol)溶於DMF(3 mL)中。使溶液冷卻至0°C, 且添加DIPEA(157 µL, 0.90 mmol), 接著添加氯甲酸苄酯(128 µL, 0.90 mmol)。使反應在0°C下攪拌且使之升溫至周圍溫度隔夜。反應經過濾且以逆相HPLC純化, 獲得所需產物。產量103.9 mg。MS: 567.2 (M+H⁺); H¹ NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 0.53-0.75 (m, 4H), 1.78-2.03 (m, 2H), 2.19-2.46 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 1H), 5.10-5.23 (m, 1H), 5.32-5.17 (m, 4H), 6.78-6.88 (m, 1H), 7.00-7.40 (m, 7H), 7.61-7.70 (m, 2H), 7.78-8.01 (m, 5H), 8.42-8.49 (d, 1H), 12.55-12.64 (s, 1H)。

實例53

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-

(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7053)

(R)-2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-噻唑啉-4-甲酸

於含L-半胱胺酸鹽酸鹽單水合物(305.8 mg, 1.74 mmol)之蒸餾水(2.6 mL)溶液中添加乙酸鉀(188.0 mg, 1.92 mmol)。固體成為溶液後, 添加甲醇(2.6 mL), 接著添加1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛(240.7 mg, 2.19 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌隔夜。移除溶劑, 且未進行進一步之純化步驟。

2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯

將(R)-2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-噻唑啉-4-甲酸(371

mg, 1.74 mmol) 溶於 DMF (15 mL) 中。使溶液冷卻至 0℃, 且添加 DIPEA (455 μ L, 2.61 mmol), 接著添加 氯甲酸苄酯 (375 μ L, 2.63 mmol)。使反應在 0℃ 下攪拌且使之升溫至周圍溫度隔夜。反應經過濾且以逆相 HPLC 純化, 非對映異構物之一可被單離成純的溶離份。使純的非對映異構物及混合物兩者經歷後續之偶合條件。

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯 (化合物 7053)

將 (R)-2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-噻唑啉-3,4-二甲酸 3-苄酯 (59.3 mg, 0.17 mmol) 溶於 DMF (1 mL) 中。添加 DIPEA (59 μ L, 0.34 mmol), 接著添加 HATU (130 mg, 0.34 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌 15 分鐘。接著添加 4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄醯胺 (實例 1, 44.4 mg, 0.17 mmol), 且使反應在周圍溫度下攪拌 5 小時。接著使反應加熱至 50℃ 隔夜。使反應冷卻, 經過濾且以逆相 HPLC 純化, 獲得所需產物。產量 8.6 mg。MS: 589.2 ($M+H^+$); H^1 NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.54-0.76 (m, 4H), 2.81-2.90 (m, 1H), 4.77-5.28 (m, 3H), 6.68-6.77 (m, 1H), 7.05-7.45 (m, 6H), 7.77-8.08 (m, 5H), 8.40-8.49 (m, 1H)。

實例 54

4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯 (化合物 7054)

使實例 53 之其他單一非對映異構物之一, 為 (2R,4R)-2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-噻唑啉-3,4-二甲酸 3-苄酯或

(2S,4R)-2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯 (59.7 mg, 0.17 mmol) 溶於 DMF(1 mL) 中。添加 DIPEA(59 μ L, 0.34 mmol), 接著添加 HATU(130 mg, 0.34 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加4-(2-氨基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄醯胺(實例1, 45.2 mg, 0.17 mmol), 且使反應在周圍溫度下攪拌5小時。接著使反應加熱至 50°C 隔夜。使反應冷卻, 經過過濾且以逆相 HPLC 純化, 獲得所需產物。產量 14.5 mg。MS: 589.2 (M+H⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 0.54-0.75 (m, 4H), 2.76-2.93 (m, 1H), 4.75-5.21 (m, 3H), 6.69-6.78 (m, 1H), 7.03-7.45 (m, 6H), 7.78-8.07 (m, 5H), 8.41-8.48 (m, 1H)。

實例 55

4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苄基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-吡啶-3-基-噻唑啉-3-甲酸第三丁酯(化合物 7055)

將未經確認之單一非對映異構物, 為(2R,4R)-2-吡啶-3-基-噻唑啉-3,4-二甲酸3-第三丁酯或(2S,4R)-2-吡啶-3-基-噻唑啉-3,4-二甲酸3-第三丁酯(57.6 mg, 0.19 mmol)溶於 DMF(1 mL)中。添加 DIPEA(63 μ L, 0.36 mmol), 接著添加 HATU(70.0 mg, 0.18 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加4-(2-氨基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄醯胺(實例1, 47.3 mg, 0.18 mmol), 且使反應在周圍溫度下攪拌5小時。接著使反應加熱至 50°C 隔夜。使反應冷卻, 經過過濾且以逆相 HPLC 純化, 獲得所需產物。產量 5.5 mg。MS: 552.1 (M+H⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 0.51-0.75

(m, 4H), 4.76-4.98 (m, 1H), 7.56-7.71 (m, 1H), 7.77-8.00 (m, 6H), 8.32-8.50 (m, 2H), 8.54-8.65 (m, 1H), 8.90-9.07 (m, 1H), 12.68-12.77 (m, 1H)。

實例 56

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-噁唑-2-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7056)

(R)-2-噁唑-2-基-噻唑啉-4-甲酸

於含 L-半胱胺酸鹽酸鹽 (448.9 mg, 2.85 mmol) 之蒸餾水 (4.3 mL) 溶液中添加乙酸鉀 (348.3 mg, 3.55 mmol)。固體成為溶液後，添加甲醇 (4.3 mL)，接著添加噁唑-2-甲醛 (330.8 mg, 3.41 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌 4 小時。移除溶劑，且未進行進一步之純化步驟。

(R)-2-噁唑-2-基-噻唑啉-3,4-二甲酸 3-苄酯

將 (R)-2-噁唑-2-基-噻唑啉-4-甲酸 (568 mg, 2.84 mmol) 溶於 DMF (15 mL) 中。使溶液冷卻至 0°C 且添加 DIPEA (740 μ L, 4.25 mmol)，接著添加氯甲酸苄酯 (610 μ L, 4.27 mmol)。使反應在 0°C 下攪拌且使之升溫至周圍溫度歷時 3 小時。反應經過濾且以逆相 HPLC 純化，獲得所需產物之非對映異構物混合物。

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-噁唑-2-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7056)

將 (R)-2-噁唑-2-基-噻唑啉-3,4-二甲酸 3-苄酯 (58 mg, 0.17 mmol) 溶於 DMF (1 mL) 中。添加 DIPEA (61 μ L, 0.35 mmol) 接著添加 HATU (66 mg, 0.17 mmol)。使反應在周圍

溫度下攪拌15分鐘。接著添加4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄醯胺(實例1, 45 mg, 0.17 mmol)且使反應在周圍溫度下攪拌隔夜。接著使反應加熱至50℃隔夜。使反應冷卻, 經過濾且以逆相HPLC純化, 獲得所需產物之非對映異構物混合物。產量13.3 mg。MS: 576.3 (M+H⁺); H¹ NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 0.51-0.75 (m, 4H), 1.10-1.29 (m, 2H), 2.78-2.92 (m, 1H), 3.60-3.79 (m, 2H), 4.79-5.28 (m, 5H), 6.47-6.60 (m, 1H), 6.96-7.41 (m, 9H), 7.77-8.70 (m, 7H), 8.40-8.50 (m, 1H)。

實例 57

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-(3-甲氧基羰基-苯基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7057)

(R)-2-(3-甲氧基羰基-苯基)-噻唑啉-4-甲酸

於含L-半胱胺酸鹽酸鹽(452.6 mg, 2.87 mmol)之蒸餾水(4.3 mL)溶液中添加乙酸鉀(348.9 mg, 3.56 mmol)。固體成為溶液後, 添加甲醇(4.3 mL), 接著添加3-甲醯基-苯甲酸甲酯(566.7 mg, 3.45 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌4小時。移除溶劑, 且未進行進一步之純化步驟。

(R)-2-(3-甲氧基羰基-苯基)-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯

將(R)-2-(3-甲氧基羰基-苯基)-噻唑啉-4-甲酸(768 mg, 2.87 mmol)溶於DMF(15 mL)中。使溶液冷卻至0℃且添加DIPEA(750 μL, 4.31 mmol), 接著添加氯甲酸苄酯(615 μL, 4.31 mmol)。使反應在0℃下攪拌且使之升溫至周圍溫度歷時3小時。反應經過濾且以逆相HPLC純化, 獲得所

需產物之非對映異構物混合物。

(R)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-(3-甲氧基羰基-苯基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7057)

將(R)-2-(3-甲氧基羰基-苯基)-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯(187 mg, 0.47 mmol)溶於DMF(3 mL)中。添加DIPEA(163 μ L, 0.94 mmol), 接著添加HATU(177 mg, 0.47 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄鹽胺(實例1, 121 mg, 0.47 mmol), 且使反應在周圍溫度下攪拌隔夜。接著使反應加熱至50°C隔夜。使反應冷卻, 經過濾且以逆相HPLC純化, 獲得所需產物之非對映異構物混合物。產量5.1 mg。MS: 643.2 (M+H⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 0.52-0.75 (m, 4H), 2.75-2.89 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 6.36 (s, 1H), 6.90-7.24 (m, 5H), 7.47-7.56 (m, 1H), 7.78-7.99 (m, 4H), 8.09-8.17 (m, 1H), 8.24-8.32 (m, 1H), 8.40-8.46 (m, 1H)。

實例 58

(2R,4R)-4-(4-苯基-噻唑-2-基胺甲鹽基)-2-吡啉-3-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7058)

將(2R,4R)-2-吡啉-3-基-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯(68.8 mg, 0.20 mmol)溶於DMF(1 mL)中。添加DIPEA(69 μ L, 0.40 mmol), 接著添加HATU(75.6 mg, 0.20 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。接著添加4-苯基-噻唑-2-基胺(35.5 mg, 0.20 mmol), 且使反應在周圍溫度下攪拌6小時。接著使反應加熱至50°C隔夜。使反應冷卻, 經過濾且

以逆相 HPLC 純化，獲得所需產物。產量 7.4 mg。MS: 503.1 ($M+H^+$); ^1H NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) 3.15-3.31 (m, 1H), 4.88-5.15 (m, 3H), 6.42 (s, 1H), 6.95-7.94 (m, 13H), 8.40-8.71 (m, 2H), 9.00-9.13 (m, 1H), 12.77 (s, 1H)。

實例 59

4-苯基胺甲鹽基-2-吡啶-4-基-噻唑啶-3-甲酸苄酯(化合物 7059)

2-吡啶-4-基-噻唑啶-4-甲酸

於含 L-半胱胺酸鹽酸鹽單水合物 (499.0 mg, 2.84 mmol) 之蒸餾水 (4.3 mL) 溶液中添加乙酸鉀 (317.3 mg, 3.23 mmol)。固體成為溶液後，添加甲醇 (4.3 mL)，接著添加吡啶-4-甲醛 (325 μ L, 3.45 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌 5 小時。移除溶劑，且未進行進一步之純化步驟。

2-吡啶-4-基-噻唑啶-3,4-二甲酸 3-苄酯

將 2-吡啶-4-基-噻唑啶-4-甲酸 (500 mg, 2.38 mmol) 溶於 DMF (15 mL) 中。使溶液冷卻至 0°C 且添加 DIPEA (620 μ L, 3.56 mmol)，接著添加氯甲酸苄酯 (510 μ L, 3.57 mmol)。使反應在 0°C 下攪拌且使之升溫至周圍溫度隔夜。反應經過過濾且以逆相 HPLC 純化，獲得所需產物之非對映異構物混合物。

4-苯基胺甲鹽基-2-吡啶-4-基-噻唑啶-3-甲酸苄酯(化合物 7059)

將 2-吡啶-4-基-噻唑啶-3,4-二甲酸 3-苄酯 (58.6 mg, 0.17 mmol) 溶於 DMF (1 mL) 中。添加 DIPEA (59 μ L, 0.34 mmol)

接著添加 HATU (64.5 mg, 0.17 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌 15 分鐘。接著添加 苯胺 (16 mg, 0.17 mmol)，且使反應在周圍溫度下攪拌隔夜。接著使反應加熱至 50°C 隔夜。使反應冷卻，經過濾且以逆相 HPLC 純化，獲得所需產物。MS: 592.7 (M+H⁺); H¹ NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) (HCl 鹽) 10.38 (d, 1H), 8.78 (dd, 2H), 7.99 (dd, 2H), 7.78 (dd, 2H), 7.30 (m, 8H), 6.31 (d, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.98 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 1.23 (m, 2H)。

