



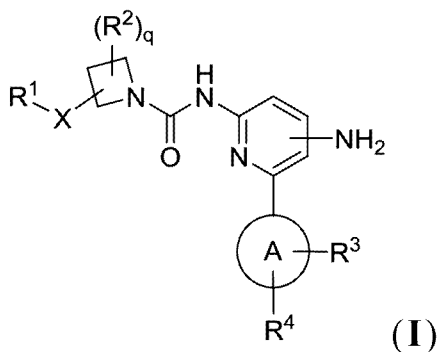
- (21)申請案號：108124686 (22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 07 月 12 日
- (51)Int. Cl. : **C07D401/12 (2006.01)** **C07D401/14 (2006.01)**  
**C07D413/14 (2006.01)** **C07D417/14 (2006.01)**  
**A61P25/28 (2006.01)** **A61K31/506 (2006.01)**
- (30)優先權：2018/07/13 美國 62/697,498
- (71)申請人：美商羅登醫療公司(美國) RODIN THERAPEUTICS, INC. (US)  
美國
- (72)發明人：富勒 納桑 奧立佛 FULLER, NATHAN OLIVER (US)；羅威 約翰 A 三世  
LOWE, JOHN A., III (US)
- (74)代理人：陳長文
- (56)參考文獻：
- |                   |                  |
|-------------------|------------------|
| TW 201808286A     | TW 201825473A    |
| US 2016/0347761A1 | WO 2017/007756A1 |
- 審查人員：蔡榮哲
- 申請專利範圍項數：29 項 圖式數：0 共 106 頁

## (54)名稱

組蛋白去乙酰酶雙環抑制劑

## (57)摘要

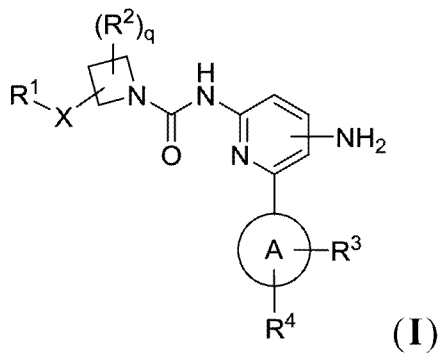
本發明提供式 I 化合物：



；

及其醫藥學上可接受之鹽及組合物，其適用於治療多種與組蛋白去乙酰酶(HDAC)相關之病況。

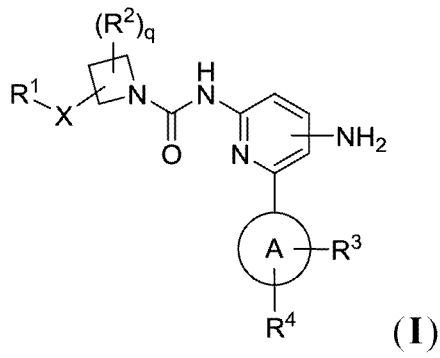
Provided herein are compounds of the Formula I:



;

and pharmaceutically acceptable salts and compositions thereof, which are useful for treating a variety of conditions associated with histone deacetylases (HDAC).

特徵化學式：





I809146

## 【發明摘要】

## 【中文發明名稱】

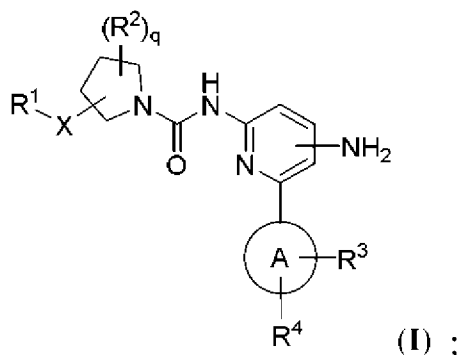
組蛋白去乙酰酶雙環抑制劑

## 【英文發明名稱】

BICYCLIC INHIBITORS OF HISTONE DEACETYLASE

## 【中文】

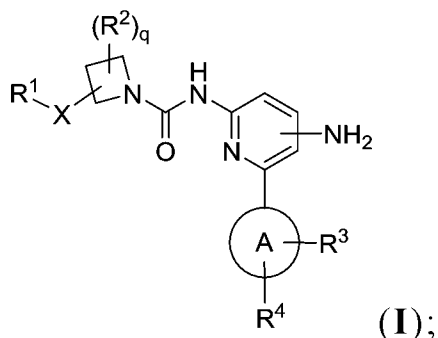
本發明提供式I化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽及組合物，其適用於治療多種與組蛋白去乙酰酶(HDAC)相關之病況。

## 【英文】

Provided herein are compounds of the Formula I:



and pharmaceutically acceptable salts and compositions thereof, which are useful for treating a variety of conditions associated with histone deacetylases (HDAC).

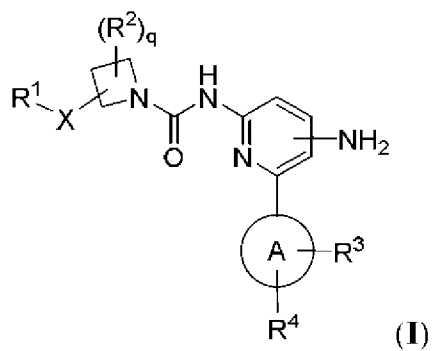
## 【指定代表圖】

無

## 【代表圖之符號簡單說明】

無

## 【特徵化學式】



## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

組蛋白去乙醯酶雙環抑制劑

### 【英文發明名稱】

BICYCLIC INHIBITORS OF HISTONE DEACETYLASE

### 【技術領域】

### 【先前技術】

【0001】 組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑經展示調節轉錄且誘導細胞生長停滯、分化及細胞凋亡。HDAC抑制劑亦增強用於癌症治療中之治療劑之細胞毒性效果，該等治療劑包括輻射及化學治療藥物。Marks, P., Rifkind, R. A., Richon, V. M., Breslow, R., Miller, T., Kelly, W. K. Histone deacetylases and cancer: causes and therapies. Nat Rev Cancer, 1, 194-202, (2001)；及Marks, P. A., Richon, V. M., Miller, T., Kelly, W. K. Histone deacetylase inhibitors. Adv Cancer Res, 91, 137-168, (2004)。此外，近期證據指示轉錄失調可促進諸如亨廷頓氏病(Huntington's disease)、脊髓性肌萎縮、肌萎縮性側索硬化症及缺血的某些神經退化性病變之分子致病機制。Langley, B, Gensert, J. M., Beal, M. F., Ratan, R. R. Remodeling chromatin and stress resistance in the central nervous system: histone deacetylase inhibitors as novel and broadly effective neuroprotective agents. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord, 4, 41-50, (2005)。近期綜述已概述異常組蛋白乙醯轉移酶(HAT)及組蛋白去乙醯酶(HDAC)活性可表示促進神經退化之共同潛在機制的證據。此外，使用抑鬱症之小鼠模型，Nestler最近強調組蛋白去乙醯化抑

制劑(HDAC5)在抑鬱症中之治療潛能。Tsankova, N. M., Berton, O., Renthal, W., Kumar, A., Neve, R. L., Nestler, E. J. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci*, 9, 519-525, (2006)。

**【0002】** 存在18種已知的人類組蛋白去乙醯酶，基於其附屬域之結構將其分成四種類別。I類包括HDAC1、HDAC2、HDAC3及HDAC8且與酵母RPD3具有同源性。HDAC4、HDAC5、HDAC7及HDAC9屬於IIa類且與酵母具有同源性。HDAC6及HDAC10含有兩個催化位點且將其分類為IIb類。III類(長壽蛋白(sirtuin))包括SIRT1、SIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6及SIRT7。HDAC11為HDAC家族之另一最近所鑑別的成員且具有處於其催化中心之保守殘基，該等保守殘基藉由I類及II類去乙醯酶兩者共用且有時置放於IV類中。

**【0003】** 相反，HDAC經展示為長期記憶過程之強大負調控劑。非特異性HDAC抑制劑增強突觸可塑性以及長期記憶(Levenson等人, 2004, *J. Biol. Chem.* 279:40545-40559; Lattal等人, 2007, *Behav Neurosci* 121:1125-1131; Vecsey等人, 2007, *J. Neurosci* 27:6128; Bredy, 2008, *Learn Mem* 15:460-467; Guan等人, 2009, *Nature* 459:55-60; Malvaez等人, 2010, *Biol. Psychiatry* 67:36-43; Roozendaal等人, 2010, *J. Neurosci.* 30:5037-5046)。舉例而言，HDAC抑制可將不引起長期記憶之學習事件轉化成導致顯著長期記憶之學習事件(Stefanko等人, 2009, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106:9447-9452)。此外，HDAC抑制亦可生成長期記憶形式，該長期記憶形式持續超出處於正常記憶失效之點。HDAC抑制劑經展示改善阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)之基因模型中之認知缺

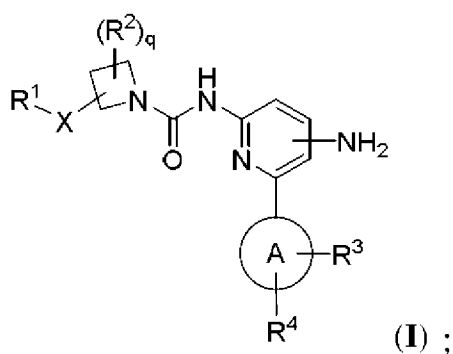
失(Fischer等 人, 2007, Nature 447:178-182 ; Kilgore等 人, 2010, Neuropsychopharmacology 35:870-880)。此等論證表明經由HDAC抑制調節記憶對許多記憶及認知病症具有相當大的治療潛能。

