



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I664174 B

(45)公告日：中華民國 108 (2019) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：107100765

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 01 月 09 日

(51)Int. Cl.：

*C07D401/14 (2006.01)**C07D403/12 (2006.01)**C07D413/14 (2006.01)**C07D417/14 (2006.01)**C07D471/04 (2006.01)**C07D473/16 (2006.01)**C07D495/04 (2006.01)**A61K31/506 (2006.01)**A61K31/517 (2006.01)**A61K31/519 (2006.01)**A61K31/52 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)**A61P37/00 (2006.01)**A61P19/02 (2006.01)**A61P9/10 (2006.01)*

(30)優先權：2017/01/10

美國

62/444,601

(71)申請人：財團法人國家衛生研究院 (中華民國) NATIONAL HEALTH RESEARCH
INSTITUTES (TW)

苗栗縣竹南鎮科研路 35 號

(72)發明人：夏克山 SHIA, KAK SHAN (TW)；吳建煌 WU, CHIEN HUANG (TW)；周銘城
CHOU, MING CHEN (TW)；宋政勳 SONG, JEN SHIN (TW)；王昀 WANG, YUN
(TW)；石 全 SHIH, CHUAN (US)

(74)代理人：蘇建太；吳爾軒

(56)參考文獻：

US 2016/0083369A1

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：36 項 圖式數：0 共 94 頁

(54)名稱

雜環化合物及其用途

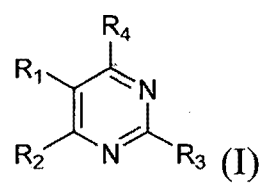
HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND USE THEREOF

(57)摘要

本揭露提供一種式(I)之雜環化合物，亦揭露一種醫藥組成物包含該雜環化合物之一者。更進一步揭露使用該雜環化合物之一者用於驅動造血幹細胞和內皮前驅細胞進入周邊循環的方法，以及用於治療組織傷害、癌症、發炎性疾病、和自體免疫疾病的方法。

Heterocyclic compounds of Formula (I) shown herein. Also disclosed is a pharmaceutical composition containing one of the heterocyclic compounds. Further disclosed are methods of using one of the heterocyclic compounds for mobilizing hematopoietic stem cells and endothelial progenitor cells into the peripheral circulation, and for treating tissue injury, cancer, inflammatory disease, and autoimmune disease.

特徵化學式：



其中，R₁-R₄係如說明書之定義。

【發明說明書】

【中文發明名稱】雜環化合物及其用途

【英文發明名稱】HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND USE THEREOF

【技術領域】

【0001】本揭露係關於一種雜環化合物、包含其之醫藥組成物及其用途。

【先前技術】

【0002】化學激活素(chemokines)調節各種類型的單核細胞的運輸(trafficking)。根據其N-末端保留的半胱胺酸(cysteine)殘基的位置將它們分成四個亞家族，即CC、CXC、CX3C、以及C。

【0003】基質衍生因子(stromal-derived factor-1，SDF-1或CXCL12)是一種由67個胺基酸殘基所組成的CXC化學激活素，主要表達於骨髓、中樞神經系統、和周邊循環(peripheral)。CXCL12作為第4型化學激活素受體(CXCR4)的特異性配體，化學激活素受體(CXCR4)是一種在許多類型的幹細胞表面具有七個跨膜域(transmembrane domains)的G蛋白-耦合受體。CXCR4/CXCL12軸在調控癌症轉移、幹細胞導向(homing)、運輸、和驅動(mobilization)扮演重要角色，CXCR4和CXCL12之間的交互作用有助於多種病理情況，例如HIV(Schols等人, *J. Exp. Med.* 186:1383-1388 (1997)；Wu等人, *J. Med. Chem.* 58:1452-1465 (2015))、類風濕性關節炎(Lenoir等人, *J. Immunol.* 172:7136-7143 (2004))、氣喘(Gonzalo等人, *J. Immunol.* 165:499-508 (2000))、以及腫瘤轉移(Müller等人, *Nature.* 410:50-56 (2001)；Liang等人, *Cancer Res.* 65:967-971 (2005))。

【0004】 CXCR4拮抗劑會破壞CXCR4與CXCL12之間的交互作用，能將包含造血幹細胞(hematopoietic stem cells)、內皮前驅細胞(endothelial progenitor cell)、以及間葉系幹細胞(mesenchymal stem cell)在內的各種類型的單核細胞從骨髓移出至周邊血液，例如CXCR4拮抗劑AMD3100(plerixafor)已被臨床用於周邊血液幹細胞(peripheral blood stem cell, PBSC)移植來幫助血液惡性病(haematological malignancies)的患者，例如非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、或多發性骨髓瘤(multiple myeloma)。PBSC移植是一種典型的醫療方法，藉由健康的幹細胞特別是CXCR4⁺/CD34⁺造血幹細胞，在用CXCR4拮抗劑處理後從骨髓移動至周邊血液收集，接著在放射治療或化學治療後自體移植(autologous transplantation)至癌症患者以使他們的免疫系統迅速恢復。

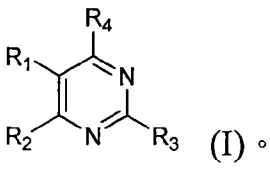
【0005】 破壞CXCR4與CXCL12之間的交互作用的化合物可以用於治療各種疾病，包含組織傷害(tissue injury)(Lin等人, *J. Invest. Dermatol.* 134:2458-2468 (2014))、發炎性疾病(inflammatory disease)(Lukacs等人, *Am. J. Pathol.* 160:1353-1360 (2002))、缺血性疾病(ischemic disease)(Huang等人, *Stroke.* 44:190-197 (2013))；Wu等人, *J. Med. Chem.* 58:2315-2325 (2015)；Wu等人, *Cell Transplantation.* in press (2017))、癌症(Chen等人, *Hepatology.* 59:1435-1447 (2014))、以及自體免疫疾病(autoimmune disease)(Matthys等人, *J. Immunol.* 167:4686-4692 (2001))。

【0006】 有必要開發一種新的化合物可有效破壞CXCR4與CXCL12之間的交互作用。

【發明內容】

【0007】 本發明基於意外地發現某些雜環化合物可有效的與CXCR4鍵結，因此破壞CXCR4與CXCL12之間的交互作用。

【0008】 在一態樣中，本發明涉及式(I)之雜環化合物：

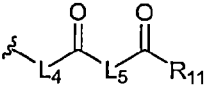


【0009】 在該式中，R₁和R₂各自獨立為H、鹵素、NO₂、CN、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀環烷基、C₁₋₁₀雜環烷基、芳基、或雜芳基，或R₁和R₂及與其鍵結的兩個碳原子一起為C₅₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀雜環烷基、芳基、或雜芳基，所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀環烷基、C₁₋₁₀雜環烷基、C₅₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀雜環烷基、芳基、以及雜芳基各自選擇性地以鹵素、NO₂、CN、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、芳基、雜芳基、或C(O)OR_a取代，其中，R_a為H、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀雜環烷基、芳基、或雜芳基；以及R₃和R₄各自獨立為

Chemical structures for R₅ and R₆ substituents. R₅ is shown as a group connected to a nitrogen atom, which is part of a ring system. R₆ is shown as a group connected to a boron atom, which is part of a ring system. The structures include various substituents like R₇, R₈, R₉, R₁₀, and L₁, L₂, L₃.

，其中，R₅為H、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₁₋₁₀雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、芳基、或雜芳基，所述C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₁₋₁₀雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、芳基、以及雜芳基各自選擇性地以鹵素、硝基、氰基、胺基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀環烷基、C₁₋₁₀雜環烷基、芳基、或雜芳基取代；R₆為H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀環烷基、C₁₋₁₀雜環烷基、芳基、或雜芳基、或不具有R₆，所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀環烷基、C₁₋₁₀雜環烷基、芳基、以及雜芳基各自選擇性地以羥基、羥基C₁₋₆烷基、鹵素、硝基、氰基、或胺基取代；R₇為H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀

環烷基、C₁₋₁₀雜環烷基、芳基、或雜芳基，所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀環烷基、C₁₋₁₀雜環烷基、芳基、以及雜芳基各自選擇性地以羥基、羥基C₁₋₆烷基、鹵素、硝基、氰基、胺基、胺基C₁₋₆烷基、胺基C₃₋₁₀環烷基、胺基C₁₋₁₀雜環烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₁₋₁₀雜環烷基、芳基、或雜芳基取代；A和B各自獨立為C或N；D、E、和F各自獨立為C、N、O、或S；L₁和L₂各自獨立為雜芳基、C₁₋₁₀雜環烷基、或NR_d，其中，R_d為H、C(O)(CH₂)₂CHNH₂CO₂R_e，R_e為H、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀雜環烷基、芳基、或雜芳基；m、n、和o各自獨立為1、2、3、4、5、或6；R₈和R₉各自獨立為H、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₁₋₁₀雜環烷基、芳基、或雜芳基，所述C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₁₋₁₀雜環烷基、芳基、以及雜芳基各自選擇性地以C(O)OR_f取代，其中，R_f為H、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₂₀環烷基、C₃₋₂₀雜環烷基、芳基、或雜芳基，或R₈和R₉與其所鍵結的氮原子一起為C₃₋₁₀雜環烷基；L₃為C₁₋₆烷基，或L₃與R₈或R₉以及與其所鍵結的氮原子一起為C₄₋₁₀雜環烷基或雜芳基；以及R₁₀為H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀環烷基、C₁₋₁₀雜環烷基、芳基、雜芳基、或

，其中，L₄為C₁₋₆烷基胺基、或不具有L₄；L₅為C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基胺基、或二C₁₋₆烷基胺基；以及R₁₁為羥基、或C₁₋₆烷基胺基，所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀環烷基、C₁₋₁₀雜環烷基、C₁₋₆烷基胺基、二C₁₋₆烷基胺基、芳基、以及雜芳基各自選擇性地以羥基、胺基、C(O)OR₁₂、或P(O)(OR₁₃)₂取代，其中，R₁₂和R₁₃各自獨立為H、或C₁₋₆烷基。

【0010】在此術語「烷基」是指飽合線性或支鏈之烴(hydrocarbon)基團，例如-CH₃或支鏈-C₃H₇。術語「環烷基」是指非芳香族的單環、雙環、三環、或四環之烴(hydrocarbon)基團，例如環己基、環己烯-3-基、或金剛烷基(adamantyl)。

術語「烷氧基」是指-O-烷基殘基，烷氧基之例子包含但不限於甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、仲丁氧基、及叔丁氧基。術語「雜環烷基」是指具有一或多個雜原子(例如N、O、或S)之非芳香族的單環、雙環、三環、或四環基團，例如4-四氫吡喃基、或4-吡喃基。術語「芳基」是指具有一或多芳香環之烴(hydrocarbon)基團，芳基之例子包含但不限於苯基(Ph)、伸苯基、萘基、伸萘基、芘基(pyrenyl)、蒽基(anthryl)、及菲基(phenanthryl)。術語「雜芳基」是指具有至少一個雜原子(例如N、O、或S)之一或多芳香環基團，雜芳基之例子包含但不限於呋喃基、伸呋喃基(furylene)、芴基(fluorenyl)、吡咯基(pyrrolyl)、噻吩基(thienyl)、噁唑基(oxazolyl)、咪唑基(imidazolyl)、噻唑基(thiazolyl)、吡啶基(pyridyl)、嘧啶基(pyrimidinyl)、喹啉基(quinazolinyl)、喹啉基(quinolyl)、異喹啉基(isoquinolyl)、及吡啶基。術語「芳烷基」是指至少以一芳基取代之烷基，芳烷基之例子包含苄基和1-萘基甲基。術語「雜芳烷基」是指至少以一雜芳基取代之烷基，雜芳烷基之例子包含2-呋喃基-甲基和2-噻吩基甲基。術語「胺基烷基(amino alkyl)」或「烷胺基(alkylamino)」是指至少以一胺基取代之烷基，胺基烷基或烷胺基之例子包含胺基甲基和2-胺基乙基。術語「二烷基胺基(dialkylamino)」是指以兩個烷基取代之胺基，二烷基胺基之例子包含1,1-二甲基胺基和1-甲基-1-乙基胺基。術語「胺基環烷基(amino cycloalkyl)」是指至少以一胺基取代之環烷基，胺基環烷基之例子包含胺基環丙基和胺基環戊基。術語「胺基雜環烷基(amino heterocycloalkyl)」是指至少以一胺基取代之雜環烷基，胺基雜環烷基之例子包含胺基吡咯啉基(amino pyrrolidinyl)和胺基哌啶基(amino piperidinyl)。術語「羥基烷基」是指至少以一羥基取代之烷基，羥基烷基之例子包含羥基甲基和羥基乙基。

【0011】除非另有說明，本文所提及之烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、和雜芳烷基皆包含經取代和未經取代之部分。環烷基、雜環烷基、芳基、和雜芳基之可能的取代基包含C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₂₀環烷基、C₃₋₂₀環烯基、C₁₋₂₀雜環烷基、C₁₋₂₀雜環烯基、C₁₋₁₀烷氧基、芳基、芳氧基、雜芳基、雜芳氧基、胺基、C₁₋₁₀烷胺基、C₁₋₂₀二烷基胺基、芳胺基、二芳基胺基、羥基、鹵素、硫基、C₁₋₁₀烷硫基(alkylthio)、芳硫基(arylthio)、C₁₋₁₀烷基磺醯基(alkylsulfonamino)、芳磺醯胺基(arylsulfonamino)、醯胺基(acylamino)、胺醯基(aminoacyl)、胺基硫代醯基(aminothioacyl)、甲脒基(amidino)、胍基(guanidine)、脲基(ureido)、氰基、硝基、醯基(acyl)、硫醯基(thioacyl)、醯氧基(acyloxy)、羧基(carboxyl)、和羧酸酯基(carboxylic ester)。另一方面，烷基可能之取代基包含上述除了C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、和C₂₋₁₀炔基以外的所有取代基。環烷基、雜環烷基、芳基和雜芳基也可以彼此稠和。

【0012】如果適用的話，上述雜環化合物包含化合物本身、及其鹽類、前驅藥和溶劑合物(solvate)。例如，雜環化合物上的帶正電的基團(如氨基)可和陰離子間形成鹽類，合適的陰離子包含氯、溴、碘、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、檸檬酸鹽(citrate)、甲磺酸鹽(methanesulfonate)、三氟醋酸鹽(trifluoroacetate)、醋酸鹽、蘋果酸鹽(malate)、甲苯磺酸鹽(tosylate)、酒石酸鹽(tartrate)、延胡索酸鹽(fumurate)、麩胺酸鹽(glutamate)、葡萄糖醛酸鹽(glucuronate)、乳酸鹽(lactate)、戊二酸鹽(glutarate)和順丁烯二酸鹽(maleate)。同樣地，陽離子也可以和雜環化合物上的帶負電的基團(如羧酸鹽)間形成鹽類，合適的陽離子包含鈉離子、鉀離子、鎂離子、鈣離子和銨陽離子例如四甲基銨離子。雜環化合物也包含那些含有四級氮原子的鹽類。前驅藥之例子包含酯類和藥學上可接受之衍生物，其在

給予個體時能夠提供活性的雜環化合物。溶劑合物是指活性雜環化合物與藥學上可接受的溶劑之間形成的複合物，藥學上可接受的溶劑之例子包含水、乙醇、異丙醇、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺(ethanolamine)。

【0013】該雜環化合物可以包含非芳香族的雙鍵，其可以順式-或反式-之異構物形式存在，這種異構形式都是可預期的。

【0014】本發明之另一態樣涉及驅動(mobilizing)造血幹細胞(hematopoietic stem cells, HSC)和內皮前驅細胞(endothelial progenitor cell, EPC)進入周邊循環(peripheral circulation)之方法，該方法包含在一有效劑量之一或多個如上所述之式(I)之雜環化合物作用下，驅動造血幹細胞和內皮前驅細胞。

【0015】本發明之又一態樣涉及治療組織傷害、癌症、發炎性疾病、和自體免疫疾病之方法，該方法包含施予一個體所需之有效劑量之一或多個如上所述之式(I)之雜環化合物。組織傷害之例子包含神經退化性疾病(neurodegenerative disease)、視網膜色素上皮功能異常(retinal pigment epithelium dysfunction)、心臟和心肌梗塞(heart and myocardial infarction)、缺血性疾病(ischemic disease)(例如缺血性中風(ischemic stroke)和肢體缺血(limb ischemia))、創傷(wound)、骨折(bone fracture)、胰腺損傷(pancreatic injury)、腎臟損傷(kidney injury)、腸損傷(intestinal injury)、和肺損傷(lung injury)。癌症之例子包含急性骨髓性白血病(acute myeloid leukemia)、非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer)、多發性骨髓瘤(multiple myeloma)、和胰腺癌(pancreatic cancer)。發炎性疾病之例子包含炎症性腸病(inflammatory bowel disease)、過敏性氣喘(allergic asthma)、和眼色素層炎(ocular uveitis)。自體免疫疾病之例子為類風濕性關節炎(rheumatoid arthritis)。

【0016】 在一特定例子中，該方法為治療腎臟損傷(kidney injury)(例如急性腎臟損傷)。該方法包含向患有腎臟損傷的患者施予有效劑量之一或多個如上所述之雜環化合物。

【0017】 本發明範圍內也包含含有一或多個如上所述之式(I)之雜環化合物之醫藥組成物。該醫藥組成物可以用於治療組織傷害(例如急性腎臟損傷)、癌症、發炎性疾病、和自體免疫疾病。

【0018】 本發明之特徵還在於使用如上所述之式(I)之雜環化合物用於製備治療組織傷害(例如急性腎臟損傷)、癌症、發炎性疾病、和自體免疫疾病之藥物上的用途。

【0019】 術語「治療」是指將一或多種雜環化合物給予患有上述疾病、具有這種疾病之症狀、或具有這種疾病傾向之個體，其目的為給予治療效果，例如治癒、緩解、改變、影響、改善或預防上述疾病、其症狀、或其傾向。「有效劑量」是指賦予治療效果之活性化合物所需的含量。如本領域技術人員所認識的，有效劑量會依據治療疾病之類型、施用途徑、賦形劑用法、以及與其他治療共同使用的可能性而變化。

【0020】 為了實現本發明之方法，具有一或多種上述雜環化合物之組成物可以腸胃外(parenterally)、口服、鼻、直腸、局部、或口頰(buccally)給藥。本文所用術語「腸胃外」是指皮下(subcutaneous)、皮內(intracutaneous)、靜脈內(intravenous)、腹膜內(intraperitoneal)、肌肉內(intramuscular)、關節內(intraarticular)、動脈內(intraarterial)、滑囊(腔)內(intrasynovial)、胸骨內(intrasternal)、蜘蛛膜下腔(intrathecal)、疾病部位內(intralesional)、或頭顱內(intracranial)注射，以及任何合適的灌注(infusion)技術。

【0021】無菌的注射組成物可以是在無毒腸胃外可接受的稀釋劑或溶劑中的溶液或懸浮液，例如在1,3-丁二醇中的溶液。在可接受的載體和溶劑中，可以採用甘露醇(mannitol)、水、林格氏溶液(Ringer's solution)、和等張氯化鈉溶液(isotonic sodium chloride solution)。此外，通常採用不揮發性油(fixed oil)作為溶劑或懸浮介質(例如合成的甘油單酯或甘油二酯)。酯肪酸，例如油酸及其甘油衍生物可用於製備注射劑，天然藥學上可接受的油，例如橄欖油和蓖麻油(castor oil)，尤其是其聚氧乙烯化(polyoxyethylated)形式。這些油容液或懸浮液還可以含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，如羧甲基纖維素(carboxymethyl cellulose)或類似的分散劑。其他常用的界面活性劑(surfactants)如Tweens和Spans、或其他類似的乳化劑、或生物可利用強化劑(bioavailability enhancer)，其通常用於製備藥學上可接受之固體、液體、或其他劑型也可用於配製的目的。

【0022】用於口服給藥之組成物可以是任何口服可接受之劑型，包含膠囊、片劑、乳劑和水性懸浮液、分散劑和溶液。在片劑的情況下，常用的載體包含乳糖和玉米澱粉。通常也加入潤滑劑(lubricating agent)，如硬脂酸鎂。對於以膠囊形式口服給藥，有用的稀釋劑包含乳糖和乾的玉米澱粉。當以水性懸浮液或乳劑口服給藥時，活性成分可以懸浮或溶解在與乳化劑或懸浮劑結合的油相中。如果需要，可以加入某些甜味劑、矯味劑或著色劑。

【0023】鼻噴劑(nasal aerosol)或吸入組合物可以根據藥物製劑領域已知的技術製備，例如組合物可以製備成鹽水溶液，採用任何適合的防腐劑或吸收促進劑(例如苯甲醇)、或其他助溶劑或分散劑(例如碳氟化合物)。

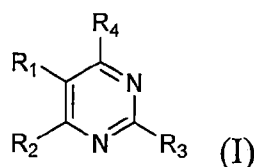
【0024】具有一或多種上述雜環化合物之組成物也可以以用於直腸給藥的栓劑形式給予。

【0025】醫藥組成物中的載體必須是「可接受的」，在意義上其與組成物的活性成分相容(並優選為能夠穩定該活性成分)，且對受治療個體無害。一或多種助溶劑可以用來作為輸送活性化合物(1,5-二苯基-戊-1,4-二烯-3-酮)之藥物賦形劑。其他載體之例子包含膠質氧化矽(colloidal silicon oxide)、硬脂酸鎂，纖維素、硫酸月桂酯鈉(sodium lauryl sulfate)和D&C Yellow # 10。

【0026】在下面的描述中闡述了本發明之一或多個實施例的細節。本發明的其他特徵、目的及優點將於說明書和請求範圍中顯而易見。

【實施方式】

【0027】下面詳細揭露式(I)之雜環化合物：

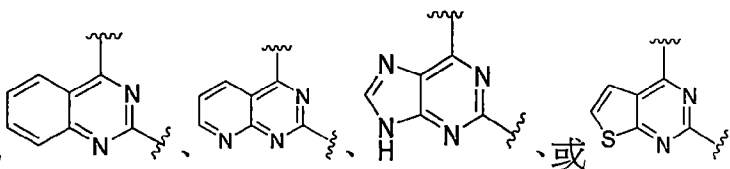


R₁至R₄在上面的發明內容中定義。

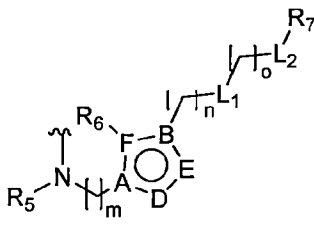
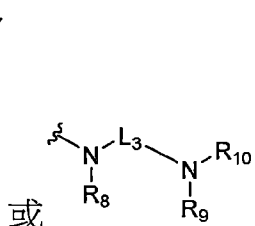
【0028】式(I)之雜環化合物之一個子集包含R₁和R₂各自獨立為H、NH₂、C₁₋₆烷基、或選擇性地以C₁₋₆烷基或C(O)OR_a取代之C₁₋₁₀雜環烷基(例如嗎啉、哌啶、或哌嗪)的那些，其中，R_a為H或C₁₋₁₀烷基。該子集之示例性化合物包含R₁和R₂各自獨立為H或C₁₋₆烷基；以及R₁和R₂各自獨立為H、NH₂、或選擇性地以C₁₋₆烷基或C(O)OR_a取代之C₁₋₁₀雜環烷基的那些。

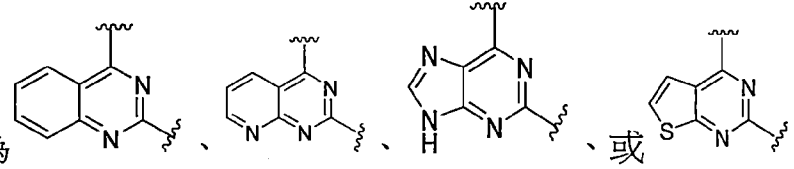
【0029】本發明之式(I)之雜環化合物之另一子集包含R₁和R₂及與其鍵結的兩個碳原子一起為芳基或雜芳基的那些。該子集之示例性化合物包含R₁和R₂

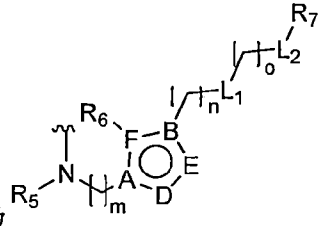
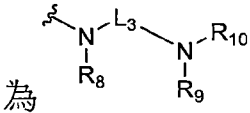
及與其鍵結的兩個碳原子一起為
的那些。

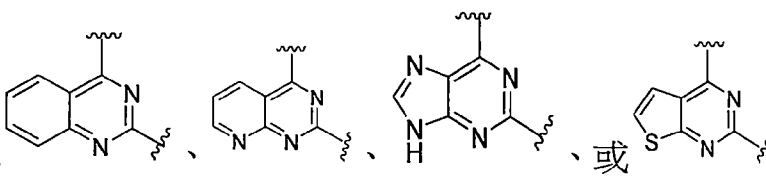


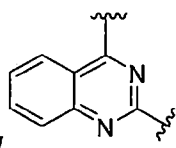
【0030】 本發明之式(I)之雜環化合物之又一子集包含R₃和R₄各自獨立為

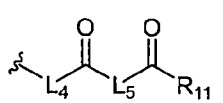
 或  的那些，其中，R₅為H；不具有R₆；m、n、o各自獨立為1、2、3、或4；以及L₁和L₂各自為NR_d。在這子集中，化合物之A和B各自為C，以及D、E、和F各自為C、N、或S。他們也可以具有R₁和R₂各自獨立為H或C₁₋₆烷基(例如R₁為H以及R₂為C₁₋₆烷基)；或R₁和R₂及與其鍵結的兩個碳原子一起為芳基或雜芳基。例如該子集包含具有R₁和R₂及與其鍵結的兩個碳

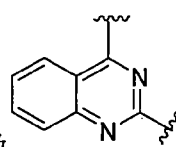
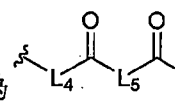
原子一起為  的化合物。

 , R₄
為  的那些，其中，R₅為H；不具有R₆；m、n、o各自獨立為1、2、3、或4；以及L₁和L₂各自為NR_d。在這子集中，化合物之R₁和R₂各自獨立為H或C₁₋₆烷基(例如R₁為H以及R₂為C₁₋₆烷基)；或R₁和R₂及與其鍵結的兩個碳原子一起為芳基或雜芳基。例如該子集包含具有R₁和R₂及與其鍵結的兩個碳原子一起鍵

結成  的化合物。特別地，化合

物之 R_1 和 R_2 及與其鍵結的兩個碳原子一起為 。他們也可以具有A和B各自為C，以及D、E、和F各自為C、N或S。同樣在這子集中，化合物可以具有 L_3 ，與 R_8 或 R_9 以及與其鍵結的氮原子一起為 C_{4-10} 雜環烷基；且 R_{10} 為H或

。在這子集之化合物之 R_8 為H，且 L_3 與 R_9 以及與其鍵結的氮原子一起為 C_{4-10} 雜環烷基。在這子集之一示例性化合物具有 R_1 為H以及 R_2 為 C_{1-6} 烷基，

或 R_1 和 R_2 及與其鍵結的兩個碳原子一起為 ； R_{10} 為 ；A和B各自為C；以及D、E、和F各自獨立為C、N、或S。

【0032】 本發明範圍內也包含含有一或多個如上所述之式(I)之雜環化合物之醫藥組成物用於治療組織傷害(例如急性腎臟損傷)、癌症、發炎性疾病、和自體免疫疾病。

【0033】 本發明進一步涵蓋用於治療組織傷害(例如急性腎臟損傷)、癌症、發炎性疾病、和自體免疫疾病之方法，該方法包含施予一個體所需之有效劑量之式(I)之化合物。

【0034】 如上所述之式(I)之雜環化合物可以根據本領域已知的方法製備。參見例如R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (2nd Ed., VCH Publishers 1999); P. G. M. Wuts and T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (4th Ed., John Wiley and Sons 2007); L. Fieser and M. Fieser,

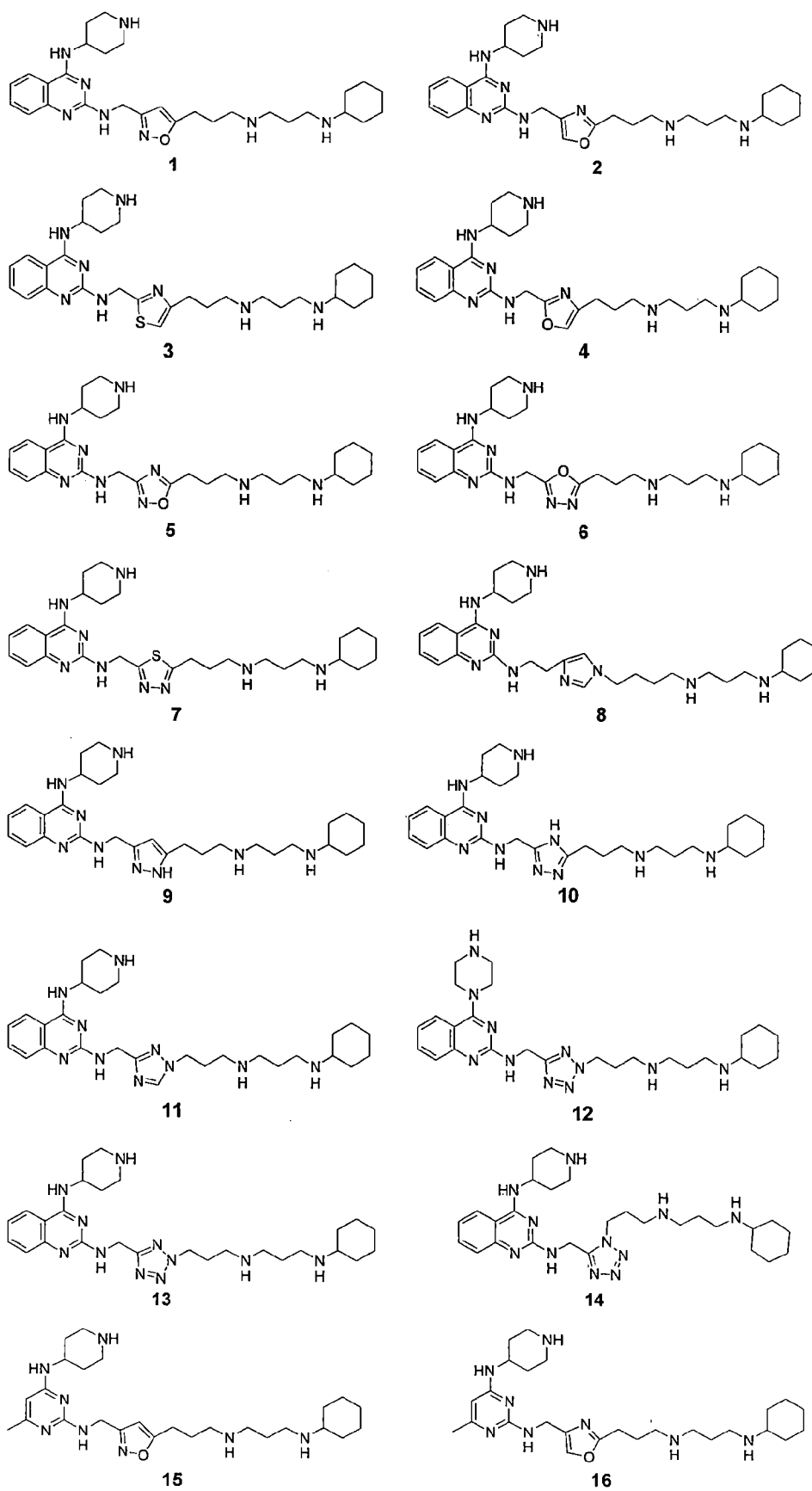
Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis (John Wiley and Sons 1994); L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (2nd ed., John Wiley and Sons 2009); 和G. J. Yu et al., J. Med. Chem. 2008, 51, 6044-6054。