實例 60

4-(2-甲基-環己基胺甲鹽基)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯 (化合物 7060)

使用化合物 7031 (實例 31) 所述之實驗程序製備。MS: 440.7 (M+H⁺)。

實例 61

2-吡啶-4-基-4-(1,2,3,4-四氫-萘-1-基胺甲鹽基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯 (化合物 7061)

使用化合物 7031 (實例 31) 所述之實驗程序製備。MS: 474.7 (M+H⁺)。

實例 62

2-吡啶-4-基-4-(噻唑-2-基胺甲鹽基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯 (化合物 7062)

依循化合物 7059 之程序 (實例 59)，自 20 mg 之 2-噻唑胺製備。MS: 427.1 (M+H⁺); H¹ NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) (HCl 鹽) 8.86 (d, 2H), 8.08 (dd, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.20

(m, 7H), 6.86 (d, 1H), 5.37 (d, 1H), 5.01 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.48 (m, 1H)。

實例 63

4-(節滿-2-基胺甲鹽基)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯 (化合物 7063)

使用化合物 7031(實例 31)所述之實驗程序製備。MS: 474.7 (M+H⁺)。

實例 64

4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苄基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7064)

4-二甲氧基甲基-吡啶

使含 4-吡啶甲醛(3.0 ml, 31.9 mmol)、原甲酸三甲酯(40 mL)、TsOH(1.82 g, 9.57 mmol)及 MeOH(20 mL)之混合物加熱至回流隔夜，經濃縮再溶於 EtOAc(50 mL)中。混合物以飽和 NaHCO₃、鹽水洗滌，經脫水(Na₂SO₄)且濃縮，獲得粗製產物。經 ISCO 純化，獲得所需產物 4-二甲氧基甲基-吡啶；MS: 154.1 (M+H⁺)。

2-苄基氧基羰基胺基-3-羥基-丙酸甲酯

在 0°C 下於含 L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(1.88 g, 12.0 mmol)之 EtOAc(45 mL)混合物中添加飽和 NaHCO₃ 溶液(24 mL)，接著添加氯甲酸苄酯(2.22 mL, 15.6 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌 2 h。分離有機層，經脫水(Na₂SO₄)且濃縮，獲得粗製產物。經 ISCO 純化獲得所需產物 2-苄基氧基羰基胺基-3-羥基-丙酸甲酯，MS: 255.1 (M+H⁺)。

(S)-2-吡啶-4-基-噁唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯4-甲酯

使含2-苄基氧基羰基胺基-3-羥基-丙酸甲酯(0.36 g, 1.42 mmol)、4-二甲氧基甲基吡啶(0.7 g, 4.57 mmol)及TsOH(0.27 g, 1.6 mmol)之甲苯(20 mL)混合物加熱至回流歷時5 h。使混合物濃縮，溶於EtOAc(30 mL)中且以飽和NaHCO₃、鹽水洗滌，經脫水(Na₂SO₄)且濃縮，獲得粗製產物。使之經ISCO純化，獲得所需產物2-吡啶-4-基-噁唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯4-甲酯；MS: 343.1 (M+H⁺)。

(S)-2-吡啶-4-基-噁唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯

使含2-吡啶-4-基-噁唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯4-甲酯(0.140 g, 0.41 mmol)及NaOH(1 M, 2 mL, 2 mmol)之THF/H₂O/MeOH(2/2/1)混合物在室溫下攪拌2 h，以HCl(1 N)酸化且濃縮，獲得粗製產物(S)-2-吡啶-4-基-噁唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯；MS: 329.1。

4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苄基)-噁唑-2-基胺甲鹽基]-2-吡啶-4-基-噁唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7064)

使含(S)-2-吡啶-4-基-噁唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯(0.12 g, 0.37 mmol)、HATU(0.615 g, 1.70 mmol)及DIEA(0.25 mL, 1.9 mmol)之DMF(6.0 mL)混合物在室溫下攪拌1 h，添加4-(2-胺基-噁唑-4-基)-N-環丙基-苄鹽胺(0.160 g, 0.62 mmol)且使反應混合物加熱至50℃隔夜。所得混合物經逆相HPLC純化，獲得所需產物。MS: 570 (M+H⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.79 (bs, 1 H), 8.89 (m, 3 H), 8.46-8.05 (m, 3 H), 8.04-7.84 (m, 6 H), 7.64-7.61 (m, 1 H), 7.25-

6.98 (m, 7 H), 6.45-6.24 (m, 1 H), 5.31-4.97 (m, 4 H), 4.46-3.30 (m, 隱藏在水峰下), 3.39-3.37 (m, 2 H), 2.71 (m, 1 H), 1.23-1.11 (m, 10 H), 0.68-0.58, (m, 4 H)。

實例 65

2-(2-羧基-乙基)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7065)

於含 4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-(2-甲氧基羧基-乙基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(89.7 mg, 0.15 mmol)之 THF:H₂O:MeOH(2:1:1)溶液中添加 LiOH(31.5 mg, 0.75 mmol)且使反應加熱至 50°C 隔夜。使反應冷卻，經過濾且以逆相 HPLC 純化，獲得所需產物之非對映異構物混合物。MS: 581.1 (M+H⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 0.54-0.85 (m, 4H), 1.93-2.45 (m, 4H), 2.80-2.92 (m, 1H), 3.17-3.60 (m, 2H), 4.79-5.30 (m, 4H), 7.04-7.44 (m, 4H), 7.80-8.01 (m, 5H), 8.41-8.50 (m, 1H)。

實例 66

4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基胺甲鹽基)-2-吡啉-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7066)

使用與化合物 7078 類似之鹽胺偶合程序(實例 78)，使 2-吡啉-4-基-噻唑啉-3,4-二甲酸 3-苄酯及 4-胺基-N-環丙基-苄鹽胺偶合製備該化合物。MS: 503.1 (M+H⁺)。

實例 67

4-{4-[(3-苯基-脲基)-甲基]-苯基胺甲鹽基}-2-吡啉-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7067)

使用與化合物 7124 類似之程序 (實例 124) 製備該化合物。MS: 568.5 ($M+H^+$)。

實例 68

4-(4-環丙基胺甲鹽基甲基-苯基胺甲鹽基)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯 (化合物 7068)

使用化合物 7031 所述之實驗程序 (實例 31) 製備。MS: 517.7 ($M+H^+$)。

實例 69

3-(四氫-呋喃-2-羧基)-2-(四氫-吡喃-4-基)-噻唑啉-4-甲酸
[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基]-鹽胺 (化合物
7069)

使用化合物 7104 所述之實驗程序 (實例 104) 製備。MS: 557.1 ($M+H^+$); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 12.60 (s, 0.6 H), 12.49 (s, 0.3 H), 8.45-8.44 (d, 1 H), 7.96-7.78 (m, 4 H), 5.87-5.37 (m, 1 H), 5.34-5.20 (m, 0.4 H), 4.91-4.88 (m, 0.7 H), 4.85-4.77 (m, 0.55 H), 4.74-4.52 (m, 0.4 H), 3.91-3.84 (m, 2 H), 3.76-3.31 (bs, 隱藏在水峰下), 3.54-3.31 (m, 13 H), 2.92-2.82 (m, 2 H), 2.08-1.7 (m, 8 H), 1.35-1.23 (m, 3H), 0.73-0.55 (m, 4 H)。

實例 70

3-(2,2-二甲基-丙鹽基)-2-(四氫-吡喃-4-基)-噻唑啉-4-甲酸
[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基]-鹽胺 (化合物
7070)

使用化合物 7104 所述之實驗程序 (實例 104) 製備。MS:

543.1 ($M+H^+$); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 12.55 (s, 0.7 H), 8.46-8.44 (d, 2H), 7.97-7.80 (m, 5 H), 5.42-5.29 (m, 2 H), 3.89-3.86 (m, 3 H), 3.51-3.14 (m, 隱藏在水峰下), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.03-2.00 (m, 1 H), 1.83-1.70 (m, 3 H), 1.33-1.10 (m, 14 H), 0.73-0.55 (m, 4 H)。

實例 71

4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-(5-嗎啉-4-基-5-氧代-戊基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7071)

使用化合物 7125 所述之實驗程序(實例 125)，自 2-(4-羧基-丁基)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-噻唑啉-3-甲酸苄酯及嗎啉製備。MS: 678.2 ($M+H^+$); H^1 NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.54-0.77 (m, 4H), 1.28-2.11 (m, 12H), 2.20-2.38 (m, 3H), 2.80-2.93 (m, 1H), 3.45-3.61 (m, 3H), 4.79-5.20 (m, 4H), 7.00-7.42 (m, 4H), 7.77-8.00 (m, 5H), 8.41-8.49 (m, 1H)。

實例 72

4-(3-苯基胺甲鹽基甲基-苯基胺甲鹽基)-2-吡啉-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7072)

使用化合物 7031 所述之實驗程序(實例 31)製備。MS: 553.7 ($M+H^+$)。

實例 73

4-{4-[(聯苯-4-磺鹽基胺基)-甲基]-苯基胺甲鹽基}-2-吡啉-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7073)

使用與化合物 7111 類似之程序(實例 111)製備該化

物。MS: 665 ($M+H^+$)。

實例 74

3-(四氫-呋喃-2-羰基)-2-(四氫-吡喃-4-基)-噻唑啉-4-甲酸
[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基]-鹽胺(化合物
7074)

使用化合物 7104 所述之實驗程序(實例 104)製備。MS:
557.1 ($M+H^+$); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 12.73 (s,
0.3H), 12.58 (s, 0.4H), 8.45-8.44 (d, 1H), 8.0-7.79 (m, 5H),
5.32-5.29 (m, 0.7H), 5.12-5.09 (m, 0.54H), 4.87-4.4.78 (m,
1H), 4.40-4.38 (m, 0.4H), 3.87-3.78 (m, 5H), 3.70-3.45 (bs,
隱藏在水峰下), 3.44-3.11 (m, 3H), 2.87-2.81 (m, 1H),
2.25-2.22 (m, 0.7H), 1.96-1.69 (m, 6H), 1.37-1.23 (m, 2H),
0.73-0.68 (m, 4H)。

實例 75

4-(4-苄基胺甲鹽基-苯基胺甲鹽基)-2-吡啉-4-基-噻唑啉-3-
甲酸苄酯(化合物 7075)

使用化合物 7031 所述之實驗程序(實例 31)合成。MS:
553.2 ($M+H^+$); H^1 NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 10.84 (br s,
1H), 8.89 (m, 3H), 7.90 (d, 2H), 7.70 (t, 2H), 7.23 (m, 9H),
6.49 (s, 1H), 5.00 (m, 2H), 4.88 (br s, 1H), 4.46 (s, 2H),
3.63 (m, 1H), 3.15 (m, 2H)。

實例 76

4-(4-苯基胺甲鹽基-苯基胺甲鹽基)-2-吡啉-4-基-噻唑啉-3-
甲酸苄酯(化合物 7076)

使用化合物 7031 所述之實驗程序 (實例 31) 合成。MS: 539.1 (M+H⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 10.98 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.92 (br s, 2H), 8.48 (br s, 2H), 7.94 (s, 2H), 7.53 (m, 5H), 7.13 (m, 7H), 6.51 (s, 1H), 4.99 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.17 (m, 1H)。

實例 77

4-[4-(苯甲醯基胺基-甲基)-苯基胺甲醯基]-2-吡啶-4-基-噻唑啶-3-甲酸苄酯 (化合物 7077)

使用化合物 7078 之程序 (實例 78) 製備。MS: 553.2 (M+H⁺)。

實例 78

4-[4-(第三丁氧基羰基胺基-甲基)-苯基胺甲醯基]-2-吡啶-4-基-噻唑啶-3-甲酸苄酯 (化合物 7078)

將 2-吡啶-4-基-噻唑啶-3,4-二甲酸 3-苄酯 (實例 31, 0.54 g, 1.56 mmol) 及 (4-胺基-苄基)-胺基甲酸第三丁酯 (0.35 g, 1.56 mmol) 溶於 DMF 中。添加 HATU (0.71 g, 1.87 mmol) 接著添加 DIPEA (0.43 mL, 2.34 mmol) 且使反應在室溫下攪拌 1 h。將溶液滴加於冰水中。產生所需之產物且以過濾單離，經洗滌 (水) 及乾燥，獲得 0.84 g 灰白色固體 (0.84 g, 99%)。MS: 549.2 (M+H⁺)。

實例 79

4-(1-乙氧基羰基-環丁基胺甲醯基)-2-吡啶-4-基-噻唑啶-3-甲酸苄酯 (化合物 7079)

使用化合物 7031 所述之實驗程序 (實例 31) 合成。MS:

470.7 ($M+H^+$)。

實例 80

4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-(3-嗎啉-4-基甲基-苯基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7080)
(R)-2-(3-嗎啉-4-基甲基-苯基)-噻唑啉-4-甲酸

於含 L-半胱胺酸鹽酸鹽單水合物(400 mg, 2.54 mmol)之蒸餾水(4 mL)溶液中添加乙酸鉀(275 mg, 2.80 mmol)。固體成為溶液後，添加甲醇(4 mL)，接著添加 3-嗎啉-4-基甲基-苯甲醛(625 mg, 3.05 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌 1.5 小時。移除溶劑，且未進行進一步之純化步驟。

(R)-2-(3-嗎啉-4-基甲基-苯基)-噻唑啉-3,4-二甲酸 3-苄酯

於含 (R)-2-(3-嗎啉-4-基甲基-苯基)-噻唑啉-4-甲酸(783 mg, 2.54 mmol)之二氯甲烷(15 mL)溶液中添加三乙胺(530 μ L, 3.80 mmol)、DMAP(催化量)及碳酸苄酯 2,5-二氧代-吡咯啉-1-基酯(949 mg, 3.81 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌 2 小時。反應經過濾且以逆相 HPLC 純化，獲得所需產物之非對映異構物混合物。

4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-(3-嗎啉-4-基甲基-苯基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7080)

將 (R)-2-(3-嗎啉-4-基甲基-苯基)-噻唑啉-3,4-二甲酸 3-苄酯溶於 DMF(1.5 mL)中。添加 DIPEA(76 μ L, 0.44 mmol)接著添加 HATU(83 mg, 0.22 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌 15 分鐘。接著添加 4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄鹽胺(57 mg, 0.22 mmol)，且使反應在周圍溫度下攪拌 2 小

時。由於反應不完全，因此使反應加熱至50℃隔夜。使反應冷卻，經過濾且以逆相HPLC純化，獲得所需產物之非對映異構物混合物。MS: 684.2 ($M+H^+$); H^1 NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.56-0.74 (m, 4H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.05-3.40 (m, 4H), 3.50-4.05 (m, 7H), 4.28-4.42 (m, 2H), 4.95-5.10 (m, 3H), 6.32 (s, 1H), 7.00-7.30 (m, 4H), 7.40-7.55 (m, 2H), 7.72-8.00 (m, 6H), 8.45-8.48 (m, 1H), 10.05-10.22 (m, 1H)。

實例 81

2-(3-氟基-苯基)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-噁唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7081)

使用化合物 7031 所述之實驗程序(實例 31)製備。MS: 594 ($M+H^+$); H^1 NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 12.74 (s, 0.6 H), 8.45-8.44 (d, 1 H), 8.20-8.07 (m, 2 H), 7.97-7.79 (m, 5 H), 7.65-7.61 (m, 2 H), 7.22-7.19 (m, 4 H), 6.93 (m, 1 H), 6.05 (m, 1 H), 5.02-4.88 (m, 3 H), 4.36-4.31 (m, 2 H), 2.88-2.82 (m, 1 H), 1.23-1.11 (m, 3 H), 0.73-0.55, (m, 3 H)。

實例 82

4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基胺甲醯基)-2-吡啉-3-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7082)

使用與化合物 7078 類似之程序(實例 78)，使 2-吡啉-3-基-噻唑啉-3,4-二甲酸 3-苄酯與 4-胺基-N-環丙基-苄醯胺偶合製備該化合物。MS: 503.1 ($M+H^+$)。

實例 83

4-{4-[(環丙烷羰基-胺基)-甲基]-苯基胺甲鹽基}-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7083)

使用化合物7078之實驗程序(實例78)製備。MS: 517.2 (M+H⁺)。

實例84

4-[4-(4-甲基-1H-苯并咪唑-2-基甲基)-苯基胺甲鹽基]-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7084)

4-(4-羧基甲基-苯基胺甲鹽基)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯

使2-吡啶-4-基-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯(210 mg, 0.61 mmol)與PyBrOP(284.4 mg, 0.61 mmol)混合。使該混合物溶於3 ml DMF中且添加DIEA(0.21 ml, 1.22 mmol)。使該溶液在室溫下攪拌10分鐘且添加(110.1 mg, 0.73 mmol)之(4-胺基-苯基)-乙酸。使反應混合物在室溫下攪拌3小時。濃縮粗製混合物且使用矽膠層析純化。

4-{4-[(2-胺基-5-甲基-苯基胺甲鹽基)-甲基]-苯基胺甲鹽基}-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯

將4-(4-羧基甲基-苯基胺甲鹽基)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄(1S2342-80, 300 mg, 0.63 mmol)與HATU(263 mg, 0.66 mmol)混合。使該混合物溶於3.5 mL DMF中且添加DIEA (0.22 mL, 1.86 mmol)。使該溶液在室溫下攪拌30分鐘, 此時添加4-甲基-苯-1,2-二胺(85.8 mg, 0.63 mmol)。使該混合物在室溫下攪拌隔夜。經濃縮且使用逆相HPLC純化。

4-[4-(4-甲基-1H-苯并咪唑-2-基甲基)-苯基胺甲鹽基]-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7084)

使4-{4-[(2-胺基-5-甲基-苯基胺甲鹽基)-甲基]-苯基胺甲鹽基}-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯 (IS2342-86, 110 mg) 溶於無水乙酸中。使反應混合物在70℃下加熱30分鐘，且蒸發至乾。使用逆相HPLC使之純化。MS: 564.7 (M+H⁺); ¹H NMR (ppm) (DMSO-d₆): δ (ppm) 10.55 (d, 1H), 8.84 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 7.62-7.11 (m, 11H), 6.86 (s, 1H), 6.33 (d, 1H), 5.26 (d, 1H), 4.96 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.69 (m, 3H), 3.42 (m, 2H), 2.59 (s, 3H)。

實例85

3-環丙烷羧基-2-(四氫-吡喃-4-基)-噻唑啉-4-甲酸[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基]-醯胺(化合物7085)

在0℃下於含(R)-2-(四氫-吡喃-4-基)-噻唑啉-4-甲酸[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基]-醯胺(0.08 g, 0.14 mmol)及TEA(0.098 mL, 0.7 mmol)之DCM(3 mL)混合物中添加環丙基醯氯(0.025 mL, 0.28 mmol)。使混合物在室溫下攪拌隔夜。再添加一當量之醯氯且再攪拌8 h。添加水，分離有機相，經脫水且濃縮，獲得粗製產物。經逆相HPLC純化，獲得所需產物。MS: 527.2 (M+H⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.55 (s, 0.6H), 8.45-8.44 (d, 1H), 7.93-7.77 (m, 4H), 5.41-5.38 (d, 1H), 4.91-4.85 (t, 1H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.95-3.88 (m 2H), 3.47-3.15 (bs, 隱藏在水峰下), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.10-1.75 (m, 4 H), 1.50-1.22

(m, 3 H), 0.82-0.62 (m, 8 H)。

實例 86

4-[4-(2-羥基-乙基胺甲鹽基)-苯基胺甲鹽基]-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7086)

使用化合物 7031 之實驗程序(實例 31)合成。MS: 507.2 (M+H⁺)。

實例 87

4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7087)

使用化合物 7080 所述之實驗程序(實例 80)，自 4-嗎啉-4-基甲基-苯甲醛製備。MS: 684.2 (M+H⁺); H¹ NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 0.55-0.75 (m, 4H), 2.81-2.91 (m, 1H), 3.01-3.34 (m, 5H), 3.50-3.72 (m, 3H), 3.88-4.01 (m, 2H), 4.29-4.40 (m, 2H), 4.90-5.10 (m, 3H), 6.33-6.35 (m, 1H), 6.97-7.27 (m, 4H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.82-8.00 (m, 6H), 8.45-8.49 (m, 1H), 10.05-10.26 (m, 1H)。

實例 88

2-(4-羧基-丁基)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7088)

使用化合物 7065 之實驗程序(實例 65)，自 4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-(4-甲氧基羧基-丁基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯製備。MS: 609.2 (M+H⁺); H¹ NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 0.53-0.76 (m, 4H), 1.26-1.81 (m, 4H), 1.90-2.06 (m, 1H), 2.11-2.29 (m, 3H), 2.82-2.90 (m, 1H),

3.15-3.35 (m, 2H), 4.78-5.15 (m, 4H), 7.00-7.20 (m, 2H),
7.27-7.40 (m, 2H), 7.78-7.97 (m, 5H), 8.41-8.49 (m, 1H)。

實例 89

4-(4-胺基甲基-苯基胺甲醯基)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸 苄酯(化合物 7089)

使 4-[4-(第三丁氧基羰基胺基-甲基)-苯基胺甲醯基]-2-吡
啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(0.82 g, 1.49 mmol)溶於 DCM
(40 mL)中，且添加 HCl(在 4 M 於無水 1,4-二噁烷中，5
mL)。使混合物攪拌 2 h。添加乙醚(40 mL)且過濾固體，
經洗滌(乙醚)且乾燥，獲得所需產物之灰白色固體(0.76
g, 100%)。MS: 449.1 ($M+H^+$)。

實例 90

4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-(四 氫吡喃-4-基)-噻唑啉-3-甲酸第三丁酯(化合物 7090) (R)-2-(四氫吡喃-4-基)-噻唑啉-4-甲酸

使含 L-半胱胺酸鹽酸鹽單水合物(7.0 g, 40.0 mmol)、四
氫吡喃-4-甲醛(5.0 g, 43.8 mmol)、KOH(4.3 g, 43.8
mmol)、MeOH(40 mL)及水(60 mL)之混合物在室溫下攪拌
1 h。過濾固體且乾燥，獲得所需產物(R)-2-(四氫吡喃-4-
基)-噻唑啉-4-甲酸；MS: 218.1 ($M+H^+$)。

(R)-2-(四氫吡喃-4-基)-噻唑啉-3,4-二甲酸 3-第三丁酯

在 0°C 下於含(R)-2-(四氫吡喃-4-基)-噻唑啉-4-甲酸(3.51
g, 16.2 mmol)之水(60 mL)及二噁烷(40 mL)攪拌混合物中
添加固態 NaHCO₃(3.0 g, 35.7 mmol)接著添加 (BOC)₂O

(0.67 g, 3.1 ml)。使混合物在室溫下攪拌3 h，接著以檸檬酸酸化。分離之有機相經脫水(Na_2SO_4)且濃縮，獲得粗製產物(R)-2-(四氫吡喃-4-基)-噻唑啉-3,4-二甲酸3-第三丁酯；MS: 318.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-(四氫吡喃-4-基)-噻唑啉-3-甲酸第三丁酯(化合物7090)

使含(R)-2-(四氫吡喃-4-基)-噻唑啉-3,4-二甲酸3-第三丁酯(4.83 g, 15.22 mmol)、HATU(6.5 g, 17.0 mmol)及DIEA(4.4 mL, 35 mmol)之DMF(100 mL)混合物在室溫下攪拌1 h，添加4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-環丙基-苄鹽胺(4.41 g, 17.1 mmol)且使反應混合物攪拌隔夜。於反應混合物中加水(200 mL)。分離水層且以EtOAc(5x100 mL)萃取。合併之有機層以鹽水洗滌，經脫水(Na_2SO_4)且濃縮，獲得粗製產物。經ISCO純化，獲得所需產物。MS: 559 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 12.55 (s, 0.8H), 8.39-8.38 (d, 1H), 7.91-7.74 (m, 5H), 4.84- 4.64 (m, 2H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 2H), 3.27-3.06 (m, 5H), 2.83-2.76 (m, 2H), 1.81-1.65 (m, 3H), 1.36-1.15 (m, 9H), 0.77-0.52 (m, 4H)。

實例91

4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-(2-甲基胺甲鹽基-乙基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7091)

使用化合物7125之實驗程序(實例125)，自2-(2-羧基-乙基)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-噻

唑啉-3-甲酸苄酯製備。MS: 594.1 ($M+H^+$); H^1 NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.52-0.74 (m, 4H), 1.88-2.28 (m, 4H), 2.50-2.59 (m, 3H), 2.79-2.90 (m, 1H), 3.40-3.60 (m, 2H), 4.76-5.25 (m, 4H), 7.00-7.40 (m, 4H), 7.70-7.98 (m, 6H), 8.41-8.48 (m, 1H)。

實例 92

3-(1-甲基-1H-咪唑-2-羧基)-2-(四氫-吡喃-4-基)-噻唑啉-4-甲酸[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基]-醯胺(化合物 7092)