**【0004】** 目前, 已在兩個近期研究中探索個別HDAC於長期記憶中之作用。Kilgore等人, 2010, Neuropsychopharmacology 35:870-880揭露非特異性HDAC抑制劑(諸如丁酸鈉)抑制I類HDAC (HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC8), 對IIa類HDAC家族成員(HDAC4、HDAC5、HDAC7、HDAC9)具有極小影響。此表明抑制I類HDAC增強許多研究中所觀測到之認知可為至關重要的。實際上, HDAC2而非HDAC1之前腦及神經元特異性過度表現降低了樹突棘密度、突觸密度、突觸可塑性及記憶形成(Guan等人, 2009, Nature, 459:55-60)。相反, HDAC2基因剔除型小鼠在神經元中展現出增加的突觸密度、增加的突觸可塑性及增加的樹突狀密度。此等HDAC2缺陷型小鼠亦在一連串學習行為模範中展現出增強的學習及記憶。此作用證明HDAC2為突觸發生及突觸可塑性之關鍵調控劑。另外, Guan等人展示用SAHA (HDAC 1、2、3、6、8抑制劑)慢性治療小鼠再現了HDAC2缺陷型小鼠中所見之效果且回避了HDAC2過度表現型小鼠之認知障礙。

**【0005】** 抑制HDAC2 (選擇性地或與抑制其他I類HDAC組合)為有吸引力的治療目標。此抑制具有用於增強認知及經由增加神經元細胞群中之突觸及樹突狀密度而促進學習過程的潛能。此外, HDAC2抑制亦可在治療上適用於治療廣泛多種的其他疾病及病症。

#### **【發明內容】**

**【0006】** 本發明提供式I化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽及組合物，其中X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、q及環A如本文中所描述。所揭示之化合物及組合物調節組蛋白去乙酰酶(HDAC) (參見例如表2及表3)，且適用於多種治療應用，諸如(例如)用於治療神經病症、記憶或認知功能病症或障礙、學習消退記憶之障礙、真菌性疾病或感染、發炎性疾病、血液疾病、贅生性疾病、精神病症及記憶喪失。

【0007】 本文中所描述之某些化合物在細胞裂解物分析中相比於直接比較物抑物活性增加。舉例而言，當相較於在吡咯啉的3-位置處具有非芳族取代基的對應物時，發現在吡咯啉之3-位置處(例如，R<sup>1</sup>之苯基及雜芳基變數)引入芳族取代基引起效能在HDAC2 SH-SY5Y細胞裂解物分析中之顯著增加。參見例如表4，其中化合物19及20 (各自具有處於R<sup>1</sup>之芳族嘧啶基)具有比非環狀、非芳族比較物A-C更大的效能。

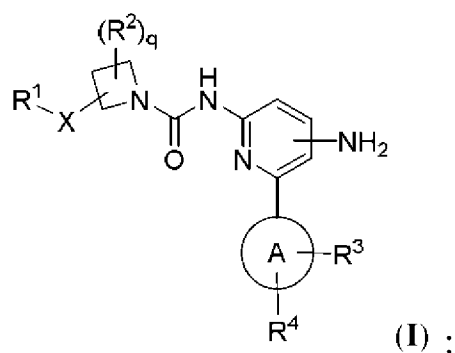
### 【實施方式】

### 相關申請案

【0008】 本申請案主張2018年7月13日申請之美國臨時申請案第62/697498號之優先權益，該申請案之全部內容以引用之方式併入本文中。

### 1. 化合物之通用描述

【0009】 本文提供一種式I化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

環A為苯基或噻吩基；

X為 $(CR^aR^b)_t$ 、O或 $NR^5$ ；

q及t各自獨立地為0、1、2或3；

$R^1$ 為苯基或雜芳基，其中之每一者視情況經選自 $R^c$ 之1至3個基團取代；

$R^2$ 為鹵基、 $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_1-C_4)$ 烷氧基或OH；

$R^3$ 為氫或鹵基；

$R^4$ 在環A為苯基時為鹵基且 $R^4$ 在環A為噻吩基時為氫；

$R^5$ 為氫、 $(C_1-C_4)$ 烷基或 $(C_1-C_4)$ 烷基O $(C_1-C_4)$ 烷基；

$R^a$ 及 $R^b$ 各自獨立地為氫、 $(C_1-C_4)$ 烷基、鹵基 $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_1-C_4)$ 烷氧基或鹵基；及

$R^c$ 為鹵基、 $(C_1-C_4)$ 烷基、鹵基 $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_1-C_4)$ 烷氧基、鹵基 $(C_1-C_4)$ 烷氧基、 $(C_1-C_4)$ 烷基O $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_1-C_4)$ 烷基NH $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_1-C_4)$ 烷基N $((C_1-C_4)$ 烷基) $_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ 烷基雜芳基或 $-(C_1-C_4)$ 烷基雜環基，其中該雜芳基及該雜環基各自視情況且獨立地經選自 $(C_1-C_4)$ 烷基、鹵基 $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_1-C_4)$ 烷氧基及鹵基之1至3個基團取代。

## 2. 定義

【0010】當結合描述可具有多個連接點之化學基團使用時，連字符

(-)表明基團與其定義之變數的連接點。舉例而言，-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基雜芳基及-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基雜環基意謂連接點出現在(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基殘基上。

**【0011】** 術語「鹵基」及「鹵素」係指選自氟(氟基、-F)、氯(氯基、-Cl)、溴(溴基、-Br)及碘(碘基、-I)之原子。

**【0012】** 當單獨或作為較大部分之部分使用時，術語「烷基」(諸如「鹵烷基」)意謂飽和直鏈或分支鏈單價烴基。除非另外說明，否則烷基通常具有1至6個碳原子，亦即，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。

**【0013】** 術語「鹵烷基」包括單鹵烷基、聚鹵烷基及全鹵烷基，其中鹵素獨立地選自氟、氯、溴及碘。

**【0014】** 「烷氧基」意謂經由氧鍵聯原子連接之烷基，其由-O-烷基表示。舉例而言，「(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基」包括甲氧基、乙氧基、丙氧基及丁氧基。

**【0015】** 「鹵烷氧基」為經由氧原子連接至另一部分之鹵烷基，諸如(例如)但不限於-OCHF<sub>2</sub>或-OCF<sub>3</sub>。

**【0016】** 術語「雜芳基」係指含有選自N、O及S之1至4個雜原子的5員至12員(例如，5員或6員)芳族基。雜芳基可為單環或雙環的。單環雜芳基包括例如噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基等。雙環雜芳基包括其中單環雜芳基環稠合至一或多個芳基或雜芳基環之基團。非限制性實例包括吲哚基、咪唑并吡啶基、苯并噁唑基、苯并側氧基二唑基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、吡唑并吡啶基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吲哚基、嘧啶基及

喋啶基。應理解，當指定時，雜芳基上之視情況選用之取代基可存在於任何可取代位置上，且包括例如連接雜芳基之位置。

**【0017】** 術語「雜環基」意謂含有獨立地選自N、O及S之1至4個雜原子之4員至12員(例如，4員至6員)飽和或部分不飽和雜環。雜環基環可為單環、雙環(例如，橋連、稠合或螺環雙環)或三環。雜環基環可在產生穩定結構之任何雜原子或碳原子處連接至其側基。此等飽和或部分不飽和雜環基之實例包括(但不限於)四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫吡喃基、吡咯啶基、吡啶酮基、吡咯啶酮基、哌啶基、噁唑啶基、哌嗪基、二噁烷基、二氧戊環基、嗎啉基、二氫呋喃基、二氫吡喃基、二氫吡啶基、四氫吡啶基、二氫嘧啶基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁基及四氫嘧啶基。術語「雜環基」亦包括例如稠合至另一不飽和雜環基或芳基或雜芳基環之不飽和雜環基，諸如四氫萘啶、吡啶啉酮、二氫吡咯并三唑、咪唑并嘧啶、喹啉酮、二氮雜螺癸烷。亦應理解，當指定時，雜環基上之視情況選用之取代基可存在於任何可取代位置上，且包括例如連接雜環基之位置(例如，在視情況經取代的視情況經取代之雜環基或雜環基的情況下)。

**【0018】** 術語「稠合」係指彼此共用兩個相鄰環原子之兩個環。

**【0019】** 術語「螺」係指共用一個環原子(例如，碳)之兩個環。

**【0020】** 術語「橋連」係指彼此共用三個環原子之兩個環。

**【0021】** 對映異構體為可由一或多個對掌性中心產生之立體異構體之一種類型。對映異構體為鏡像不可重疊之立體異構體對，最常見的原因係其含有充當對掌性中心的經不對稱取代之碳原子。「R」及「S」表示一或多個對掌性碳原子周圍的取代基之絕對組態，其中各對掌性中心根據對掌性中心組態是否為右旋(順時針旋轉)或左旋(逆時針旋轉)來指定前綴

「R」或「S」。若關於對掌性碳順時針或右旋轉動，則指定「R」為右。若關於對掌性碳逆時針或左旋轉動，則指定「S」為左。

**【0022】** 當藉由結構命名或描繪單一對映異構體時，經描繪或經命名之對映異構體為至少60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、99重量%或99.9重量%光學純。按重量計之光學純度百分比為對映異構體之重量相比於對映異構體之重量加其光學異構體之重量的比率。