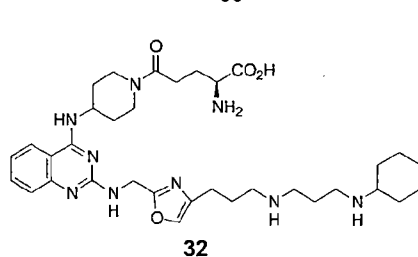
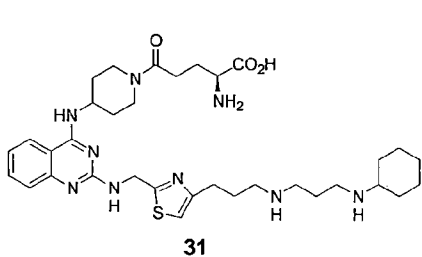
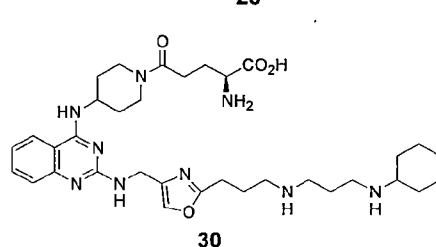
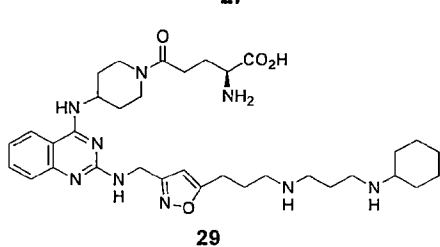
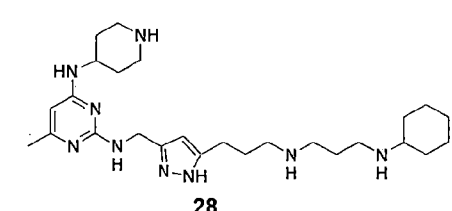
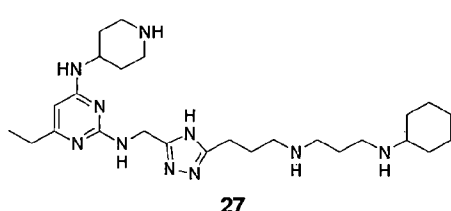
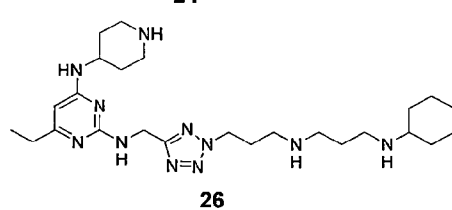
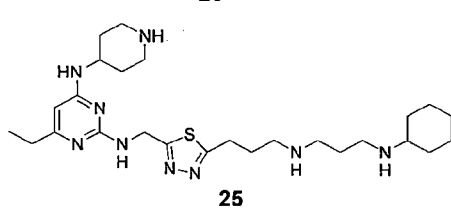
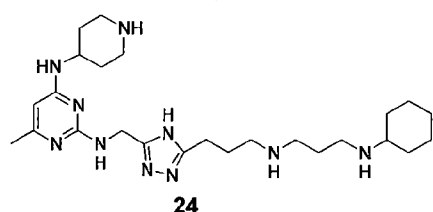
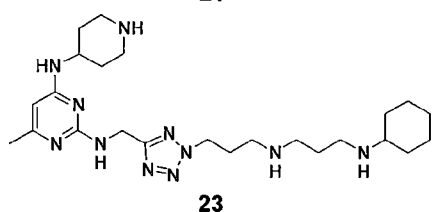
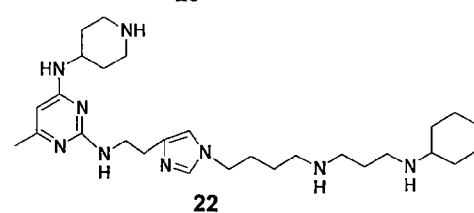
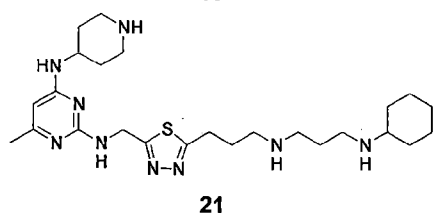
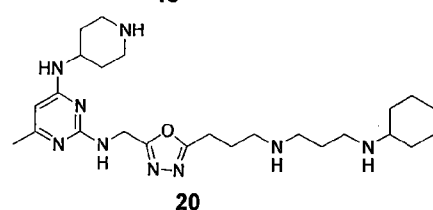
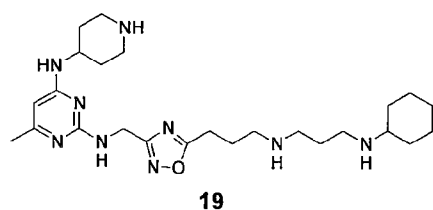
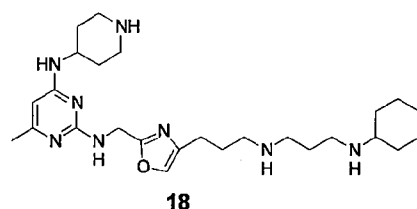
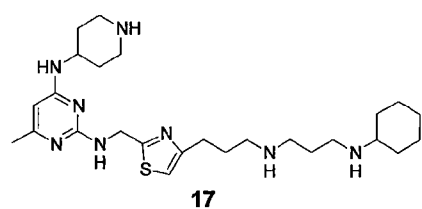
【0035】 本文所提及之化合物可以包含非芳香族的雙鍵以及一或多個不對稱中心。因此，它們可以以外消旋物、外消旋混合物、單一鏡像異構物、個別的非鏡像異構物、非鏡像異構物混合物、或順式-或反式-異構物形式存在。所有這些異構形式都是可預期的。

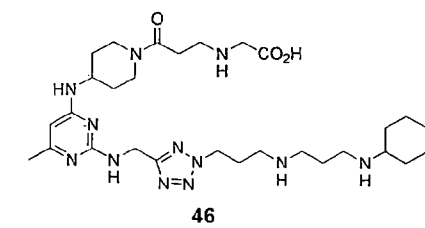
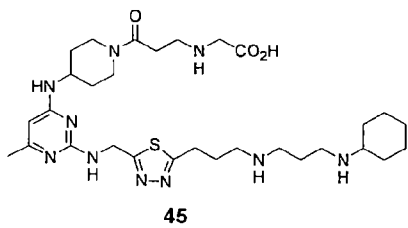
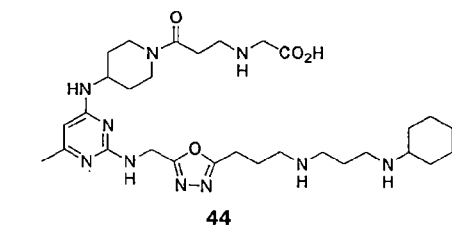
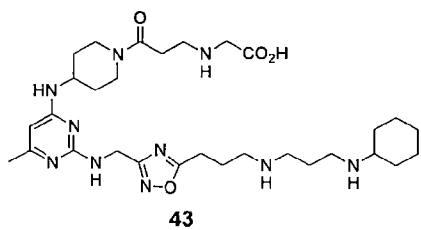
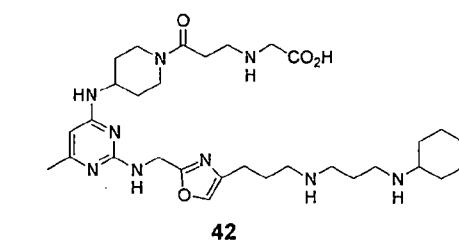
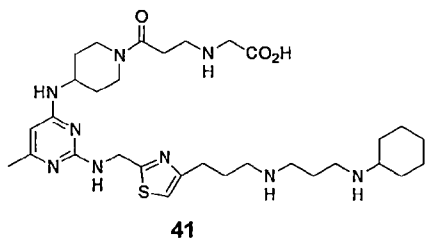
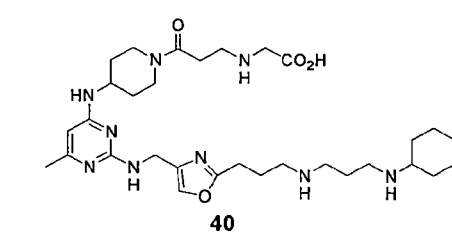
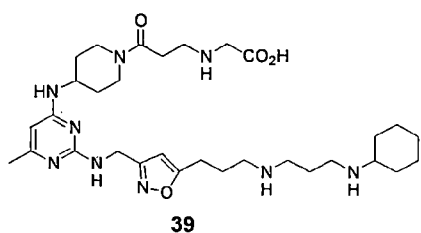
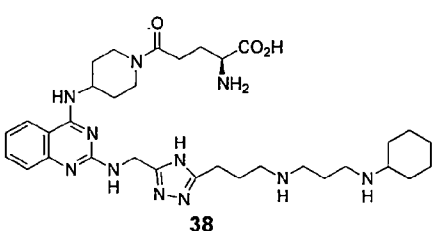
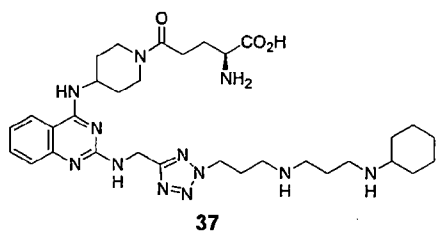
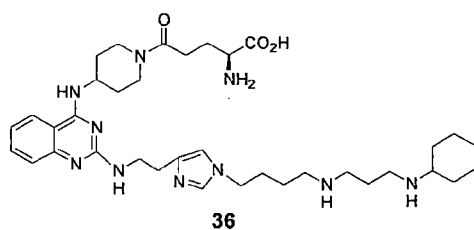
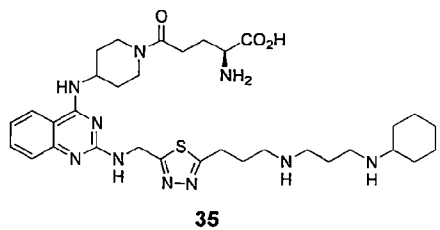
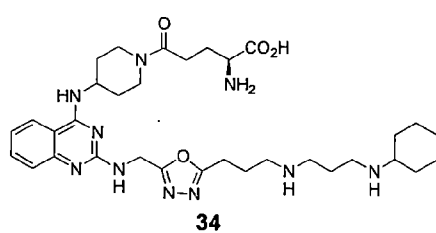
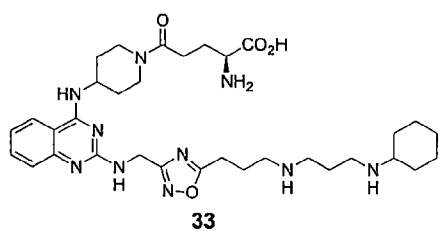
【0036】 如此製備的式(I)之化合物可以體外測定法初步篩選其抑制CXCL12鍵結至CXCR4的潛力，例如以下實施例2所描述的放射性配體結合試驗(radioligand binding assay)。接著可使用體內測定法(例如細胞群落形成分析法)來評估其在增強哺乳類動物中造血幹細胞之驅動效果。所選擇的化合物可以進一步以驗證他們在治療組織傷害(例如急性腎臟損傷)、癌症、發炎性疾病、和自體免疫疾病的效果。例如可將化合物施予具有缺血性急性腎臟損傷的動物(例如小鼠)，然後評估其治療效果。根據該結果可以判定適當的劑量範圍及施用途徑。

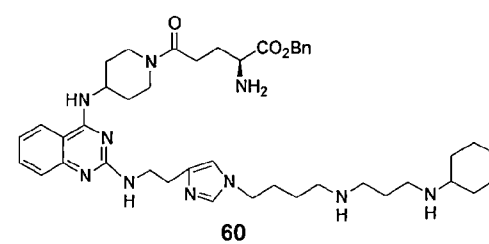
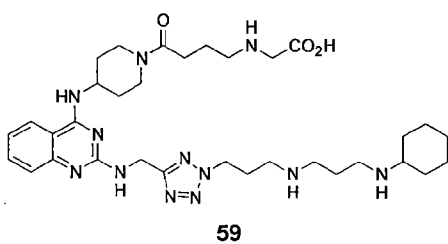
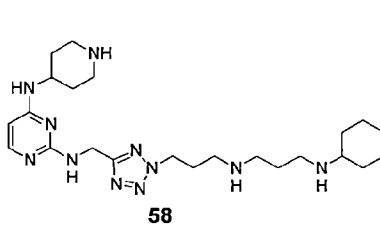
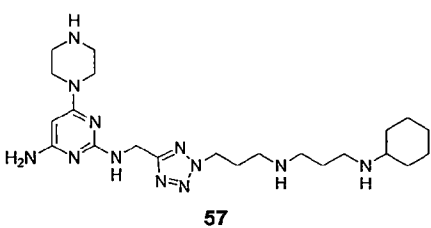
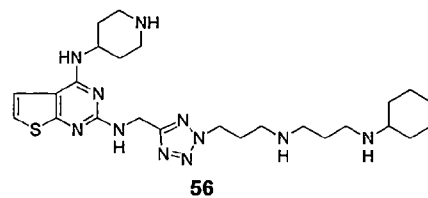
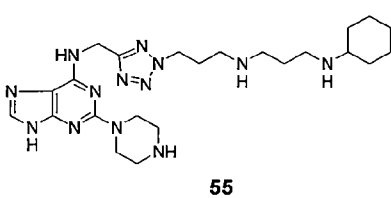
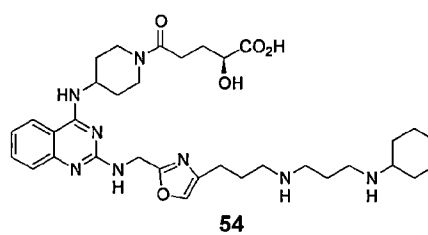
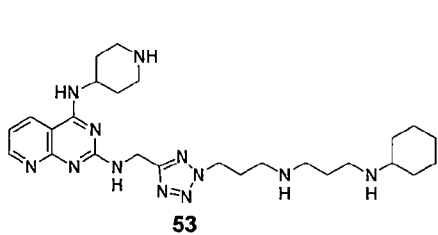
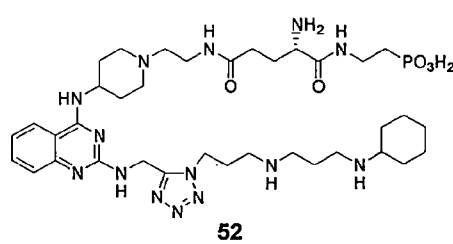
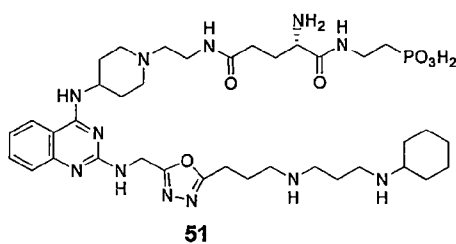
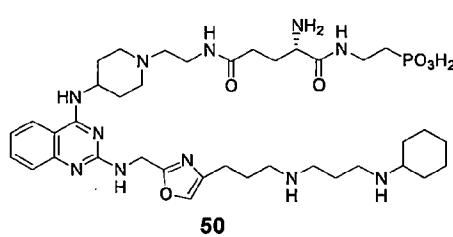
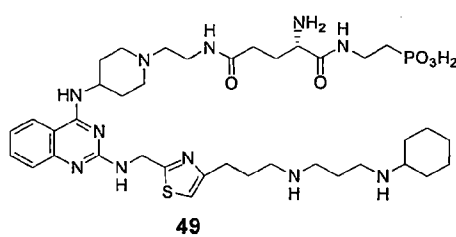
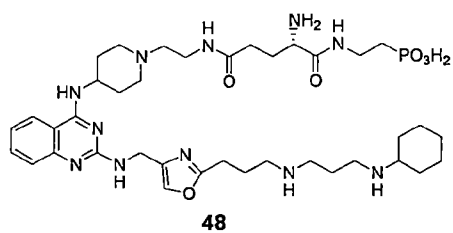
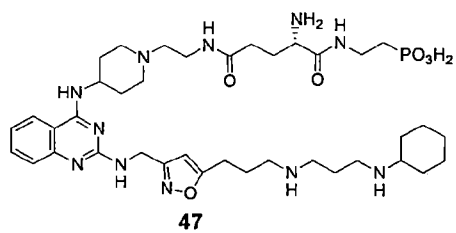
【0037】 沒有進一步的詳細闡述，相信本領域之技術人員可根據以上描述最大限度地利用本發明。因此，以下的具體實施例應被解釋為僅僅是說明性的，而不以任何方式限制本揭露的其餘部分，本文引用的所有出版物均併入本發明以供參考。

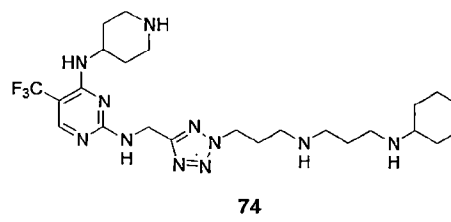
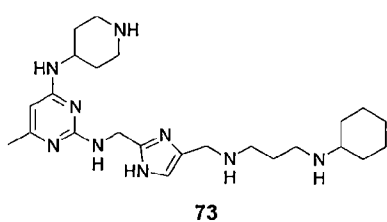
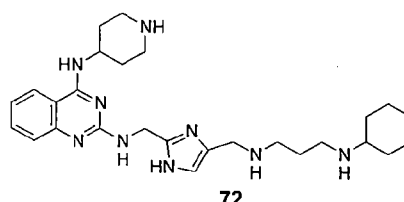
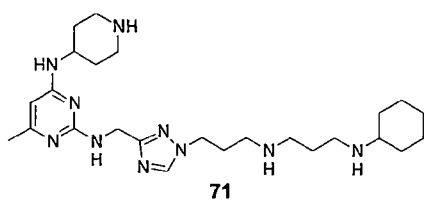
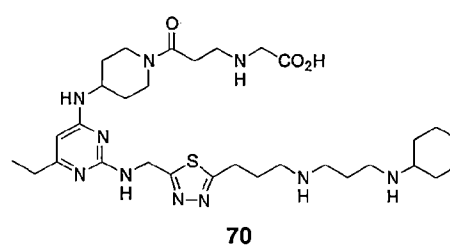
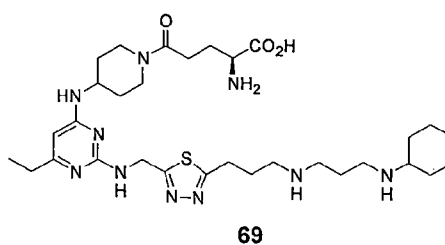
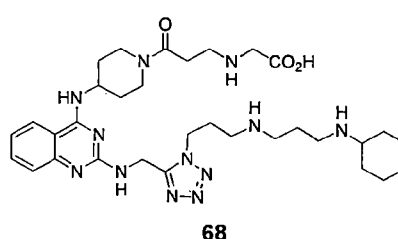
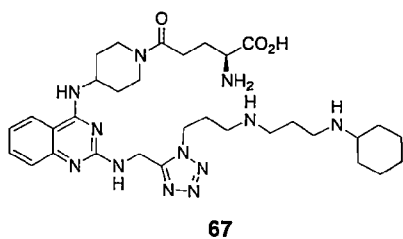
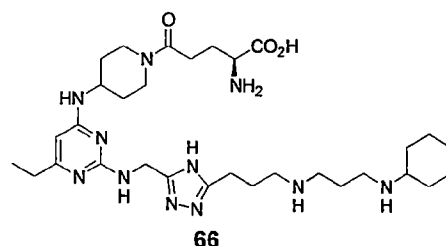
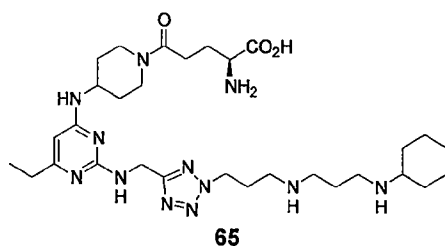
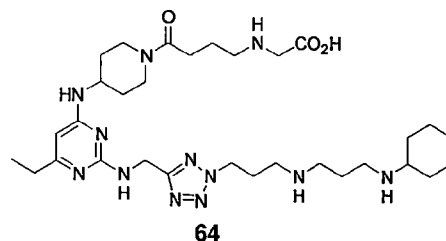
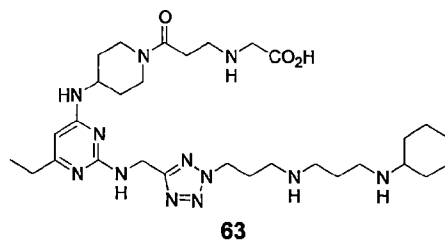
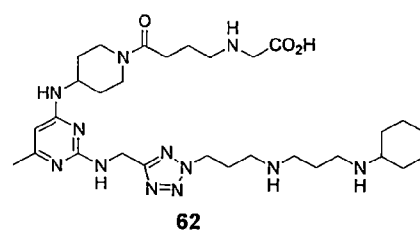
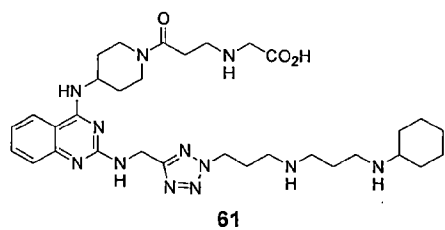
【0038】 下面緊接著顯示式(I)之86種示例性化合物之結構。用於製備這些化合物的方法，以及如此製備之化合物的分析數據列於以下實施例1中。測試這些化合物的步驟也描述於以下實施例2-5中。

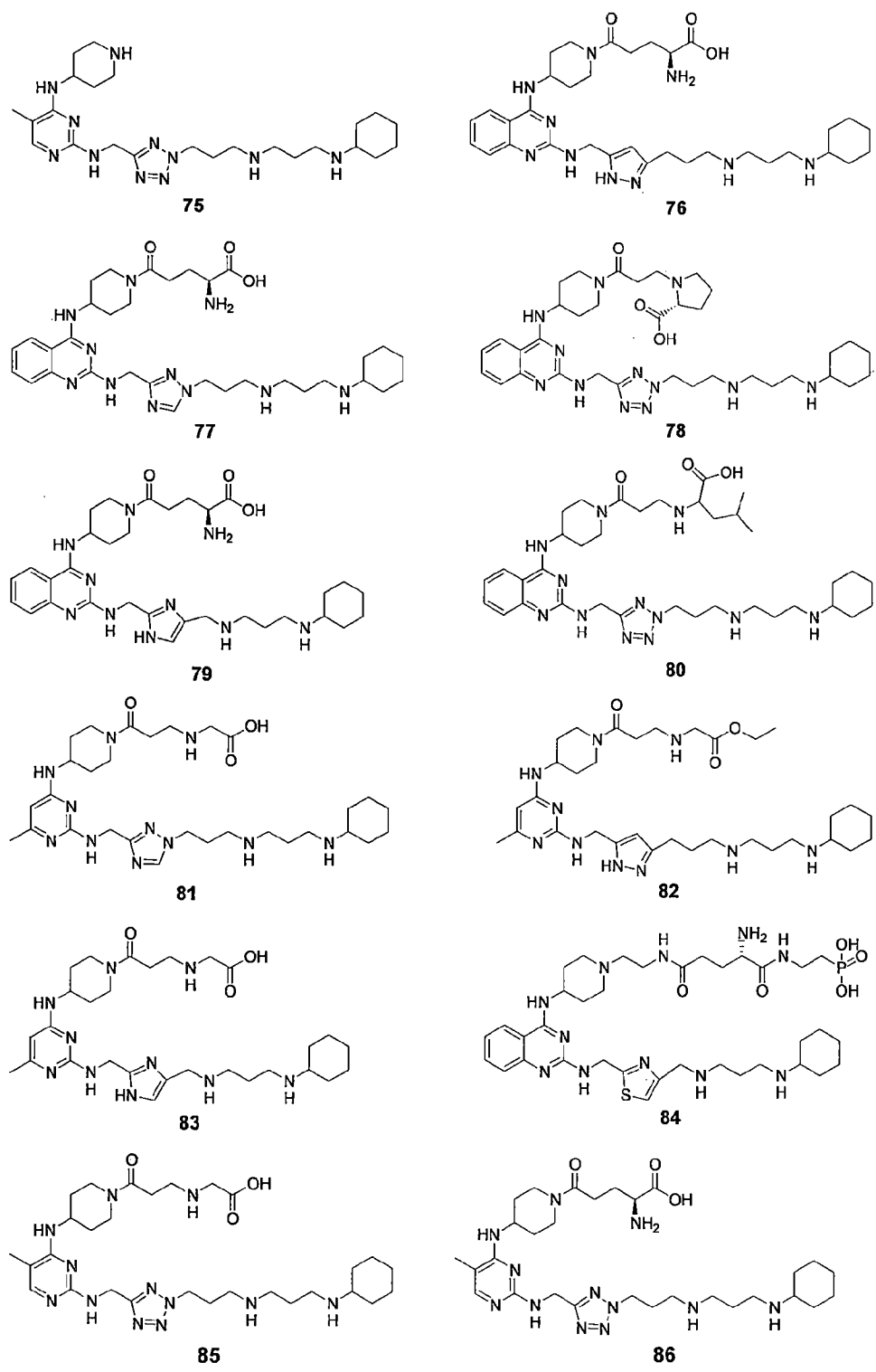




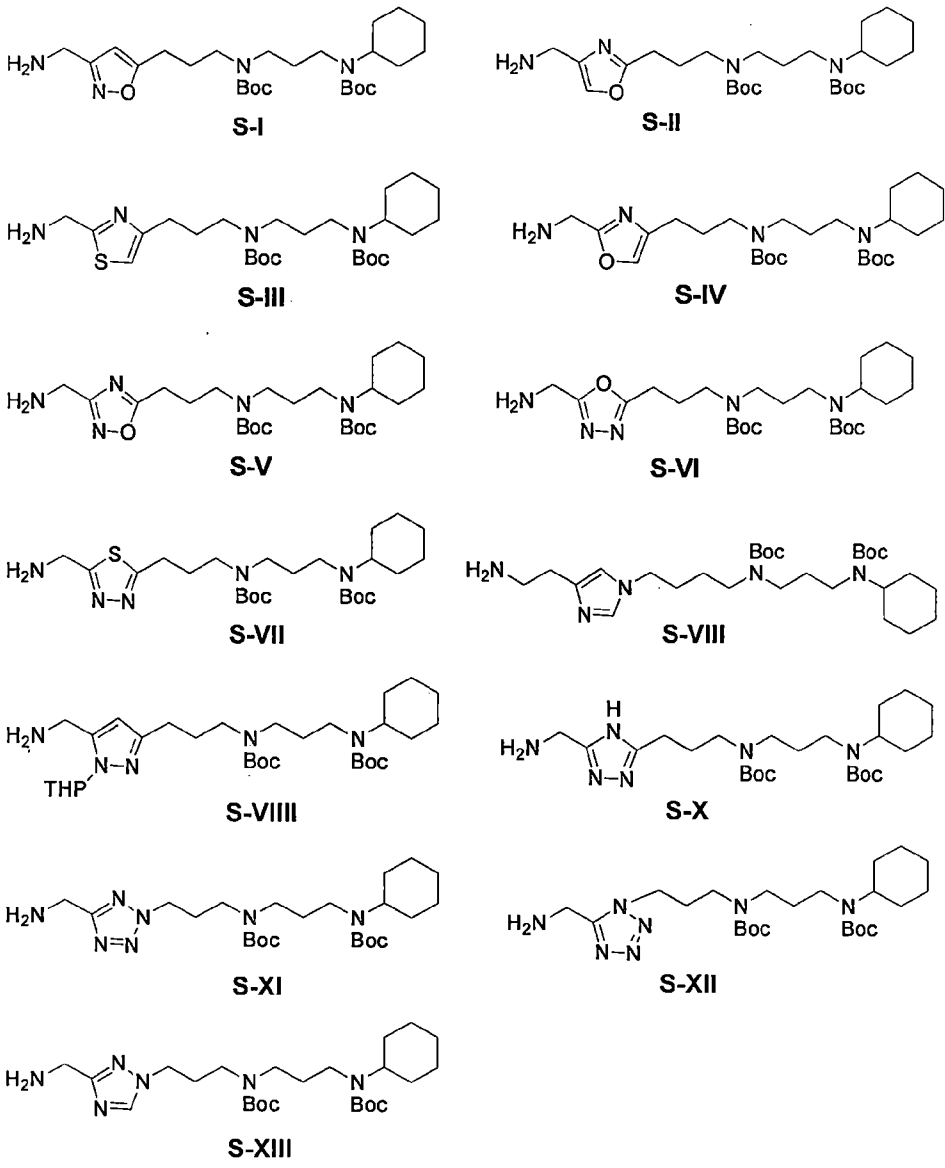






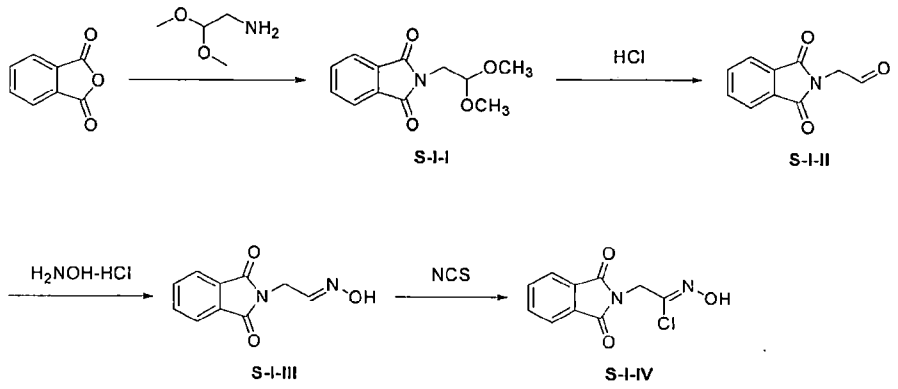


【0039】 以下描述用於合成上述86個示例性化合物的十三個側鏈(即側鏈S-I至S-XIII)的製備方法，注意所有的側鏈皆是以不同的方法製備。側鏈化合物S-I至S-XIII的結構顯示如下