使用化合物 7104 所述之實驗程序(實例 104)製備。MS: 567.1 ($M+H^+$); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 13.04 (bs, 0.3 H), 12.71 (bs, 0.3 H), 8.46-8.44 (d, 1 H), 7.94-7.77 (m, 4 H), 7.06-6.97 (m, 1 H), 6.61-6.59 (m, 0.4 H), 5.56 (m, 0.3 H), 5.53-5.01 (m, 0.3 H), 4.31 (m, 0.3 H), 4.01 (bs, 隱藏在水峰下), 3.83-3.52 (m, 4 H), 3.39-3.22 (m, 1 H), 3.22-2.18 (m, 3 H), 2.88-2.82 (m, 1 H), 1.92-1.69 (m, 3 H), 1.34-1.14 (m, 2 H), 0.73-0.55 (m, 4 H)。

實例 93

4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-1-硫雜-4-氮雜-螺[4,5]癸烷-4-甲酸苄酯(化合物 7093)

使用化合物 7114 所述之實驗程序(實例 114)，自環己酮製備。MS: 577.2 ($M+H^+$); H^1 NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.54-0.75 (m, 4H), 1.00-1.85 (m, 10H), 2.01-2.13 (m, 1H), 2.55-2.90 (m, 4H), 3.06-3.18 (m, 1H), 4.88-5.18 (m, 3H),

7.06-7.46 (m, 5H), 7.78-8.00 (m, 4H), 8.42-8.49 (m, 1H)。

實例 94

3-(4-苯基-噻唑-2-基胺甲鹽基)-8-氧雜-1-硫雜-4-氮雜-螺 [4,5]癸烷-4-甲酸苄酯(化合物 7094)

使用化合物 7114 所述之實驗程序(實例 114)，自四氫-吡喃-4-酮及 4-苯基-噻唑-2-基胺製備。MS: 496.1 ($M+H^+$); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 1.93-2.06 (m, 1H), 3.13-3.47 (m, 2H), 3.50-3.68 (m, 2H), 3.75-3.89 (m, 2H), 4.21-4.38 (m, 2H), 5.25-5.57 (m, 4H), 7.40-7.56 (m, 4H), 7.70-7.80 (m, 4H), 7.99-8.03 (m, 1H), 8.19-8.26 (m, 2H)。

實例 95

4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-(四 氫吡喃-4-基甲基)-噁唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7095)

使用化合物 7031 所述之實驗程序(實例 31)製備。MS: 591 ($M+H^+$); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 12.57 (s, 1H), 8.45-8.44 (d, 2H), 7.95-7.81 (m, 5H), 7.36-7.17 (m, 4H), 5.26-5.07 (m, 3H), 4.71 (bs, 1H), 4.26-3.77 (m, 隱藏在水峰下), 3.24-3.15 (m, 2H), 2.87-2.79 (m, 1H), 1.87-1.63 (m, 5H), 1.21-1.14 (m, 2H), 0.72-0.54 (m, 4H)。

實例 96

4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-甲 基-2-吡啶-4-基-噁唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7096)

使用化合物 7109 之實驗程序(實例 109)，自 1-吡啶-4-基-

乙酮製備。使產物轉化成HCl鹽。使產物溶於最小量之乙腈中，且於乾冰中冷卻後，添加2.0 M HCl之乙醚，直到溶液中產生沉澱為止。使混合物離心且傾析液體。額外添加冷卻之二乙醚，且再度使混合物離心並傾析液體。使所得固體乾燥，獲得所需產物之HCl鹽。MS: 623.2 ($M+H^+$); ^1H NMR(DMSO- d_6): δ (ppm) 0.51-0.76 (m, 4H), 2.27-2.42 (m, 3H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.35-3.55 (m, 2H), 4.84-5.15 (m, 2H), 5.47-5.56 (m, 1H), 6.82-6.87 (m, 1H), 7.12-7.26 (m, 4H), 7.83-8.09 (m, 7H), 8.45-8.51 (m, 1H), 8.68-8.85 (m, 2H)。

實例 97

4-[4-(苯基乙醯基胺基-甲基)-苯基胺甲醯基]-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7097)

使用化合物 7078 之程序(實例 78)製備。MS: 567.2 ($M+H^+$)。

實例 98

3-{3-苄基氧基羰基-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-噻唑啉-2-基}-哌啶-1-甲酸第三丁酯(化合物 7098)

3-((R)-4-羧基-噻唑啉-2-基)-哌啶-1-甲酸第三丁酯

使用實例 80 中之實驗程序，自 3-甲醯基-哌啶-1-甲酸第三丁酯製備。

(R)-2-(1-第三丁氧基羰基-哌啶-3-基)-噻唑啉-3,4-二甲酸 3-苄酯

於含苯基-甲醇(360 μ L, 3.48 mmol)之乙腈(6 mL)溶液中添加三乙胺(970 μ L, 6.96 mmol), 接著添加碳酸雙-(2,5-二氧代-吡咯啉-1-基)酯(890 mg, 3.47 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌45分鐘。移除溶劑, 且使殘留物再溶於無水二氯甲烷(6 mL)中。接著添加三乙胺(485 μ L, 3.47 mmol)、DMAP(催化量)及3-((R)-4-羧基-噻唑啉-2-基)-哌啉-1-甲酸第三丁酯(735 mg, 2.32 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌5小時。反應經過濾且以逆相HPLC純化, 獲得所需產物之非對映異構物混合物。

3-{3-苄基氧基羧基-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-噻唑啉-2-基}-哌啉-1-甲酸第三丁酯(化合物 7098)

使用化合物7080之實驗程序(實例80), 自(R)-2-(1-第三丁氧基羧基-哌啉-3-基)-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯製備。MS: 692.2 ($M+H^+$); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.53-0.76 (m, 4H), 1.30-1.45 (m, 12H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.09-3.25 (m, 2H), 3.45-3.55 (m, 4H), 4.79-5.16 (m, 5H), 7.00-7.39 (m, 5H), 7.77-7.98 (m, 5H), 8.43-8.48 (m, 1H)。

實例 99

4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-(4-甲基胺甲鹽基-丁基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7099)

使用化合物7125之實驗程序(實例125), 自2-(4-羧基-丁基)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-噻唑啉-3-甲酸苄酯製備。MS: 622.2 ($M+H^+$); ^1H NMR

(DMSO- d_6): δ (ppm) 0.53-0.76 (m, 4H), 1.10-1.80 (m, 7H), 1.90-2.11 (m, 3H), 2.51-2.58 (m, 3H), 2.80-2.90 (m, 1H), 4.77-5.15 (m, 4H), 7.01-7.40 (m, 4H), 7.62-7.99 (m, 5H), 8.42-8.48 (m, 1H)。

實例 100

4-(3-苄基胺甲鹽基-苯基胺甲鹽基)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7100)

使用化合物 7031 之實驗程序(實例 31)合成。MS: 553.1 ($M+H^+$); H^1 NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 10.58 (s, 1H), 8.90 (br s, 1 H), 8.49 (t, 2H), 8.09 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.22 (m, 10 H), 6.35 (d, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.96 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.13 (m, 2H)。

實例 101

2-苄基-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7101)

使用化合物 7080 所述之實驗程序(實例 80)製備。MS: 599.1 ($M+H^+$); H^1 NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.54-0.75 (m, 4H), 2.81-3.04 (m, 2H), 3.35-3.57 (m, 3H), 4.86-5.30 (m, 4H), 7.04-7.40 (m, 10H), 7.82-8.00 (m, 4H), 8.43-8.48 (m, 1H)。

實例 102

4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-(5-氧代-5-吡啶-1-基-戊基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7102)

使用化合物 7125 所述之實驗程序(實例 125)，自 2-(4-羧

基-丁基)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-噻唑啉-3-甲酸苄酯製備。MS: 676.2 ($M+H^+$); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.52-0.75 (m, 4H), 1.26-1.62 (m, 9H), 1.26-1.80 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.16-2.35 (m, 3H), 2.79-2.90 (m, 2H), 3.45-3.54 (m, 3H), 4.77-5.20 (m, 4H), 7.02-7.45 (m, 5H), 7.80-8.03 (m, 4H), 8.41-8.50 (m, 1H)。

實例 103

3-(2-甲基-戊鹽基)-2-(四氫-吡喃-4-基)-噻唑啉-4-甲酸[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基]-鹽胺(化合物 7103)

使用化合物 7104 所述之實驗程序(實例 104)製備。MS: 557.1 ($M+H^+$); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 12.84 (s, 0.2H), 12.56 (s, 0.4H), 8.45 (d, 1H), 7.97-7.78 (m, 4H), 5.33 (m, 0.3H), 5.1-4.84 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.64 (m, 0.44H), 3.48-3.41 (m, 11H), 3.33-3.12 (bs, 隱藏在水峰值下), 2.84 (m, 2H), 2.49 (m, 9H), 1.88-1.85 (m, 3H), 1.35-1.22 (m, 6H), 1.02-0.57 (m, 10H)。

實例 104

3-(2-環丙基-乙鹽基)-2-(四氫-吡喃-4-基)-噻唑啉-4-甲酸[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基]-鹽胺(化合物 7104)
(R)-2-(四氫-吡喃-4-基)-噻唑啉-4-甲酸[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基]-鹽胺

使含化合物 7090(2.5 g, 4.5 mmol)及 TFA(10 mL)之 DCM (20 mL)混合物在室溫下攪拌 1 h, 且接著濃縮獲得所需產物(R)-2-(四氫-吡喃-4-基)-噻唑啉-4-甲酸[4-(4-環丙基胺甲

醯基苯基)-噻唑-2-基]-醯胺；MS: 459.1 (M+H⁺)。

3-(2-環丙基-乙醯基)-2-(四氫-吡喃-4-基)-噻唑啉-4-甲酸 [4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基]-醯胺 (化合物 7104)

使含環丙基-乙酸(0.026 mL, 0.3 mmol)、HATU(0.11 g, 0.3 mmol)及TEA(0.11 mL)之DMF(2.0 mL)混合物在室溫下攪拌1 h。添加(R)-2-(四氫-吡喃-4-基)-噻唑啉-4-甲酸 [4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基]-醯胺(0.08 g, 0.14 mmol)，且使混合物在室溫下攪拌隔夜。接著加熱至50℃隔夜。以逆相HPLC純化，獲得所需產物。MS: 541.2 (M+H⁺)；¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.68 (s, 0.2H), 12.50 (s, 6H), 8.39-8.38 (d, 1H), 7.90-7.21 (m, 5H), 5.26-5.23 (m, 0.2H), 5.00-4.83 (m, 2H), 3.83-3.82 (m, 2H), 3.53-3.04 (m, 隱藏在水峰下), 2.81-2.76 (m, 1H), 1.87-1.72 (m, 4H), 1.27-1.17 (m, 3H), 0.90-0.87 (m, 1H), 0.64-0.36 (m, 7H), 0.8-0.76 (m, 2H)。

實例 105

4-[4-(苄基胺甲醯基-甲基)-苯基胺甲醯基]-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯 (化合物 7105)

使用化合物 7031 所述之實驗程序 (實例 31) 製備。MS: 567.7 (M+H⁺)。

實例 106

4-{[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基]-甲基-胺甲醯基}-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯 (化合物 7106)

使用 4-(2-溴-乙醯基)-苯甲酸及甲基-硫脲合成 4-(2-甲基

胺基-噻唑-4-基)-苯甲酸。經由醯胺偶合，透過與環丙基胺之偶合合成N-環丙基-4-(2-甲基胺基-噻唑-4-基)-苄醯胺。該化合物用於與2-吡啶-4-基-噻唑啉-3,4-二甲酸3-苄酯之最終醯胺偶合中，獲得所需化合物。MS: 600.2 ($M+H^+$); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 8.91 (m, 2H), 8.45 (m, 2H), 7.96 (m, 6H), 7.11 (m, 5H), 6.52 (m, 1H), 5.55 (t, 1H), 4.99 (m, 3H), 3.90 (m, 隱藏在水峰下), 3.22 (br t, 1H), 2.85 (m, 2H), 0.62 (m, 4H)。

實例107

4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基胺甲醯基)-2-(四氫-吡喃-4-基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7107)

使用化合物7025之實驗程序(實例25)合成。MS: 510.71 ($M+H^+$)。

實例108

4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-2-(4-甲氧基羰基-丁基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7108)

使用化合物7080之實驗程序(實例80)，自6-氧代-己酸甲酯製備。MS: 623.2 ($M+H^+$); H^1 NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.54-0.75 (m, 4H), 1.30-1.80 (m, 2H), 2.80-2.92 (m, 1H), 3.14-3.62 (m, 11H), 4.88-5.18 (m, 4H), 7.01-7.40 (m, 5H), 7.80-7.99 (m, 4H), 8.41-8.48 (m, 1H)。

實例109

2-(4-乙醯基-苯基)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7109)