**【0023】** 當結構上描繪化合物而無需指示對掌性中心處之立體化學時，結構包括對掌性中心處之組態，或(替代地)，對掌性中心立體異構體處之組態之任何混合物。

**【0024】** 「外消旋體」或「外消旋混合物」意謂等莫耳數量之兩種對映異構體之化合物，其中此等混合物不展現光學活性，亦即，其並不旋轉偏光之平面。

**【0025】** 如本文所使用，術語「個體」及「患者」可互換使用，且意謂需要治療之哺乳動物，例如伴侶動物(例如，狗、貓及其類似動物)、農畜(例如，牛、豬、馬、綿羊、山羊及其類似動物)及實驗室動物(例如，大鼠、小鼠、天竺鼠及其類似動物)。通常，個體為需要治療之人類。

**【0026】** 包括醫藥學上可接受之鹽以及本文中所描述之化合物之中和形式。對於用於藥物中，化合物之鹽係指無毒的「醫藥學上可接受之鹽」。醫藥學上可接受之鹽形式包括醫藥學上可接受之酸性/陰離子性或鹼性/陽離子性鹽。醫藥學上可接受之鹼性/陽離子性鹽包括鈉、鉀、鈣、鎂、二乙醇胺、n-甲基-D-還原葡萄糖胺、L-離胺酸、L-精胺酸、銨、乙醇胺、哌嗪及三乙醇胺鹽。醫藥學上可接受之酸性/陰離子性鹽包括例如乙

酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、酒石酸氫鹽、碳酸鹽、檸檬酸鹽、二鹽酸鹽、葡糖酸鹽、麩胺酸鹽、乙內醯胺苯胍酸鹽、己基間苯二酚酸鹽、氫溴酸鹽、氫氯酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、硝酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽及甲磺酸鹽。

**【0027】** 術語「醫藥學上可接受之載劑」係指不破壞與其一起調配之化合物之藥理學活性的無毒載劑、佐劑或媒劑。可用於本文中所描述之組合物中的醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑包括(但不限於)離子交換劑；氧化鋁；硬脂酸鋁；卵磷脂；血清蛋白，諸如人類血清白蛋白；緩衝物質，諸如磷酸鹽；甘胺酸；山梨酸；山梨酸鉀；飽和蔬菜脂肪酸、水、鹽或電解質之偏甘油酯混合物，諸如硫酸魚精蛋白；磷酸氫二鈉；磷酸氫鉀；氯化鈉；鋅鹽；膠態二氧化矽；三矽酸鎂；聚乙烯吡咯啉酮；基於纖維素之物質；羧甲基纖維素鈉；聚丙烯酸酯；蠟；聚乙烯-聚環氧丙烷-嵌段聚合物；聚乙二醇及羊毛脂。

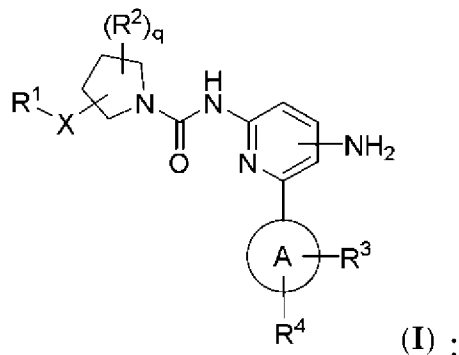
**【0028】** 術語「治療(treatment/treat/treating)」係指逆轉、緩解疾病或病症或其一或多種症狀、降低罹患其之可能性或抑制其進展(如本文所描述)。在一些實施例中，治療可在已出現一或多種症狀之後投藥，亦即治療性治療。在其他實施例中，治療可在不存在症狀之情況下投藥。舉例而言，治療可在症狀發作之前向易感個體投藥(例如，根據症狀病史及/或根據基因或其他易感性因素)，亦即預防性治療。亦可在症狀已消退之後繼續治療，例如以預防或延遲其復發。

**【0029】** 術語「有效量」或「治療有效量」包括本文中所描述的化合物之量，該量將引發個體之生物或醫療反應，例如在所提供化合物之

0.01-100毫克/公斤體重/天之間(諸如，0.1-100毫克/公斤體重/天)。

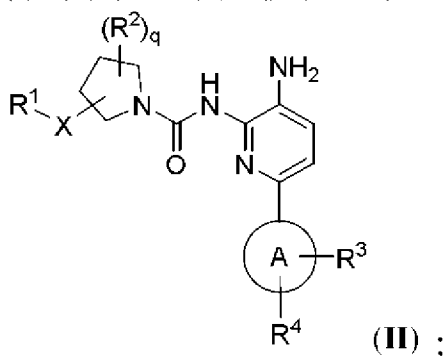
### 3. 例示性化合物之描述

【0030】 在第一實施例中，本文提供一種式I化合物：



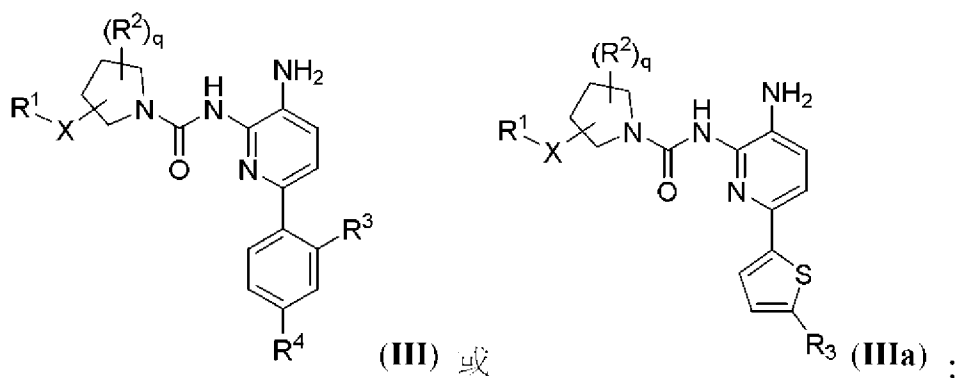
或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數如上文針對式I所描述。

【0031】 在第二實施例中，本文提供一種式II化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數如上文針對式I所描述。

【0032】 在第三實施例中，本文提供一種式III或IIIa之化合物：

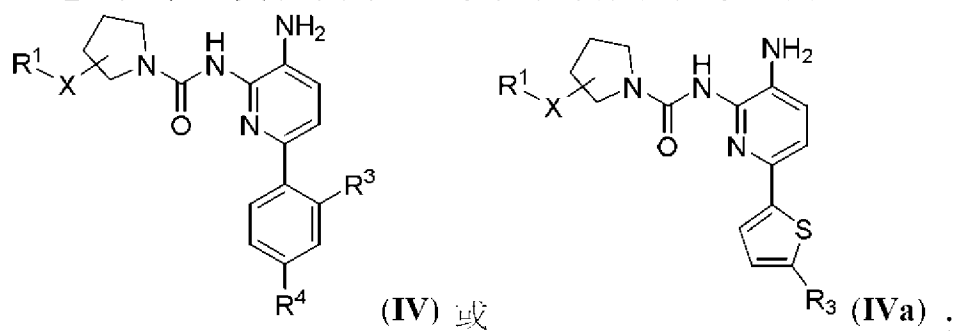


或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數如上文針對式I所描述。

【0033】 在第四實施例中，式I、II、III或IIIa中之任一者中的q為

0或1；且 $R^2$ 在 $q$ 為1時為鹵基，其中其餘變數如上文針對式I所描述。

【0034】在第五實施例中，式I化合物具有式IV或IVa：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數如上文針對式I所描述。

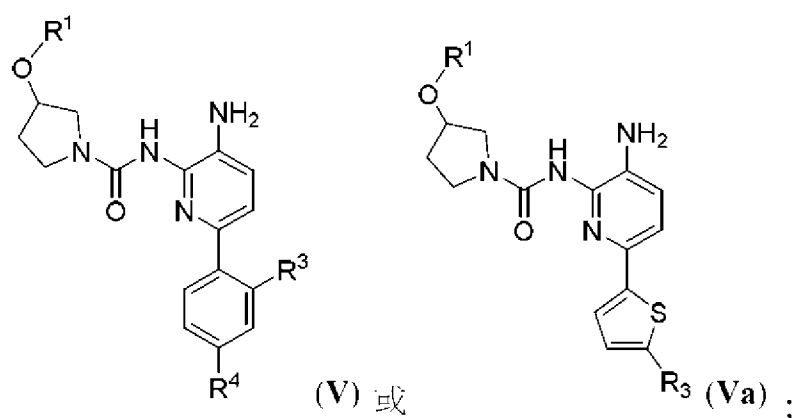
【0035】在第六實施例中，式I、II、III、IIIa、IV或IVa中之任一者中的 $R^3$ 為鹵基，其中其餘變數如上文針對式I或第四實施例所描述。替代地，式I、II、III、IIIa、IV或IVa中之任一者中的 $R^3$ 為氟基，其中其餘變數如上文針對式I或第四實施例所描述。在另一替代例中，式I、II、III、IIIa、IV或IVa中之任一者中的 $R^3$ 為氫，其中其餘變數如上文針對式I或第四實施例所描述。

【0036】在第七實施例中，式I、II、III、IIIa、IV或IVa中之任一者中的 $R^4$ 為氟基，其中其餘變數如上文針對式I或第四或第六實施例所描述。

【0037】在第八實施例中，式I、II、III、IIIa、IV或IVa中之任一者中的 $X$ 為 $(CR^aR^b)_t$ ，其中其餘變數如上文針對式I或第四、第六或第七實施例所描述。