【0040】 S-I之製備

【0041】 根據以下程序來製備側鏈S-I

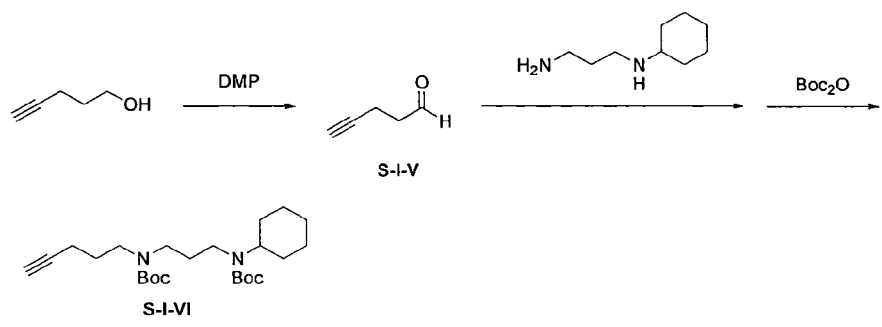


在氮氣氣氛下，將酞酸酐(10.00g)、胺基乙醛(7.81g)和N,N-二異丙基乙基胺(13.09g)溶於甲苯，在120℃下加熱16小時後，以NH₄Cl水溶液(100mL，2M)終止反應，將水層以乙酸乙酯(3x50mL)萃取，合併有機層以水和食鹽水洗，以無水硫酸鈉過乾燥並過濾，濃縮濾液後得到粗殘餘物S-I-I(15.49g，產率：98%)。

在氮氣氣氛下，將S-I-I(15.49g)溶於乙醇/水(20mL/40mL)，加入鹽酸水溶液(120mL，6N)，混合物在80℃下加熱16小時後濃縮，殘餘物以乙酸乙酯(3x50mL)萃取，合併有機萃取物以碳酸氫鈉水溶液和食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥並過濾，將濾液濃縮後得到粗殘餘物S-I-II(6.26g，產率：50%)。

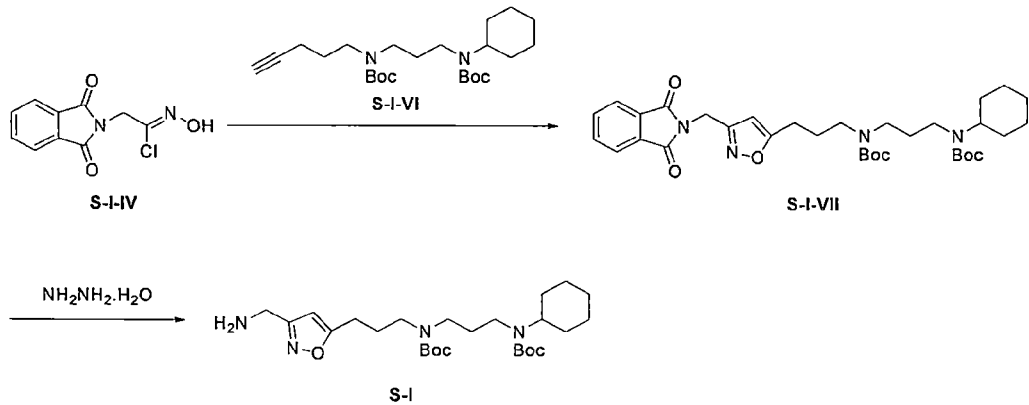
將S-I-II(6.26g)和三乙胺(10.04g)溶於二氯乙烷(100mL)，在5-10℃下加入氫氯酸脛胺(hydroxylamine hydrochloride，2.53g)，混合物在室溫下攪拌15小時後以NH₄Cl水溶液(50 mL，2M)終止反應，將水層以二氯甲烷(2x50mL)萃取，合併有機萃取物以碳酸氫鈉水溶液和食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥並過濾，將濾液濃縮後得到粗產物S-I-III(4.01g，產率：59%)。

將S-I-III (4.01 g)和 N-氯代丁二醯亞胺(2.75 g)溶於DMF (100 mL)，於50 °C下加熱5 h，而後倒入水中。所得的混合物以乙酸乙酯(3x100 mL)萃取。合併有機萃取物以水和食鹽水清洗，以 無水硫酸鈉乾燥並過濾。將濾液濃縮後得到粗產物 S-I-IV(3.64g，產率：78%)。



取4-戊炔-1醇(0.30g)溶於二氯甲烷(20mL)，在氮氣氣氛下，在0℃下加入戴斯-馬丁過碘烷(Dess-Martin periodinane，1.66g)，混合物在0℃下攪拌2小時後以碳酸氫鈉水溶液(50mL，2M)及硫代硫酸鈉水溶液(50mL，2M)終止反應，將水層以二氯甲烷(3x50mL)萃取，合併有機萃取物以食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥並過濾，將濾液濃縮後得到粗產物S-I-V(0.26g，產率：87%)。

於磁力攪拌溶於甲醇(30mL)之S-I-V(0.26g)之溶液中加入N-環己基-1,3-丙二胺(N-cyclohexyl-1,3-propanediamine，0.54g)，混合物於25℃下攪拌1小時後，緩慢加入硼氫化鈉(0.24g)至混合物中，將生成之混合物再攪拌15小時後以NH₄Cl水溶液(50mL，2M)終止反應，混合物濃縮後，將殘餘物以二氯甲烷(2x150mL)萃取，合併有機萃取物以食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥並過濾。於磁力攪拌之濾液中一次加入無水二碳酸二叔丁基酯(Boc₂O，0.84g)，混合物在室溫下攪拌15小時後濃縮，殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠，正己烷/乙酸乙酯 = 2:1)純化，以提供產物S-I-VI(0.48g，兩步驟產率：36%)。



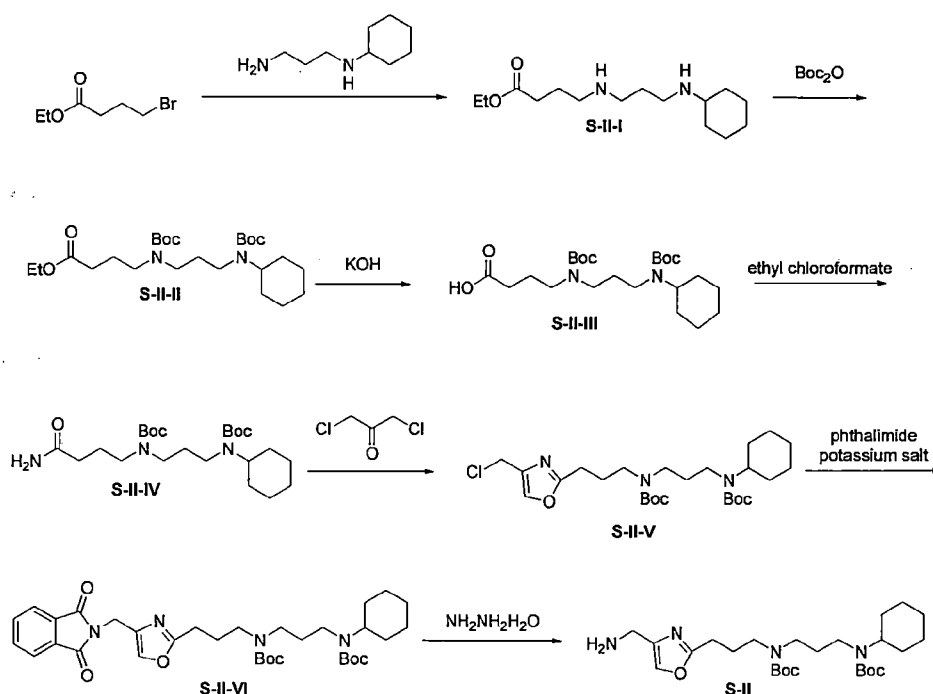
在氮氣氣氛下，取S-I-IV(0.27g)、S-I-VI(0.48g)、和三乙胺(0.34g)溶於氯仿(30mL)，在25℃下攪拌15小時後以NH₄Cl水溶液(50mL，2M)終止反應，將水層以二氯甲烷(3x50mL)萃取，合併有機萃取物以食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥並

過濾及濃縮，由此獲得殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠，正己烷/乙酸乙酯 = 4:1)純化，以提供產物S-I-VII(0.09g，產率：13%)。

取S-I-VII(0.09g)和水合聯胺(hydrazine monohydrate, 0.02g)溶於甲醇/二氯甲烷(20mL/20mL)，在25°C下攪拌15小時後過濾，將濾液濃縮後得到粗產物S-I(0.07g，產率：98%)。

【0042】 S-II之製備

【0043】 根據以下程序來製備側鏈S-II



取N-環己基-1,3-丙二胺(4.22g)和碳酸鉀(7.09g)溶於乙腈(100mL)，在0°C下加入4-溴丁酸乙酯(5.00g)，混合物在25°C下攪拌15小時後倒入水中，將生成的混合物以乙酸乙酯(3x100mL)萃取，合併有機萃取物以食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥並過濾。於磁力攪拌之S-II-1濾液中一次加入無水二碳酸二叔丁基酯(Boc_2O ，11.11g)，混合物在室溫下攪拌15小時後濃縮，殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠，正己烷/乙酸乙酯 = 4:1)純化，以提供產物S-II-II(3.60g，兩步驟產率：30%)。

在氮氣氣氛下，取S-II-II(3.60g)溶於四氫呋喃(30mL)，加入溶於水(10mL)的氫氧化鉀(2.14g)，混合物在25°C下攪拌15小時後以鹽酸水溶液(38mL，1N)酸化，將水層以乙酸乙酯(3x50mL)萃取，合併有機萃取物以水和食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥並過濾，將濾液濃縮後得到粗殘餘物S-II-III(3.36g，產率：99%)。

取S-II-III(3.36g)和三乙胺(1.16g)溶於四氫呋喃(30mL)，在0°C下加入氯甲酸乙酯(1.00g)，混合物在0°C下攪拌5小時後，於0°C下緩慢加入氨水(50mL，2M)至混合物，接著再於25°C下攪拌15小時，將生成的混合物以乙酸乙酯(2x50mL)萃取，合併有機萃取物以水和食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥並過濾，接著將濾液濃縮以提供粗產物S-II-IV(2.94g，產率：88%)。

取S-II-IV(2.94g)和1,3-二氯丙酮(1.10g)溶於異丙醇(25mL)，在100°C下加熱15小時後濃縮，將以此獲得的殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠，正己烷/乙酸乙酯 = 4:1)純化，以提供產物S-II-V(0.70g，產率：20%)。

取S-II-V(0.70g)和酞醯亞胺鉀鹽(phthalimide potassium salt，1.27g)溶於二甲基甲醯胺(20mL)，在25°C下攪拌15小時後倒入水中，將生成的混合物以乙酸乙酯(2x50mL)萃取，合併有機萃取物以水和食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，以此獲得的殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠，正己烷/乙酸乙酯 = 4:1)純化，以提供S-II-VI(0.28g，產率：33%)。

取S-II-VI(0.28g)和水合聯胺(0.04g)溶於甲醇/二氯甲烷(20mL/20mL)，在25°C下加熱15小時後倒入水中，將生成的混合物以乙酸乙酯(3x50mL)萃取，合併有機萃取物以水和食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，得到粗產物S-II(0.19g，產率：86%)。

【0044】 S-III之製備

的溶液以乙醚(3x50mL)萃取，合併萃取物以水和食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥並過濾，接著將溶液濃縮以提供粗產物S-III-II(77.11g，產率：80%)。

將S-III-II(77.11g)、三苯基膦(triphenylphosphine, 96.02g)和水(20mL)溶於四氫呋喃(1820mL)之混合物在25°C下攪拌15小時，生成的混合物以乙酸乙酯(3x500mL)萃取，將萃取物以水和食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠，甲醇/氨水 = 9:1)純化，以提供胺類產物。在5-10°C下，於溶於二氯甲烷(1000mL)之胺類產物與碳酸氫鈉水溶液(400mL，2N)之混合物中加入氯甲酸苯甲酯(benzyl chloroformate, 49.13g)，混合物在室溫下攪拌15小時後以NH₄Cl水溶液(400mL，2M)終止反應，將水層以二氯甲烷(3x400mL)萃取，萃取物以水和食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠，正己烷/乙酸乙酯 = 3:1)純化，以提供產物S-III-III(74.35g，兩步驟產率：64%)。

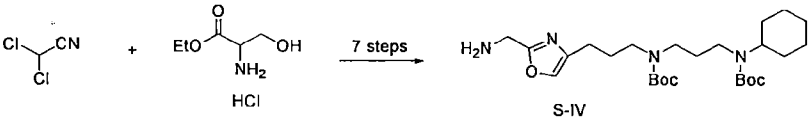
取S-III-III(7.02g)溶於無水二氯甲烷(100mL)，在-78°C下加入二異丁基氫化鋁(DIBAL-H, 28.5mL，1.0M溶於甲苯)，混合物在-78°C下攪拌2小時後，在-78°C下以甲醇(15mL)終止反應，於混合物中加入鹽酸水溶液(80mL，1N)並在0°C下攪拌1小時，將分離的水層以二氯甲烷(2x100mL)萃取，合併有機萃取物以食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥並過濾，接著將濾液濃縮以提供粗產物S-III-IV。將溶於甲苯(100mL)的S-III-IV和三苯基膦亞基乙醛(triphenylphosphoranylideneacetaldehyde, 4.38g)之懸浮液在80°C下加熱5小時後倒入水(100 mL)中，水層以乙酸乙酯(3x100mL)萃取，合併有機萃取物以食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥並過濾，接著將濾液濃縮以提供粗產物S-III-V(5.28g，兩步驟產率：80%)。

將溶於二氯甲烷(50mL)的S-III-V(6.02g)、N-環己基-1,3-丙二胺(3.12g)和硫酸鎂(4.82g)之混合物在25℃下攪拌2小時後過濾並濃縮，將殘餘物溶於甲醇(40mL)，在5-10℃下加入硼氫化鈉(1.11g)，混合物在25℃下劇烈地攪拌1小時後倒入水中，將生成的混合物濃縮，接著將殘餘物以二氯甲烷(3x150mL)萃取，合併有機萃取物以食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥並過濾。於濾液中一次加入無水碳酸二叔丁基酯(Boc₂O, 8.72g)和三乙胺(5mL)，混合物在室溫下攪拌2小時後濃縮，殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠，正己烷/乙酸乙酯 = 3:1)純化，以提供產物S-III-VI(7.72g，兩步驟產率：60%)。

取S-III-VI(7.72g)和Pd/C(0.77g)於乙醇(200mL)中，在氫氣下於25℃攪拌5小時，將生成的混合物過濾並濃縮，得到產物S-III(5.51g，產率：90%)。

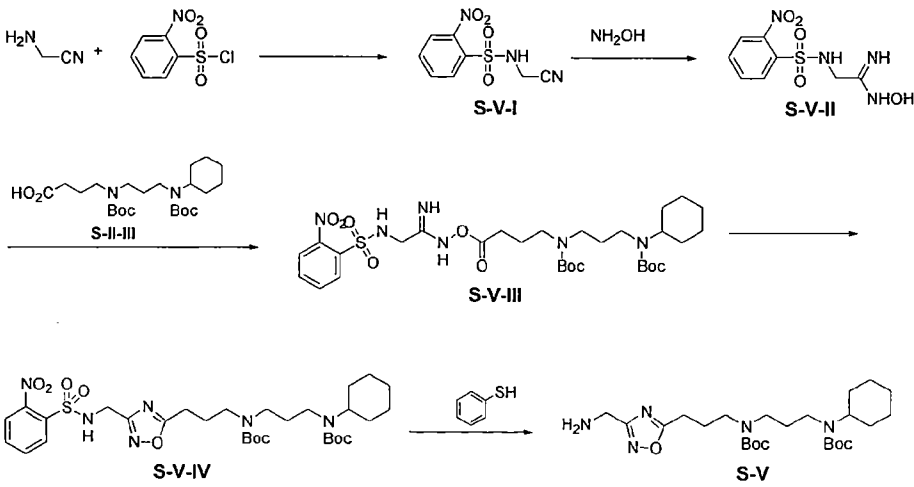
【0046】 S-IV之製備

【0047】 以用於製備S-III之相似的方法根據以下程序來製備側鏈S-IV



【0048】 S-V之製備

【0049】 根據以下程序來製備側鏈S-V



取胺基乙腈鹽酸鹽(aminoacetonitrile hydrochloride salt, 5.02g)和三乙胺(16.38g)溶於乙醇(100mL), 在5-10°C下逐滴加入溶於無水四氫呋喃(20mL)之2-硝基苯磺醯氯(2-nitrobenene sulfonyl chloride, 11.4g)歷時5分鐘, 混合物在25°C下攪拌15小時後濃縮, 將殘餘物倒入水中並將混合物以乙酸乙酯(3x100mL)萃取, 合併有機萃取物以食鹽水洗, 以無水硫酸鈉乾燥並過濾, 將濾液濃縮以提供粗產物S-V-I(9.43g, 產率: 72%)。

取S-V-I(4.49g)和羥胺(hydroxylamine, 5.02g, 50%溶於水w/w)溶於甲醇(50mL), 在40°C下加熱1小時後濃縮, 將生成的混合物以乙酸乙酯(3x100mL)萃取, 合併有機萃取物以食鹽水洗, 以無水硫酸鈉乾燥並過濾, 將濾液濃縮以提供粗產物S-V-II(4.14g, 產率: 81%)。

取S-V-II(10.02g)和、S-II-III(24.32g)、1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳醯二亞胺(EDCI, 10.50g)和4-二甲氨基吡啶(DMAP, 6.71g)溶於無水四氫呋喃(120mL), 在25°C下攪拌6小時後倒入水中, 將生成的混合物以乙酸乙酯(3x120mL)萃取, 合併有機萃取物以碳酸氫鈉水溶液和食鹽水洗, 以無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮, 殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠, 正己烷/乙酸乙酯 = 9:1)純化, 以提供產物S-V-III(12.02g, 產率: 47%)。

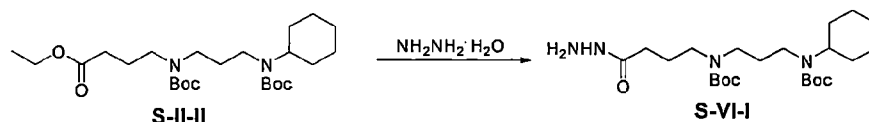
取S-V-III(5.00g)溶於甲苯(30mL), 在120°C下加熱8小時後倒入水中, 將生成的混合物以乙酸乙酯(3x50mL)萃取, 合併有機萃取物以食鹽水洗, 以無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮, 殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠, 正己烷/乙酸乙酯 = 3:1)純化, 以提供化合物S-V-IV(2.03g, 產率: 42%)。

取S-V-IV(5.56g)、硫酚(thiophenol, 0.9mL)和碳酸鉀(7.95g)溶於無水四氫呋喃(40mL), 在25°C下攪拌15小時後倒入水中, 將生成的混合物以乙酸乙酯

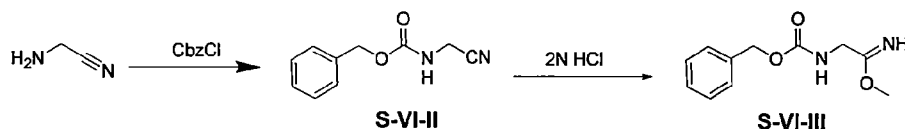
(3x50mL)萃取，合併有機萃取物以食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠，甲醇/氨水 = 9:1)純化，以提供化合物 S-V(2.80g，產率：69%)。

【0050】 S-VI之製備

【0051】 根據以下程序來製備側鏈S-VI

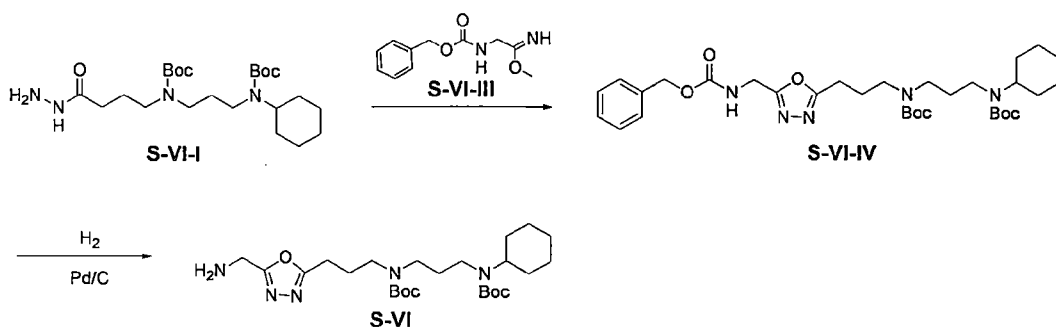


於氮氣氣氛下，取S-II-II(42.05g)和水合聯胺(31.31g)溶於乙醇(420mL)，在70°C下加熱15小時後濃縮，殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠，甲醇/二氯甲烷 = 1:19)純化，以提供產物S-VI-I(25.30g，產率：62%)。



於氮氣氣氛下，取胺基乙腈鹽酸鹽(25.27g)和碳酸鉀(109.80g)溶於四氫呋喃/水(200mL/400mL)，在5-10°C下加入氯甲酸苄酯(benzyl chloroformate，45.22g)，混合物在室溫下攪拌15小時後以NH₄Cl水溶液(100mL，2M)終止反應，將生成的混合物以乙酸乙酯(3x200mL)萃取，合併有機萃取物以水和食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥並過濾，將濾液濃縮以得到粗產物S-VI-II(46.88g，產率：90%)。

取S-VI-II(7.01g)溶於甲醇(3mL)，逐滴加入鹽酸(50mL，2N溶於乙醚)，混合物在25°C下攪拌2小時後過濾，將濾餅(filtrated cake)乾燥後得到S-VI-III(8.02g，產率：98%)。

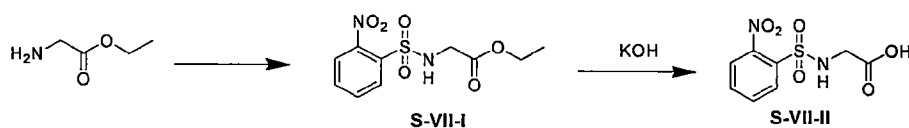


取S-VI-I(3.71g)和S-VI-III(8.02g)溶於乙腈(80mL)，在60℃下攪拌48小時後濃縮，因此獲得的殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠，正己烷/乙酸乙酯 = 1:1)純化，以提供S-VI-IV(3.20g，產率：63%)。

取S-VI-IV(3.20g)和Pd/C(0.32g)溶於乙醇(20mL)，在氫氣氣氛下於25℃攪拌16小時，將生成的混合物過濾並濃縮以提供S-VI(2.15g，產率：85%)。

【0052】 S-VII之製備

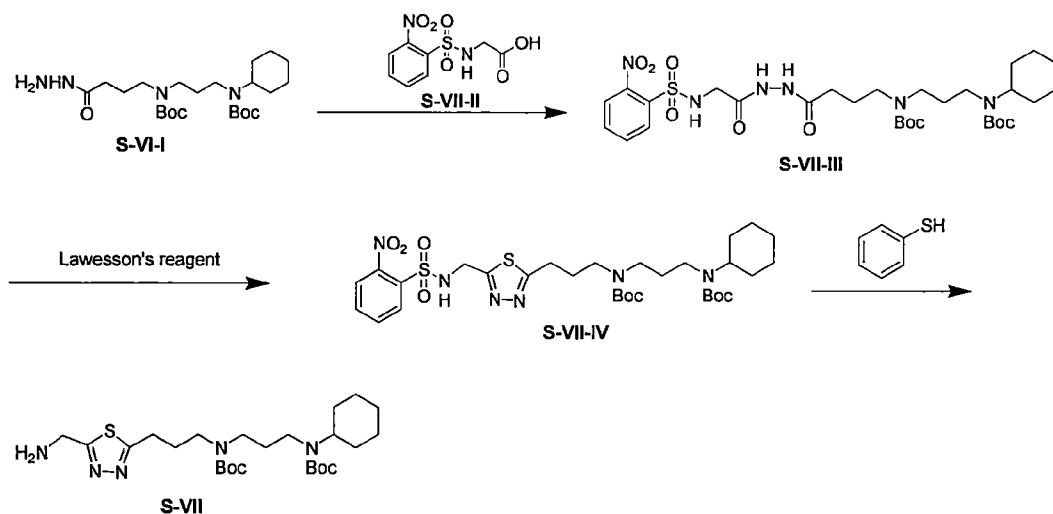
【0053】 根據以下程序來製備側鏈S-VII



取甘胺酸乙酯鹽酸鹽(glycine ethyl ester hydrochloride，29.81g)和三乙胺(64.74g)溶於乙醇(600mL)，在氫氣氣氛下於5-10℃加入溶於四氫呋喃(600mL)的2-硝基苯磺醯氯(2-nitrobenzene sulfonyl chloride，47.22g)溶液，混合物在室溫下攪拌15小時後濃縮，將殘餘物倒入水中，並將生成的混合物以乙酸乙酯(3x500mL)萃取，合併有機萃取物以水和食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥並過濾，將濾液濃縮後得到粗產物S-VII-I(54.22g，產率：88%)。

在氫氣氣氛下，於磁力攪拌溶於甲醇/四氫呋喃(300mL/300mL)之S-VII-I(54.22g)之溶液中加入溶於水(100mL)中之氫氧化鉀(31.63g)溶液，將反應混合物在25℃下攪拌15小時後，以4N鹽酸水溶液(140mL)酸化，將生成的混合物

濃縮並將殘餘物以乙酸乙酯(3x300mL)萃取，合併有機萃取物以水和食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥並過濾，濾液濃縮後得到粗產物S-VII-II(39.10g，產率：80%)。



在氮氣氣氛下，於磁力攪拌溶於二氯甲烷(120mL)之 S-VII-II(6.10g)之溶液中，在 25°C 下加入 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳醯二亞胺(EDCI，4.93g)，混合物在 25°C 下攪拌 1 小時後，一次性加入溶於二氯甲烷(20mL)之 S-VI-I(8.23g)溶液，將反應混合物在攪拌 6 小時後倒入水中，生成的混合物以二氯甲烷(2x50mL)萃取，合併有機萃取物以食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，因此獲得的殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠，甲醇/二氯甲烷 = 1:19)純化，以提供產物 S-VII-III(8.52g，產率：68%)。

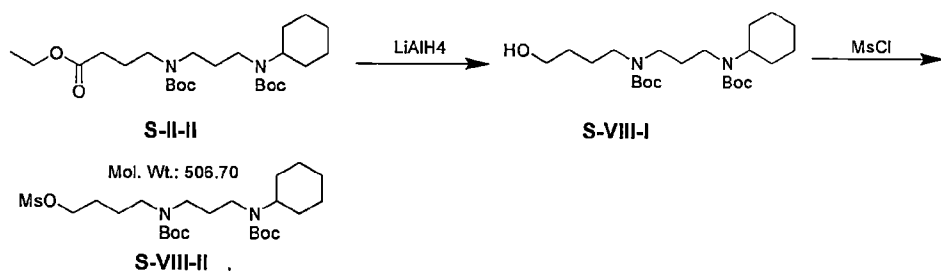
於磁力攪拌溶於二氯甲烷(200mL)之化合物 S-VII-III(8.52g)之溶液中加入勞森試劑(Lawesson's reagent，6.90g)，混合物在室溫下攪拌 15 小時後濃縮，殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠，正己烷/乙酸乙酯 = 1:1)純化，以提供產物 S-VII-IV(4.85g，產率：57%)。

取S-VII-IV(6.40g)、碳酸鉀(5.97g)和苯硫酚(2.02g)溶於乙腈(120mL)，在氮氣氣氛於25°C下攪拌15小時後濃縮，將殘餘物倒入水中後，水層以二氯甲烷

(3x120mL)萃取，合併有機萃取物以水和食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠，甲醇/氨水 = 9:1)純化，以提供產物 S-VII(4.55g，產率：97%)。

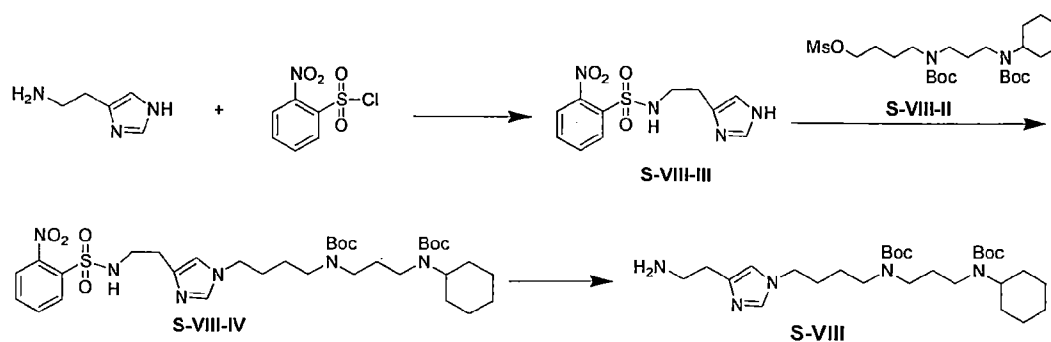
【0054】 S-VIII之製備

【0055】 根據以下程序來製備側鏈S-VIII



取氫化鋁鋰(LAH, 1.14g)溶於四氫呋喃(94mL)，在氮氣氣氛於5-10°C下加入S-II-II(4.72g)，混合物在室溫下攪拌6小時後以氯化銨水溶液(5.7mL，2M)終止反應，加入無水硫酸鈉(5.71 g)後，將生成的混合物在25°C下攪拌1小時後過濾，將濾液濃縮得到粗產物S-VIII-I(3.85g，產率：90%)。