(R)-2-(4-乙醯基-苯基)-噻唑啉-4-甲酸

使用實例 80 中所述實驗程序，自 4-乙醯基-苯甲醛製備。

(R)-2-(4-乙醯基-苯基)-噻唑啉-3,4-二甲酸 3-苄酯

使 (R)-2-(4-乙醯基-苯基)-噻唑啉-4-甲酸 (335 mg, 1.33 mmol) 溶於 DMF (8 mL) 中。使該溶液冷卻至 0℃ 且添加 DIEA (464.5 μ L, 2.67 mmol)，接著添加氯甲酸苄酯 (285.5 μ L, 2.00 mmol)。使反應在 0℃ 下攪拌且在 3 小時內使之升溫至周圍溫度。反應經過濾且以逆相 HPLC 純化，獲得所需產物之非對映異構物混合物。

2-(4-乙醯基-苯基)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-噻唑啉-3-甲酸苄酯 (化合物 7109)

使用化合物 7080 所述之實驗程序 (實例 80)，自 (R)-2-(4-乙醯基-苯基)-噻唑啉-3,4-二甲酸 3-苄酯製備。MS: 627.2 ($M+H^+$); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.56-0.76 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.81-2.92 (m, 1H), 3.12-3.24 (m, 1H), 3.50-3.59 (m, 1H), 4.90-5.11 (m, 3H), 6.33-6.39 (m, 1H), 6.95-7.24 (m, 4H), 7.82-8.00 (m, 8H), 8.43-8.49 (m, 1H)。

實例 110**4-(1-甲氧基羰基-環丙基胺甲醯基)-2-吡啉-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯 (化合物 7110)**

使用化合物 7031 所述之實驗程序 (實例 31) 製備。MS: 442.7 ($M+H^+$)。

實例 111

4-[4-(苯磺醯基胺基-甲基)-苯基胺甲醯基]-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7111)

將4-(4-胺基甲基-苯基胺甲醯基)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(0.19 g, 0.48 mmol)溶於DCM(2.5 mL)中且添加苯磺醯氯(0.062 mL, 0.48 mmol), 接著添加DIPEA(0.26 mL, 1.44 mmol)。使混合物攪拌2 h, 接著分溶於乙酸乙酯及水中。分離有機層, 經洗滌(水)且乾燥, 獲得粗製產物。使之溶於0.1 N HCl及乙腈中且凍乾, 獲得所需產物之固體(0.0491 g, 17%)。MS: 589.5 ($M+H^+$); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 10.29 (m, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.11 (t, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.56 (m, 5H), 7.18 (m, 6H), 6.85 (d, 1H), 6.33 (m, 1H), 5.10 (m, 3H), 3.92, 3.67, 3.39 (br m, 隱藏在水峰下)。

實例112

4-(3-苯基胺甲醯基-苯基胺甲醯基)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7112)

使用化合物7031之實驗程序(實例31)合成。MS: 539.1 ($M+H^+$); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 10.87 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.91 (br s, 2H), 8.51 (d, 2H), 8.31 (m, 2H), 7.75 (m, 5H), 7.33-7.07 (m, 5H), 6.51 (d, 1H), 4.99 (m, 3H), 3.64(m, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.26 (m, 1H)。

實例113

4-(4-苯乙基胺甲醯基-苯基胺甲醯基)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7113)

使用化合物 7031 之實驗程序 (實例 31) 合成。MS: 567.7 ($M+H^+$); H^1 NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 10.73 (s, 1H), 8.84 (br s, 2H), 8.51 (t, 2H), 8.36 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.23 (m, 8H), 6.45 (s, 1H), 5.09 (m, 2H), 4.92 (br s, 1H), 3.82-3.32 (m, 3H), 2.95 (m, 4H)。

實例 114

3-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-8-甲基-1-硫雜-4,8-二氮雜-螺[4,5]癸烷-4-甲酸苄酯 (化合物 7114)

(R)-8-甲基-1-硫雜-4,8-二氮雜-螺[4,5]癸烷-3-甲酸

於含 L-半胱胺酸 (560 mg, 4.62 mmol) 之蒸餾水 (4 mL) 及乙醇 (4 mL) 溶液中添加 1-甲基-哌啶-4-酮 (535 μ L, 4.60 mmol)。使反應加熱至 95°C 隔夜。移除溶劑且未進行進一步之純化步驟。

(R)-8-甲基-1-硫雜-4,8-二氮雜-螺[4,5]癸烷-3,4-二甲酸 4-苄酯

使用實例 109 中所述之實驗程序，自 (R)-8-甲基-1-硫雜-4,8-二氮雜-螺[4,5]癸烷-3-甲酸製備。

3-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-8-甲基-1-硫雜-4,8-二氮雜-螺[4,5]癸烷-4-甲酸苄酯 (化合物 7114)

使用化合物 7080 所述之實驗程序 (實例 80)，自 (R)-8-甲基-1-硫雜-4,8-二氮雜-螺[4,5]癸烷-3,4-二甲酸 4-苄酯製備。MS: 592.2 ($M+H^+$); H^1 NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.53-

0.75 (m, 4H), 1.87-2.06 (m, 1H), 2.15-2.29 (m, 1H), 2.71-3.55 (m, 12H), 4.95-5.27 (m, 3H), 7.08-7.44 (m, 4H), 7.78-7.99 (m, 5H), 8.43-8.50 (m, 1H)。

實例 115

4-{3-[(4-氯-苄基胺甲鹽基)-甲基]-苄基胺甲鹽基}-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7115)

使用化合物 7031 所述之實驗程序(實例 31)製備。MS: 602.7 (M+H⁺)。

實例 116

4-[3-(苄基胺甲鹽基-甲基)-苄基胺甲鹽基]-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7116)

使用化合物 7031 所述之實驗程序(實例 31)製備。MS: 567.7 (M+H⁺)。

實例 117

4-[4-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基甲基)-苄基胺甲鹽基]-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7117)

使用化合物 7084 之實驗程序(實例 84)合成。MS: 564.7 (M+H⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 10.51 (d, 1H), 8.77 (m, 4H), 8.27 (d, 2H), 7.92-6.84 (m, 11H), 6.42 (d, 1H), 6.28 (d, 2H), 5.22 (d, 1H), 4.96 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.15 (m, 2H)。

實例 118

4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苄基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-(2-二甲基胺甲鹽基-乙基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7118)

使用化合物 7125 之實驗程序(實例 125)，自 2-(2-羧基-乙基)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-噻唑啉-3-甲酸苄酯製備。MS: 608.2 ($M+H^+$); H^1 NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.53-0.76 (m, 4H), 1.90-2.25 (m, 3H), 2.33-2.47 (m, 2H), 2.70-2.99 (m, 6H), 3.17-3.32 (m, 1H), 4.80-5.32 (m, 5H), 7.04-7.45 (m, 5H), 7.80-8.00 (m, 4H), 8.43-8.50 (m, 1H)。

實例 119

4-[4-(苯乙基胺甲鹽基-甲基)-苯基胺甲鹽基]-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7119)

使用化合物 7031 所述之實驗程序(實例 31)製備。MS: 581.7 ($M+H^+$)。

實例 120

2-(3-乙鹽基-苯基)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7120)

使用化合物 7109 之實驗程序(實例 109)，自 3-乙鹽基-苯甲醛製備。MS: 627.2 ($M+H^+$); H^1 NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.54-0.75 (m, 4H), 2.54-2.67 (m, 3H), 2.81-2.91 (m, 1H), 3.17-3.28 (m, 1H), 3.48-3.60 (m, 1H), 4.92-5.12 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 6.93-7.25 (m, 4H), 7.49-7.56 (m, 1H), 7.81-8.09 (m, 7H), 8.38-8.49 (m, 2H)。

實例 121

4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-(2-甲氧基羰基-乙基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7121)

使用化合物 7080 之實驗程序(實例 80)，自 4-氧代-丁酸甲酯製備。MS: 595.2 ($M+H^+$); H^1 NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.54-0.75 (m, 4H), 1.97-2.39 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.16-3.64 (m, 7H), 4.80-5.30 (m, 4H), 7.01-7.20 (m, 2H), 7.30-7.43 (m, 2H), 7.80-8.01 (m, 5H), 8.43-8.48 (m, 1H)。

實例 122

4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-(四氫-呋喃-3-基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7122)

使用化合物 7109 所述實驗程序(實例 109)，自四氫-呋喃-3-甲醛製備。MS: 579.2 ($M+H^+$); H^1 NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.54-0.75 (m, 4H), 1.60-2.05 (m, 3H), 2.68-2.90 (m, 3H), 3.22-3.80 (m, 3H), 4.80-5.25 (m, 4H), 7.08-7.21 (m, 2H), 7.28-7.42 (m, 3H), 7.81-7.98 (m, 4H), 8.43-8.48 (m, 1H)。

實例 123

4-(4-羧基甲基-苯基胺甲鹽基)-2-吡啉-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7123)

使用化合物 7031 所述之實驗程序(實例 31)製備。MS: 478.7 ($M+H^+$)。

實例 124

4-[4-(3-苄基-脲基甲基)-苯基胺甲鹽基]-2-吡啉-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7123)

在室溫下使 4-(4-胺基甲基-苯基胺甲鹽基)-2-吡啉-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(0.11 g, 0.22 mmol)、異氰酸酯基甲

基 - 苯 (0.027 mL, 0.22 mmol)、DIPEA(0.08 mL, 0.44 mmol)在DMF (2 mL)中一起攪拌14 h。將反應混合物滴加於冰-水中且產生固體。過濾固體，經洗滌(水)且乾燥，獲得所需產物之白色固體(0.071 g, 55%)。MS: 582.3 (M+H⁺)。

實例 125

4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-(4-二甲基胺甲鹽基-丁基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7125)

於含2-(4-羧基-丁基)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-噻唑啉-3-甲酸苄酯(57 mg, 0.09 mmol)之DMF(500 μL)溶液中添加DIEA(33 μL, 0.19 mmol)，接著添加HATU(36 mg, 0.09 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌15分鐘。添加二甲基-胺(47 μL, 0.09 mmol)且使反應在周圍溫度下攪拌3小時。由於反應不完全，因此使反應加熱至50℃隔夜。使反應冷卻，經過濾且以逆相HPLC純化，獲得所需產物之非對映異構物混合物。MS: 636.2 (M+H⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 0.54-0.75 (m, 4H), 1.21-1.83 (m, 6H), 1.90-2.08 (m, 1H), 2.18-2.34 (m, 2H), 2.75-2.98 (m, 7H), 3.15-3.31 (m, 1H), 4.78-5.18 (m, 4H), 7.02-7.40 (m, 4H), 7.80-7.99 (m, 5H), 8.43-8.50 (m, 1H)。

實例 126

4-(4-苯基胺甲鹽基甲基-苯基胺甲鹽基)-2-吡啉-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物7126)

使用化合物7031所述之實驗程序(實例31)製備。MS:

553.7 ($M+H^+$)。

實例 127

4-(3-胺甲鹽基-苯基胺甲鹽基)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸
苄酯(化合物 7127)

使用化合物 7031 所述之實驗程序(實例 31)製備。MS:
463.1 ($M+H^+$); H^1 NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 10.52 (d, 1H),
8.74 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.55
(d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.16 (m, 4H), 6.36 (d, 1H), 5.25
(d, 1H), 4.97 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.15 (m, 2H)。

實例 128

4-{3-[(4-甲氧基-苄基胺甲鹽基)-甲基]-苯基胺甲鹽基}-2-吡
啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7128)

使用化合物 7031 所述之實驗程序(實例 31)製備。MS:
597.7 ($M+H^+$)。

實例 129

4-(1-羧基-環丁基胺甲鹽基)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄
酯(化合物 7129)

使用化合物 7031 所述之實驗程序(實例 31)製備。MS:
442.7 ($M+H^+$)。

實例 130

4-(3-羧基甲基-苯基胺甲鹽基)-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸
苄酯(化合物 7130)

使用化合物 7031 所述之實驗程序(實例 31)製備。MS:
478.7 ($M+H^+$)。

實例 131

4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-(2-二甲胺基-嘓啉-5-基)-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7131)

使用化合物 7109 之實驗程序(實例 109)，自 2-二甲胺基-嘓啉-5-甲醛製備。MS: 630.2 ($M+H^+$); H^1 NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 0.52-0.76 (m, 4H), 1.21-1.29 (m, 3H), 3.05-3.17 (m, 6H), 4.89-5.11 (m, 3H), 6.12-6.18 (m, 1H), 7.03-7.40 (m, 5H), 7.79-7.99 (m, 4H), 8.42-8.48 (m, 1H), 8.60-8.68 (m, 1H)。