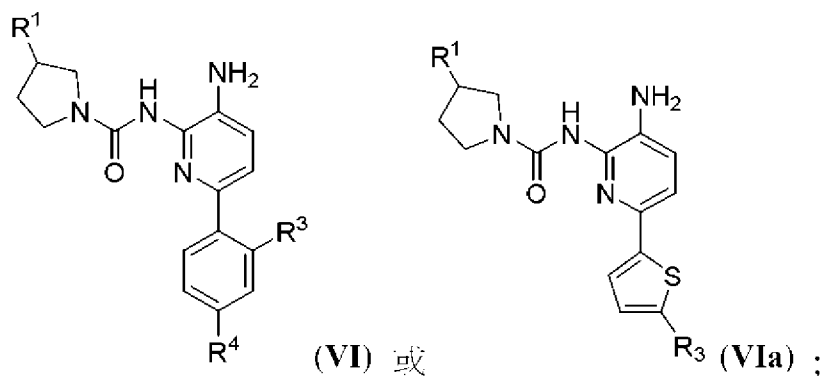
【0038】在第九實施例中，式I、II、III、IIIa、IV或IVa中之任一者中的 $R^a$ 及 $R^b$ 各自為氫，其中其餘變數如上文針對式I或第四、第六、第七或第八實施例所描述。

【0039】在第十實施例中，本文提供一種式V或Va之化合物：



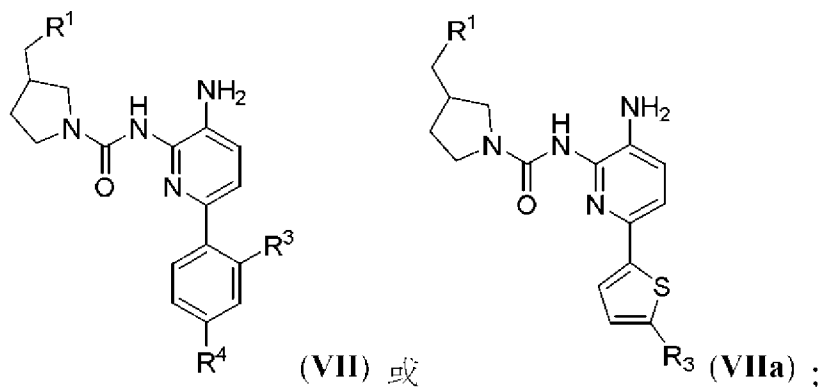
或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數如上文針對式I或第四、第六或第七實施例所描述。

【0040】 在第十一實施例中，本文提供一種式VI或VIa之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數如上文針對式I或第四、第六、第七或第八實施例所描述。

【0041】 在第十二實施例中，本文提供一種式VII或VIIa之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數如上文針對式I或第四、第六、

第七、第八或第九實施例所描述。

【0042】 在第十三實施例中，式**I**、**II**、**III**、**IIIa**、**IV**、**IVa**、**V**、**Va**、**VI**、**VIa**、**VII**或**VIIa**中之任一者中的 $R^1$ 為苯基或5員至6員單環雜芳基，其中之每一者視情況經選自 $R^c$ 之一或多個基團取代，其中其餘變數如上文針對式**I**或第四、第六、第七、第八或第九實施例所描述。替代地，式**I**、**II**、**III**、**IIIa**、**IV**、**IVa**、**V**、**Va**、**VI**、**VIa**、**VII**或**VIIa**中之任一者中的 $R^1$ 為苯基、吡啶基、吡嗪基、噻嗪基或嘧啶基，其中之每一者視情況經選自 $R^c$ 之1至2個基團取代，其中其餘變數如上文針對式**I**或第四、第六、第七、第八或第九實施例所描述。在另一替代例中，式**I**、**II**、**III**、**IIIa**、**IV**、**IVa**、**V**、**Va**、**VI**、**VIa**、**VII**或**VIIa**中之任一者中的 $R^1$ 為噻唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基或噁唑基，其中之每一者視情況經選自 $R^c$ 之1至2個基團取代，其中其餘變數如上文針對式**I**或第四、第六、第七、第八或第九實施例所描述。

【0043】 在第十四實施例中，式**I**、**II**、**III**、**IIIa**、**IV**、**IVa**、**V**、**Va**、**VI**、**VIa**、**VII**或**VIIa**中之任一者中的 $R^c$ 為鹵基、 $(C_1-C_4)$ 烷基或 $(C_1-C_4)$ 烷基 $O(C_1-C_4)$ 烷基，其中其餘變數如上文針對式**I**或第四、第六、第七、第八、第九或第十三實施例所描述。替代地，式**I**、**II**、**III**、**IIIa**、**IV**、**IVa**、**V**、**Va**、**VI**、**VIa**、**VII**或**VIIa**中之任一者中的 $R^c$ 為氟基、甲基或 $CH_2OCH_3$ ，其中其餘變數如上文針對式**I**或第四、第六、第七、第八、第九或第十三實施例所描述。在另一替代例中，式**I**、**II**、**III**、**IIIa**、**IV**、**IVa**、**V**、**Va**、**VI**、**VIa**、**VII**或**VIIa**中之任一者中的 $R^c$ 為鹵基、鹵基 $(C_1-C_4)$ 烷基或 $(C_1-C_4)$ 烷基，其中其餘變數如上文針對式**I**或第四、第六、第七、第八、第九或第十三實施例所描述。在另一替代例中，

式I、II、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII或VIIa中之任一者中的R<sup>c</sup>為氟基、甲基或CHF<sub>2</sub>，其中其餘變數如上文針對式I或第四、第六、第七、第八、第九或第十三實施例所描述。

【0044】 在第十五實施例中，提供一種如下文範例部分中所描述之化合物。包括醫藥學上可接受之鹽及例示性化合物之游離形式。

#### 4. 用途、調配物及投與

【0045】 在一些實施例中，本文中所描述之化合物及組合物適用於治療與HDAC活性相關之病況。此等病況包括例如下文所描述之彼等。

【0046】 近期報導已詳述組蛋白乙醯化在諸如神經元分化、記憶形成、藥物成癮及抑鬱症之中樞神經系統(central nervous system；「CNS」)功能中之重要性(Citrome, Psychopharmacol. Bull. 2003, 37, 增刊2, 74-88；Johannessen, CNS Drug Rev. 2003, 9, 199-216；Tsankova等人, 2006, Nat. Neurosci. 9, 519-525)。因此，在一個態樣中，所提供之化合物及組合物可適用於治療神經病症。神經病症之實例包括：(i)慢性神經退化性疾病，諸如家族性及偶發性肌萎縮性側索硬化症(分別為FALS及ALS)、家族性及偶發性帕金森氏病(Parkinson's disease)、亨廷頓氏病、家族性及偶發性阿茲海默氏病、多發性硬化症、肌肉萎縮症、橄欖體腦橋小腦萎縮症、多發性系統萎縮症、威爾森氏病(Wilson' disease)、進行性核上麻痺、泛發性路易體疾病(diffuse Lewy body disease)、額顳葉退化症(fronto-temporal lobar degeneration；FTLD)、皮質齒狀黑質退化症(corticodentatonigral degeneration)、進行性家族性肌陣攣性癲癇(progressive familial myoclonic epilepsy)、紋狀體黑質退化症(strionigral degeneration)、扭轉性肌張力障礙(torsion dystonia)、家族性

震顫、唐氏症候群(Down's Syndrome)、妥瑞症候群(Gilles de la Tourette syndrome)、霍勒沃頓-斯帕茲疾病(Hallervorden-Spatz disease)、糖尿病性周邊神經病變、拳擊員癡呆(dementia pugilistica)、AIDS癡呆、年齡相關之癡呆、年齡相關性記憶障礙，及澱粉樣變性相關之神經退化性疾病，諸如由與傳染性海綿狀腦病(庫賈氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)、格斯曼-斯托斯勒-謝恩克爾症候群(Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome)、羊癩癢症(scrapie)及庫魯病(kuru))相關之普里昂蛋白(PrP)所引起的彼等及由過量胱抑素C積聚(遺傳胱抑素C血管病)所引起的彼等；及(ii)急性神經退化性病變，諸如創傷性腦損傷(例如，手術相關之腦損傷)、腦水腫、周邊神經損傷、脊髓損傷、萊氏疾病(Leigh's disease)、吉蘭-巴雷症候群(Guillain-Barre syndrome)、溶酶體貯積病(諸如脂褐質沈積症)、阿爾珀氏疾病(Alper's disease)、腿不寧症候群(restless leg syndrome)、CNS退化症產生之頭暈；伴隨慢性醇或藥物濫用產生之病變，包括例如藍斑及小腦中之神經元之退化、藥物誘導之運動障礙；伴隨老化產生之病變，包括引起認知及運動障礙的小腦神經元及皮質神經元之退化；及伴隨著慢性安非他命濫用產生之病變，包括引起運動障礙的基底節神經元之退化；由局灶性創傷(諸如中風)、局灶性缺血、血管機能不全、缺氧缺血性腦病、高血糖症、低血糖症或直接創傷造成的病理性變化；作為治療藥物及治療之負面副作用產生之病變(例如，回應於麩胺酸受體之NMDA類之拮抗劑之抗驚厥劑量的扣帶及內嗅皮層神經元之退化)及韋尼克-柯沙可夫氏相關之癡呆(Wernicke-Korsakoff's related dementia)。影響感測神經元之神經病症包括弗里德希氏共濟失調(Friedreich's ataxia)、糖尿病、周邊神經病變及視網膜神經元退化症。其

他神經病症包括與脊髓損傷相關之神經損傷或創傷。邊緣及皮質系統之神經病症包括大腦澱粉樣變性、皮克氏萎縮症(Pick's atrophy)及雷特氏症候群(Rett syndrome)。在另一態樣中，神經病症包括情緒病症，諸如情感性病症及焦慮；社交行為之障礙，諸如性格缺陷及人格障礙；學習、記憶及智慧之障礙，諸如智力遲鈍及癡呆。因此，在一個態樣中，所揭示之化合物及組合物可適用於治療精神分裂症、譫妄(delirium)、注意力缺失症(attention deficit disorder; ADD)、分裂情感性精神障礙、阿茲海默氏病、魯賓斯坦-泰必症候群(Rubinstein-Taybi syndrome)、抑鬱症、躁症、注意力不足症、藥物成癮、癡呆、躁動、神氣呆滯(apathy)、焦慮、精神病、人格障礙、躁鬱症、單極性情感障礙、強迫症、飲食障礙、創傷後壓力症、煩躁、青少年品行障礙及抑制解除(disinhibition)。