取S-VIII-I(3.85g)和三乙胺(2.02g)溶於二氯甲烷(180mL)，在5-10°C下逐滴加入甲基磺醯氯(MsCl, 1.14g)，混合物在室溫下攪拌15小時後以氯化銨水溶液終止反應，將水相以二氯甲烷(2x50mL)萃取，合併有機萃取物以碳酸氫鈉水溶液和食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥並過濾，濾液濃縮後得到粗產物S-VIII-II(3.64g，產率：80%)。



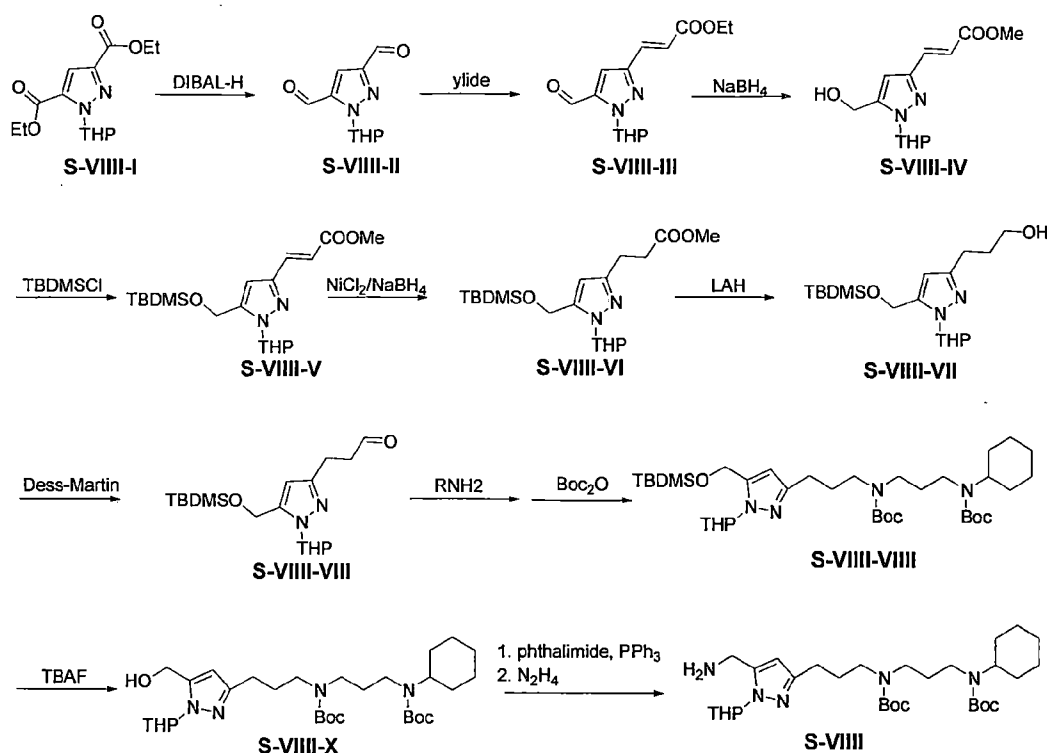
取組織胺(histamine, 1.02g)和三乙胺(2.01g)溶於乾燥的四氫呋喃(200mL), 在 5-10°C 下逐滴加入溶於乾燥的四氫呋喃(5mL)之2-硝基苯磺醯氯(2-nitrobenene sulfonyl chloride, 2.21g)之溶液超過5分鐘, 混合物在25°C 下攪拌15小時後濃縮, 將殘餘物倒入水中後, 生成的混合物以乙酸乙酯(3x100mL)萃取, 合併有機萃取物以水和食鹽水洗, 以無水硫酸鈉乾燥並過濾, 將濾液濃縮後得到粗產物 S-VIII-III(1.61g, 產率: 60%)。

取S-VIII-III (1.61g)、碳酸鉀(3.73g)和S-VIII-II(4.01g)溶於二甲基甲醯胺(30mL), 在80°C 下加熱15小時後倒入水中, 將生成的混合物以乙酸乙酯(3x100mL)萃取, 合併有機萃取物以水和食鹽水洗, 以無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮, 殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠, 甲醇/二氯甲烷 = 1:19)純化, 以提供產物S-VIII-IV(0.76g, 產率: 20%)。

取S-VIII-IV(0.76g)、碳酸銨(0.41g)和苯硫酚(0.18g)溶於乙腈(15mL), 在氮氣氣氛於25°C 下攪拌15小時後濃縮, 將殘餘物倒入水中並將生成的混合物以二氯甲烷(3x50mL)萃取, 合併有機萃取物以水和食鹽水洗, 以無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮, 殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠, 甲醇/氨水 = 9:1)純化, 以提供產物S-VIII(0.51g, 產率: 91%)。

【0056】 S-VIII之製備

【0057】 根據以下程序來製備側鏈S-VIII



取S-VIII-I(10.02g)溶於乾燥的二氯甲烷(160mL)，於-78℃下加入二異丁基氫化鋁(DIBAL-H，70mL，1.0M溶於甲苯)，混合物在-78℃下攪拌1小時後，於-78℃下以甲醇(100mL)終止反應，將生成的混合物過濾，並將濾液濃縮以提供粗產物S-VIII-II。將溶於甲苯(160mL)的(乙氧甲醯基亞甲基)三苯基磷烷((ethoxycarbonylmethylidene)triphenylphosphorane，6.91g)和S-VIII-II的懸浮溶液在80℃下加熱2小時後倒入水(100mL)中，將水相以乙酸乙酯(3x100mL)萃取，合併有機萃取物以食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥並過濾，將濾液濃縮後以提供粗產物S-VIII-III。取化合物S-VIII-III和硼酸氫鈉(3.22g)溶於甲醇(210mL)，在25℃下攪拌15小時後以氯化銨水溶液(100mL，2M)終止反應，將混合物濃縮並將殘餘物以二氯甲烷(3x100mL)萃取，合併有機萃取物以水和食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠，正己烷/乙酸乙酯=1:1)純化，以提供S-VIII-IV(3.51g，三步驟產率：39%)。

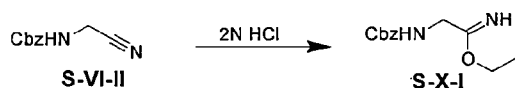
取S-VIII-IV(3.5g)、咪唑(1.81g)和叔丁基二甲基甲矽烷基氯(TBDMSCl, 2.38g)溶於二氯甲烷(160mL), 在25°C下攪拌15小時後倒入水中, 將水相以二氯甲烷(3x100mL)萃取, 合併有機萃取物以食鹽水洗, 以無水硫酸鈉乾燥並過濾, 將濾液濃縮以提供粗產物S-VIII-V。取S-VIII-V溶於甲醇(70mL), 在0°C下加入氯化鎳(18mg)和硼氫化鈉(1.06g), 混合物在0°C下攪拌1小時後以氯化銨水溶液(1mL, 2M)終止反應, 將生成的混合物過濾, 並將濾液濃縮後以提供粗產物S-VIII-VI。取S-VIII-VI溶於四氫呋喃(70mL), 在0°C下加入氫化鋁鋰(LAH, 1.06g), 混合物在0°C下攪拌1小時後以氫氧化鈉水溶液(4mL, 10%w/w)終止反應, 將生成的混合物過濾並濃縮, 殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠, 正己烷/乙酸乙酯 = 1:1)純化, 以提供S-VIII-VII(2.03g, 三步驟產率: 43%)。

取S-VIII-VII(2.03g)溶於二氯甲烷(28mL), 在氮氣氣氛於0°C下加入戴斯-馬丁過碘烷(Dess-Martin periodinane, 2.51g), 混合物在0°C下攪拌1小時後以碳酸氫鈉水溶液(30mL, 2 M)和硫代硫酸鈉水溶液(30mL, 2 M)終止反應, 將水相以二氯甲烷(3x100mL)萃取, 合併有機萃取物以食鹽水洗, 以無水硫酸鈉乾燥並過濾, 將濾液濃縮以得到粗產物S-VIII-VIII。取S-VIII-VIII、N-環己基-1,3-丙二胺(N-cyclohexyl-1,3-propanediamine, 1.07g)和三乙醯氧基硼氫化鈉(sodium triacetoxyborohydride, 2.43g)溶於二氯甲烷(28mL), 在25°C下攪拌15小時後倒入碳酸氫鈉水溶液中(30mL, 2M), 水層以二氯甲烷(2x50mL)萃取, 合併有機萃取物以食鹽水洗, 以無水硫酸鈉乾燥並過濾。於磁力攪拌的濾液和三乙胺(1.41g)中一次性地加入無水二碳酸二叔丁基酯(Boc₂O, 3.26g), 混合物在室溫下攪拌15小時後濃縮, 殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠, 正己烷/乙酸乙酯 = 3:1)純化, 以提供產物S-VIII-VIII(2.27g, 兩步驟產率: 57%)。

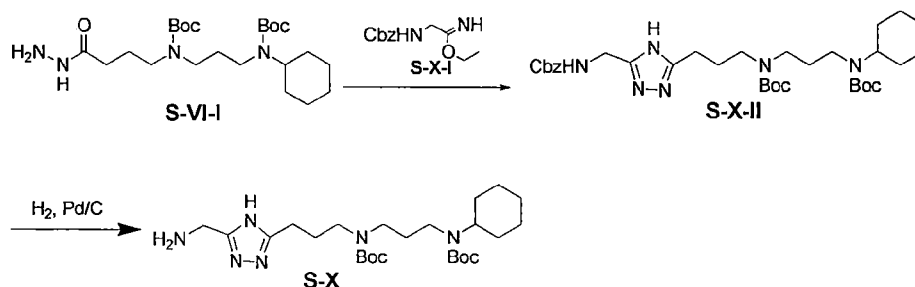
取化合物S-VIII-VIII(2.27g)和四丁基氟化銨(TBAF, 4.9mL, 1M溶於四氫呋喃)溶於四氫呋喃(16mL), 在25°C下攪拌1小時後倒入碳酸氫鈉水溶液(30mL, 2M)中, 將生成的混合物以乙酸乙酯(2x100mL)萃取, 合併有機萃取物以食鹽水洗, 以無水硫酸鈉乾燥並過濾, 將濾液濃縮以得到粗產物S-VIII-X。取S-VIII-X、鄰苯二甲醯亞胺(phthalimide, 0.51g)和三苯基膦(PPh₃, 0.91g)溶於乾燥的四氫呋喃(15mL), 在0°C下逐滴加入溶於乾燥的四氫呋喃(1.5mL)的偶氮二甲酸二乙酯(DEAD, 0.72g), 反應混合物在氮氣氣氛於25°C下攪拌15小時後濃縮, 將殘餘物和水合聯胺(hydrazine monohydrate, 0.8mL)溶於甲醇(20mL), 在25°C下攪拌15小時後過濾, 將濾液濃縮, 生成的殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠, 甲醇/氨水 = 9:1)純化, 以提供S-VIII(1.71g, 兩步驟產率: 90%)。

【0058】 S-X之製備

【0059】 根據以下程序來製備側鏈S-X



取S-VI-II(10.02g)溶於乙醇(3mL), 逐滴加入鹽酸(50ml, 2N溶於乙醚), 將生成的混合物在25°C下攪拌2小時後過濾, 在減壓下將濾餅(filtrated cake)乾燥後以得到S-X-I(8.02g, 產率: 64%)。



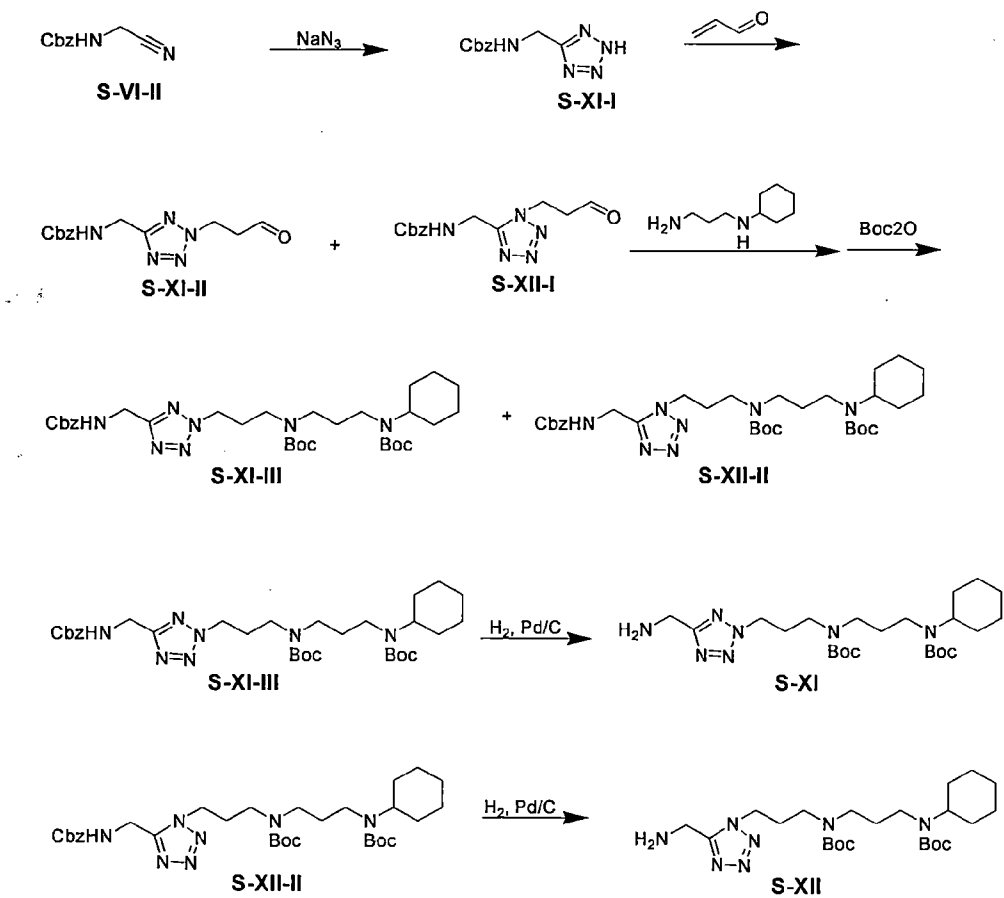
取S-VI-I(4.22g)、醋酸鉀(CH₃CO₂K, 4.13g)和S-X-I(4.73g)溶於正丁醇(80mL), 在80°C下攪拌1小時, 接著在125°C下攪拌16小時後濃縮, 殘餘物藉由

急速管柱層析法(矽膠，正己烷/乙酸乙酯 = 1:1)純化，以提供S-X-II(2.76g，產率：30%)。

取S-X-II(1.82g)和10%Pd/C(0.18g)溶於乙醇(20mL)，在氫氣(g)下於25°C攪拌16小時，將生成的混合物過濾並濃縮以提供S-X(1.20g，產率：84%)。

【0060】 S-XI和S-XII之製備

【0061】 根據以下程序來製備側鏈S-XI和S-XII



取S-VI-II(37.10g)、疊氮化鈉(31.73g)和溴化鋅(30.75g)溶於異丙醇/水(300mL/600mL)，在氮氣氣氛於75°C下攪拌15小時後，混合物在室溫下緩慢加入鹽酸水溶液(4M)直到固體溶解，將生成的混合物以乙酸乙酯(3x200mL)萃取，合併有機萃取物以食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥並過濾，將濾液濃縮以得到粗產物S-XI-I(43.22g，產率：95%)。

取S-XI-I(17.10g)和三乙胺(29.65g)溶於二氯甲烷/甲醇(320mL/32mL)，在5-10°C逐滴加入丙烯醛(acrolein, 16.43g)，將生成的混合物在室溫下攪拌4小時後以氯化銨水溶液(50mL)終止反應，將生成的混合物濃縮後，殘餘物以二氯甲烷萃取(3x200mL)，合併有機萃取物以碳酸氫鈉水溶液和食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠，甲醇/二氯甲烷 = 1:32)純化，以提供混合產物S-XI-II和S-XII-I(16.90g，產率：80%)。

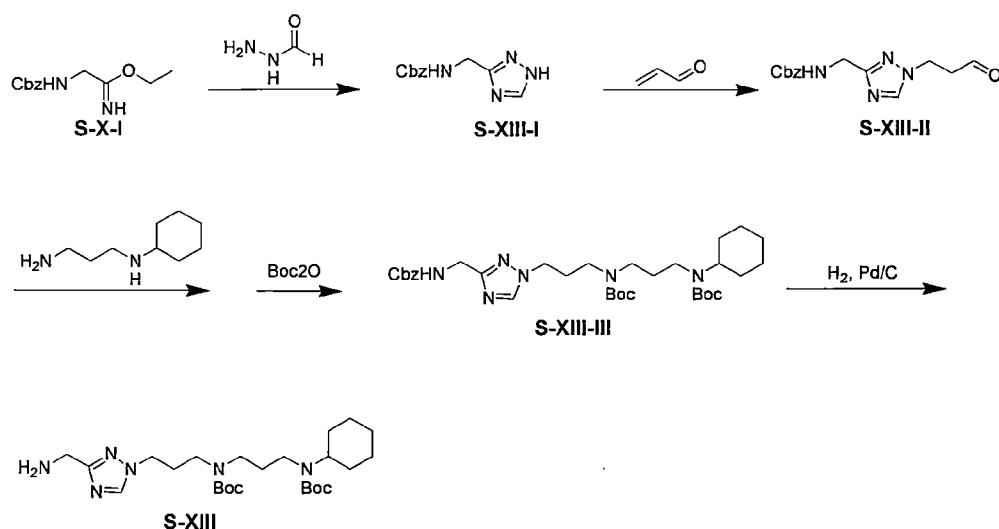
取S-XI-II and S-XII-I(25.10g)溶於甲醇(250mL)，在氮氣氣氛下加入N-(3-胺基丙基)環己基胺(16.26g)，將混合物在0°C下攪拌2小時，並緩慢加入硼氫化鈉(2.78g)，將生成的混合物再攪拌1小時後以氯化銨水溶液終止反應，將混合物濃縮後，殘餘物以二氯甲烷(3x150mL)萃取，合併有機萃取物以碳酸氫鈉水溶液和食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥並過濾。於濾液中一次性地加入無水二碳酸二叔丁基酯(Boc₂O, 45.44g)，混合物在室溫下攪拌15小時後濃縮，殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠，正己烷/乙酸乙酯 = 1:1)純化，以提供產物S-XI-III(12.82g，兩步驟產率：24%)和S-XII-II(11.20g，兩步驟產率：21%)。

取S-XI-III(15.80g)和10%Pd/C(1.58g)溶於2-丙醇(158mL)，在氫氣(g)下於60°C攪拌15小時，將生成的混合物過濾，並將濾液在減壓下濃縮，以得到產物S-XI(12.10g，產率：97%)。

取S-XII-II(11.20g)和10%Pd/C(1.12g)溶於2-丙醇(112mL)，在氫氣(g)下於60°C攪拌15小時，將生成的混合物過濾，並將濾液在減壓下濃縮，以得到產物S-XII(8.37g，產率：95%)。

【0062】 S-XIII之製備

【0063】 根據以下程序來製備側鏈S-XIII



取S-X-I(10.02g)溶於二氯甲烷(100mL)，在0℃下加入氫氧化鉀水溶液(100mL，2.4%w/w)，混合物在0℃下攪拌10分鐘後以二氯甲烷(3x50mL)萃取，合併有機萃取物以水和食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。取殘餘物、甲醯肼(formohydrazide，3.31g)和醋酸鉀(3.33g)溶於正丁醇(100mL)，在80℃下攪拌1小時，接著在125℃下攪拌16小時後濃縮，殘餘物以正己烷/乙酸乙酯(1/1)再結晶，以提供S-XIII-I(7.21g，產率：73%)。

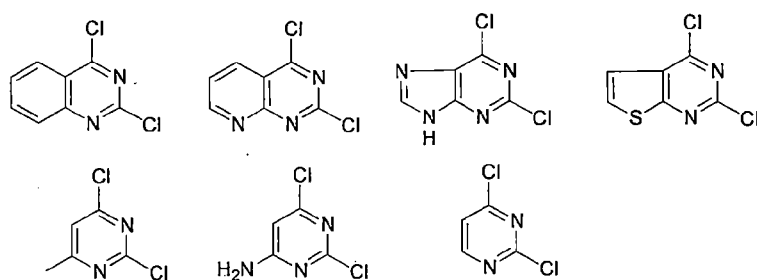
取S-XIII-I(4.05g)和三乙胺(0.8mL)溶於甲醇(20mL)，在-10℃下逐滴加入丙烯醛(acrolein，2mL)，生成的混合物在-10℃下攪拌3小時後以氯化銨水溶液(50mL)終止反應，將生成的混合物濃縮並將殘餘物以乙酸乙酯(3x50mL)萃取，合併有機萃取物以碳酸氫鈉水溶液和食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠，甲醇/乙酸乙酯 = 1:10)純化，以提供S-XIII-II(2.08g，產率：42%)。

取S-XIII-II(2.08g)溶於甲醇(20mL)的混合物，在氮氣氣氛於0℃下加入N-(3-胺基丙基)環己胺(1.6mL)，混合物在0℃下攪拌2小時，並緩慢加入硼氫化鈉(0.45g)，將生成的混合物在攪拌1小時後以氯化銨水溶液終止反應，將混合物濃

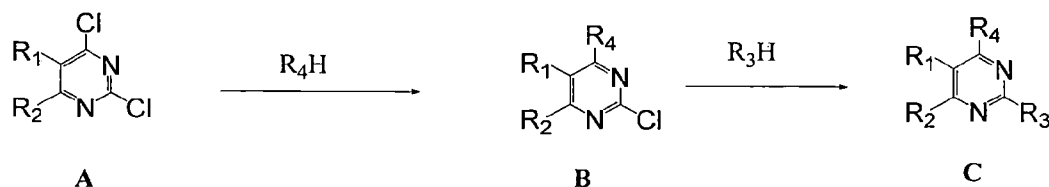
縮後，殘餘物以二氯甲烷(3x150mL)萃取，合併有機萃取物以碳酸氫鈉水溶液和食鹽水洗，將混合物濃縮，並將殘餘物以二氯甲烷(3x150mL)萃取，合併有機萃取物以碳酸氫鈉水溶液和食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥並過濾，於濾液中一次性地加入無水二碳酸二叔丁基酯(Boc_2O , 1.58 g)，將混合物在室溫下攪拌15小時後濃縮，殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠，正己烷/乙酸乙酯 = 1:2)純化，以提供產物S-XIII-III(2.42g，兩步驟產率：54%)。

取S-XIII-III(5.41g)和10%Pd/C(0.54g)溶於乙醇(20mL)，在氫氣(g)下於25°C攪拌15小時，將生成的混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮，以得到產物S-XIII(3.69g，產率：87%)。

【0064】提供以下起始物，即2,4-二氯雜環衍生物用於製備化合物1-86。



【0065】以下描述是依照如下實施例1所示用於合成式(I)的某些化合物的合成路線，包含兩個鹵素基團的化合物A與胺基化合物 $\text{R}_4\text{-H}$ 反應得到化合物B，化合物B再與另一個胺基化合物 $\text{R}_3\text{-H}$ (其也可以與 $\text{R}_4\text{-H}$ 相同)反應得到化合物C，即式(I)之化合物。



【0066】 因此合成的化合物藉由例如管柱層析、高壓液相層析、或再結晶方法純化。

【0067】 在上述合成中使用的中間物為商業上可獲得的，或可以藉由本領域已知的方法製備，該方法也可以包含在本文具體描述的步驟之前或之後的附加步驟，若有需要可增加或移除適當的保護基團，以促進化合物的合成。此外，各種合成步驟可以替代的順序或次序進行，以得到期望的化合物。

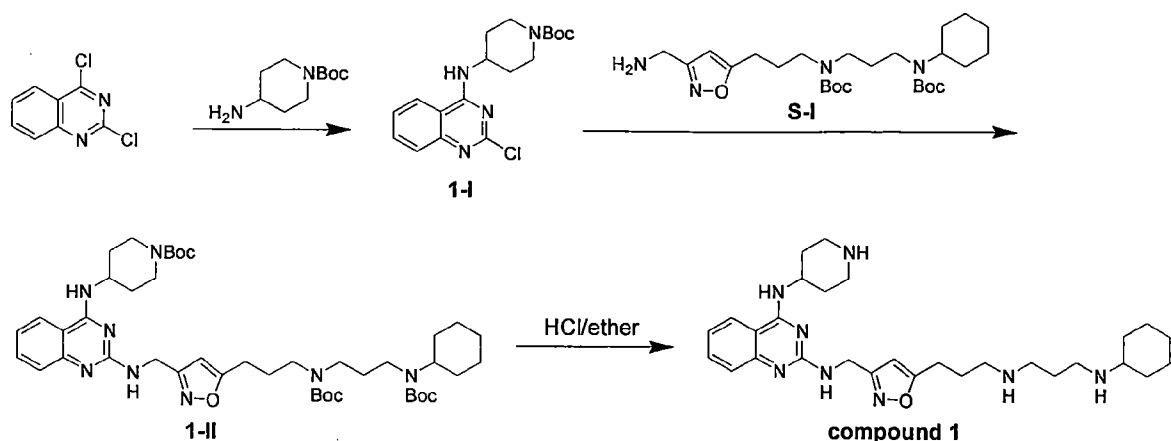
【0068】 所有化學製品和溶劑可由商業供應商購買且按原樣的使用。所有反應皆在乾燥的氮氣氣氛下進行。反應以TLC(Merck 60 F254 矽膠，玻璃支撐板(5×10cm))監測；並在紫外光(254 nm)照射下或藉由噴灑磷鉬酸試劑(Aldrich)接著在80°C下加熱，目測偵測區域。所有急速管柱層析法皆以Merck Kieselgel 60, No. 9385, 230-400網孔 ASTM矽膠作為固定相執行。氫(¹H)核磁共振光譜在Varian Mercury-300或Varian Mercury-400光譜儀上測量。化學位移為相對於溶劑峰共振以百萬分率(ppm)在δ刻度上紀錄。以下縮寫用於描述耦合：s = 單峰；d = 雙重峰；t = 三重峰；q = 四重峰；quin = 五重峰；br = 寬峰；以及m = 多重峰。LCMS數據以Agilent MSD-1100 ESI-MS/MS、Agilent 1200 series LC/MSD VL、和Waters Acquity UPLC-ESI-MS/MS系統測量。

【0069】 實施例1：化合物1-86之合成

藉由組合下文所述的起始物和側鏈化合物來合成化合物1-86。

【0070】 化合物1之製備

以下顯示透過中間物1-I和1-II來合成化合物1之程序。



取2,4-二氯-喹啉(1.01g)、4-胺基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.05g)和三乙胺(1.01g)溶於四氫呋喃(30mL)，在氮氣氣氛於25℃下攪拌15小時後以氯化銨水溶液(50mL，2 M)終止反應，將生成的混合物以乙酸乙酯(3x100mL)萃取，合併有機萃取物以食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，因此獲得的殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠，正己烷/乙酸乙酯 = 1:1)純化，以提供化合物1-I(1.31g，產率：71%)。

取化合物1-I(120.1mg)和S-I(160.2mg)溶於1-戊醇(1.4mL)，在120℃下使用微波輻射加熱15分鐘後濃縮，因此獲得的殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠，甲醇/二氯甲烷 = 1:32)純化，以提供化合物1-II(150.1mg，產率：55%)。

取化合物1-II(150.1mg)溶於二氯甲烷(6mL)，加入1N的鹽酸/乙醚(3mL)，將反應混合物在25℃下攪拌15小時後濃縮，以提供化合物1的鹽酸鹽(98.6mg，產率：86%)。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.04 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.25-3.13 (m, 8H), 2.93 (t, 2H), 2.21-2.03 (m, 8H), 1.99-1.81 (m, 4H), 1.69 (m, 1H), 1.41-1.17 (m, 6H); EI-MS: 521.5 (M+1)。

【0071】 化合物2之製備

以用於製備化合物1之相似的方法製備化合物2。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ

8.07 (d, 1H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.51-7.43 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.58 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.20-3.02 (m, 8H), 2.96 (t, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.21-2.03 (m, 6H), 2.01-1.81 (m, 4H), 1.70 (m, 1H), 1.41-1.17 (m, 6H); EI-MS: 521.5 (M+1)。

【0072】 化合物3之製備

以用於製備化合物1之相似的方法製備化合物3。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ

8.01 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.20-3.02 (m, 8H), 2.61 (t, 2H), 2.21-2.02 (m, 6H), 2.00-1.80 (m, 6H), 1.67 (m, 1H), 1.40-1.17 (m, 6H); EI-MS: 537.5 (M+1)。

【0073】 化合物4之製備

以用於製備化合物1之相似的方法製備化合物4。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ

8.06 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.20-3.01 (m, 8H), 2.87 (t, 2H), 2.18-2.02 (m, 8H), 1.96-1.79 (m, 4H), 1.69 (m, 1H), 1.40-1.17 (m, 6H); EI-MS: 521.5 (M+1)。

【0074】 化合物5之製備

以用於製備化合物1之相似的方法製備化合物5。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ

8.05 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.48 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.28-3.08 (m, 10H), 2.30-2.02 (m, 8H), 2.00-1.80 (m, 4H), 1.69 (m, 1H), 1.40-1.17 (m, 6H); EI-MS: 522.5 (M+1)。

【0075】 化合物6之製備

以用於製備化合物1之相似的方法製備化合物6。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ

8.08 (d, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.60 (m, 2H),

3.24-3.12 (m, 8H), 2.49 (t, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.14-1.80 (m, 10H), 1.69 (m, 1H), 1.40-1.16 (m, 6H) ; EI-MS: 522.5 (M+1) 。

【0076】 化合物7之製備

以用於製備化合物1之相似的方法製備化合物7。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.07 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.30-3.11 (m, 10H), 2.24-2.02 (m, 8H), 2.00-1.82 (m, 4H), 1.69 (m, 1H), 1.40-1.16 (m, 6H) ; EI-MS: 538.5 (M+1) 。