實例 132

4-[4-(2-嗎啉-4-基-乙基胺甲鹽基)-苯基胺甲鹽基]-2-吡啉-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7132)

使用化合物 7031 所述之實驗程序(實例 31)製備。MS: 576.7 ($M+H^+$)。

實例 133

2-(1-乙鹽基-哌啉-3-基)-4-[4-(4-環丙基胺甲鹽基-苯基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7133)
(R)-2-哌啉-3-基-噻唑啉-3,4-二甲酸 3-苄酯

使含(R)-2-(1-第三丁氧基羰基-哌啉-3-基)-噻唑啉-3,4-二甲酸 3-苄酯之二氯甲烷及三氟乙酸(1:1)溶液在周圍溫度下攪拌隔夜。添加乙酸乙酯且以蒸餾水萃取混合物。合併有機層，以無水硫酸鎂脫水，經過濾且濃縮。使粗製產物經逆相 HPLC 純化，獲得所需產物之非對映異構物混合物。

(R)-2-(1-乙鹽基-哌啉-3-基)-噻唑啉-3,4-二甲酸 3-苄酯

於含(R)-2-哌啶-3-基-噻唑啶-3,4-二甲酸3-苄酯(407.5 mg, 1.16 mmol)之二氯甲烷(7 mL)溶液中添加DIEA(405 μ L, 2.33 mmol), 接著添加乙酸酐(132 μ L, 1.40 mmol)。使反應在周圍溫度下攪拌3小時。反應經過濾且以逆相HPLC純化, 獲得所需產物之非對映異構物混合物。

2-(1-乙醯基-哌啶-3-基)-4-[4-(4-環丙基胺甲醯基-苯基)-噻唑-2-基胺甲醯基]-噻唑啶-3-甲酸苄酯(化合物7133)

使用化合物7080所述之實驗程序(實例80), 自(R)-2-(1-乙醯基-哌啶-3-基)-噻唑啶-3,4-二甲酸3-苄酯製備。MS: 634.2 ($M+H^+$); H^1 NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) 0.53-0.76 (m, 4H), 1.06-1.50 (m, 4H), 1.59-2.22 (m, 6H), 2.78-2.91 (m, 2H), 3.97-4.42 (m, 3H), 4.78-5.22 (m, 4H), 7.04-7.44 (m, 5H), 7.78-7.99 (m, 4H), 8.42-8.48 (m, 1H)。

實例134

4-(4-胺甲醯基-苯基胺甲醯基)-2-吡啶-4-基-噻唑啶-3-甲酸苄酯(化合物7134)

使用化合物7031所述之實驗程序(實例31)製備。MS: 463.1 ($M+H^+$)。

實例135

4-[4-(2-甲氧基-乙基胺甲醯基)-苯基胺甲醯基]-2-吡啶-4-基-噻唑啶-3-甲酸苄酯(化合物7135)

使用化合物7031所述之實驗程序(實例31)製備。MS: 521.2 ($M+H^+$)。

實例136

4-[3-(苯乙基胺甲鹽基-甲基)-苯基胺甲鹽基]-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7136)

使用化合物 7031 所述之實驗程序(實例 31)製備。MS: 581.7 ($M+H^+$)。

實例 137

4-[5-(4-甲氧基-苄基)-噻唑-2-基胺甲鹽基]-2-吡啶-4-基-噻唑啉-3-甲酸苄酯(化合物 7137)

使用化合物 7031 所述之實驗程序(實例 31)製備。MS: 547.1 ($M+H^+$); ^1H NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) 9.02 (d, 1H), 8.92 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.88-7.28 (m, 8H), 6.54 (d, 1H), 5.09 (m, 2H), 4.13 (d, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.82 (d, 3H), 3.37 (t, 1H)。

實例 138

3-{4-[4-(2-嗎啉-4-基-乙基胺甲鹽基)-苄基]-噻唑-2-基胺甲鹽基}-8-氧雜-1-硫雜-4-氮雜-螺[4,5]癸烷-4-甲酸苄酯(化合物 7138)

8-氧雜-1-硫雜-4-氮雜-螺[4,5]癸烷-3-甲酸

將 L-半胱胺酸(2.0 g, 12.7 mmol)與四氫-吡喃-4-酮(1.27 g, 12.7 mmol)混合。使該混合物溶於 10 mL 之 1:1 $H_2O/EtOH$ 中且在 $90^\circ C$ 下加熱 1 小時。使之蒸發至乾，且使用二乙醚洗滌。所得白色粉末未經進一步純化用於下一步驟中。

8-氧雜-1-硫雜-4-氮雜-螺[4,5]癸烷-3,4-二甲酸 4-苄酯

使 8-氧雜-1-硫雜-4-氮雜-螺[4,5]癸烷-3-甲酸 (IS2423-

59, 1.0 g, 4.9 mmol) 部份溶於 25 mL 二氯甲烷中。在 0°C 下於溶液中添加 DIEA (0.85 mL), 接著添加 氯甲酸苄酯 (0.7 mL, 4.9 mmol)。使反應混合物達到室溫且在室溫下攪拌 45 分鐘。使用 10% 檸檬酸及水萃取。單離有機層, 以 Na_2SO_4 脫水且蒸發, 獲得澄清油, 該油可不需進一步純化用於下一步驟中。

3-{4-[4-(2-嗎啉-4-基-乙基胺甲鹽基)-苯基]-噻唑-2-基胺甲鹽基}-8-氧雜-1-硫雜-4-氮雜-螺[4,5]癸烷-4-甲酸苄酯(化合物 7138)

使 8-氧雜-1-硫雜-4-氮雜-螺[4,5]癸烷-3,4-二甲酸 4-苄酯 (330 mg, 0.98 mmol) 在 2.5 mL 之 DMF 中與 HATU (0.98 mmol, 373 mg) 混合。於該溶液中添加 DIEA (1.96 mmol, 0.34 mL) 且使混合物在室溫下攪拌 1 小時。接著於反應混合物中添加 4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-(2-嗎啉-4-乙基)-苄醯胺 (0.98 mmol, 319 mg) 且在 50°C 下攪拌隔夜。使用 EtOAc 稀釋反應混合物且使用 NaHCO_3 (飽和) 萃取。單離有機相且濃縮, 獲得粗製產物, 且使用逆相 HPLC 純化。MS: 652.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H NMR (丙酮- d_6): δ (ppm) 11.37 (brs s, 1 H), 8.70 (br t, 1H), 7.97 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 7.26 (m, 4H), 5.39 (m, 1H), 5.12 (m, 3H), 4.49 (br s, 1H), 3.91 (m, 8H), 3.51 (m, 4H), 3.38 (m, 8H)。

實例 139

3-{4-[4-(吡啶-3-基胺甲鹽基)-苯基]-噻唑-2-基胺甲鹽基}-8-氧雜-1-硫雜-4-氮雜-螺[4,5]癸烷-4-甲酸苄酯(化合物

7139)

使用化合物 7138 之實驗程序(實例 138)合成。MS: 616.7 ($M+H^+$); H^1 NMR (丙酮- d_6): δ (ppm) 10.47 (s, 1H), 9.53 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.08 (m, 5H) 7.74 (s, 1H), 7.33 (m, 5H), 5.40 (m, 2H), 5.12 (m, 2H), 3.98 (m, 4H), 3.62 (m, 2H), 3.38 (m, 4H)。

實例 140

3-{4-[4-(吡啶-3-基胺甲鹽基)-苯基]-噻唑-2-基胺甲鹽基}-

1,8-二氧雜-4-氮雜-螺[4,5]癸烷-4-甲酸苄酯(化合物 7140)

1,8-二氧雜-4-氮雜-螺[4,5]癸烷-3,4-二甲酸4-苄酯3-甲酯

使 2-苄基氧基羰基胺基-3-羥基-丙酸甲酯 (2.0 g, 7.9 mmol) 與 四氫-吡喃-4-酮 (790 mg, 7.9 mmol) 混合。使該混合物溶於 120 mL 甲苯中。接著於反應混合物中添加催化量 (50 mg) 之對-甲苯磺酸且在回流下加熱隔夜。使之達到室溫，使用 EtOAc 稀釋且使用 $NaHCO_3$ 萃取。單離有機相，以 Na_2SO_4 脫水且蒸發。所得澄清油狀物未經進一步純化用於下一步驟中。

1,8-二氧雜-4-氮雜-螺[4,5]癸烷-3,4-二甲酸苄酯

使 1,8-二氧雜-4-氮雜-螺[4,5]癸烷-3,4-二甲酸4-苄酯3-甲酯 (1.0 g, 3.0 mmol) 溶於 10 mL 之 THF/MeOH/ H_2O 之 3:1:1 混合物中。於溶液中添加 LiOH (6.0 mmol, 144 mg)，接著在室溫下攪拌 30 分鐘。蒸發有機溶劑。使用 EtOAc 萃取留下之水層。單離水層，使用 1 M HCl 酸化且以 EtOAc 萃取。有機層以 H_2O 洗滌，以 Na_2SO_4 脫水且蒸發。所得白色固體

未經進一步純化使用。

**3-{4-[4-(吡啶-3-基胺甲鹽基)-苯基]-噻唑-2-基胺甲鹽基}-
1,8-二氧雜-4-氮雜-螺[4,5]癸烷-4-甲酸苄酯(化合物 7140)**

將 1,8-二氧雜-4-氮雜-螺[4,5]癸烷-3,4-二甲酸苄酯 (IS2423-74, 0.51 mmol, 162.6 mg) 與 HATU (0.51 mmol, 194 mg) 混合。使混合物溶於 2.5 mL DMF 中。於該溶液中添加 DIEA (0.11 mmol, 0.3 mL) 且使反應在室溫下攪拌 30 分鐘。於反應混合物中添加 4-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-吡啶-3-基苄鹽胺 (0.51 mmol, 150 mg)，接著在 50°C 下攪拌隔夜。使用 EtOAc 稀釋且使用 NaHCO₃(aq) 萃取。單離有機相，以 Na₂SO₄ 脫水且蒸發。該粗製物質使用逆相 HPLC 純化。MS: 600.2 (M+H⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.59 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 9.09 (d, 1H), 8.41 (m, 2H), 8.36 (m, 2H), 8.06 (m, 4H), 7.88 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.19 (m, 4H), 5.12 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 1.68 (m, 2H)。

實例 141

3-{4-[4-(2-嗎啉-4-基-乙基胺甲鹽基)-苯基]-噻唑-2-基胺甲鹽基}-1,8-二氧雜-4-氮雜-螺[4,5]癸烷-4-甲酸苄酯(化合物 7141)

使用化合物 7140 之程序 (實例 140) 合成。MS: 636.2 (M+H⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.56 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.77 (br t, 1H), 7.93 (m, 5H), 7.36 (s, 1H), 7.15 (m, 4H), 5.07 (m, 2H), 4.77 (m, 2H), 4.28-3.80 (m, 6H), 3.65-

3.32 (m, 8H), 3.14 (m, 2H), 1.68 (dd, 2H)。

生物實例

實例 1. 抗 C 型肝炎活性

化合物藉由抑制病毒及複製週期中所需之宿主細胞標靶展現抗 C 型肝炎活性。數種分析已被公佈以評估該等活性。於培養物中評估 HCV 病毒總體增加之通用方法揭示於 Miles 等人之美國專利號 5,738,985 中。體外分析已報導於 Ferrari 等人, *J. of Vir.*, 73:1649-1654, 1999; Ishii 等人, *Hepatology*, 29:1227-1235, 1999; Lohmann 等人, *J of Bio. Chem.*, 274:10807-10815, 1999; 及 Yamashita 等人, *J. of Bio. Chem.*, 273:15479-15486, 1998。

複製子分析

使用細胞株 ET(Huh-lucubineo-ET)篩選用以抑制 HCV 複製之本發明化合物。此 ET 細胞株以帶有 I₃₈₉luc-ubineo/NS3-3'/ET、含螢火蟲螢光酶-泛激酶-新酶素磷酸轉移酶融合蛋白質之複製子及含細胞培養物適應突變之 EMCV-IRES 驅使之 NS3-5B 聚蛋白質(E1202G; T1280I; K1846T)之 RNA 轉錄子穩定轉染(Krieger 等人, 2001 且未公開)。該 ET 細胞於補充有 10% 胎牛血清、2 mM 葡糖胺、青黴素(100 IU/毫升)/鏈黴素(100 微克/毫升)、1x 非必須胺基酸及 250 微克/毫升 G418("Geneticin")之 DMEM(杜貝克氏改質之鷹氏培養基)中生長。該等均獲自 Life 技術公司(Bethesda, MD)。該等細胞以 0.5-1.0 x10⁴ 個細胞/孔鋪於 96 孔盤中並培育 24 小時後添加試驗化合物。該等化合物添加至細胞中