**【0047】** 將轉錄視為長期記憶過程之關鍵步驟(Alberini, 2009, *Physiol. Rev.* 89, 121-145)。藉由特異性染色體修飾(諸如調節組蛋白-DNA相互作用之組蛋白乙醯化)來促進轉錄(Kouzarides, 2007, *Cell*, 128:693-705)。修飾酶(諸如組蛋白乙醯轉移酶(HAT)及組蛋白去乙醯酶(HDAC))調節組蛋白尾端上之乙醯化狀態。大體而言，組蛋白乙醯化促進基因表現，而組蛋白去乙醯化引起基因靜默。大量研究已展示，強效HAT(cAMP反應元件結合蛋白(CREB)-結合蛋白(CBP))對於持久形成突觸可塑性及長期記憶係必要的(關於綜述，參見Barrett, 2008, *Learn Mem* 15:460-467)。因此，在一個態樣中，所提供之化合物及組合物可適用於促進認知功能且增強學習及記憶形成。

**【0048】** 本文中所描述之化合物及組合物亦可用於治療真菌性疾病或感染。

【0049】 在另一態樣中，本文中所描述之化合物及組合物可用於治療發炎性疾病，諸如中風、類風濕性關節炎、紅斑性狼瘡、潰瘍性結腸炎及創傷性腦損傷(Leoni等人, PNAS, 99(5); 2995-3000 (2002); Suuronen等人, J. Neurochem. 87; 407-416 (2003)及Drug Discovery Today, 10: 197-204 (2005)。

【0050】 在又另一態樣中，本文中所描述之化合物及組合物可用於治療由贅生性細胞之增殖所引起的癌症。此等癌症包括例如實體腫瘤、贅瘤、癌瘤、肉瘤、白血病、淋巴瘤及其類似者。在一個態樣中，可藉由本文中所描述之化合物及組合物治療的癌症包括(但不限於)：賁門癌、肺癌、胃腸癌、泌尿生殖道癌症、肝癌、神經系統癌症、婦科癌症、血液癌症、皮膚癌及腎上腺癌症。在一個態樣中，本文中所描述之化合物及組合物適用於治療選自肉瘤(血管肉瘤、纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤、脂肪肉瘤)、黏液瘤、橫紋肌瘤、纖維瘤、脂肪瘤及畸胎瘤之賁門癌。在另一態樣中，本文中所描述之化合物及組合物適用於治療選自支氣管癌(鱗狀細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌)、肺泡(細支氣管)癌、支氣管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、軟骨瘤的錯構瘤及間皮瘤之肺癌。在一個態樣中，本文中所描述之化合物及組合物適用於治療選自以下之胃腸癌：食道(鱗狀細胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺(導管腺癌、胰島素瘤、升糖素瘤、胃泌素瘤、類癌、血管活性腸肽瘤(vipoma))、小腸(腺癌、淋巴瘤、類癌、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神經纖維瘤、纖維瘤)及大腸(腺癌、管狀腺瘤、絨毛狀腺瘤、錯構瘤、平滑肌瘤)。在一個態樣中，本文中所描述之化合物及組合物適用於治療選自以下之泌尿生殖道癌症：腎臟

(腺癌、威姆氏腫瘤(Wilm's tumor)[腎母細胞瘤]、淋巴瘤、白血病)、膀胱及尿道(鱗狀細胞癌、移行細胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)及睪丸(精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎上皮癌、絨毛膜癌、肉瘤、間質細胞癌、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣腫瘤、脂肪瘤)。在一個態樣中，本文中所述之化合物及組合物適用於治療選自肝腫瘤(肝細胞癌)、膽管癌、肝母細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤及血管瘤之肝癌。

**【0051】** 在一些實施例中，本文中所述之化合物係關於治療選自以下之骨癌：骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纖維肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、軟骨肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、惡性淋巴瘤(網狀細胞肉瘤)、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞瘤脊索瘤、骨軟骨瘤(骨軟骨外生骨疣)、良性軟骨瘤、軟骨母細胞瘤、軟骨黏液樣纖維瘤、骨樣骨瘤及巨細胞腫瘤。

**【0052】** 在一個態樣中，本文中所述之化合物及組合物適用於治療選自以下之神經系統癌症：顱骨(骨瘤、血管瘤、肉芽腫瘤、黃瘤、畸形性骨炎)、腦膜(脊膜瘤、脊膜肉瘤、神經膠質瘤病)、大腦(星形細胞瘤、神經管胚細胞瘤、神經膠瘤、室管膜瘤、胚細胞瘤[松果體瘤]、多形性膠質母細胞瘤、少突神經膠質瘤、神經鞘瘤、視網膜母細胞瘤、先天性腫瘤)及脊髓(神經纖維瘤、脊膜瘤、神經膠瘤、肉瘤)。

**【0053】** 在一個態樣中，本文中所述之化合物及組合物適用於治療選自以下之婦科癌症：子宮(子宮內膜癌)、子宮頸(子宮頸癌、子宮頸腫瘤前發育不良)、卵巢(卵巢癌[漿液性囊腺癌、黏液性囊腺癌、未分類癌瘤]、粒層泡膜細胞腫瘤、塞特利氏-雷迪格細胞腫瘤(Sertoli-Leydig cell tumor)、無性細胞瘤、惡性畸胎瘤)、外陰(鱗狀細胞癌、上皮內癌、腺癌、纖維肉瘤、黑色素瘤)、陰道(透明細胞癌、鱗狀細胞癌、葡萄樣肉

瘤(胚胎性橫紋肌肉瘤)及輸卵管(癌瘤)。

【0054】 在一個態樣中，本文中所描述之化合物及組合物適用於治療選自以下之皮膚癌：惡性黑色素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤、痣、發育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤、癍痕瘤及牛皮癬。

【0055】 在一個態樣中，本文中所描述之化合物及組合物適用於治療選自神經母細胞瘤之腎上腺癌。

【0056】 在一個態樣中，本文中所描述之化合物及組合物適用於治療包括(但不限於)以下之癌症：包括急性白血病及慢性白血病之白血病，諸如急性淋巴球性白血病(acute lymphocytic leukemia ; ALL)、急性骨髓性白血病(Acute myeloid leukemia ; AML)、慢性淋巴球性白血病(chronic lymphocytic leukemia ; CLL)、慢性骨髓性白血病(chronic myelogenous leukemia ; CML)及毛細胞白血病(Hairy Cell Leukemia)；淋巴瘤，諸如皮膚T細胞淋巴瘤(cutaneous T-cell lymphoma ; CTCL)、非皮膚性周邊T細胞淋巴瘤、與人類T細胞淋巴病毒(human T-cell lymphotropic virus ; HTLV)相關之淋巴瘤，諸如成人型T細胞白血病/淋巴瘤(adult T-cell leukemia/lymphoma ; ATLL)、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)及非霍奇金氏淋巴瘤、大細胞淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma ; DLBCL)；伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)；間皮瘤、原發性中樞神經系統(central nervous system ; CNS)淋巴瘤；多發性骨髓瘤；兒童實體腫瘤，諸如腦瘤、神經母細胞瘤、視網膜母細胞瘤、威姆氏腫瘤、骨瘤及軟組織肉瘤；成人之常見實體腫瘤，諸如頭頸癌(例如，口部、喉部及食道)、生殖泌尿癌症(例如，前列腺、膀胱、腎、子宮、卵巢、睪丸、直腸及結腸)、肺癌、乳癌、胰臟

癌、黑色素瘤及其他皮膚癌、胃癌、腦瘤、肝癌及甲狀腺癌。

**【0057】** 在一個態樣中，本文提供一種治療患有神經病症、記憶或認知功能病症或障礙、學習消退記憶之障礙、真菌性疾病或感染、發炎性疾病、血液疾病、精神病症及贅生性疾病之個體的方法，其包含向個體投與有效量的本文中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包含本文中所描述之化合物的組合物。

**【0058】** 本文亦提供一種治療患有以下之個體的方法：(a)與阿茲海默氏病相關之認知功能病症或障礙、後部皮質萎縮、常壓性水腦症、亨廷頓氏病、癲癇誘導之記憶喪失、精神分裂症、魯賓斯坦泰必症候群、雷特氏症候群、抑鬱症、X脆折、路易體性癡呆、血管性癡呆、血管性認知障礙(vascular cognitive impairment；VCI)、賓斯萬格氏疾病(Binswanger's Disease)、額顳葉退化症(FTLD)、ADHD、閱讀障礙、嚴重抑鬱症、躁鬱症及與自閉症相關之社交、認知及學習、創傷性腦損傷(traumatic brain injury；TBI)、慢性創傷性腦病(chronic traumatic encephalopathy；CTE)、多發性硬化症(multiple sclerosis；MS)、注意力缺失症、焦慮症、條件性恐懼反應、恐慌症、強迫症、創傷後壓力症(posttraumatic stress disorder；PTSD)、恐懼症、社交焦慮症、物質依賴性之脫癮、年齡相關之記憶障礙(Age Associated Memory Impairment；AAMI)、年齡相關之認知衰退(Age Related Cognitive Decline；ARCD)、共濟失調、帕金森氏病或帕金森氏病癡呆；或(b)選自以下之血液疾病：急性骨髓性白血病、急性前髓細胞性白血病、急性淋巴母細胞白血病、慢性骨髓性白血病、骨髓發育不良症候群及鐮狀細胞性貧血；或(c)贅生性疾病；或(d)學習消退記憶之障礙，其選自消退恐懼及創傷後壓力症；或(e)聽覺損失