【0077】 化合物8之製備

以用於製備化合物1之相似的方法製備化合物8。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.80 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.50-7.40 (m, 3H), 4.58 (m, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.90 (t, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.32-3.10 (m, 8H), 2.95 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.19-2.00 (m, 6H), 1.97-1.62 (m, 7H), 1.42-1.17 (m, 6H) ; EI-MS: 548.5 (M+1) 。

【0078】 化合物9之製備

以用於製備化合物1之相似的方法製備化合物9。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.05 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.20-3.06 (m, 8H), 2.80 (t, 2H), 2.20-2.02 (m, 8H), 2.00-1.80 (m, 4H), 1.69 (m, 1H), 1.40-1.17 (m, 6H) ; EI-MS: 520.5 (M+1) 。

【0079】 化合物10之製備

以用於製備化合物1之相似的方法製備化合物10。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.02 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.22-3.08 (m, 8H), 2.97 (t, 2H), 2.20-2.02 (m, 8H), 2.00-1.80 (m, 4H), 1.69 (m, 1H), 1.40-1.17 (m, 6H) ; EI-MS: 521.5 (M+1) 。

【0080】 化合物11之製備

以用於製備化合物1之相似的方法製備化合物11。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.57 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.53-7.44 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.37 (t, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.21-3.04 (m, 8H), 2.28 (m, 2H), 2.20-2.01 (m, 6H), 1.98-1.80 (m, 4H), 1.69 (m, 1H), 1.40-1.16 (m, 6H) ; EI-MS: 521.5 (M+1)。

【0081】 化合物12之製備

以用於製備化合物1之相似的方法製備化合物12。EI-MS: 508.5 (M+1)。

【0082】 化合物13之製備

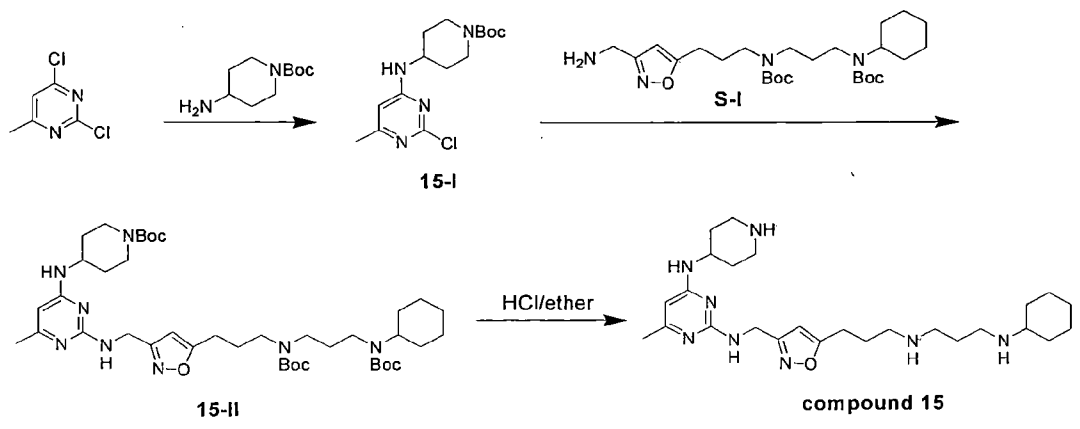
以用於製備化合物1之相似的方法製備化合物13。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.08 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.47 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.26-3.15 (m, 10H), 2.45 (m, 2H), 2.21-2.01 (m, 6H), 1.99-1.81 (m, 4H), 1.71 (m, 1H), 1.39-1.17 (m, 6H) ; EI-MS: 522.5 (M+1)。

【0083】 化合物14之製備

以用於製備化合物1之相似的方法製備化合物14。EI-MS: 522.5 (M+1)。

【0084】 化合物15之製備

以下顯示透過中間物15-I和15-II來合成化合物15之程序。



取2,4-二氯-6-甲基嘧啶(5.00g)、4-胺基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(8.36g)和三乙胺(4.64g)溶於四氫呋喃(100mL)，在氮氣氣氛於25°C下攪拌15小時後以氯化銨水溶液(50mL，2 M)終止反應，將生成的混合物以乙酸乙酯(3x100mL)萃取，合併有機萃取物以食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，因此獲得的殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠，正己烷/乙酸乙酯 = 3:1)純化，以提供化合物15-I(4.75g，產率：47%)。

取15-I(70.2mg)和S-I(110.3mg)溶於1-戊醇(1.4mL)，在140°C下攪拌4小時後濃縮，因此獲得的殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠，甲醇/二氯甲烷 = 1:32)純化，以提供化合物15-II(100.1mg，產率：59%)。

取化合物15-II(100.1mg)溶於二氯甲烷(4mL)，加入1N的鹽酸/乙醚(2mL)，混合物在25°C下攪拌15小時後濃縮，以提供化合物15的鹽酸鹽(67.8mg，產率：89%)。 ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 6.33 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.27-3.07 (m, 8H), 2.93 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.19-1.99 (m, 8H), 1.87 (m, 2H), 1.79-1.64 (m, 3H), 1.42-1.17 (m, 6H)；EI-MS: 485.5 ($\text{M}+1$)。

【0085】 化合物16之製備

以用於製備化合物15之相似的方法製備化合物16。 ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.78 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.27 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.22-3.14 (m, 8H), 2.95 (t, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.20-2.04 (m, 8H), 1.90-1.77 (m, 4H), 1.64 (m, 1H), 1.40-1.16 (m, 6H)；EI-MS: 485.5 ($\text{M}+1$)。

【0086】 化合物17之製備

以用於製備化合物15之相似的方法製備化合物17。 ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.31 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.21-3.00 (m,

8H), 2.88 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.18-1.99 (m, 8H), 1.85 (m, 2H), 1.76-1.62 (m, 3H), 1.41-1.17 (m, 6H); EI-MS: 501.5 (M+1)。

【0087】 化合物18之製備

以用於製備化合物15之相似的方法製備化合物18。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 7.71 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.23-3.03 (m, 8H), 2.61 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.18-1.96 (m, 8H), 1.86 (m, 2H), 1.79-1.64 (m, 3H), 1.41-1.18 (m, 6H); EI-MS: 485.5 (M+1)。

【0088】 化合物19之製備

以用於製備化合物15之相似的方法製備化合物19。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 5.96 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.24-3.08 (m, 10H), 2.28 (s, 3H), 2.26-2.03 (m, 8H), 1.87 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 3H), 1.40-1.17 (m, 6H); EI-MS: 486.4 (M+1)。

【0089】 化合物20之製備

以用於製備化合物15之相似的方法製備化合物20。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 6.00 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.25-3.06 (m, 10H), 2.29 (s, 3H), 2.26-2.02 (m, 8H), 1.90-1.73 (m, 4H), 1.68 (m, 1H), 1.40-1.17 (m, 6H); EI-MS: 486.4 (M+1)。

【0090】 化合物21之製備

以用於製備化合物15之相似的方法製備化合物21。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 5.98 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.28-3.06 (m, 10H), 2.29 (s, 3H), 2.25-1.97 (m, 8H), 1.87 (m, 2H), 1.78-1.62 (m, 3H), 1.40-1.16 (m, 6H); EI-MS: 502.5 (M+1)。

【0091】 化合物22之製備

以用於製備化合物15之相似的方法製備化合物22。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 8.74 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.39-4.25 (m, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.27-3.05 (m, 10H), 2.29 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.19-2.02 (m, 4H), 2.00-1.79 (m, 8H), 1.70 (m, 1H), 1.42-1.17 (m, 6H); EI-MS: 512.5 (M+1)。

【0092】 化合物23之製備

以用於製備化合物15之相似的方法製備化合物23。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 5.96 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.28-3.09 (m, 10H), 2.45 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.19-2.00 (m, 6H), 1.87 (m, 2H), 1.79-1.64 (m, 3H), 1.42-1.16 (m, 6H); EI-MS: 486.4 (M+1)。

【0093】 化合物24之製備

以用於製備化合物15之相似的方法製備化合物24。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 5.95 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.22-3.01 (m, 8H), 2.91 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.20-2.02 (m, 6H), 1.93 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.77-1.62 (m, 3H), 1.41-1.17 (m, 6H); EI-MS: 485.4 (M+1)。

【0094】 化合物25之製備

以用於製備化合物15之相似的方法製備化合物25。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 6.01 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.26-3.04 (m, 10H), 2.60 (q, 2H), 2.24-1.96 (m, 9H), 1.84 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.41-1.13 (m, 9H); EI-MS: 516.5 (M+1)。

【0095】 化合物26之製備

以用於製備化合物15之相似的方法製備化合物26。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 5.98 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.22-3.12 (m, 10H), 2.58 (q, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.20-2.02 (m, 6H), 1.88 (m, 2H), 1.80-1.66 (m, 3H), 1.41-1.13 (m, 9H); EI-MS: 500.5 (M+1)。

【0096】 化合物27之製備

以用於製備化合物15之相似的方法製備化合物27。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 5.98 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.28-3.02 (m, 8H), 2.93 (m, 2H), 2.58 (q, 2H), 2.20-1.96 (m, 8H), 1.87 (m, 2H), 1.69 (m, 3H), 1.41-1.13 (m, 9H); EI-MS: 499.5 (M+1)。

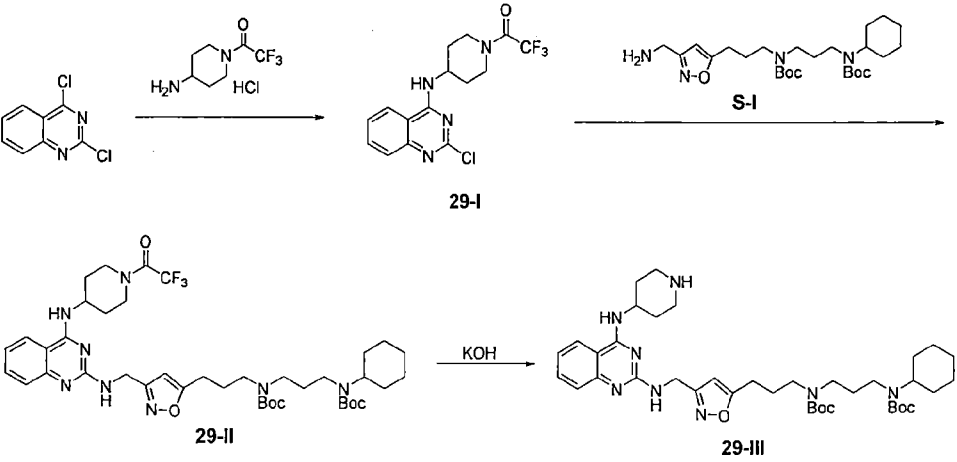
【0097】 化合物28之製備

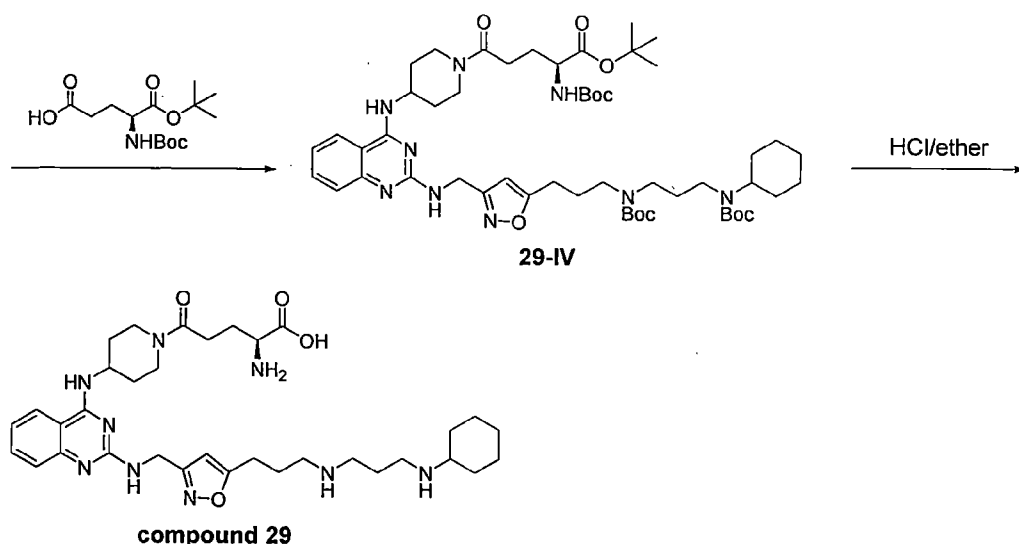
以用於製備化合物15之相似的方法製備化合物28。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 6.38 (br s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.21-3.04 (m, 8H), 2.82 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.17-2.00 (m, 8H), 1.87 (m, 2H), 1.77-1.64 (m, 3H), 1.42-1.17 (m, 6H); EI-MS: 484.5 (M+1)。

【0098】 化合物29之製備

以下顯示透過中間物29-I至29-IV來合成化合物29之程序。





取2,4-二氯-喹啉(1.02g)、1-(4-胺基-吡啶-1-基)-2,2,2-三氟-乙酮之鹽酸鹽(1.21g)和三乙胺(1.02g)溶於四氫呋喃(30mL)，在氮氣氣氛於25℃下攪拌15小時後以氯化銨水溶液(50mL，2 M)終止反應，將生成的混合物以乙酸乙酯(3x100mL)萃取，合併有機萃取物以食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，因此獲得的殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠，正己烷/乙酸乙酯 = 1:1)純化，以得到化合物29-I(1.37g，產率：75%)。

取化合物29-I(0.26g)和S-I(0.36g)溶於1-戊醇(2mL)，在120℃下以微波輻射加熱15分鐘後濃縮，將以此獲得的殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠，甲醇/二氯甲烷 = 1:32)純化，以提供化合物29-II(0.29g，產率：49%)。

於磁力攪拌溶於甲醇/四氫呋喃(2.6mL/2.6mL)之化合物29-II中，在氮氣氣氛下加入溶於水(0.52mL)之氫氧化鉀(0.05g)，混合物在25℃下攪拌15小時後濃縮，因此獲得的殘餘物以二氯甲烷(3x50mL)萃取，合併有機層以食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥並過濾，將濾液濃縮後以得到粗產物29-III(0.24g，產率：94%)。

於磁力攪拌溶於二氯甲烷(20mL)之2-叔丁氧羰基胺基-戊二酸1-叔丁酯(2-tert-butoxycarbonylamino-pentanedioic acid 1-tert-butyl ester，300.2mg)中，在氮

氣氣氛於25℃下加入1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳醯二亞胺(EDCI, 120.3mg)和N-羥基苯並三唑(HOBt, 96.2mg), 混合物在25℃下攪拌1小時後, 一次性地加入溶於二氯甲烷(10mL)之29-III(240.2mg), 將反應混合物再攪拌6小時後倒入水中, 生成的混合物以二氯甲烷(2x50mL)萃取, 合併有機萃取物以食鹽水洗, 以無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮, 因此獲得的殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠, 甲醇/二氯甲烷 = 1:19)純化, 以得到29-IV(170.1mg, 產率: 51%)。

取29-IV(170.1mg)溶於二氯甲烷/1,4-二噁烷(1,4-dioxane)(3.4mL/3.4mL), 加入4N的鹽酸/二噁烷(0.85mL), 將混合物在25℃下攪拌15小時後濃縮, 以提供化合物29之鹽酸鹽(115.7mg, 產率: 90%)。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.98 (d, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.06-3.96 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.26-3.12 (m, 6H), 2.93 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.16-1.79 (m, 10H), 1.66 (m, 2H), 1.51 (m, 1H), 1.39-1.15 (m, 6H); EI-MS: 650.5 (M+1)。

【0099】 化合物30之製備

以用於製備化合物29之相似的方法製備化合物30。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.94 (m, 1H), 7.82-7.71 (m, 2H), 7.42-7.42 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.48-4.40 (m, 2H), 4.08-3.99 (m, 2H), 3.30-3.06 (m, 7H), 2.93 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.23-1.98 (m, 9H), 1.90-1.79 (m, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.41-1.15 (m, 6H); EI-MS: 650.5 (M+1)。

【0100】 化合物31之製備

以用於製備化合物29之相似的方法製備化合物31。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.97 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 5.15 (d, 1H), 5.11 (d, 1H),

4.42 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.21-3.04 (m, 7H), 2.94 (m, 2H), 2.75-2.66 (m, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.19-1.78 (m, 10H), 1.67 (m, 2H), 1.49 (m, 1H), 1.40-1.17 (m, 6H); EI-MS: 666.5 (M+1)。

【0101】 化合物32之製備

以用於製備化合物29之相似的方法製備化合物32。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 8.00 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.08-3.99 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.18-3.04 (m, 6H), 2.78-2.73 (m, 3H), 2.62 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.11-1.78 (m, 10H), 1.64 (m, 2H), 1.53 (m, 1H), 1.40-1.17 (m, 6H); EI-MS: 650.5 (M+1)。

【0102】 化合物33之製備

以用於製備化合物29之相似的方法製備化合物33。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 8.01 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.04-3.96 (m, 2H), 3.26-3.12 (m, 9H), 2.83 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.24-2.18 (m, 4H), 2.17-1.81 (m, 8H), 1.68 (m, 2H), 1.53 (m, 1H), 1.40-1.17 (m, 6H); EI-MS: 651.5 (M+1)。

【0103】 化合物34之製備

以用於製備化合物29之相似的方法製備化合物34。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 8.00 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 4.56-4.42 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 6H), 2.86 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.24-1.98 (m, 9H), 1.86-1.58 (m, 6H), 1.40-1.14 (m, 6H); EI-MS: 651.5 (M+1)。

【0104】 化合物35之製備

以用於製備化合物29之相似的方法製備化合物35。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 8.01 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 5.11 (d, 1H), 5.07 (d, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.06-3.98 (m, 2H), 3.36-3.12 (m, 9H), 2.72-2.66 (m, 3H), 2.24-2.04 (m, 8H), 1.98-1.76 (m, 4H), 1.66 (m, 2H), 1.53 (m, 1H), 1.40-1.17 (m, 6H); EI-MS: 667.5 (M+1)。

【0105】 化合物36之製備

以用於製備化合物29之相似的方法製備化合物36。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 8.74 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.51-7.39 (m, 3H), 4.57-4.41 (m, 2H), 4.17 (m, 2H), 4.15-4.02 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.35-3.12 (m, 7H), 3.01-2.81 (m, 3H), 2.77 (m, 2H), 2.31-2.03 (m, 8H), 1.99-1.60 (m, 9H), 1.40-1.17 (m, 6H); EI-MS: 677.6 (M+1)。

【0106】 化合物37之製備

以用於製備化合物29之相似的方法製備化合物37。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 8.02 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 5.07 (d, 1H), 5.03 (d, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.07-3.96 (m, 2H), 3.35-3.12 (m, 9H), 2.87 (m, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.17-2.01 (m, 4H), 2.00-1.80 (m, 4H), 1.68 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.40-1.17 (m, 6H); EI-MS: 651.5 (M+1)。

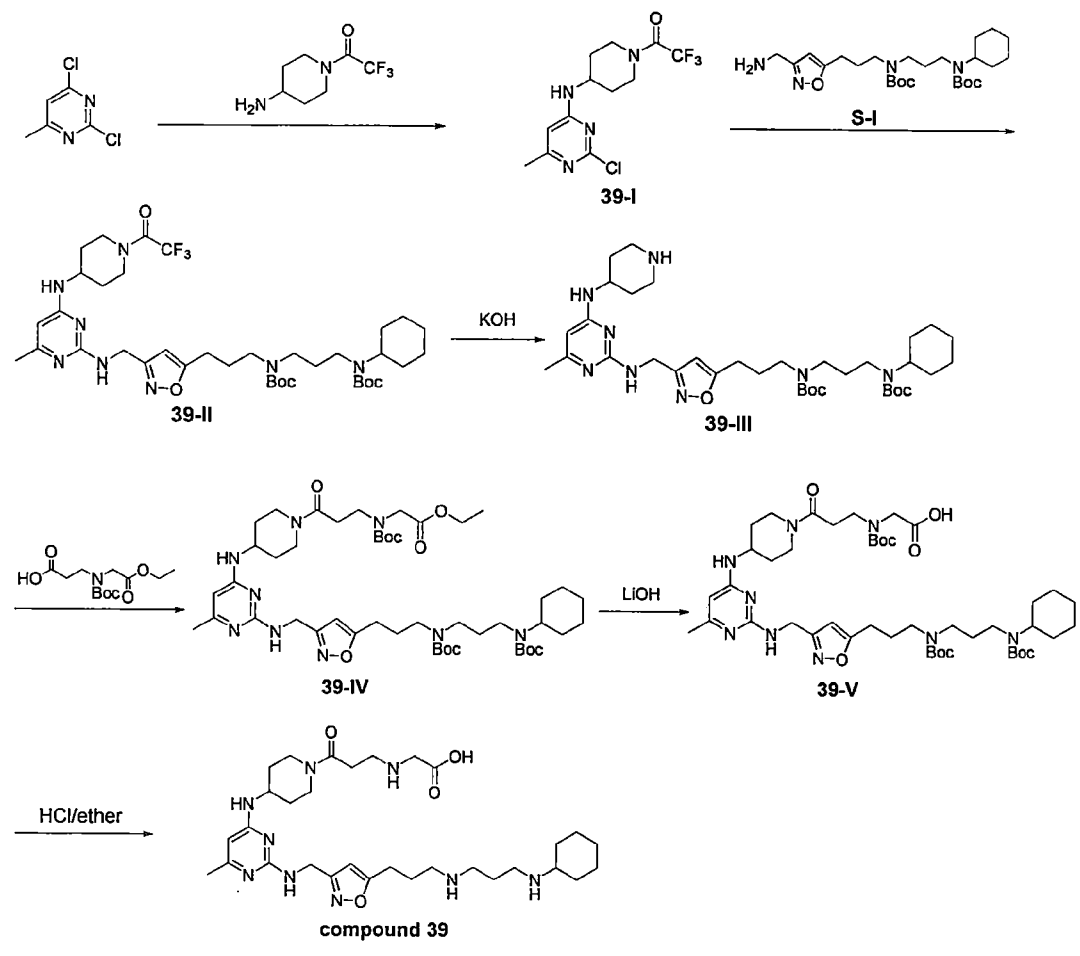
【0107】 化合物38之製備

以用於製備化合物29之相似的方法製備化合物38。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 7.95 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 4.92 (d, 1H), 4.87 (d, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.22-3.08 (m, 7H), 2.99 (t, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.30-2.00 (m, 8H), 1.99-1.72 (m, 4H), 1.67 (m, 2H), 1.49 (m, 1H), 1.40-1.17 (m, 6H); EI-MS: 650.6 (M+1)。

【0108】 化合物39之製備

以下顯示透過中間物39-I至39-V來合成化合物39之程序。



取2,4-二氯-6-甲基嘧啶(0.82g)、1-(4-胺基-哌啶-1-基)-2,2,2-三氟-乙酮之鹽酸鹽(1.21g)和三乙胺(1.02g)溶於四氫呋喃(30mL)，在氮氣氣氛於25℃下攪拌15小時後以氯化銨水溶液(50mL，2 M)終止反應，將生成的混合物以乙酸乙酯(3x100mL)萃取，合併有機萃取物以食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，因此獲得的殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠，正己烷/乙酸乙酯 = 1:1)純化，以得到化合物39-I (1.07g，產率：66%)。

取化合物39-I(0.24g)和S-I(0.36g)溶於1-戊醇(2mL)，在120°C下使用微波輻射加熱15分鐘後濃縮，因此獲得的殘餘藉由急速管柱層析法(矽膠，甲醇/二氯甲烷 = 1:32)純化，以提供化合物39-II(0.33g，產率：57%)。

於磁力攪拌溶於甲醇/四氫呋喃(2.6mL/2.6mL)之化合物39-II中，在氮氣氣氛下加入溶於水(0.52mL)之氫氧化鉀(0.05g)，混合物在25°C下攪拌15小時後濃縮，因此獲得的殘餘物以二氯甲烷(3x50mL)萃取，合併有機層以食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥並過濾，將濾液濃縮後以得到粗產物39-III(0.23g，產率：79%)。

於磁力攪拌溶於二氯甲烷(20mL)之3-(叔丁氧羰基-乙氧基羰基甲基-胺基)-丙酸(3-(tert-Butoxycarbonyl-ethoxycarbonylmethyl-amino)-propionic acid，280.1mg)中，在氮氣氣氛於25°C下加入1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳醯二亞胺(EDCI，116.4mg)和N-羥基苯並三唑(HOBt，92.5mg)，混合物在25°C下攪拌1小時後，一次性地加入溶於二氯甲烷(20mL)之39-III(232.8mg)，將反應混合物再攪拌6小時後倒入水中，生成的混合物以二氯甲烷(2x50mL)萃取，合併有機萃取物以食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，因此獲得的殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠，甲醇/二氯甲烷 = 1:19)純化，以得到39-IV(231.4mg，產率：72%)。

取39-IV(231.4mg)溶於四氫呋喃(30mL)，在氮氣氣氛下加入氫氧化鋰水溶液(1mL，1N)，混合物在25°C下攪拌15小時後以氯化銨水溶液(20mL，2M)終止反應，水相以乙酸乙酯(3x50mL)萃取，合併有機萃取物以水和食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥並過濾，將濾液濃縮後以得到粗殘餘物39-V(200.4mg，產率：89%)。

取39-V(200.4mg)溶於二氯甲烷/1,4-二噁烷(1,4-dioxane)(4mL/4mL)，加入4N的鹽酸/二噁烷(1mL)，將混合物在25°C下攪拌15小時後濃縮，以提供化合物39之鹽酸鹽(154.7mg，產率：98%)。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 6.34 (s, 1H), 5.92 (s,

1H), 4.73 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.41 (t, 2H), 3.31-3.12 (m, 7H), 3.00-2.82 (m, 5H), 2.30 (s, 3H), 2.18-2.00 (m, 7H), 1.98-1.77 (m, 4H), 1.70 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.46-1.16 (m, 6H); EI-MS: 614.5 (M+1)。

【0109】 化合物40之製備

以用於製備化合物39之相似的方法製備化合物40。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 7.78 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.32-4.20 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.36-3.12 (m, 7H), 3.04-2.90 (m, 5H), 2.26 (s, 3H), 2.21-1.80 (m, 10H), 1.69 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.40-1.16 (m, 6H); EI-MS: 614.5 (M+1)。

【0110】 化合物41之製備

以用於製備化合物39之相似的方法製備化合物41。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 7.39 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.41 (t, 2H), 3.22-3.10 (m, 7H), 2.96 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.18-2.03 (m, 7H), 1.93-1.80 (m, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.41-1.17 (m, 6H); EI-MS: 632.5 (M+1)。

【0111】 化合物42之製備

以用於製備化合物39之相似的方法製備化合物42。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 7.71 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.26-3.04 (m, 7H), 2.97 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.63 (t, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.19-1.78 (m, 11H), 1.69 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.42-1.17 (m, 6H); EI-MS: 614.5 (M+1)。

【0112】 化合物43之製備

以用於製備化合物39之相似的方法製備化合物43。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 5.93 (s, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.30-3.10 (m, 9H), 2.98 (t, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.25-2.04 (m, 7H), 1.98-1.78 (m, 4H), 1.68 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.41-1.17 (m, 6H); EI-MS: 615.5 (M+1)。

【0113】 化合物44之製備

以用於製備化合物39之相似的方法製備化合物44。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 5.98 (s, 1H), 4.38-4.20 (m, 4H), 3.92 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.38-3.16 (m, 7H), 3.06 (m, 1H), 2.99 (t, 2H), 2.51 (t, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.22-2.01 (m, 7H), 1.97-1.81 (m, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.62-1.43 (m, 2H), 1.41-1.17 (m, 6H); EI-MS: 615.5 (M+1)。

【0114】 化合物45之製備

以用於製備化合物39之相似的方法製備化合物45。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 5.94 (s, 1H), 5.04 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.96-3.84 (m, 3H), 3.41 (t, 2H), 3.28-3.16 (m, 9H), 2.98 (t, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.24-2.04 (m, 7H), 1.92-1.80 (m, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.51 (m, 1H), 1.41-1.17 (m, 6H); EI-MS: 631.5 (M+1)。

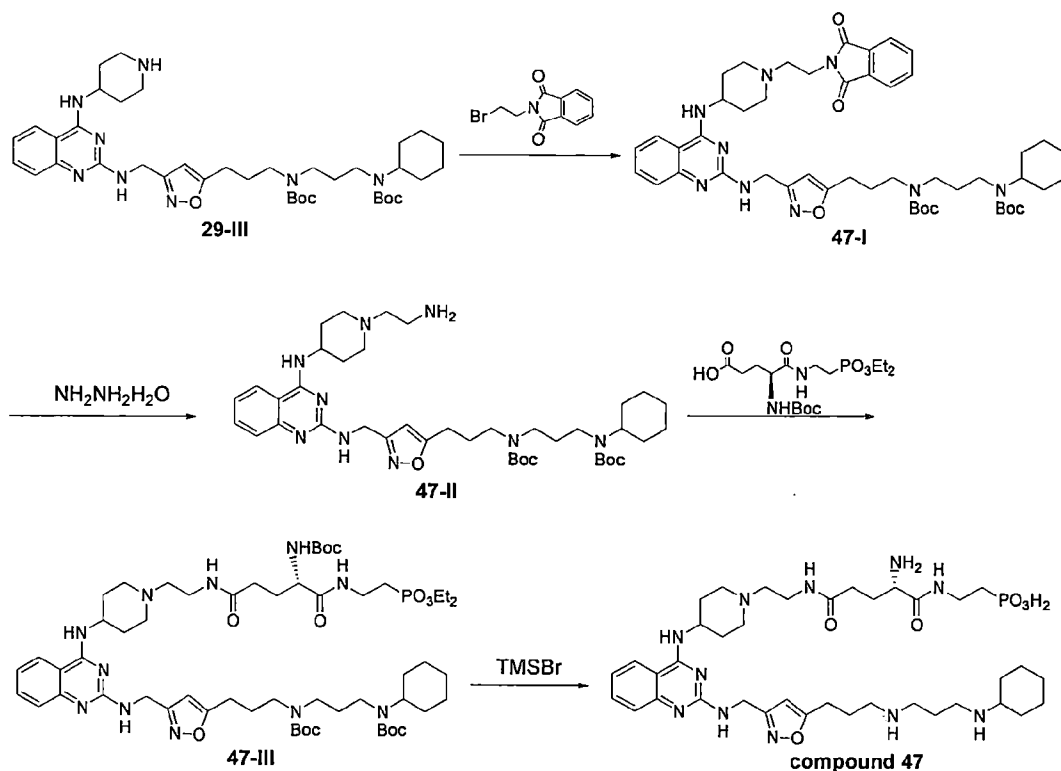
【0115】 化合物46之製備

以用於製備化合物39之相似的方法製備化合物46。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 5.94 (s, 1H), 4.99 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.43 (t, 2H), 3.31-3.15 (m, 9H), 2.99 (t, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.19-2.03 (m, 5H), 1.92-1.80 (m, 3H), 1.71 (m, 2H), 1.53 (m, 1H), 1.41-1.17 (m, 6H); EI-MS: 615.5 (M+1)。