以達最終濃度 0.1 nM 至 50 μ M 及最終 DMSO 濃度 0.5%。藉添加溶胞緩衝液及受質(目錄編號 Glo-Lysis 緩衝液 E2661 及 Bright-Glo 蟲螢光酶系統 E2620 Promega, Madison, WI)後 48-72 小時測量蟲螢光酶活性。分析期間細胞應不過度融合。複製之抑制百分比相對於無化合物之對照組作圖。在相同條件下，使用細胞增生試劑 WST-1(德國 Roche)測定化合物之細胞毒素。選擇顯示抗病毒活性但無明顯細胞毒性之化合物以測定 EC_{50} 及 TC_{50} 。就該等測定而言，對各化合物使用 10 點 2 倍連續稀釋，濃度跨越 1000 倍。藉各濃度時之抑制%套入下列程式計算 EC_{50} 及類似的 TC_{50} ：

$$\text{抑制 \%} = 100\% / [(IC_{50} / [I])^b + 1]$$

其中 b 為 Hill's 係數。

較好，當在 100 μ M 下測試時，本發明之化合物呈現之抑制%為至少 30%，且更好抑制%為至少 50%。

當在 5 μ M 下測試時，發現表 1 中之化合物呈現出表 2 中所示之抑制%值。表 1 中抑制%小於 1% 之化合物並未包含在表 2，但當其在更高濃度下試驗時可能具有更高之值。有些較佳具體例中，當在 5 μ M 下測試時，式 I 化合物之抑制%為至少 20%。另一具體例中，當在 5 μ M 下測試時，式 I 化合物之抑制%為至少 50%。

表 2

化合物編號	在 5 μ M 之抑制%
7002	97.5
7003	100.0
7004	99.9

7005	97.8
7006	98.4
7007	100.0
7008	100.0
7009	99.9
7010	98.1
7011	98.8
7012	98.8
7013	99.7
7014	97.7
7015	100.0
7016	98.5
7017	100.0
7018	47.6
7019	98.3
7020	99.5
7021	100.0
7022	100.0
7023	78.5
7024	99.7
7025	100.0
7026	89.1
7027	6.9
7028	100.0
7029	99.8
7030	99.9
7031	99.8
7032	99.2
7033	100.0
7034	98.7
7035	98.9
7036	99.8
7037	100.0
7038	48.4
7039	100.0
7040	89.9
7041	100.0
7042	100.0
7043	100.0
7044	98.0
7045	100.0
7046	99.1
7047	99.6

7048	99.3
7049	98.8
7050	100.0
7051	99.4
7052	98.9
7053	99.6
7054	94.1
7055	99.1
7056	99.9
7057	100.0
7058	99.9
7064	98.8
7080	100.0
7087	99.6
7095	99.9
7109	100.0
7122	100.0
7121	99.8
7108	99.9
7065	92.0
7081	100.0
7088	99.8
7078	35.6
7096	99.9
7120	100.0
7107	10.0
7066	6.9
7082	0.7
7077	2.1
7097	0.6
7111	43.0
7131	100.0
7119	1.2
7106	32.9
7090	99.7
7076	3.9
7098	99.9
7112	64.2
7125	100.0
7118	99.9
7105	74.2
7068	6.0
7084	14.2

7091	100.0
7075	21.3
7099	100.0
7113	86.5
7126	93.8
7133	100.0
7117	42.4
7104	100.0
7069	98.8
7085	99.6
7092	89.4
7074	99.0
7100	80.1
7114	100.0
7127	25.7
7134	13.6
7116	84.9
7103	99.8
7070	96.1
7093	100.0
7073	65.3
7101	98.4
7115	98.0
7128	97.5
7135	22.1
7102	100.0
7071	100.0
7136	90.0
7094	88.0
7072	80.8
7137	17.1
7138	100.0
7139	100.0
7140	99.9
7141	100.0

調配例

下列為含本發明化合物之代表性醫藥調配物。

實例1：錠劑調配物

將以下成分充分混合且加壓形成單一刻痕錠劑。

成份	每錠之量，mg
本發明化合物	400
玉米澱粉	50
交聯羧甲基纖維素鈉	25
乳糖	120
硬脂酸鎂	5

實例 2：膠囊調配物

將以下成分充分混合且充填於硬-殼膠囊中。

成份	每錠之量，mg
本發明化合物	200
乳糖，噴霧乾燥	148
硬脂酸鎂	2

實例 3：懸浮液調配物

將以下成分混合形成口服投藥用懸浮液。

成份	量
本發明化合物	1.0 g
富馬酸	0.5 g
氯化鈉	2.0 g
對羥基苯甲酸甲酯	0.15 g
對羥基苯甲酸丙酯	0.05 g
細砂糖	25.0 g
山梨糖醇(70%溶液)	13.0 g
維膠(Veegum) K(Vanderbilt Co.)	1.0 g
矯味劑	0.035 mL
著色劑	0.5 mg
蒸餾水	適量至 100 mL

實例 4：可注射調配物

將下列成份混合形成可注射調配物。

成份	量，mg
本發明化合物	0.2 mg-20 mg
乙酸鈉緩衝溶液，0.4 M	2.0 mL
HCl(1 N)或NaOH(1 N)	適量至適宜之pH
水(蒸餾，經殺菌)	適量至20 mL

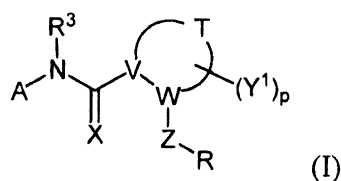
實例5：栓劑調配物

經由使本發明化合物與Witepsol® H-15 (飽和植物脂肪酸之三酸甘油酯；Riches-Nelson, Inc., New York)混合製備總重2.5克之栓劑，其組成如下：

成份	量，mg
本發明化合物	500 mg
Witepsol® H-15	餘量

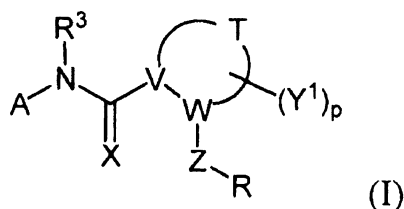
五、中文發明摘要：

本發明揭示一種用以治療至少部分因黃病毒科 (*Flaviviridae*) 之病毒所介導感染之具有式 (I) 之化合物、立體異構物、互變異構物、其醫藥可接受性鹽、或其前藥；其製備、用途及其組合物，其中 A、R³、X、V、W、T、Z、R、Y¹ 及 p 如本文定義。



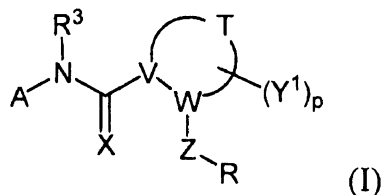
六、英文發明摘要：

Disclosed are compounds, stereoisomers, tautomers, pharmaceutically acceptable salts, or prodrugs thereof of having Formula (I), their preparation, use, and compositions thereof for treating an infection mediated at least in part by a virus in the *Flaviviridae* family of viruses, wherein A, R³, X, V, W, T, Z, R, Y¹, and p are as defined herein.



十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)之化合物或其立體異構物、互變異構物、醫藥可接受性鹽或前藥，其中：



A為視情況經 $-(R^2)_m$ 取代之3-13員環，其中該環係選自由環烷基、雜環基、芳基及雜芳基組成之群組；

各 R^2 係獨立選自由烷基、經取代之烷基、烷氧基、經取代之烷氧基、鹼基、鹼基胺基、鹼基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、芳基、經取代之芳基、羧基、羧基酯、環烷基、經取代之環烷基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、經取代之雜環基、硝基、硫醇基、烷基硫基及經取代之烷基硫基組成之群組；

m為0、1、2或3；

R^3 係選自由氫、烷基、經取代之烷基、環烷基及經取代之環烷基組成之群組；

X為O或S；

T為 C_2-C_6 伸烷基或 C_1-C_5 伸雜烷基且與V及W形成4-8員環；

V及W均為CH，或V或W之一為CH且V或W之另一者為N；

p為1或2；

各 Y^1 係獨立選自由烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基、經取代之雜環基及 $=CH_2$ 組成之群組；或視情況當 p 為 2 時，另一個 Y^1 係選自由鹵基、羥基、烷氧基及經取代之烷氧基組成之群組，或兩個 Y^1 基與其所鍵結之原子一起形成苯基、4-7 員環烷基或 4-7 員雜環基環，其中苯基、環烷基或雜環基環本身係視情況經 1 至 2 個 Y^2 基取代；

Y^2 係獨立選自由烷基、經取代之烷基、鹵基、氧代基、羥基、羧基、羧基酯、氰基及烷氧基組成之群組，但限制條件為當其所附接之環為苯基時 Y^2 不為氧代基；

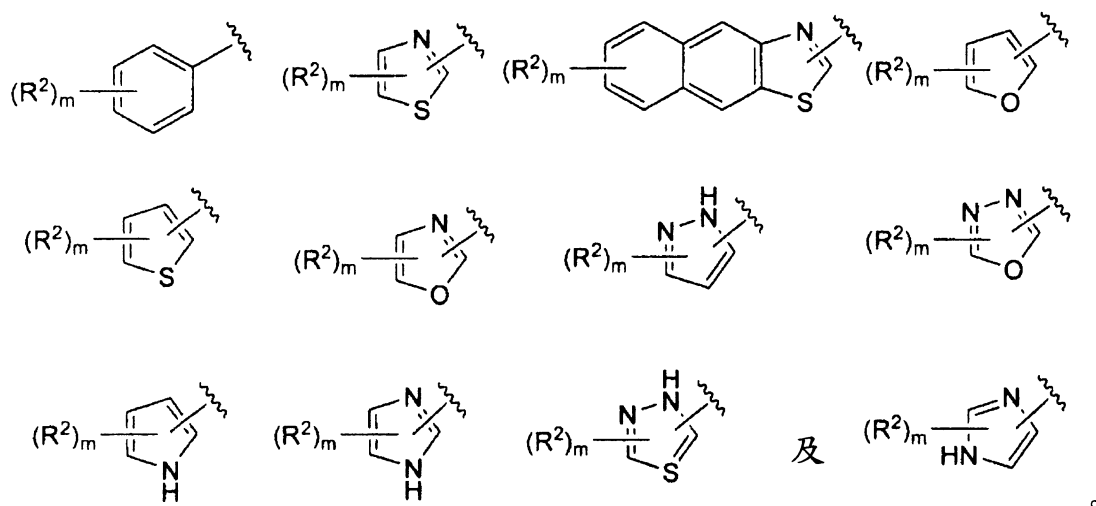
Z 係選自由 $C(O)$ 、 $C(S)$ 及 $-SO_2-$ 組成之群組；

R 係選自由 R^1 、 OR^1 、 OCH_2R^1 及 $NR^{1a}R^1$ 組成之群組；

R^1 係選自由烷基、經取代之烷基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基、經取代之雜環基、芳基、經取代之芳基、雜芳基及經取代之雜芳基組成之群組；且

R^{1a} 係選自由氫、烷基及經取代之烷基組成之群組。

2. 如請求項 1 之化合物，其中 A 係選自下列所組成之群組：

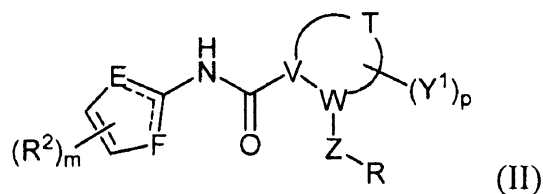


3. 如請求項1之化合物，其中至少一個 R^2 為 R^4-L- ，其中 R^4 係選自由芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基組成之群組；且 R^4-L -取向中定義之L係選自由下列組成之群組：化學鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)-$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH_2-$ 、 $-NHN=C(CH_3CH_2OCO)-$ 、 $-NH SO_2-$ 、 $=CH-$ 、 $-NHC(O)CH_2S-$ 、 $-NHC(O)CH_2C(O)-$ 、螺環烷基、 $-C(O)CH_2S-$ 及 $-C(O)CH_2O-$ ，但限制條件為當L為 $=CH-$ 時， R^4 為雜環基或經取代之雜環基。

4. 如請求項3之化合物，其中 R^4 為經取代之苯基。
5. 如請求項1之化合物，其中V為C且W為N。
6. 如請求項1之化合物，其中Z為C(O)。
7. 如請求項1之化合物，其中R為 OCH_2R^1 且 R^1 為苯基或經取代苯基。
8. 如請求項1之化合物，其中p為1且 Y^1 係選自下列所組成