或聽覺障礙；或(f)纖維化疾病，諸如肺纖維化、腎纖維化、心臟纖維化及硬皮病；或(g)患有癌症之患者之骨痛；或(h)神經痛；該方法包含向個體投與有效量的本文中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包含本文中所描述之化合物的組合物。

**【0059】** 亦提供一種治療患有阿茲海默氏病、亨廷頓氏病、額顳葉型癡呆、弗里德希氏共濟失調、創傷後壓力症(PTSD)、帕金森氏病或物質依賴性之脫癮之個體的方法，該方法包含向個體投與有效量的本文中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包含本文中所描述之化合物的組合物。

**【0060】** 亦提供一種本文中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或所提供之組合物，其用於治療所揭示之病況中之一或多者。

**【0061】** 亦提供一種本文中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或所提供之組合物，其用於製造用於治療所揭示之病況中之一或多者的藥劑。

**【0062】** 個體亦可在用本文中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或所提供的組合物進行治療之前選擇為患有所描述病況中之一或多者。

**【0063】** 本發明亦提供醫藥學上可接受之組合物，其包含本文中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽；以及醫藥學上可接受之載劑。此等組合物可用於治療上文所描述之病況中之一或多者。

**【0064】** 本文中所描述之組合物可經口、非經腸、藉由吸入噴霧、局部、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或經過植入式貯器投與。如本文中所使用之術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸

骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸注技術。化合物之液體劑型、可注射製劑、固態分散體形式及用於局部或經皮投藥之劑型包括於本文中。

【0065】亦應理解，任何特定患者之特定劑量及治療方案將視多種因素而定，包括年齡、體重、一般健康、性別、膳食、投藥時間、排泄率、藥物組合、治療醫師之判斷，以及所治療之特定疾病之嚴重程度。所提供化合物在組合物中之量將亦視組合物中之特定化合物而定。

## 實例

【0066】如下文實例中所描繪，在某些例示性實施例中，根據以下通用程序來製備化合物。應瞭解，儘管通用方法描繪本發明之某些化合物的合成，但以下通用方法及一般熟習此項技術者已知之其他方法可應用於如本文中所描述之所有化合物及此等化合物中之每一者的子類及種類。

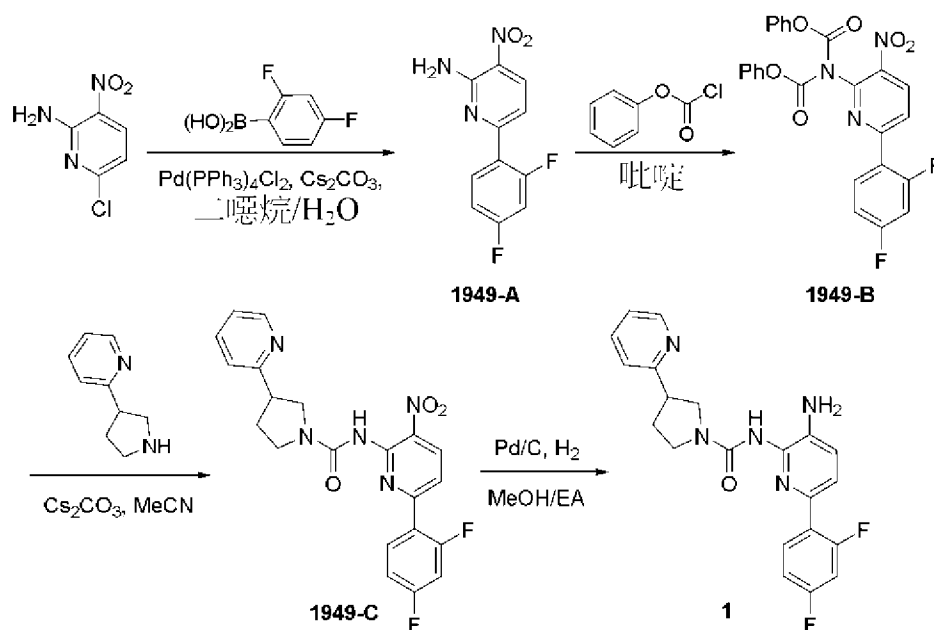
## 通用資訊

【0067】藉由UV光(254及365 nm)觀測斑點。使用矽膠(200-300目)實行藉由管柱及急驟層析進行之純化。溶劑系統報導為溶劑之比率。

【0068】在Bruker 400 (400 MHz)光譜儀上記錄NMR光譜。<sup>1</sup>H化學位移以ppm形式報導於 $\delta$ 值中，其中四甲基矽烷(TMS，=0.00 ppm)作為內標。參見(例如)表1中所提供之資料。

【0069】在Agilent 1200系列6110或6120質譜儀上用ESI (+)電離模式獲得LCMS光譜。參見(例如)表1中所提供之資料。

## 實例1



【0070】 *1949-A*之合成. 在 $\text{N}_2$ 氛圍下，用 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (1.10 g, 0.95 mmol)處理6-氯-3-硝基吡啶-2-胺(4.58 g, 26.4 mmol)、2,4-二氟苯基二氫硼酸(5.00 g, 31.7 mmol)及 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (25.73 g, 79.2 mmol)於二噁烷/ $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL/10 mL)中之混合物。將混合物在 $100^\circ\text{C}$ 下攪拌2 h且接著在真空中濃縮。將殘餘物用 $\text{EtOAc}$  (200 mL)溶解且所得溶液用鹽水(100 mL $\times$ 3)洗滌。有機層經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析( $\text{PE}:\text{EtOAc} = 7:1\sim 5:1$ )純化，以得到呈黃色固體狀之**1949-A** (4.0 g, 61%)。MS 252.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0071】 *1949-B*之合成. 將**1949-A** (4.0 g, 15.94 mmol)於吡啶(60 mL)中之溶液冷卻至 $0^\circ\text{C}$ 且接著逐滴添加氯甲酸苯酯(7.50 g, 47.81 mmol)。在完成添加之後，將混合物加熱至 $50^\circ\text{C}$ 且在 $50^\circ\text{C}$ 下攪拌4 h。將混合物接著在真空中濃縮，且殘餘物藉由矽膠管柱層析( $\text{PE}:\text{DCM} = 3:2\sim 1:1$ )純化，以得到呈黃色固體狀之**1949-B** (7.1 g, 91%)。MS 492.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0072】 *1949-C*之合成. 將**1949-B** (140 mg, 0.29 mmol)、2-吡咯

啉-3-基-吡啉(51 mg, 0.34 mmol)及 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (279 mg, 0.86 mol)於乙腈(5 mL)中之混合物在室溫下攪拌3 h。混合物接著用水(10 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(10 mL×3)洗滌，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型-TLC (DCM:EtOAc = 1:1)純化，以得到呈黃色固體狀之**1949-C** (70 mg, 57%)。MS 426.2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0073】 *化合物1*之合成. 在 $\text{H}_2$ 氛圍下，將**1949-C** (70 mg, 0.16 mmol)及Pd/C (70 mg)於MeOH/EtOAc (3 mL/3 mL)中之混合物在室溫下攪拌1 h。接著藉由通過矽藻土過濾來移除Pd/C，濃縮濾液且殘餘物藉由製備型-TLC (DCM:MeOH = 20:1)純化，以得到呈黃色固體狀之**化合物1** (30 mg, 47%)。MS 396.2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0074】 以類似方式使用合成**化合物1**所使用的試劑之經適當取代之胺變體來合成**化合物2**至**6**。