【0116】 化合物47之製備

以下顯示透過中間物47-I至47-III來合成化合物47之程序。



於磁力攪拌溶於乙腈(50mL)之化合物29-III(241mg)和碳酸鉀(241mg)中，在氮氣氣氛下加入2-(2-溴-乙基)-異吡啶-1,3-二酮(135mg)，將反應混合物在60°C下攪拌15小時後以氯化銨水溶液(50mL，2M)終止反應，生成的混合物以二氯甲烷(3x100mL)萃取，合併有機萃取物以食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，因此獲得的殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠，甲醇/二氯甲烷 = 1:19)純化，以提供47-I(215mg，產率：72%)。

取化合物47-I(215mg)溶於甲醇(5mL)，在5°C下逐滴加入85%水合聯胺($\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ ，40mg)，生成的混合物在25°C下攪拌15小時後濃縮，將殘餘物倒入碳酸鉀水溶液(50mL，10%w/w)中，並將混合物以二氯甲烷(3x100mL)萃取，合併有機萃取物以食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，因此獲得的殘

餘物藉由急速管柱層析法(矽膠，甲醇/氨水 = 9:1)純化，以提供47-II(182.3mg，產率：99%)。

於磁力攪拌溶於二氯甲烷(50mL)之 4-叔丁氧羰基胺基-4-[2-(二乙氧基-戊二酸1-叔丁酯磷氧基)-乙基胺甲醯基]-丁酸

(4-tert-Butoxycarbonylamino-4-[2-(diethoxy-phosphoryl)-ethylcarbamoyl]-butyric acid，300.6mg)，在氮氣氣氛於25℃下加入1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳醯二亞胺(EDCI，91.2mg)和N-羥基苯並三唑(HOBt，72.9mg)，混合物在25℃下攪拌1小時後，一次性地加入溶於二氯甲烷(10mL)之化合物47-II(182.3mg)，將反應混合物再攪拌6小時後倒入水中，生成的混合物以二氯甲烷(2x50mL)萃取，合併有機萃取物以食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，因此獲得的殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠，甲醇/二氯甲烷 = 1:19)純化，以得到47-III(241.2mg，產率：87%)。

取化合物47-III(241.2mg)溶於二氯甲烷(15mL)，加入三甲基溴矽烷(TMSBr，0.8mL)，反應混合物在25℃下攪拌15小時後濃縮，以提供化合物47之氫溴酸鹽(175.3mg，產率：81%)。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.97 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.30-3.10 (m, 8H), 2.94 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.24-1.93 (m, 14H), 1.85 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.41-1.17 (m, 6H); EI-MS: 800.5 (M+1)。

【0117】 化合物48之製備

以用於製備化合物47之相似的方法製備化合物48。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.02 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.59 (m,

1H), 4.05 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.31-3.14 (m, 8H), 2.97 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.23-2.01 (m, 12H), 1.85 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.41-1.17 (m, 6H); EI-MS: 800.5 (M+1)。

【0118】 化合物49之製備

以用於製備化合物47之相似的方法製備化合物49。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 8.02 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.20-3.04 (m, 8H), 2.87 (t, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.24-1.97 (m, 12H), 1.92-1.80 (m, 4H), 1.68 (m, 1H), 1.41-1.17 (m, 6H); EI-MS: 816.5 (M+1)。

【0119】 化合物50之製備

以用於製備化合物47之相似的方法製備化合物50。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 8.00 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.22-3.08 (m, 8H), 2.62 (t, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.25-1.96 (m, 14H), 1.84 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.41-1.17 (m, 6H); EI-MS: 800.6 (M+1)。

【0120】 化合物51之製備

以用於製備化合物47之相似的方法製備化合物51。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 8.07 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.36-3.02 (m, 10H), 2.51 (m, 2H), 2.32-1.96 (m, 14H), 1.87 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.41-1.17 (m, 6H); EI-MS: 801.6 (M+1)。

【0121】 化合物52之製備

以用於製備化合物47之相似的方法製備化合物52。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 8.07 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.55-7.43 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.69 (t, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.56-3.12 (m, 12H), 2.53-2.38 (m, 4H), 2.32-1.80 (m, 14H), 1.69 (m, 1H), 1.41-1.17 (m, 6H); EI-MS: 801.6 (M+1)。

【0122】 化合物53之製備

以用於製備化合物1之相似的方法製備化合物53。EI-MS: 523.5 (M+1)。

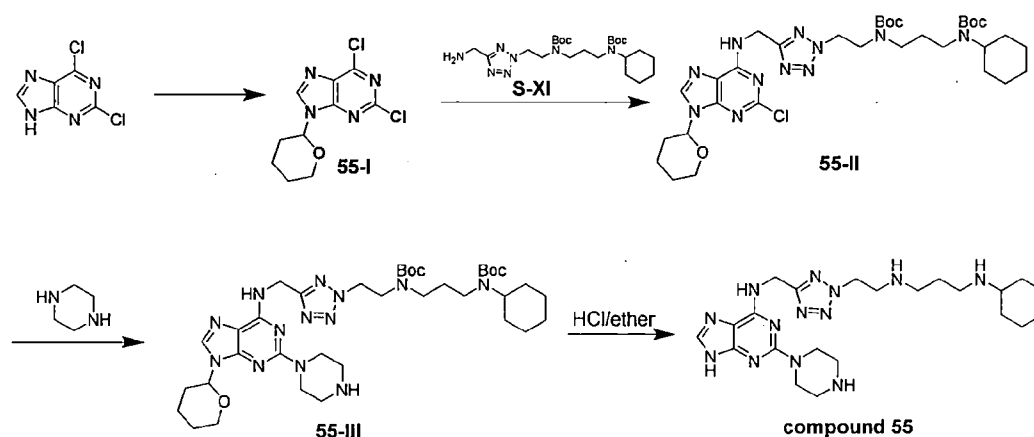
【0123】 化合物54之製備

以用於製備化合物29之相似的方法製備化合物54。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 8.02 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.40-4.24 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.20-3.04 (m, 6H), 2.80 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 4H), 2.20-1.78 (m, 9H), 1.92-1.80 (m, 3H), 1.71 (m, 2H), 1.53 (m, 1H), 1.40-1.17 (m, 6H); EI-MS: 651.5 (M+1)。

【0124】 化合物55之製備

以下顯示透過中間物55-I至55-III來合成化合物55之程序。



於磁力攪拌溶於乙酸乙酯(100mL)之2,6-二氯嘌呤(2,6-dichloropurine, 10g)中加入對甲苯磺酸一水合物(p-toluenesulfonic acid monohydrate, 0.08g), 將生成的混合物在氮氣氣氛於50°C下加熱, 並在2小時內加入3,4-二氫-2H-嘧啶

(7.5mL)，混合物在25°C下攪拌15小時後過濾以得到粗產物固體，固體以正己烷/乙酸乙酯(1:1)洗，以提供化合物55-I(14.4g，產率：100%)。

於磁力攪拌溶於乙酸乙酯(35mL)之化合物55-I(0.6g)中，在氮氣氣氛下加入化合物S-XI(1.15g)和三乙胺(0.75g)，混合物在50°C下加熱4小時後冷卻至25°C，接著以氯化銨水溶液(50mL，2 M)終止反應，將生成的溶液以乙酸乙酯(3x100mL)萃取，合併有機萃取物以食鹽水洗，以無水硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮，因此獲得的殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠，甲醇/二氯甲烷 = 1:9)純化，以提供淡黃色固體之化合物55-II(1.16g，產率：68%)。

取化合物55-II(1.05g)和哌嗪(1.00g)溶於1-戊醇(6mL)，在100°C下加熱15小時後濃縮，因此獲得的殘餘物藉由急速管柱層析法(矽膠，甲醇/二氯甲烷 = 1:1)純化，以提供化合物55-III(0.67g，產率：60%)。

取化合物55-III(264mg)溶於二氯甲烷(10.6mL)，加入1N的鹽酸/乙醚溶液(5.3mL)，將反應混合物攪拌15小時後濃縮，以提供化合物55之鹽酸鹽(204mg，產率：94%)。EI-MS: 498.5 (M+1)。

【0125】 化合物56之製備

以用於製備化合物1之相似的方法製備化合物56。EI-MS: 528.5 (M+1)。

【0126】 化合物57之製備

以用於製備化合物15之相似的方法製備化合物57。EI-MS: 473.5 (M+1)。

【0127】 化合物58之製備

以用於製備化合物15之相似的方法製備化合物58。EI-MS: 472.5 (M+1)。

【0128】 化合物59之製備

以用於製備化合物39之相似的方法製備化合物59。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 8.02 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 5.10 (d, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.34-3.12 (m, 9H), 2.84 (m, 1H), 2.69 (t, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.17-2.00 (m, 7H), 1.94-1.80 (m, 3H), 1.71 (m, 2H), 1.51 (m, 1H), 1.41-1.17 (m, 6H); EI-MS: 665.6 (M+1)。

【0129】 化合物60之製備

以用於製備化合物29之相似的方法製備化合物60。EI-MS: 767.6 (M+1)。

【0130】 化合物61之製備

以用於製備化合物39之相似的方法製備化合物61。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 8.03 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 5.11 (d, 1H), 5.02 (d, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.01-3.83 (m, 3H), 3.45 (t, 2H), 3.31-3.11 (m, 7H), 3.02 (t, 2H), 2.95-2.81 (m, 3H), 2.48 (m, 2H), 2.15-1.97 (m, 5H), 1.92-1.81 (m, 3H), 1.71 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.41-1.17 (m, 6H); EI-MS: 651.5 (M+1)。

【0131】 化合物62之製備

以用於製備化合物39之相似的方法製備化合物62。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 5.93 (s, 1H), 4.99 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.34-3.14 (m, 11H), 2.90 (m, 1H), 2.66 (t, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.19-2.00 (m, 7H), 1.94-1.81 (m, 3H), 1.71 (m, 2H), 1.51 (m, 1H), 1.41-1.17 (m, 6H); EI-MS: 629.5 (M+1)。

【0132】 化合物63之製備

以用於製備化合物39之相似的方法製備化合物63。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 5.95 (s, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.98-3.86 (m,

3H), 3.43 (t, 2H), 3.38-3.18 (m, 9H), 2.99 (t, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.59 (q, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.32-1.64 (m, 10H), 1.52 (m, 1H), 1.41-1.17 (m, 9H); EI-MS: 629.5 (M+1)。

【0133】 化合物64之製備

以用於製備化合物39之相似的方法製備化合物64。¹H NMR (400 MHz, D₂O)
δ 5.94 (s, 1H), 4.99 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.99-3.84 (m, 3H), 3.34-3.14 (m, 11H), 2.89 (m, 1H), 2.65 (t, 2H), 2.58 (q, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.19-2.00 (m, 7H), 1.94-1.81 (m, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.51 (m, 1H), 1.41-1.17 (m, 9H); EI-MS: 643.6 (M+1)。

【0134】 化合物65之製備

以用於製備化合物29之相似的方法製備化合物65。¹H NMR (400 MHz, D₂O)
δ 5.94 (s, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.93 (d, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.12-4.01 (m, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.30-3.14 (m, 9H), 2.90 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.58 (q, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.26-2.05 (m, 7H), 1.92-1.82 (m, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.51 (m, 1H), 1.40-1.17 (m, 9H); EI-MS: 629.5 (M+1)。

【0135】 化合物66之製備

以用於製備化合物29之相似的方法製備化合物66。¹H NMR (400 MHz, D₂O)
δ 5.94 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.10-3.83 (m, 3H), 3.18-3.12 (m, 7H), 2.95 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.58 (q, 2H), 2.26-2.04 (m, 9H), 1.94-1.78 (m, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.40-1.17 (m, 9H); EI-MS: 628.5 (M+1)。

【0136】 化合物67之製備

以用於製備化合物29之相似的方法製備化合物67。¹H NMR (400 MHz, D₂O)
δ 8.04 (d, 1H), 7.86 (t, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.70 (t, 2H), 4.47 (m, 1H),

4.27 (m, 1H), 4.12-4.01 (m, 2H), 3.31-3.13 (m, 7H), 2.86 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 4H), 1.95-1.80 (m, 4H), 1.71 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.40-1.17 (m, 6H); EI-MS: 651.5 (M+1)。

【0137】 化合物68之製備

以用於製備化合物39之相似的方法製備化合物68。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 8.04 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.69 (t, 2H), 4.49 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.01-3.90 (m, 3H), 3.44 (t, 2H), 3.36-3.13 (m, 7H), 3.02 (t, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.18-2.05 (m, 4H), 1.94-1.81 (m, 4H), 1.71 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.41-1.17 (m, 6H); EI-MS: 651.5 (M+1)。

【0138】 化合物69之製備

以用於製備化合物29之相似的方法製備化合物69。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 5.95 (s, 1H), 5.02 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.09-3.86 (m, 3H), 3.30-3.12 (m, 9H), 2.85 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.58 (q, 2H), 2.28-2.05 (m, 9H), 1.92-1.80 (m, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.40-1.17 (m, 9H); EI-MS: 645.5 (M+1)。

【0139】 化合物70之製備

以用於製備化合物39之相似的方法製備化合物70。¹H NMR (400 MHz, D₂O)

δ 5.96 (s, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.98-3.84 (m, 3H), 3.43 (t, 2H), 3.32-3.13 (m, 9H), 2.99 (t, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.58 (q, 2H), 2.28-2.04 (m, 7H), 1.92-1.80 (m, 3H), 1.71 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.41-1.17 (m, 9H); EI-MS: 645.5 (M+1)。

【0140】 化合物71之製備

以用於製備化合物15之相似的方法製備化合物71。¹H NMR (300 MHz, D₂O)

δ 8.67 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.36 (t, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.21-3.02 (m, 8H), 2.32 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.19-1.98 (m, 6H), 1.84 (m, 2H), 1.79-1.60 (m, 3H), 1.42-1.16 (m, 6H); EI-MS: 485.6 (M+1)。

【0141】 化合物72之製備

以用於製備化合物1之相似的方法製備化合物72。EI-MS: 492.6 (M+1)。

【0142】 化合物73之製備

以用於製備化合物15之相似的方法製備化合物73。¹H NMR (300 MHz, D₂O)

δ 7.66 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.28-3.03 (m, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.18-1.96 (m, 6H), 1.86 (m, 2H), 1.79-1.60 (m, 3H), 1.41-1.18 (m, 6H); EI-MS: 456.6 (M+1)。

【0143】 化合物74之製備

以用於製備化合物15之相似的方法製備化合物74。¹H NMR (300 MHz, D₂O)

δ 8.21 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.21-3.06 (m, 10H), 2.43 (m, 2H), 2.19-2.00 (m, 7H), 1.90-1.62 (m, 7H), 1.42-1.16 (m, 6H); EI-MS: 540.7 (M+1)。

【0144】 化合物75之製備

以用於製備化合物15之相似的方法製備化合物75。EI-MS: 486.6 (M+1)。

【0145】 化合物76之製備

以用於製備化合物29之相似的方法製備化合物76。¹H NMR (300 MHz, D₂O)

δ 7.94 (d, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.22-3.06 (m, 7H), 2.86 (t, 2H), 2.80-2.66

(m, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.16-2.00 (m, 6H), 1.99-1.59 (m, 4H), 1.66 (m, 2H), 1.49 (m, 1H), 1.39-1.15 (m, 6H); EI-MS: 649.6 (M+1)。

【0146】 化合物77之製備

以用於製備化合物29之相似的方法製備化合物77。¹H NMR (300 MHz, D₂O)

δ 8.65 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 4.80 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.37 (t, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.25-3.02 (m, 7H), 2.77 (m, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.31-2.20 (m, 4H), 2.17-2.01 (m, 4H), 2.00-1.80 (m, 4H), 1.68 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.40-1.17 (m, 6H); EI-MS: 650.6 (M+1)。

【0147】 化合物78之製備

以用於製備化合物39之相似的方法製備化合物78。¹H NMR (300 MHz, D₂O)

δ 7.93 (d, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 5.05 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.31-3.06 (m, 9H), 2.98 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.55-2.38 (m, 4H), 2.22-1.77 (m, 12H), 1.71 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.41-1.17 (m, 6H); EI-MS: 691.6 (M+1)。

【0148】 化合物79之製備

以用於製備化合物29之相似的方法製備化合物79。¹H NMR (300 MHz, D₂O)

δ 8.02 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 5.09 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.08-3.99 (m, 2H), 3.23-3.04 (m, 5H), 2.78-2.73 (m, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.18-2.00 (m, 4H), 1.94-1.70 (m, 4H), 1.64 (m, 2H), 1.53 (m, 1H), 1.40-1.17 (m, 6H); EI-MS: 621.7 (M+1)。

【0149】 化合物80之製備

以用於製備化合物39之相似的方法製備化合物80。¹H NMR (300 MHz, D₂O)

δ 7.92 (d, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 5.00 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.02-3.95 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.31-3.06 (m, 9H), 2.99 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.14-2.00 (m, 5H), 1.98-1.60 (m, 8H), 1.53 (m, 1H), 1.41-1.17 (m, 6H), 0.99 (d, 6H); EI-MS: 707.7 (M+1)。

【0150】 化合物81之製備

以用於製備化合物39之相似的方法製備化合物81。¹H NMR (300 MHz, D₂O)

δ 8.76 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.77 (m, 2H), 4.39 (t, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.43 (t, 2H), 3.24-3.08 (m, 7H), 2.97 (t, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.19-2.03 (m, 5H), 1.92-1.61 (m, 5H), 1.53 (m, 1H), 1.41-1.17 (m, 6H); EI-MS: 614.6 (M+1)。

【0151】 化合物82之製備

以用於製備化合物39之相似的方法製備化合物82。EI-MS: 641.7 (M+1)。

【0152】 化合物83之製備

以用於製備化合物39之相似的方法製備化合物83。EI-MS: 585.6 (M+1)。

【0153】 化合物84之製備

以用於製備化合物47之相似的方法製備化合物84。EI-MS: 788.6 (M+1)。

【0154】 化合物85之製備

以用於製備化合物39之相似的方法製備化合物85。¹H NMR (300 MHz, D₂O)

δ 7.45 (s, 1H), 4.92 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.42 (t, 2H), 3.25-3.10 (m, 9H), 2.99 (t, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.19-2.03 (m,

4H), 1.96 (s, 3H), 1.92-1.61 (m, 6H), 1.53 (m, 1H), 1.41-1.17 (m, 6H); EI-MS: 615.6 (M+1)。

【0155】 化合物86之製備

以用於製備化合物29之相似的方法製備化合物86。¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 7.44 (s, 1H), 4.92 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.26-3.10 (m, 9H), 2.80-2.64 (m, 3H), 2.41 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.16-2.02 (m, 4H), 1.95 (s, 3H), 1.90-1.60 (m, 6H), 1.51 (m, 1H), 1.40-1.17 (m, 6H); EI-MS: 615.6 (M+1)。

【0156】 實施例2：放射性配體結合至人類CXCR4-轉染的HEK293細胞之抑制

使用如下所描述的放射性配體結合試驗來評估式(I)之化合物與人類CXCL12之間的結合競爭。

在40 μ L測定緩衝溶液(50mM HEPES-氫氧化鈉，pH 7.4，100mM氯化鈉，5mM氯化鎂，1mM氯化鈣，0.5%牛血清蛋白)中由人類CXCR4-轉染的HEK293細胞製備的細胞膜與20 μ L放射性標記的¹²⁵I-CXCL12(0.16nM)和20 μ L測試化合物在試驗盤中作用(incubate)，在30°C下作用60分鐘後，藉由轉移生成的反應混合物至96-孔GF/B濾板(Millipore Corp., Billerica, MA)，並通過歧管(manifold)過濾來終止作用。將濾板以100 μ L冰冷的洗滌緩衝液(50mM HEPES-氫氧化鈉，pH 7.4，100mM氯化鈉)洗4次，藉由Topcount(PerkinElmer Inc., Waltham, MA)量測結合至濾板的放射性。

出乎意料地觀察到，25種測試化合物抑制¹²⁵I-CXCL12與CXCR4結合達50%(IC₅₀)所需的濃度低於50nM，33種測試化合物具有50-100nM的IC₅₀值，以及

28種測試化合物具有100-1000nM的IC₅₀值。更具體地，顯示IC₅₀值低於50nM的化合物列表包括化合物1-7、9、12、13、15-19、21、23、25、28-30、40、42、59、以及75；顯示IC₅₀值介於50-100nM的化合物列表包括化合物8、10、11、14、20、22、24、26、27、31-35、37-39、43、45-50、58、61、62、66、72、73、76、78、以及82；和顯示IC₅₀值介於100-1000nM的化合物列表包括化合物36、41、44、51-57、60、63-65、67-71、74、77、79-81、以及83-86。

這些結果表示式(I)的化合物對CXCR4結合具有高親和力。

【0157】 實施例3：淋巴母細胞性白血病細胞(Lymphoblastic Leukemia Cells)趨化性(Chemotaxis)之抑制

使用如下所述的趨化性試驗評估癌細胞對式(I)化合物的反應。

在含有10%牛血清白蛋白的羅斯威爾帕克紀念研究所(Roswell Park Memorial Institute, RPMI)培養基1640中的T細胞急性淋巴細胞白血病(CCRF-CEM)細胞與250μL的測試化合物一起作用，使用Millicell Hanging Cell Culture Inserts(孔徑5μm；24-孔盤；Millipore, Bedford, MA, USA)進行試驗，在37°C下作用10分鐘後，與試驗化合物預作用之250μL的細胞每孔以 2.5×10^5 個細胞/孔的密度鋪在插入物(insert)的上室(upper chamber)中。將含有CXCL12(10nM)的300μL/孔培養基和測試化合物鋪在插入物的下室中。在37°C下2.5小時後，藉由流式細胞儀(Guava Technologies, Hayward, CA, USA)測量兩個插入室中的細胞。

出乎意料地觀察到，39種測試化合物顯示抑制趨化性(chemotaxis)達50%(EC₅₀)所需的濃度低於50nM，且4種化合物顯示50-150nM的EC₅₀值。更具體地，顯示EC₅₀值低於50nM的化合物列表包括化合物1-8、10、13-18、20-24、26、

29-32、35、37-42、45、47-49、59、61、以及62；和顯示EC₅₀值介於50-150nM的化合物列表包括化合物33、34、46、以及50。

這些結果表示式(I)之化合物在抑制某些癌症細胞的趨化性具有高效力。

【0158】 實施例4：小鼠幹細胞驅動之效果

對38種式(I)之化合物測試，以評估他們在如下增強幹/先驅(progenitor)細胞驅動的功效，這38種化合物列表包含化合物1-3、13、15、17、24、26、29-31、33、35、36、38-43、45、46、49、50、54、59-68、76、78、以及83。

將38種化合物的每一種溶解於鹽水(saline)以形成溶液，將溶液皮下(subcutaneously)給予C57BL/6雄性小鼠(國立實驗動物中心，台北，台灣)(National Laboratory Animal Center, Taipei, Taiwan)，用鹽水處理的小鼠作為對照。皮下注射2小時後收集全血並用下列抗體標記：(i)APC-共軛的(conjugated)抗-CXCR4 (殖株(clone) 2B11; eBioscience)；(ii)FITC-共軛的抗-CD34 (殖株 RAM34; eBioscience)；(iii)PE-共軛的抗-CD133 (殖株 13A4; eBioscience)；(iv)抗-c-kit (殖株 2B8; eBioscience)；(v)抗-Sca-1 (殖株 D7; eBioscience)；(vi)抗-lineage (Mouse Hematopoietic Lineage Biotin Panel, eBioscience)；以及(vii)抗生蛋白鏈菌素(Streptavidin)PE-Cy7(eBioscience)。使用抗體表面染色和流式細胞儀(Guava Technologies, Hayward, CA, USA)定量造血幹細胞(hematopoietic stem cells)(CD34+)和內皮前驅細胞(endothelial progenitor cell)(CD133+)。

出乎意料地，這38種化合物與鹽水對照組相比，顯著地增強在周邊血液中CD34⁺造血幹細胞(高達3.7倍)和CD133⁺內皮前驅細胞(高達4.5倍)的驅動。此外，4種測試化合物(即化合物40、45、49和50)與G-CSF合併使用，出乎意料地發現產生加乘作用來驅動造血幹細胞，作為CFU-GM數量顯著增加的證據。

這些結果表示式(I)之化合物在增加幹/先驅細胞驅動上具有高功效。

【0159】 實施例5：大鼠腎臟的缺血再灌注損傷(Ischemia-Reperfusion injury)之治療

使用急性腎臟損傷模型、缺血中風(ischemic stroke)模型和肢體(limb)缺血模型來評估5種式(I)之化合物在治療缺血再灌注損傷的效果，這5種化合物為化合物13、35、40、45和46。

在急性腎臟損傷(AKI)模型中，將5種化合物中的每一種以鹽水溶解以形成溶液，將溶液以6mg/Kg劑量皮下給予雄性史-道二氏大鼠(Sprague-Dawley rat)(國立實驗動物中心，台北，台灣)(National Laboratory Animal Center, Taipei, Taiwan)。皮下注射40分鐘後，在大鼠中藉由鉗住他們的雙側腎靜脈及動脈1小時，接著釋放血管夾以允許24小時再灌注來誘導AKI，誘導AKI的24小時後收集全血，使用FUJI DRI-CHEM 3500s分析儀(Fujifilm，東京，日本)測量血液中之尿素氮(Blood urea nitrogen，BUN)和血清肌酐酸(serum creatinine，Scr)，兩種標記在腎損傷後增加。使用鹽水處理的非-AKI大鼠和AKI大鼠作為對照組。

觀察到給予測試化合物的AKI大鼠出乎意料地具有BUN和Scr的水平，分別為鹽水-處理誘導的AKI大鼠的水平的11-25%和10-56%。更具體地，給予化合物13、35、40、45和46的AKI大鼠各自的BUN水平分別為鹽水-處理誘導的AKI大鼠的水平的25%、15%、20%、11%和22%；以及Scr水平分別為鹽水-處理誘導的AKI大鼠的56%、22%、36%、10%和22%。

這些結果表示式(I)之化合物在腎損傷治療上具有高效力。

【0160】 實施例6：小鼠肝細胞癌(hepatocellular carcinoma，HCC)之治療

如下使用同源的(syngeneic)小鼠模型評估式(I)之化合物(即化合物42)在治療HCC效力上的功效。

使用C3H小鼠-衍生的HCC細胞株HCA-1。將HCA-1細胞原位地(orthotopically)植入C3H小鼠10天,隨後每天以索拉非尼(sorafenib)(一種治療肝細胞癌的小分子藥物; 40mg/kg)治療小鼠2周,或單獨以載體(PBS)治療做為控制組。使用Alzet滲透幫浦(osmotic pump)(DURECT Corporation, Cupertino, CA)將經測試的化合物例如AMD3100(10mg/kg/day)和化合物42(10mg/kg/day)連續施用於以索拉非尼治療的小鼠2周。

觀察到以化合物42併用索拉非尼治療的小鼠出乎意料地減少腫瘤的大小,從約400mm³(控制組)減少至約50mm³,相比於AMD3100合併索拉非尼,其減少腫瘤大小由400mm³(控制組)減少至約250mm³。重要的是,在以化合物42治療的動物上沒有觀察到顯著的體重減輕。

這些結果表示與AMD3100相比,化合物42併用索拉非尼在治療HCC上具有出乎意料地更高的功效。

【0161】 實施例7：小鼠輕度創傷性腦損傷(traumatic brain injury)之治療

創傷性腦損傷(TBI)也稱為顱內損傷(intracranial injury),發生於當外力損傷大腦時。其可以根據嚴重性、機制、或其他特徵(例如發生於特定位置或廣泛區域)來分類。TBI導致身體、認知、社交、情緒和行為症狀。

使用如下的小鼠輕度創傷性腦損傷(mTBI)模型來評估式(I)之化合物(即化合物42)在治療mTBI之功效。

輕度創傷性腦損傷(mTBI)模型

將成年的CD1小鼠飼養在12小時黑暗(晚上7點至早上7點)和12小時光照(早上7點至晚上7點)的週期中。將他們以異氟烷(isoflurane)麻醉。mTBI藉由投擲30g金屬彈丸(projectile)至右耳前方顳骨的(temporal)頭骨執行。將麻醉的老鼠側躺成一邊，金屬管(內徑13mm)垂直放置在頭部上方，並將金屬彈丸由80公分高度沿管落下，以撞擊右耳前方頭骨的顳骨區域。棒狀的彈丸由金屬製成，具有些微圓潤的端部，以便在重力落下的位置與頭骨平滑的接觸而沒有任何外部損傷。使用海綿固定墊(immobilization pad)(長：4-5英吋；寬：2.7英寸；高：1.8英吋)允許在損傷期間頭部移動。在mTBI後約5分鐘，以化合物42或載體(鹽水)處理小鼠，控制組(非mTBI)動物接受異氟烷，但不接受mTBI。

運動(locomotor)行為測量

在損傷並從麻醉恢復後第15分鐘和第5天，將小鼠個別放置於運動活動室(locomotor activity chambers)(Accuscan, Columbus, OH)長達24小時(12小時光照及12小時黑暗/天)。食物和水在室裡不斷提供，室裡包含16個水平及8個垂直的紅外線感測器，間隔2.5公分。將每隻小鼠放在42×42×31公分速加玻璃開放盒中，參見例如Airavaara et al., J Comp Neurol, 2009, 515:116-124。活動能力(Motor activity)藉由動物打破光束的數量和順序來測量。記錄4種運動參數，即水平活動(horizontal activity)、總行徑距離、垂直活動(vertical activity)以及垂直移動時間。定量反轉錄-PCR(quantitative reverse transcription-PCR)(qRT-PCR)

在mTBI後第5天收集每隻小鼠的大腦皮質(cerebral cortex)進行qRT-PCR分析，參見例如Luo et al., Ann Neurol, 2009, 65:520-530；Luo et al., Ann Neurol, 2013, 65:520-530；和Shen et al., J Neurosci Res, 2009, 87:545-555。使用TRIZOL試劑(Life Technologies, #15596-026)分離總RNAs，並使用反轉錄試劑盒(RevertAid First

Strand cDNA Synthesis Kit)(Thermo Scientific, #K1622)由1ug的總RNAs合成 cDNAs。用於特異性檢測IBA1(#Rn00574125_g1)的TaqMan基因表現分析工具 (TaqMan Gene Expression Assays)購買自Thermo Scientific。在定量RT-PCR使用的引子探針(primer probe)做為參考基因，如下：β肌動蛋白順向引子(forward primer) (5'-CATTGCTGACAGGATGCAGAAGG)；反向引子(reverse primer) (5'-TGCTGGAAGGTGGACAGTGAGG)；GAPDH順向引子 (5'-CATCACTGCCACCCAGAAGACTG)；反向引子 (5'-ATGCCAGTGAGCTTCCCGTTCAG)。使用TaqMan Fast Advanced Master Mix (Life Technologies, #4444557)和Applied Biosystems 7500 Fast Real-Time PCR System進行定量即時PCR(quantitative real-time PCR)(qRT-PCR)。使用修改的 delta-delta-Ct演算法(algorithm)計算相對於內源(endogenous)參考基因(Beta-actin + GAPDH)的目的基因IBA1的表達和標準化，演算法考慮到精確計算特定基因特異性放大效果。所有的實驗是重複的。

結果

如Shen et al., Clinical Proteomics, 2014, 11:11.所報導，將成年的CD1小鼠以異氟烷麻醉後接著mTBI，在mTBI後全身性(systemically)給予化合物42或載體，化合物42的處理後早期顯著地改善mTBI後的運動行為，藉由qRT-PCR檢測在病變(lesioned)皮質(cortex)中炎症標記物離子化鈣結合轉接分子1(ionized calcium-binding adapter molecule 1)(IBA1)的表達，觀察到以化合物42處理顯著地降低了mTBI大腦中IBA1的表達。

更具體地，將22隻小鼠分成兩組：mTBI小鼠以載體處理的一組(n=14)，以及mTBI小鼠以化合物42(3mg/kg)處理的一組(n=8)，在損傷15分鐘後開始，每3

小時分析行為至24小時。與非-mTBI小鼠相比，在mTBI小鼠中觀察到所有運動行為顯著地下降($p < 0.001$ ，雙向變異分析(two-way analysis of variance)或ANOVA)。在mTBI小鼠中，以化合物42(3mg/kg)處理顯著地改善垂直行為($p = 0.009$, $F_{1,140} = 6.969$)；以及垂直移動時間(vertical movement time)($p = 0.007$, $F_{1,140} = 8.662$)。

此外，使用15小鼠以評估化合物42對神經發炎(neuroinflammation)的效果，其中7隻小鼠接受載體，8隻小鼠以化合物42(3mg/kg)處理。在mTBI後第5天收集大腦皮質(cortices)。測量神經發炎性標記物IBA1和參考基因(GAPDH肌動蛋白和 β -肌動蛋白)的表達以qRT-PCR分析。在以化合物42處理的mTBI小鼠中，觀察到IBA1(GAPDH肌動蛋白)和IBA1(β -肌動蛋白)兩者的表達在病變側(side)皮質中顯著抑制($p = 0.030$ ，t-test)。

在mTBI小鼠模型中，由化合物42的神經保護作用顯示的這些結果，表示在治療輕度創傷性腦損傷中是有效的。

【0162】 實施例8：大鼠心肌梗塞(myocardial infarction)之效果

接下來在大鼠缺血性心肌梗塞模型中評估式(I)之化合物(即化合物42)對保護抵抗心肌梗塞之功效。

在進行手術前30分鐘，雄性SD大鼠(每隻400-500g)接受單次化合物42(5mg/kg)或等體積鹽水(每組 $n = 18-20$)的皮下注射。在此手術中，使用6-0尼龍縫線短暫結紮左前降支冠狀動脈(Left anterior descending artery, LAD)進行30分鐘的缺血期，24小時後，麻醉每隻大鼠並再次結紮LAD。接著將5%的伊凡氏藍(Evan's Blue, 2mL)注入至尾靜脈中，並允許灌流(perfuse)2分鐘。立即摘除心臟以鹽水洗、凍於 -80°C ，並在半凍狀態下切成2mm厚的切片，接著將切片在1%的

Differential effects of sorafenib on liver versus tumor fibrosis mediated by stromal-derived factor 1 alpha/C-X-C receptor type 4 axis and myeloid differentiation antigen-positive myeloid cell infiltration in mice.