之群組：經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基。

9. 如請求項1之化合物，其中p為2且兩個Y¹基一起形成4-7員環烷基或4-7員雜環基環，其中該環烷基或雜環基環本身視情況經1至2個Y²基取代，且其中該4-7員環烷基或4-7員雜環基環與含T、V及W之環一起形成螺環系統。
10. 如請求項1之化合物，其具有式(II)或其立體異構物、互變異構物、醫藥可接受性鹽或前藥，其中：



E或F之一為-N=，且E或F之另一者為-O-、-S-或-NH-；

各R²係獨立選自由烷基、經取代之烷基、烷氧基、經取代之烷氧基、鹼基、鹼基胺基、鹼基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、芳基、經取代之芳基、羧基、羧基酯、環烷基、經取代之環烷基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、經取代之雜環基、硝基、硫醇基、烷基硫基及經取代之烷基硫基組成之群組；

m為1或2；

T為C₂-C₆伸烷基或C₁-C₅伸雜烷基且與V及W形成4-8員環；

V及W同時為CH，或V或W之一為CH且V或W之另一者

為 N；

p 為 1 或 2；

各 Y^1 係獨立選自由烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基、經取代之雜環基及 $=CH_2$ 組成之群組；或視情況當 p 為 2 時，另一個 Y^1 係選自由鹵基、羥基、烷氧基及經取代之烷氧基組成之群組，或兩個 Y^1 基與其所鍵結之原子一起形成苯基、4-7 員環烷基或 4-7 員雜環基環，其中苯基、環烷基或雜環基環本身視情況經 1 至 2 個 Y^2 基取代；

Y^2 係獨立選自由烷基、經取代之烷基、鹵基、氧代基、羥基、羧基、羧基酯、氰基及烷氧基組成之群組，但限制條件為當其所附接之環為苯基時 Y^2 不為氧代基；

Z 係選自由 C(O)、C(S) 及 $-SO_2-$ 組成之群組；

R 係選自由 R^1 、 OR^1 、 OCH_2R^1 及 $NR^{1a}R^1$ 組成之群組；

R^1 係選自由烷基、經取代之烷基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基、經取代之雜環基、芳基、經取代之芳基、雜芳基及經取代之雜芳基組成之群組；且

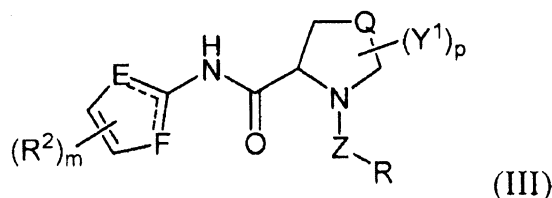
R^{1a} 係選自由氫、烷基及經取代之烷基組成之群組。

11. 如請求項 10 之化合物，其中至少一個 R^2 為 R^4-L- ，其中 R^4

係選自由芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳

基、雜環基及經取代之雜環基組成之群組；且 R^4 -L-取向中定義之L係選自由下列組成之群組：化學鍵、-O-、-S-、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-SCH₂-、-C(O)-、-C(S)-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-SO₂-、-SO₂NH-、-SO₂CH₂-、-OCH₂-、-CH₂CH₂NHC(O)-、-CH₂CH₂NHC(O)CH₂-、-NHN=C(CH₃CH₂OCO)-、-NHSO₂-、=CH-、-NHC(O)CH₂S-、-NHC(O)CH₂C(O)-、螺環烷基、-C(O)CH₂S-及-C(O)CH₂O-，但限制條件為當L為=CH-時， R^4 為雜環基或經取代之雜環基。

12. 如請求項11之化合物，其中 R^4 為經取代之苯基。
13. 如請求項10之化合物，其中V為C且W為N。
14. 如請求項10之化合物，其中Z為C(O)。
15. 如請求項10之化合物，其中R為OCH₂R¹且R¹為苯基或經取代苯基。
16. 如請求項10之化合物，其中p為1且Y¹係選自由下列所組成之群組：經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基。
17. 如請求項10之化合物，其中p為2且兩個Y¹基一起形成4-7員環烷基或4-7員雜環基環，其中該環烷基或雜環基環本身視情況經1至2個Y²基取代，且其中該4-7員環烷基或4-7員雜環基環與含T、V及W之環一起形成螺環系統。
18. 如請求項1之化合物，其具有式(III)或其立體異構物、互變異構物、醫藥可接受性鹽或前藥，其中：



E或F之一為-N=，且E或F之另一者為-O-、-S-或-NH-；

各R²係獨立選自由烷基、經取代之烷基、烷氧基、經取代之烷氧基、鹼基、鹼基胺基、鹼基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、芳基、經取代之芳基、羧基、羧基酯、環烷基、經取代之環烷基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、經取代之雜環基、硝基、硫醇基、烷基硫基及經取代之烷基硫基組成之群組；

m為1或2；

Q係選自由CH₂、CH(Y¹)、C(Y¹)(Y¹)、S及O組成之群組；

p為1或2；

各Y¹係獨立選自由烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基、經取代之雜環基及=CH₂組成之群組；或視情況當p為2時，另一個Y¹係選自由鹵基、羥基、烷氧基及經取代之烷氧基組成之群組，或兩個Y¹基與其所鍵結之原子一起形成苯基、4-7員環烷基或4-7員雜環基環，其中苯基、環烷基或雜環基環本身視情況經1至2個Y²基取代；

Y^2 係獨立選自由烷基、經取代之烷基、鹵基、氧代基、羥基、羧基、羧基酯、氰基及烷氧基組成之群組，但限制條件為當其所附接之環為苯基時 Y^2 不為氧代基；

Z 係選自由 $C(O)$ 、 $C(S)$ 及 $-SO_2-$ 組成之群組；

R 係選自由 R^1 、 OR^1 、 OCH_2R^1 及 $NR^{1a}R^1$ 組成之群組；

R^1 係選自由烷基、經取代之烷基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基、經取代之雜環基、芳基、經取代之芳基、雜芳基及經取代之雜芳基組成之群組；且

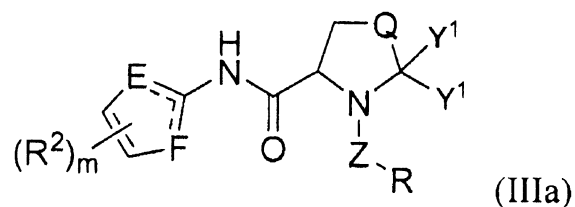
R^{1a} 係選自由氫、烷基及經取代之烷基組成之群組。

19. 如請求項18之化合物，其中至少一個 R^2 為 R^4-L- ，其中 R^4 係選自由芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基組成之群組；且 R^4-L- 取向中定義之 L 係選自由下列組成之群組：化學鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)-$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)CH_2-$ 、 $-NHN=C(CH_3CH_2OCO)-$ 、 $-NH SO_2-$ 、 $=CH-$ 、 $-NHC(O)CH_2S-$ 、 $-NHC(O)CH_2C(O)-$ 、螺環烷基、 $-C(O)CH_2S-$ 及 $-C(O)CH_2O-$ ，但限制條件為當 L 為 $=CH-$ 時， R^4 為雜環基或經取代之雜環基。

20. 如請求項19之化合物，其中 R^4 為經取代之苯基。

21. 如請求項20之化合物，其中 Z 為 $C(O)$ 。

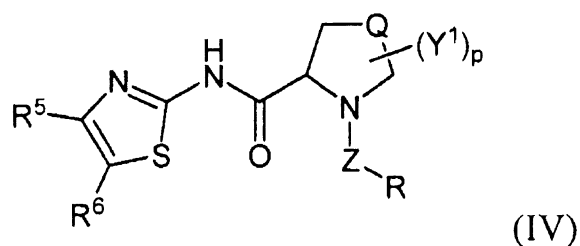
22. 如請求項20之化合物，其中R為 OCH_2R^1 且 R^1 為苯基或經取代苯基。
23. 如請求項20之化合物，其中Q為S、 CH_2 或O。
24. 如請求項20之化合物，其中p為1且 Y^1 係選自下列所組成之群組：經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基。
25. 如請求項18之化合物，其中p為2且兩個 Y^1 基一起形成4-7員環烷基或4-7員雜環基環，其中該環烷基或雜環基環本身視情況經1至2個 Y^2 基取代，且其中該4-7員環烷基或4-7員雜環基環與含Q之環一起形成螺環系統。
26. 如請求項25之化合物，其具有式(IIIa)或其立體異構物、互變異構物、醫藥可接受性鹽或前藥，其中：



兩個 Y^1 基一起形成4-7員環烷基或4-7員雜環基環，其中環烷基或雜環基環本身視情況經1至2個 Y^2 基取代，且其中該4-7員環烷基或4-7員雜環基環與含Q之環一起形成螺環系統；且

R^2 、m、E、F、Q、Z、R及 Y^2 均如式(III)之定義。

27. 如請求項1之化合物，其具有式(IV)或其立體異構物、互變異構物、醫藥可接受性鹽或前藥，其中：



R^5 係選自由經取代之環烷基、經取代之苯基、經取代之雜環基及經取代之雜芳基組成之群組；

R^6 係獨立選自由氫、烷基、經取代之烷基及鹵基組成之群組；

Q係選自由 CH_2 、 $CH(Y^1)$ 、 $C(Y^1)(Y^1)$ 、S及O組成之群組；

p為1或2；

各 Y^1 係獨立選自由烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基、經取代之雜環基及 $=CH_2$ 組成之群組；或視情況當p為2時，另一個 Y^1 係選自由鹵基、羥基、烷氧基及經取代之烷氧基組成之群組，或兩個 Y^1 基與其所鍵結之原子一起形成苯基、4-7員環烷基或4-7員雜環基環，其中苯基、環烷基或雜環基環本身視情況經1至2個 Y^2 基取代；

Y^2 係獨立選自由烷基、經取代之烷基、鹵基、氧代基、羥基、羧基、羧基酯、氰基及烷氧基組成之群組，但限制條件為當其所附接之環為苯基時 Y^2 不為氧代基；

Z係選自由C(O)、C(S)及-SO₂-組成之群組；

R係選自由R¹、OR¹、OCH₂R¹及NR^{1a}R¹組成之群組；

R¹係選自由烷基、經取代之烷基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基、經取代之雜環基、芳基、經取代之芳基、雜芳基及經取代之雜芳基組成之群組；且

R^{1a}係選自由氫、烷基及經取代之烷基組成之群組。

28. 如請求項27之化合物，其中R⁵為經取代之苯基。

29. 如請求項28之化合物，其中該經取代之苯基係經一至三個獨立選自由烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳基氧基、經取代之芳基氧基、烷基硫基、經取代之烷基硫基、鹼基、鹼基胺基、鹼基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基羰基胺基、胺基羰基氧基、芳基、經取代之芳基、羧基、羧基酯、氰基、環烷基、經取代之環烷基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、經取代之雜環基、硝基、硫醇基、烷基硫基及經取代之烷基硫基所組成群組之基取代。

30. 如請求項27之化合物，其中Z為C(O)。

31. 如請求項27之化合物，其中R為OCH₂R¹且R¹為苯基或經取代苯基。

32. 如請求項27之化合物，其中Q為S、CH₂或O。

33. 如請求項27之化合物，其中p為1且Y¹係選自下列所組成之群組：經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳

基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基。

34. 如請求項27之化合物，其中p為2且兩個Y¹基一起形成4-7員環烷基或4-7員雜環基環，其中該環烷基或雜環基環本身視情況經1至2個Y²基取代，且其中該4-7員環烷基或4-7員雜環基環與含Q之環一起形成螺環系統。

35. 如請求項1之化合物，或其立體異構物、互變異構物、醫藥可接受性鹽或前藥，係選自表1之化合物。

36. 一種醫藥組合物，包括醫藥可接受性載劑及治療有效量之如請求項1至35中任一項之化合物、其立體異構物、互變異構物、醫藥可接受性鹽或前藥。

37. 一種為病患治療至少部份因黃病毒科病毒介導之病毒感染之方法，該方法包括對該病患投與如請求項1至35中任一項之化合物、其立體異構物、互變異構物、醫藥可接受性鹽或前藥。

38. 如請求項37之方法，其中該病毒感染為C型肝炎介導之病毒感染。

39. 如請求項37之方法，其係組合投與治療有效量之一或多種抗C型肝炎病毒之活性劑。

40. 如請求項38之方法，其中該抗C型肝炎病毒之活性劑為HCV蛋白酶、HCV聚合酶、HCV解旋酶、HCV NS4B蛋白質、HCV進入(entry)、HCV組合(assembly)、HCV流出(egress)、HCV NS5A蛋白質或肌苷5'-單磷酸脫氫酶之抑制劑。

41. 如請求項38之方法，其中該抗C型肝炎病毒之活性劑為干擾素。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：