【0075】 化合物2. 40 mg, 54%, 白色固體。

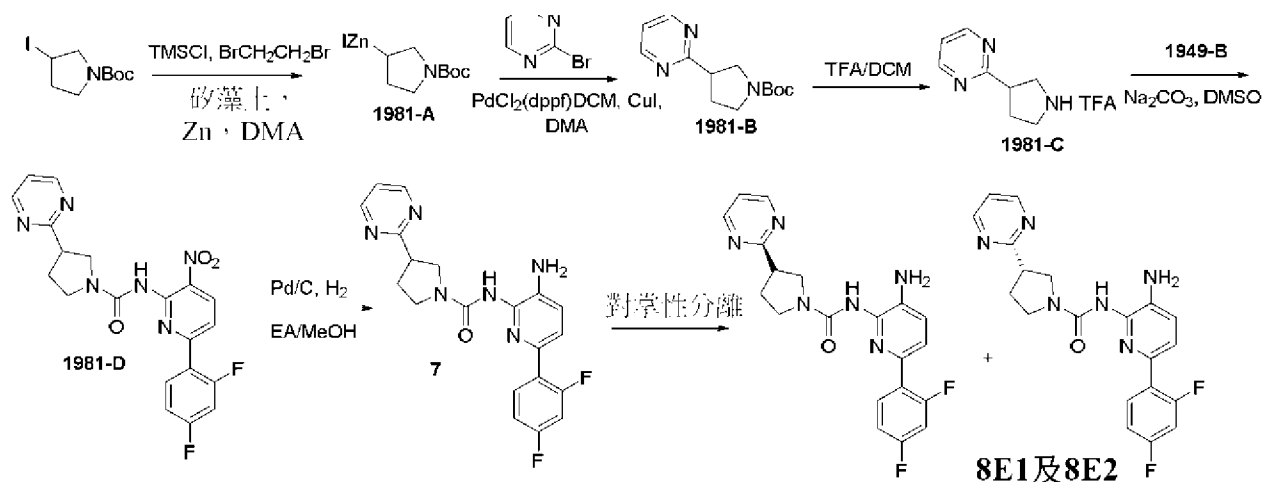
【0076】 化合物3. 48 mg, 52%, 白色固體。

【0077】 化合物4. 70 mg, 69%, 白色固體。

【0078】 化合物5. 109 mg, 97%, 白色固體(由可商購之對掌性建構嵌段製備)。

【0079】 化合物6. 95 mg, 73%, 灰色固體(由可商購之對掌性建構嵌段製備)。

## 實例2



【0080】 *1981-A*之合成. 在真空下，用空氣加熱槍將鋅粉(840 mg，12.9 mmol)及矽藻土(180 mg)於密封燒瓶中之混合物加熱5 min。燒瓶用 $N_2$ 淨化且將其冷卻至室溫。向混合物中添加無水DMA (5.5mL)，隨後添加TMSCl及1,2-二溴乙烷(0.3 mL， $v/v=7/5$ )之混合物。在 $N_2$ 氛圍下，將混合物在室溫下攪拌15 min，隨即添加3-碘吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(3.10 g，10.4 mmol)於DMA (5.5 mL)中之溶液。在 $N_2$ 下，將所得混合物在室溫下攪拌4 h，且接著將混合物作為**1981-A**直接用於下一步驟中。**1981-A**之濃度在DMA中為約0.85 mol/L。

【0081】 *1981-B*之合成. 在 $N_2$ 氛圍下，用**1981-A** (10.0 mL)處理2-溴嘧啶(1.1 g，6.92 mmol)、CuI (197 mg，1.04 mmol)及Pd(dppf) $_2$ Cl $_2$  (452 mg，0.55 mmol)於DMA (10 mL)中之混合物。在 $N_2$ 氛圍下，將所得混合物在85°C下攪拌48 h，且接著混合物用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (20 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 mL×3)洗滌，經無水Na $_2$ SO $_4$ 乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 10:1~1:1)純化，以得到呈黃色油狀之**1981-B** (320 mg，19%)。MS 194.3 [M - 56 + H] $^+$ 。

【0082】 *1981-C*之合成. 向**1981-B** (320 mg，1.29 mmol)於DCM

(6 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (2 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌1 h，隨即溶液在真空中濃縮，以得到呈粗產物之**1981-C**，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。MS 150.3 [M + H]<sup>+</sup>。

【0083】 *1981-D*之合成.將**1981-C** (1.29 mmol，來自上一步驟之粗產物)及**1949-B** (352 mg，0.72 mmol)於DMSO (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌10 min，接著添加Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (760 mg，7.17 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌2 h。混合物接著用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 mL×3)洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型-TLC (DCM:MeOH = 40:1)純化，以得到呈黃色固體狀之**1981-D** (205 mg，67%)。MS 427.1 [M + H]<sup>+</sup>。

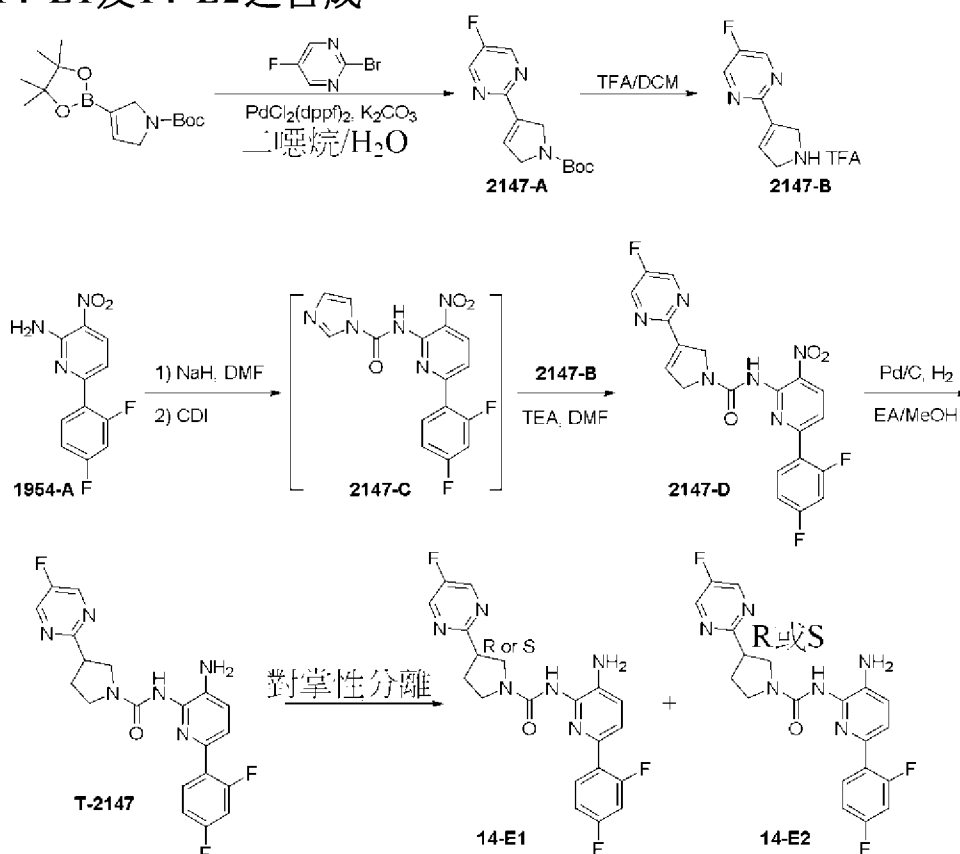
【0084】 *化合物7*之合成. 在H<sub>2</sub>氛圍下，將**1981-D** (205 mg，0.48 mmol)及Pd/C (205 mg)於MeOH/EtOAc (5 mL/5 mL)中之混合物在室溫下攪拌50 min。通過矽藻土過濾移除Pd/C，濾液在真空中濃縮且殘餘物藉由製備型-TLC (DCM:MeOH = 25:1)純化，以得到呈棕色固體狀之**化合物7** (130 mg，68%)。MS 397.2 [M + H]<sup>+</sup>。

【0085】 *化合物7*之對掌性分離. 外消旋**化合物7** (100 mg，0.25 mmol)之對映異構體藉由對掌性層析分離(管柱：Chiralpak OJ-3；溶劑：MeOH；流動速率：2 mL/min；RT<sub>8E1</sub>=2.287 min，RT<sub>8E2</sub>=2.553 min)分離，以得到呈黃色固體狀之第一溶離峰**對映異構體1 (化合物8E1)** (40 mg，40%) (MS 397.2 [M+H]<sup>+</sup>)及呈黃色固體狀之第二溶離峰**對映異構體2 (化合物8E2)** (20 mg，20%)。MS 397.2 [M+H]<sup>+</sup>。隨機指定立體化學。

【0086】 以類似方式，使用合成**化合物7**時所使用的試劑之經適當取代之二羥硼酸及溴變體來合成**化合物9-21**。

- 【0087】 化合物9. 11 mg, 54%, 黃色固體。
- 【0088】 化合物10. 11 mg, 47%, 白色固體。
- 【0089】 化合物11. 34 mg, 70%, 白色固體。
- 【0090】 化合物12. 18 mg, 48%, 白色固體。
- 【0091】 化合物13. 34 mg, 61%, 淡黃色固體。
- 【0092】 化合物15. 14 mg, 47%, 白色固體。
- 【0093】 化合物16. 35 mg, 63%, 灰白色固體。
- 【0094】 化合物17. 25 mg, 45%, 白色固體。
- 【0095】 化合物18. 30 mg, 52%, 灰白色固體。
- 【0096】 化合物19. 15 mg, 28%, 淡黃色固體。
- 【0097】 化合物20. 11 mg, 47%, 淡黃色固體。
- 【0098】 化合物21. 17 mg, 41%, 淡黃色固體。

### 實例3. 14-E1及14-E2之合成



【0099】 *2147-A*之合成. 在氮氣氛圍下，向3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(33.6 g, 113.9 mmol)、2-溴-5-氟嘧啶(20 g, 113.6 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (47.1 g, 341 mmol)於二噁烷/H<sub>2</sub>O (500 mL/50 mL)中之混合物中添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (4.6 g, 5.7 mmol)。將所得混合物在100°C下攪拌2 h且接著在真空中濃縮。殘餘物用EtOAc (500 mL)溶解且溶液用鹽水(200 mL×3)洗滌。有機層經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 10:1與5:1)純化，以得到呈灰色固體狀之**2147-A** (25.5 g, 85%)。MS 210.1 [M - 55]<sup>+</sup>。

【0100】 *2147-B*之合成. 在0°C下，向**2147-A** (1.0 g, 6.0 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (10 mL)。將所得溶液在室溫下攪拌1 h，隨即在真空中移除溶劑，以得到呈粗產物之**2147-B**，其直接用於下一步驟中。MS 166.1 [M + H]<sup>+</sup>。