Hepatology. 59:1435-1447 (2014).

13. Matthys P, Hatse S, Vermeire K, Wuyts A, Bridger G, Henson GW, De Clercq E, Billiau A, Schols D. AMD3100, a potent and specific antagonist of the stromal cell-derived factor-1 chemokine receptor CXCR4, inhibits autoimmune joint inflammation in IFN-gamma receptor-deficient mice. *J. Immunol.* 167:4686-4692 (2001).

I664174

【發明摘要】

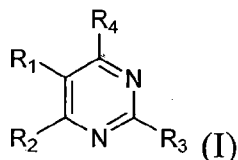
【中文發明名稱】雜環化合物及其用途

【英文發明名稱】HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND USE THEREOF

【中文】本揭露提供一種式(I)之雜環化合物，亦揭露一種醫藥組成物包含該雜環化合物之一者。更進一步揭露使用該雜環化合物之一者用於驅動造血幹細胞和內皮前驅細胞進入周邊循環的方法，以及用於治療組織傷害、癌症、發炎性疾病、和自體免疫疾病的方法。

【英文】Heterocyclic compounds of Formula (I) shown herein. Also disclosed is a pharmaceutical composition containing one of the heterocyclic compounds. Further disclosed are methods of using one of the heterocyclic compounds for mobilizing hematopoietic stem cells and endothelial progenitor cells into the peripheral circulation, and for treating tissue injury, cancer, inflammatory disease, and autoimmune disease.

【特徵化學式】



其中，R₁-R₄係如說明書之定義。

三苯基四唑氯化物溶液(tri-phenyltetrazolium chloride solution)中於37°C下作用1分鐘，並在10%的福馬林(formalin)中固定。染色後記錄梗塞面積。觀察到在手術誘導的缺血/再灌注前，以化合物42處理很大程度上保護心臟抵抗缺血性損傷。

這些結果表示在大鼠中化合物42在保護抵抗心肌梗塞是有效的。

【0163】 其他實施例

在本說明書揭露之所有特徵可以以任何組合進行結合，本說明書揭露之每一特徵可以由具有相同、等同或類似目的之替代特徵來替換，因此，除非另有明確說明，本揭露之每一特徵僅為等同或類似特徵的一般系列之例子。

從以上描述中，本領域之技術人員可以容易的確定本發明之基本特徵，且在不背離本發明之精神及範圍下，可以對本發明進行各種改變和修飾以適應各種用途和條件。因此，其他實施例也在以下所附權利要求的範圍內。

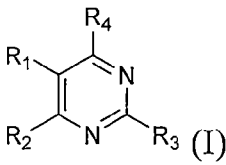
【0164】 參考書目：

1. Schols D, Struyf S, Van Damme J, Esté JA, Henson G, De Clercq E. Inhibition of T-tropic HIV strains by selective antagonization of the chemokine receptor CXCR4. *J. Exp. Med.* 186:1383–1388 (1997).
2. Wu CH, Wang CJ, Chang CP, Cheng YC, Song JS, Jan JJ, Chou MC, Ke YY, Ma J, Wong YC, Hsieh TC, Tien YC, Gullen EA, Lo CF, Cheng CY, Liu YW, Sadani AA, Tsai CH, Hsieh HP, Tsou LK, Shia KS. Function-oriented development of CXCR4 antagonists as selective human immunodeficiency virus (HIV)-1 entry inhibitors. *J. Med. Chem.* 58:1452-1465 (2015).
3. Lenoir M, Djerdjouri B, Périanin A. Stroma cell-derived factor 1alpha mediates desensitization of human neutrophil respiratory burst in synovial fluid from rheumatoid arthritic patients. *J. Immunol.* 172:7136-7143 (2004).
4. Gonzalo JA, Lloyd CM, Peled A, Delaney T, Coyle AJ, Gutierrez-Ramos JC. Critical involvement of the chemotactic axis CXCR4/stromal cell-derived factor-1

- alpha in the inflammatory component of allergic airway disease. *J. Immunol.* 165:499-508 (2000).
5. Müller A, Homey B, Soto H, Ge N, Catron D, Buchanan ME, McClanahan T, Murphy E, Yuan W, Wagner SN, Barrera JL, Mohar A, Verástegui E, Zlotnik A. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature.* 410:50-56 (2001).
 6. Liang Z, Yoon Y, Votaw J, Goodman MM, Williams L, Shim H. Silencing of CXCR4 blocks breast cancer metastasis. *Cancer Res.* 65:967-971 (2005).
 7. Lin Q, Wesson RN, Maeda H, Wang Y, Cui Z, Liu JO, Cameron AM, Gao B, Montgomery RA, Williams GM, Sun Z. Pharmacological mobilization of endogenous stem cells significantly promotes skin regeneration after full-thickness excision: the synergistic activity of AMD3100 and tacrolimus. *J. Invest. Dermatol.* 134:2458-2468 (2014).
 8. Lukacs NW, Berlin A, Schols D, Skerlj RT, Bridger GJ. AMD3100, a CxCR4 antagonist, attenuates allergic lung inflammation and airway hyperreactivity. *Am. J. Pathol.* 160:1353-1360 (2002).
 9. Huang J, Li Y, Tang Y, Tang G, Yang GY, Wang Y. CXCR4 antagonist AMD3100 protects blood-brain barrier integrity and reduces inflammatory response after focal ischemia in mice. *Stroke.* 44:190-197 (2013).
 10. Wu CH, Song JS, Chang KH, Jan JJ, Chen CT, Chou MC, Yeh KC, Wong YC, Tseng CT, Wu SH, Yeh CF, Huang CY, Wang MH, Sadani AA, Chang CP, Cheng CY, Tsou LK, Shia KS. Stem cell mobilizers targeting chemokine receptor CXCR4: renoprotective application in acute kidney injury. *J. Med. Chem.* 58:2315-2325 (2015).
 11. Wu KJ, Yu SJ, Shia KS, Wu CH, Song JS, Kuan HH, Yeh KC, Chen CT, Bae E, Wang Y. A novel CXCR4 antagonist CX549 induces neuroprotection in stroke brain. *Cell transplantation.* in press (2017).
 12. Chen Y, Huang Y, Reiberger T, Duyverman AM, Huang P, Samuel R, Hiddingh L, Roberge S, Koppel C, Lauwers GY, Zhu AX, Jain RK, Duda DG.

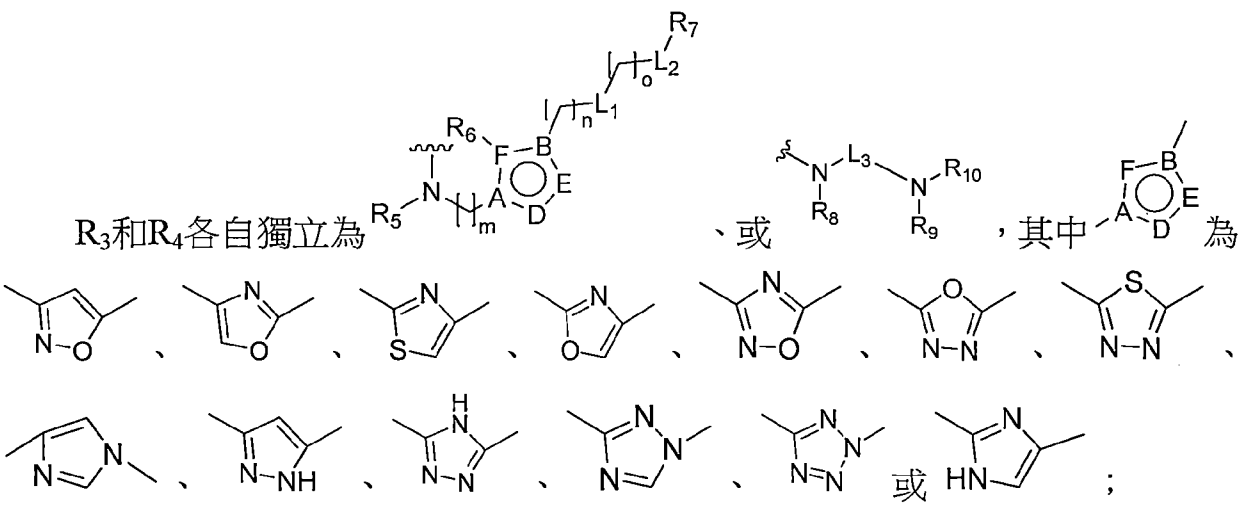
【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種式(I)之化合物：



其中，

R₁和R₂各自獨立為H、鹵素、NO₂、CN、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀環烷基、C₁₋₁₀雜環烷基、芳基、或雜芳基，或R₁和R₂及與其鍵結的兩個碳原子一起為C₅₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀雜環烷基、芳基、或雜芳基，所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀環烷基、C₁₋₁₀雜環烷基、C₅₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀雜環烷基、芳基、以及雜芳基各自選擇性地以鹵素、NO₂、CN、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、芳基、雜芳基、或C(O)OR_a取代，其中，R_a為H、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀雜環烷基、芳基、或雜芳基；以及



其中，

R₅為H、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₁₋₁₀雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、芳基、或雜芳基，所述C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₁₋₁₀雜環烷基、芳烷基、雜芳烷基、芳

基、以及雜芳基各自選擇性地以鹵素、硝基、氰基、胺基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀環烷基、C₁₋₁₀雜環烷基、芳基、或雜芳基取代；

R₆為H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀環烷基、C₁₋₁₀雜環烷基、芳基、或雜芳基、或不具有R₆，所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀環烷基、C₁₋₁₀雜環烷基、芳基、以及雜芳基各自選擇性地以羥基、羥基C₁₋₆烷基、鹵素、硝基、氰基、或胺基取代；

R₇為H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀環烷基、C₁₋₁₀雜環烷基、芳基、或雜芳基，所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀環烷基、C₁₋₁₀雜環烷基、芳基、以及雜芳基各自選擇性地以羥基、羥基C₁₋₆烷基、鹵素、硝基、氰基、胺基、胺基C₁₋₆烷基、胺基C₃₋₁₀環烷基、胺基C₁₋₁₀雜環烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₁₋₁₀之雜環烷基、芳基、或雜芳基取代；

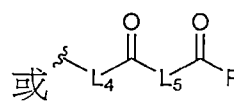
L₁和L₂各自獨立為雜芳基、C₁₋₁₀雜環烷基、或NR_d，其中，R_d為H、C(O)(CH₂)₂CHNH₂CO₂R_e，R_e為H、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀雜環烷基、芳基、或雜芳基；

m、n、和o各自獨立為1、2、3、4、5、或6；

R₈和R₉各自獨立為H、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₁₋₁₀雜環烷基、芳基、或雜芳基，所述C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₁₋₁₀雜環烷基、芳基、以及雜芳基各自選擇性地以C(O)OR_f取代，其中，R_f為H、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₂₀環烷基、C₃₋₂₀雜環烷基、芳基、或雜芳基，或R₈和R₉與其所鍵結的氮原子一起為C₃₋₁₀雜環烷基；

L₃為C₁₋₆烷基，或L₃與R₈或R₉以及與其所鍵結的氮原子一起為C₄₋₁₀雜環烷基或雜芳基；以及

R_{10} 為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{1-10} 雜環烷基、芳基、雜芳基、

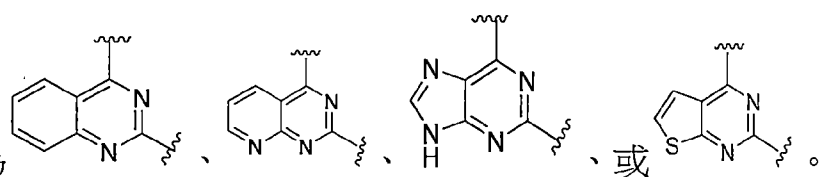
或 ，其中， L_4 為 C_{1-6} 烷基、或不具有 L_4 ； L_5 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、或二 C_{1-6} 烷基胺基；以及 R_{11} 為羥基、或 C_{1-6} 烷基胺基，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{1-10} 雜環烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、二 C_{1-6} 烷基胺基、芳基、以及雜芳基各自選擇性地以羥基、胺基、 $C(O)OR_{12}$ 、或 $P(O)(OR_{13})_2$ 取代，其中， R_{12} 和 R_{13} 各自獨立為 H、或 C_{1-6} 烷基。

【第2項】如申請專利範圍第1項所述之化合物，其中， R_1 和 R_2 各自獨立為 H 或 C_{1-6} 烷基。

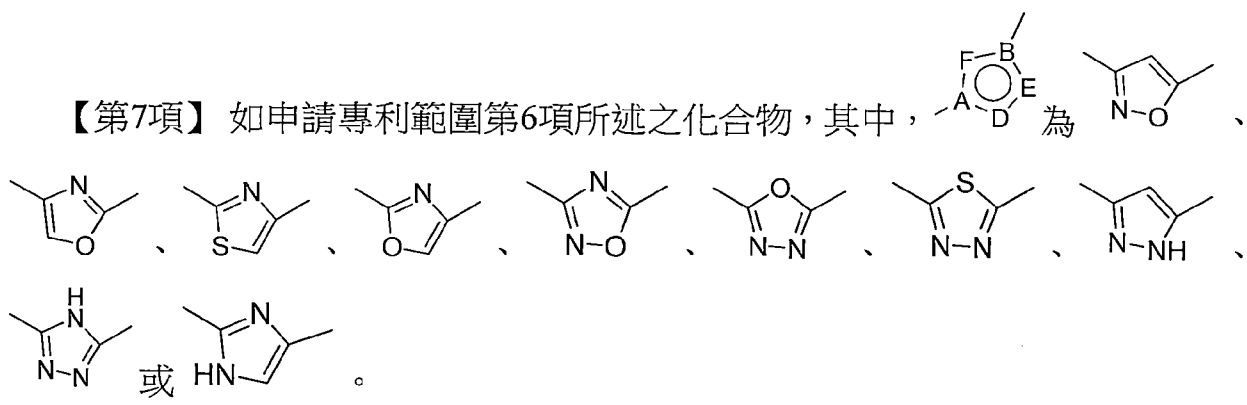
【第3項】如申請專利範圍第1項所述之化合物，其中， R_1 和 R_2 各自獨立為 H、 NH_2 、或選擇性地以 C_{1-6} 烷基或 $C(O)OR_a$ 取代之 C_{1-10} 雜環烷基，其中 R_a 為 H 或 C_{1-10} 烷基。

【第4項】如申請專利範圍第1項所述之化合物，其中， R_1 和 R_2 及與其鍵結的兩個碳原子一起為芳基、或雜芳基。

【第5項】如申請專利範圍第4項所述之化合物，其中， R_1 和 R_2 及與其鍵結的

兩個碳原子一起為 、或。

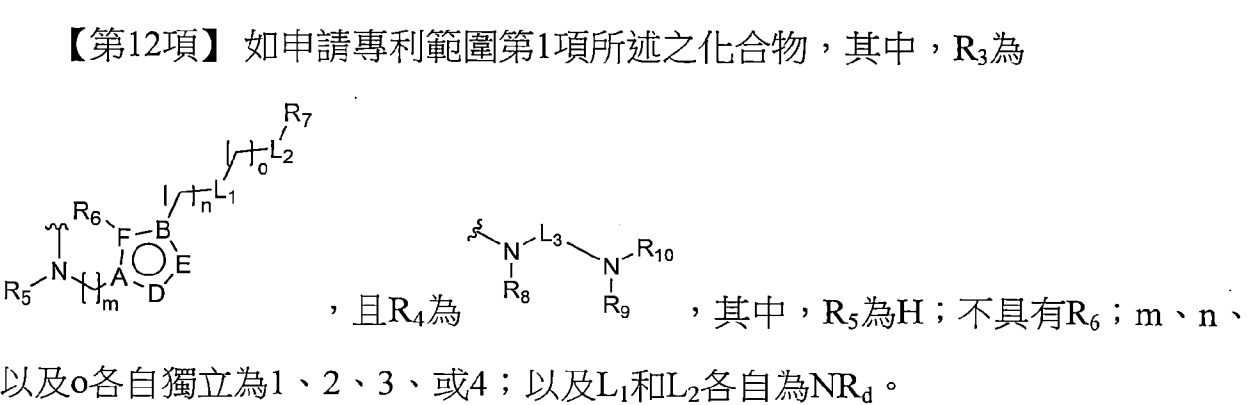
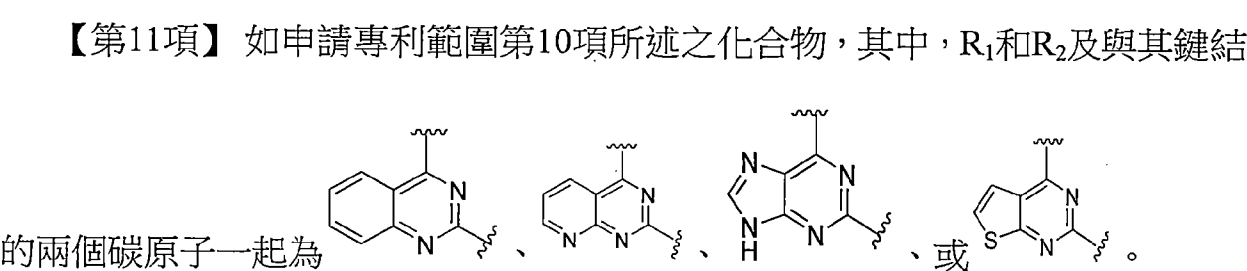
【第6項】如申請專利範圍第1項所述之化合物，其中， R_5 為 H；不具有 R_6 ； m 、 n 、以及 o 各自獨立為 1、2、3、或 4；以及 L_1 和 L_2 各自為 NR_d 。



【第8項】 如申請專利範圍第6項所述之化合物，其中，R₁和R₂各自獨立為H或C₁₋₆烷基。

【第9項】 如申請專利範圍第8項所述之化合物，其中，R₁為H，且R₂為C₁₋₆烷基。

【第10項】 如申請專利範圍第6項所述之化合物，其中，R₁和R₂及與其鍵結的兩個碳原子一起為芳基或雜芳基。

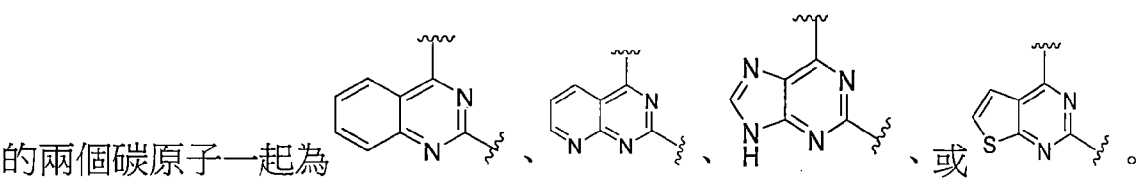


【第13項】 如申請專利範圍第12項所述之化合物，其中，R₁和R₂各自獨立為H或C₁₋₆烷基。

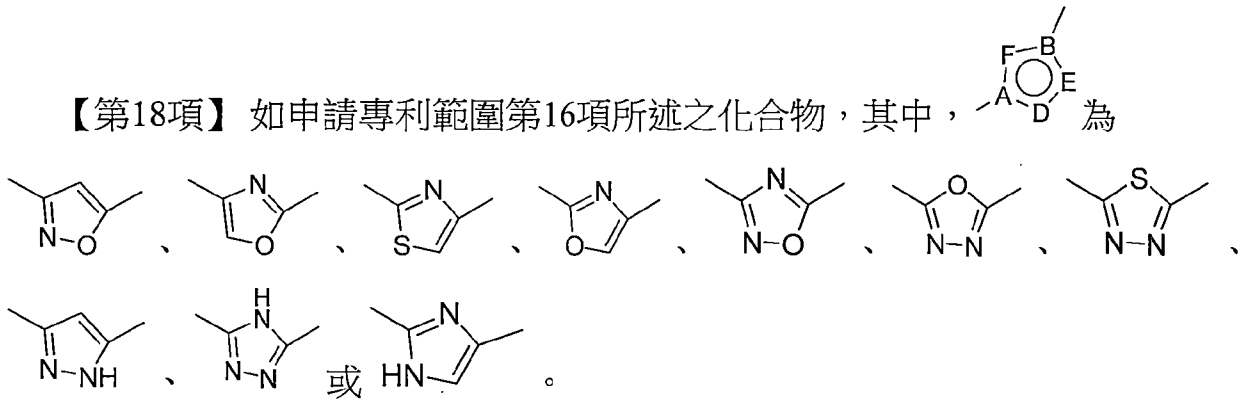
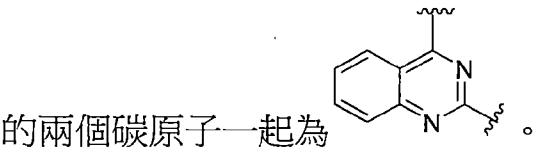
【第14項】 如申請專利範圍第13項所述之化合物，其中， R_1 為H，且 R_2 為 C_{1-6} 烷基。

【第15項】 如申請專利範圍第12項所述之化合物，其中， R_1 和 R_2 及與其鍵結的兩個碳原子一起為芳基或雜芳基。

【第16項】 如申請專利範圍第15項所述之化合物，其中， R_1 和 R_2 及與其鍵結



【第17項】 如申請專利範圍第16項所述之化合物，其中， R_1 和 R_2 及與其鍵結



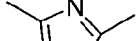
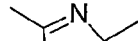
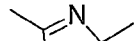
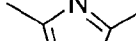
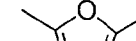
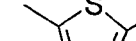
【第19項】 如申請專利範圍第12項所述之化合物，其中， L_3 與 R_8 或 R_9 以及與其鍵結的氮原子一起為 C_{4-10} 雜環烷基。

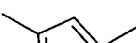
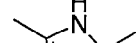
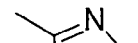
【第20項】 如申請專利範圍第19項所述之化合物，其中， R_8 為H，且 L_3 與 R_9 以及與其鍵結的氮原子一起為 C_{4-10} 雜環烷基。

【第21項】 如申請專利範圍第20項所述之化合物，其中， R_1 為H，且 R_2 為 C_{1-6} 烷基。

的兩個碳原子一起為

【第23項】如申請專利範圍第22項所述之化合物，其中，為

、、、、、、、

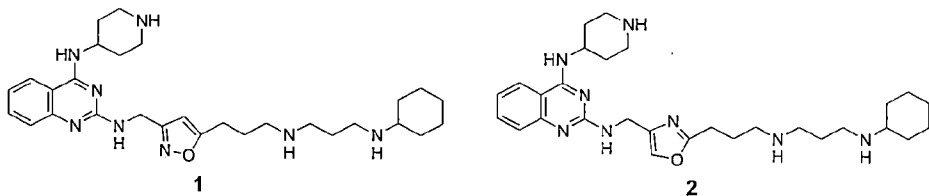
、或。

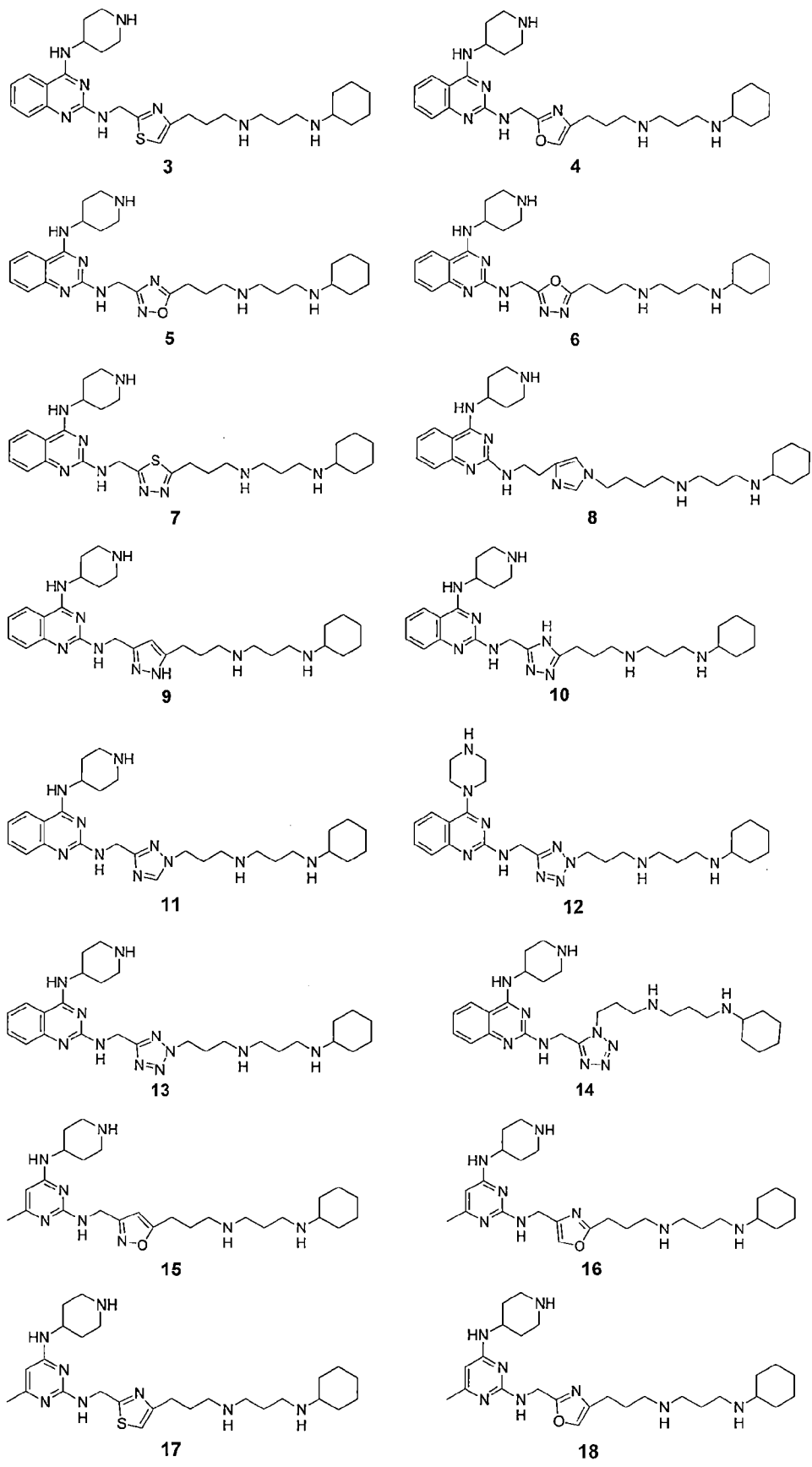
$$^s\text{---L}_4\text{---C(=O)---L}_5\text{---C(=O)---R}_{11} \quad \text{e.}$$

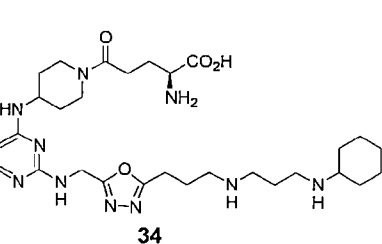
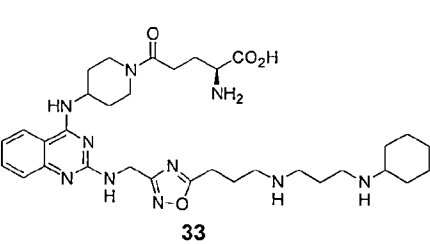
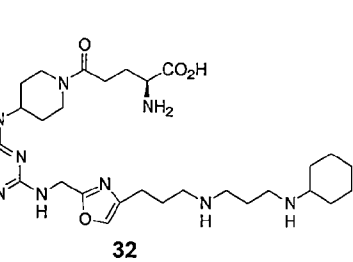
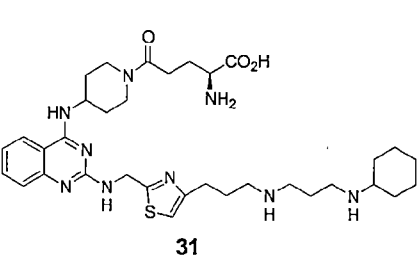
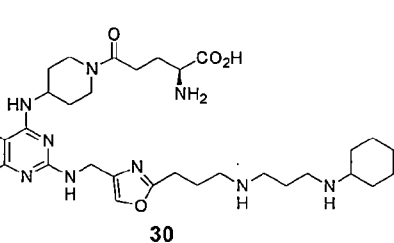
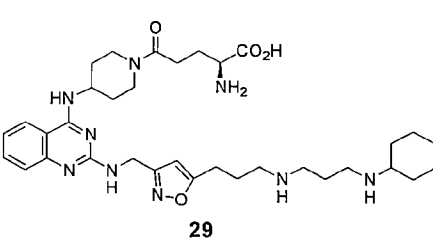
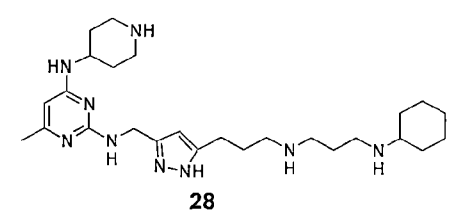
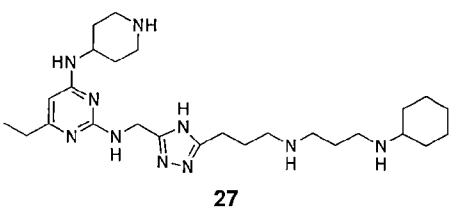
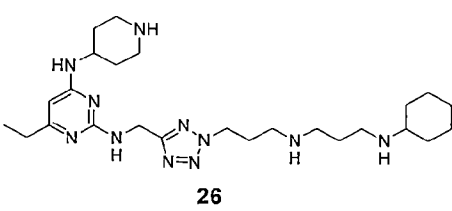
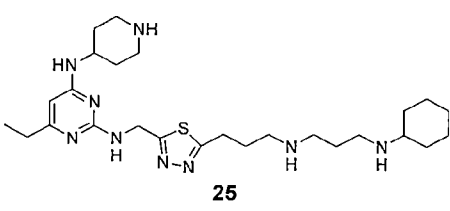
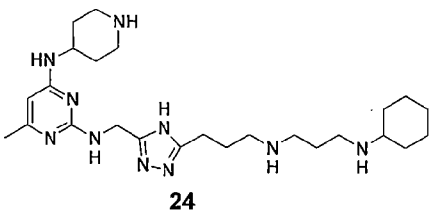
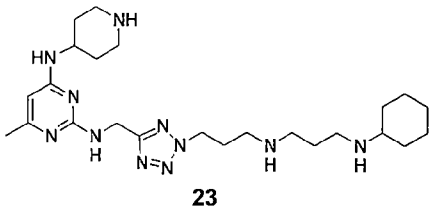
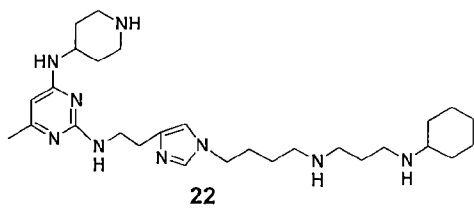
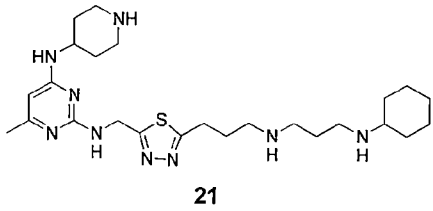
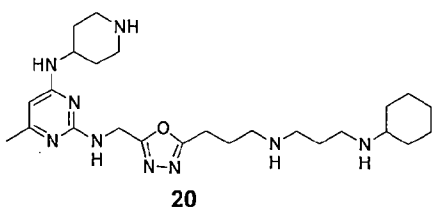
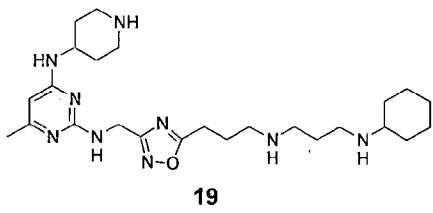
烷基，或R₁和R₂與其鍵結的兩個碳原子一起為  ; R₁₀為  ;

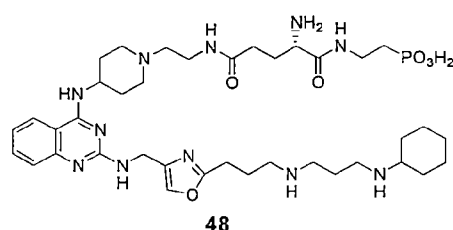
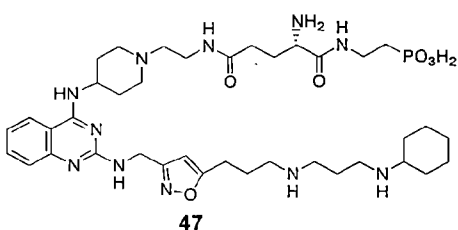
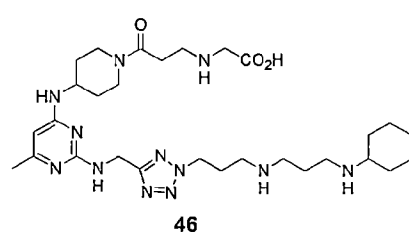
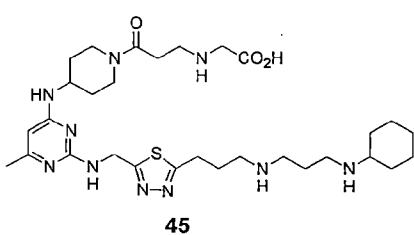
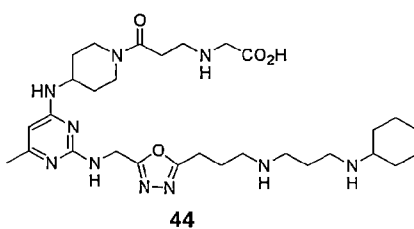
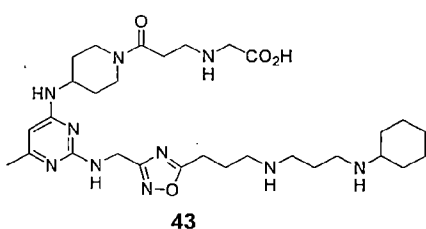
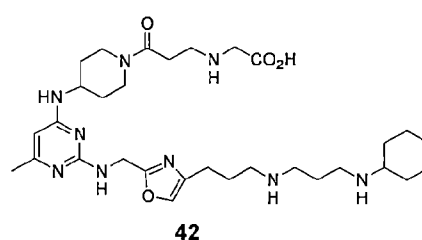
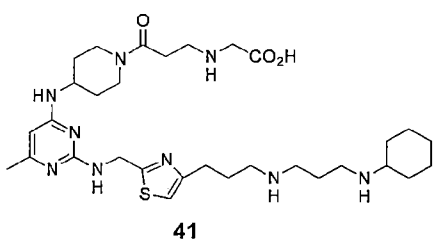
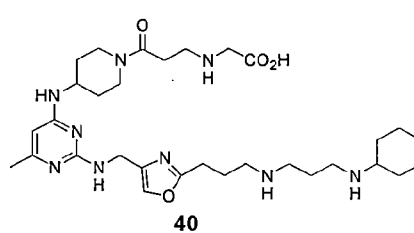
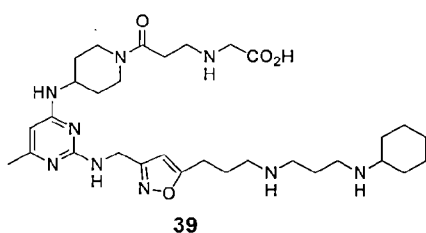
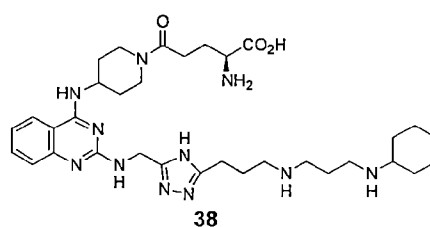
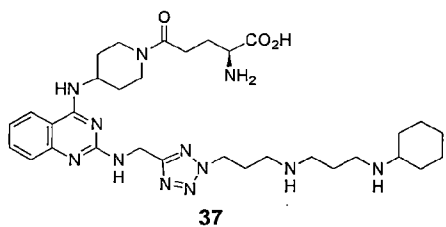
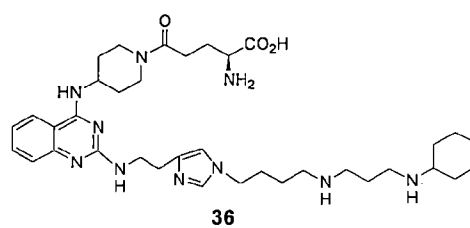
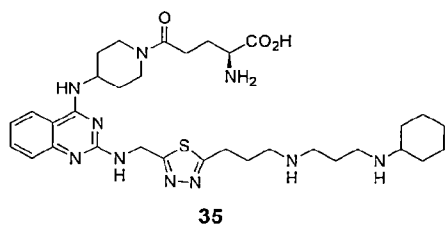
且  為 、、、、、、、、、、、、、、、

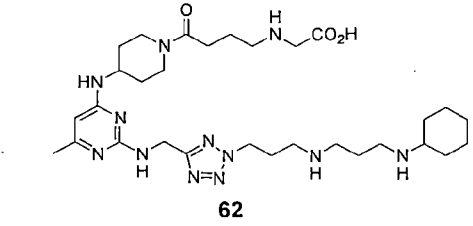
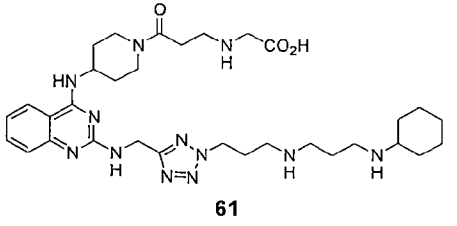
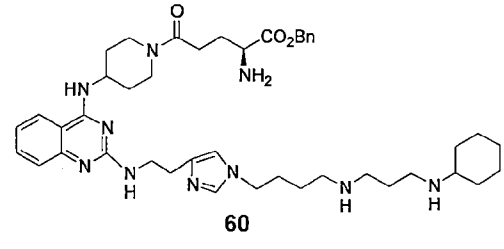
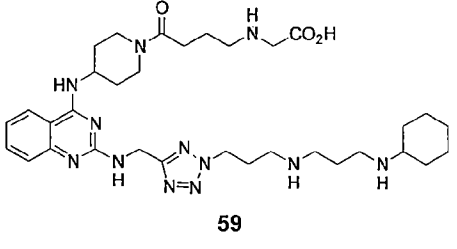
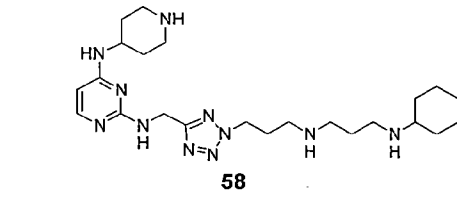
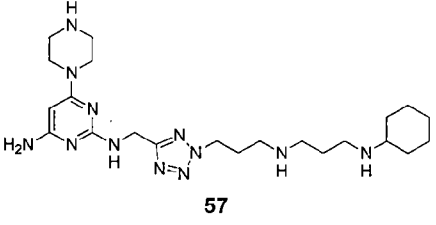
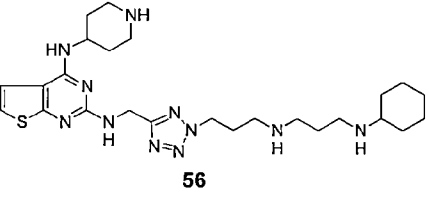
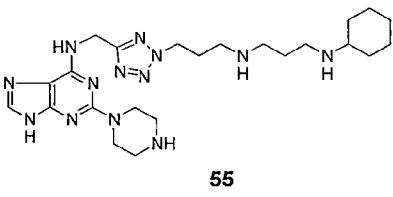
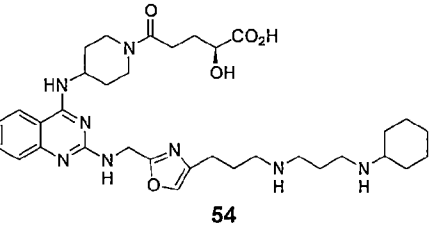
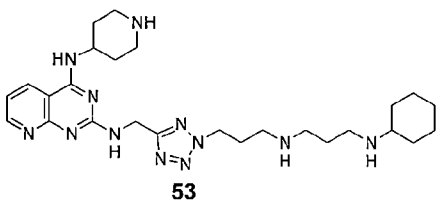
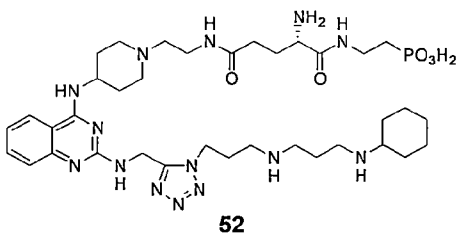
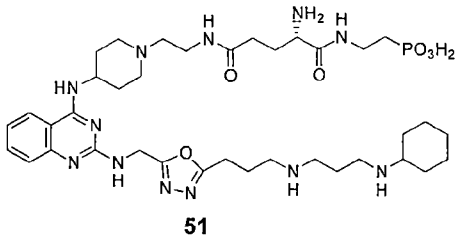
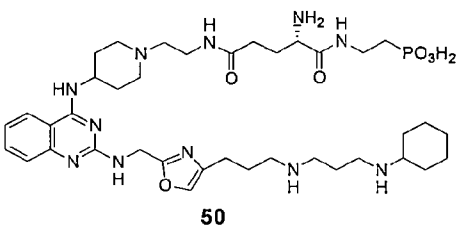
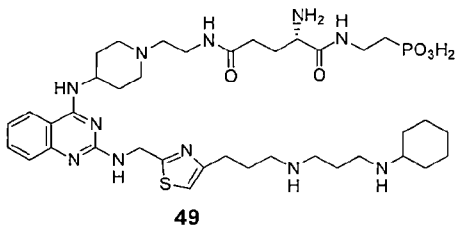
【第26項】如申請專利範圍第1項所述之化合物，其中，該化合物為下列之一者：

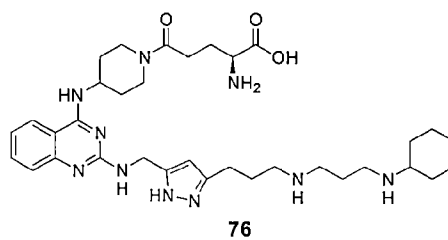
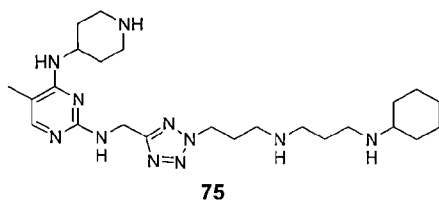
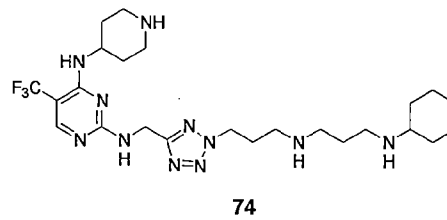
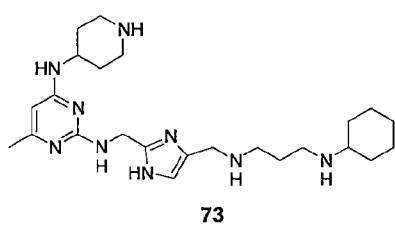
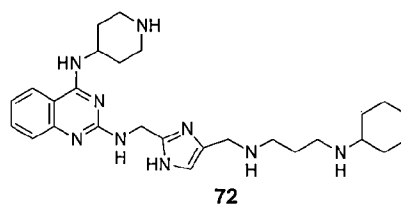
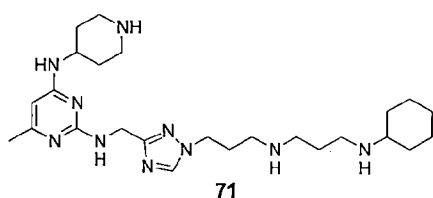
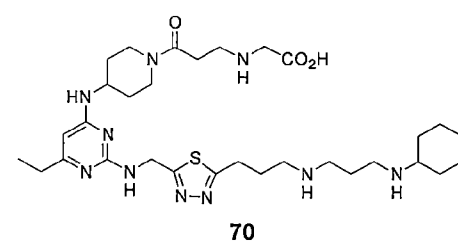
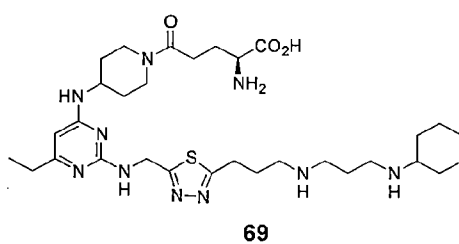
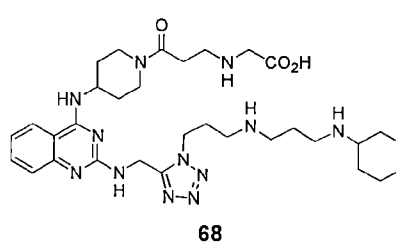
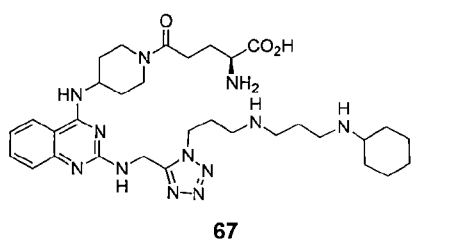
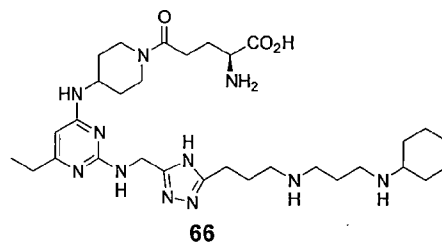
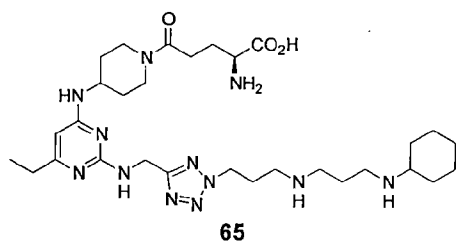
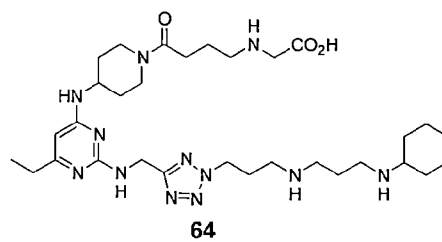
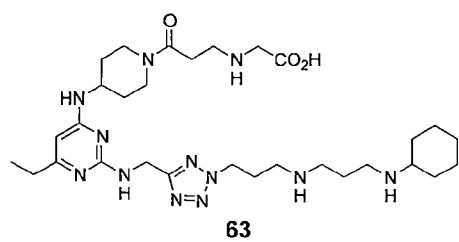


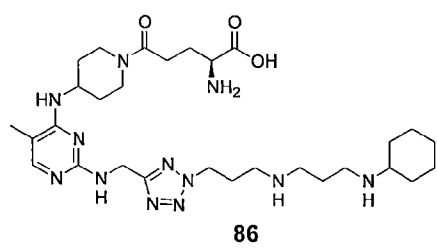
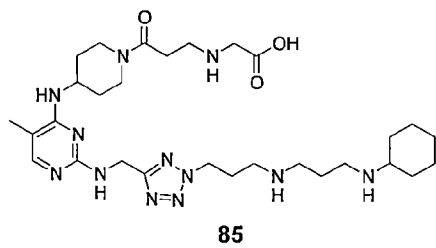
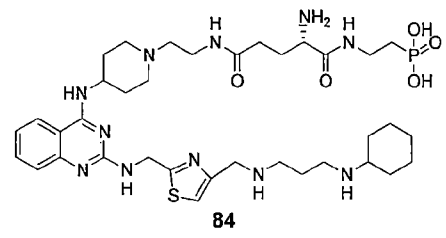
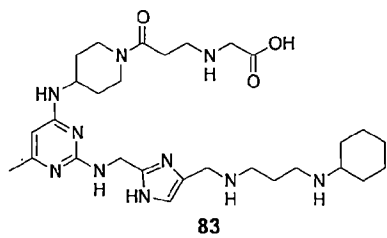
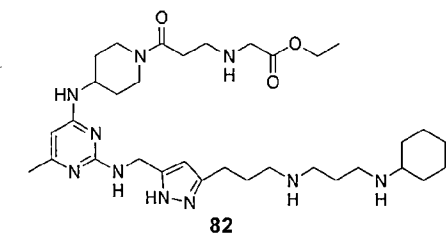
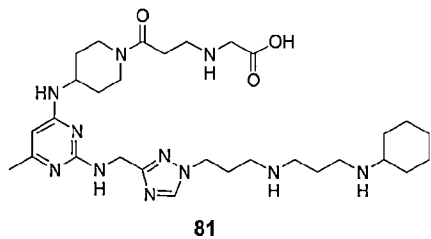
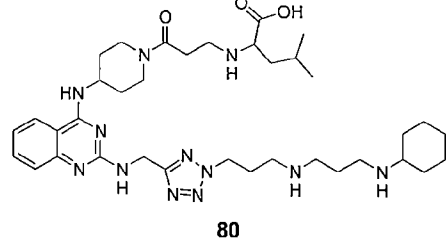
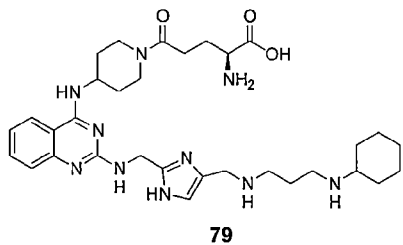
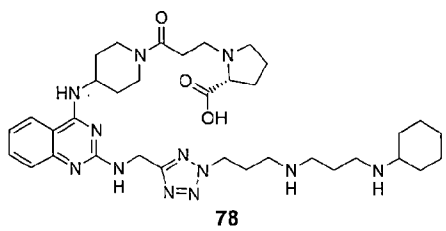
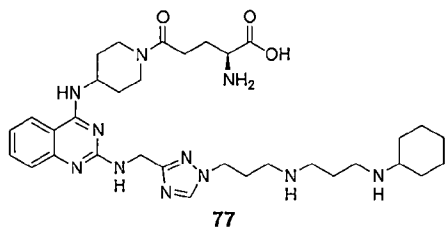




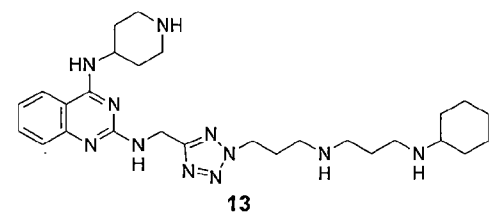
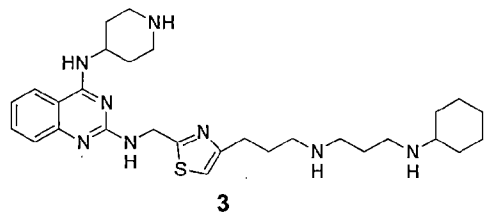


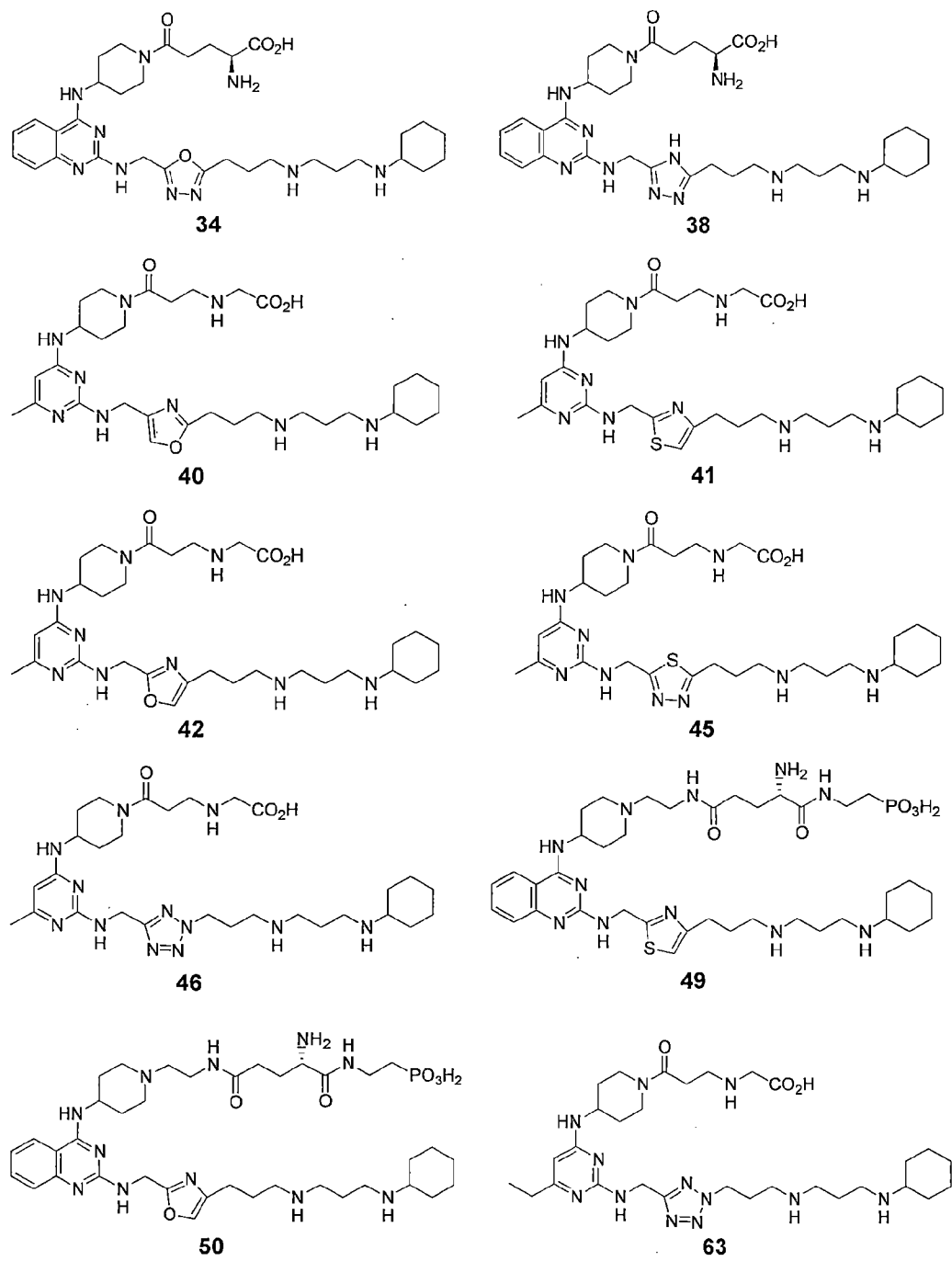






【第27項】 如申請專利範圍第1項所述之化合物，其中，該化合物為下列之一者：





【第28項】一種醫藥組成物，包含一如申請專利範圍第1項所述之化合物及其藥學上可接受之載體。

【第29項】一種如申請專利範圍第1項所述之化合物之用途，用以製備驅動造血幹細胞和內皮前驅細胞進入周邊循環的藥物。

【第30項】一種如申請專利範圍第1項所述之化合物之用途，用以製備治療癌症、發炎性疾病、或自體免疫疾病、或治療或預防組織傷害之藥物。

【第31項】如申請專利範圍第30項所述之用途，用以製備治療或預防組織傷害，該組織傷害為神經退化性疾病、視網膜色素上皮功能異常、心臟和心肌梗塞、缺血性疾病、創傷、骨折、胰腺損傷、腎臟損傷、腸損傷、或肺損傷之藥物。

【第32項】如申請專利範圍第30項所述之用途，用以製備治療癌症之藥物，該癌症為肝細胞癌、急性骨髓性白血病、非小細胞肺癌、多發性骨髓瘤、或胰腺癌。

【第33項】如申請專利範圍第30項所述之用途，用以製備治療發炎性疾病之藥物，該發炎性疾病為炎症性腸病、過敏性氣喘、或眼色素層炎。

【第34項】如申請專利範圍第30項所述之用途，用以製備治療自體免疫疾病之藥物，該自體免疫疾病為類風濕性關節炎。

【第35項】如申請專利範圍第31項所述之用途，其中，該組織傷害為腎臟損傷、或心肌梗塞。

【第36項】如申請專利範圍第31項所述之用途，其中，該組織傷害為缺血性疾病，該缺血性疾病為缺血性中風、輕度創傷性腦損傷、或肢體缺血。