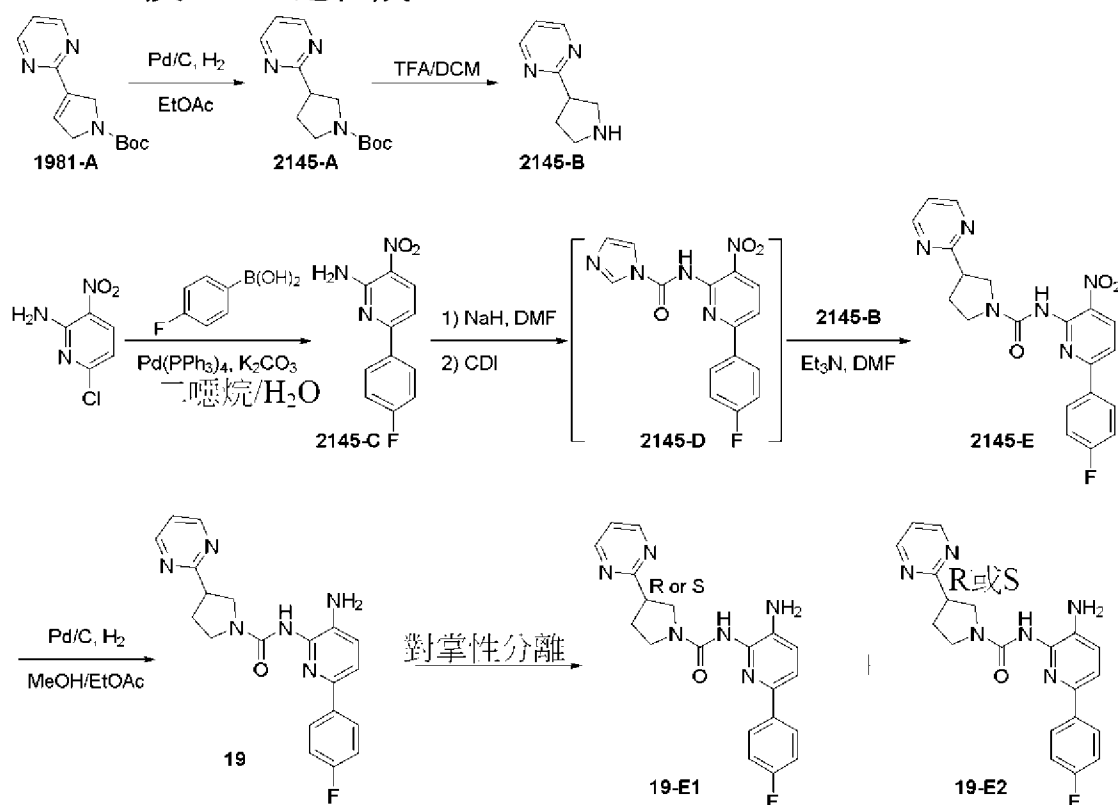
【0101】 *2147-D*之合成. 將**1954-A** (1.87 g, 7.45 mmol)於DMF (15 mL)中之溶液冷卻至0°C且接著用NaH (60%於礦物油中) (596 mg, 14.9 mmol)處理。將反應混合物在0°C下攪拌30 min，接著添加CDI (1.20 g, 7.45 mmol)且在0°C下再繼續攪拌30 min。將**2147-B**於DMF中之溶液添加至反應混合物，且在0°C下繼續攪拌1 h。混合物接著用水(100 mL)淬滅且用EtOAc (50 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由管柱層析(DCM:EtOAc = 15:1與2:1)純化，以得到呈黃色固體狀之**2147-D** (2.3 g, 70%)。MS 443.2 [M + H]<sup>+</sup>。

【0102】 *14*之合成. 在H<sub>2</sub>氛圍下，將**2147-D** (2.3 g, 5.2 mmol)及

Pd/C (2.3 g)於MeOH/EtOAc (50 mL/50 mL)中之混合物在室溫下攪拌1 h。藉由通過矽藻土墊過濾來移除Pd/C。濾液在真空中濃縮且殘餘物藉由管柱層析(DCM:MeOH = 20:1)純化，以得到呈白色固體狀之化合物**14** (1.14 g, 53%)。MS 415.2 [M + H]<sup>+</sup>。

**【0103】 14-E1及14-E2之對掌性分離.** **14** (1.14 g, 2.75 mmol)之對映異構體藉由對掌性SFC分離(管柱：Chiralcel OD-3；溶劑：MeOH；流動速率：2 mL/min；RT<sub>T-2147-E1</sub>=1.849 min，RT<sub>T-2147-E2</sub>=2.175 min)來分離，以得到呈黃色固體狀之化合物**14-E1異構體1** (410 mg, 36%) (MS 415.2 [M+H]<sup>+</sup>)及呈黃色固體狀之化合物**14-E2異構體2** (360 mg, 31%)。MS 415.2 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例4. 19-E1及19-E2之合成



**【0104】 2145-A之合成.** 在H<sub>2</sub>氛圍下，將**1981-A** (1.7g, 6.8 mmol)及Pd/C (850 mg)於EtOAc (80 mL)中之混合物在室溫下攪拌1 h。藉由通

過矽藻土過濾來移除Pd/C。濾液在真空中濃縮，以得到呈無色油狀之**2145-A** (1.6 g, 94%)。MS 194.2 [M -55]<sup>+</sup>

【0105】 *2145-B*之合成. 在0°C下，向**2145-A** (1.3 g, 5.22 mmol) 於DCM (18 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (6 mL)。使反應混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌1 h，隨即使反應混合物在真空中濃縮。將粗殘餘物溶解於DMF (5 mL)中且用TEA (1.58 g, 15.66 mmol)處理以得到呈溶液狀之**2145-B**，其直接用於下一步驟中。MS 150.0 [M + H]<sup>+</sup>。

【0106】 *2145-C*之合成. 在N<sub>2</sub>氛圍下，用Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5.0 g, 4.33 mmol)處理6-氯-3-硝基吡啶-2-胺(50.0 g, 289.0 mmol)、4-氟苯基二羥硼酸(48.5 g, 346.8 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (119.6 g, 867 mmol)於二噁烷/H<sub>2</sub>O (1000 mL/100 mL)中之混合物。將混合物在95°C下攪拌4 h且接著在真空中濃縮。殘餘物用EtOAc (2000 mL)溶解且溶液用鹽水(700 mL×3)洗滌。有機層經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 10:1~5:1)純化，以得到呈黃色固體狀之**2145-C** (36 g, 54%)。MS 233.1 [M + H]<sup>+</sup>。

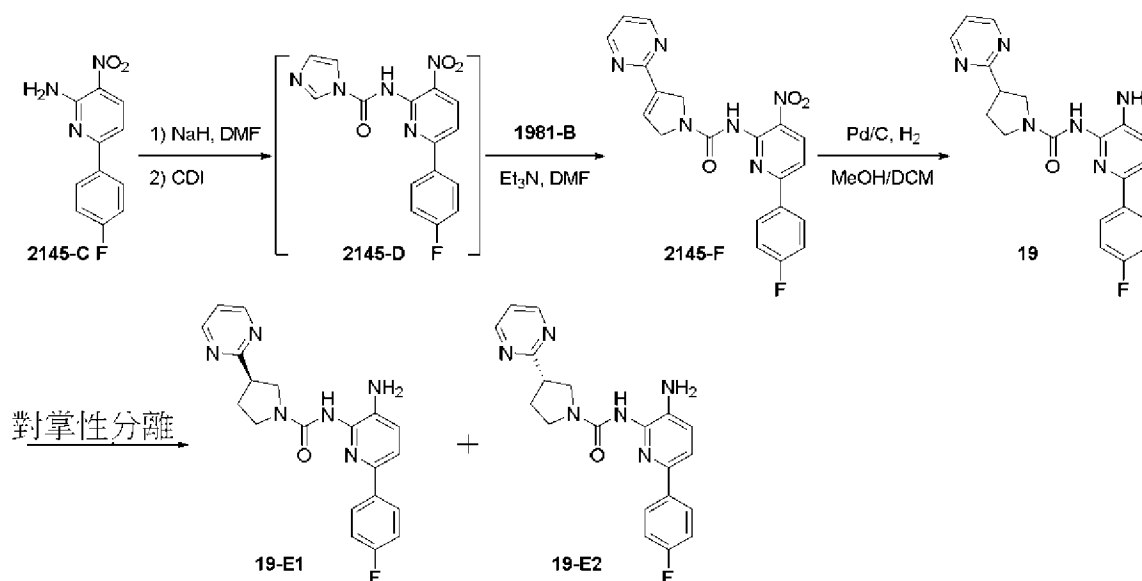
【0107】 *2145-E*之合成. 將**2145-C** (1.0 g, 4.35 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液冷卻至0°C且用NaH (60%於礦物油中) (210 mg, 5.22 mmol)處理。將反應混合物在0°C下攪拌30 min，接著將CDI (846 mg, 5.22 mmol)添加至以上混合物中且在0°C下再繼續攪拌30 min，以得到作為**2145-D**之溶液。在0°C下，將**2145-B**溶液添加至**2145-D**溶液中且攪拌1 h。將反應混合物倒入水(420 mL)中，接著用EtOAc (50 mL×3)萃取，用鹽水(50 mL×3)洗滌。有機層經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH = 100:1~30:1)純化，以得到呈黃色

油狀之**2145-E** (1.2 g, 56.3%)。MS 409.1 [M + H]<sup>+</sup>。

【0108】*19*之合成. 在H<sub>2</sub>氛圍下，將**2145-E** (1.2 g, 2.94 mmol)及Pd/C (1.2 g)於MeOH/EtOAc (20 mL/20 mL)中之混合物在室溫下攪拌1 h。藉由通過矽藻土過濾來移除Pd/C。濾液在真空中濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH = 100:1~15:1)純化，以得到呈灰白色固體狀之**19** (700 mg, 63%)。MS 379.4 [M + H]<sup>+</sup>。

【0109】*19-E1*及*19-E2*之對掌性分離. **19** (700 mg, 1.85 mmol)之對映異構體藉由對掌性SFC (管柱：Chiralpak AD-3；溶劑：MeOH；流動速率：1.5 mL/min；RT<sub>T-2145-E2</sub>=5.544 min，以得到呈白色固體狀之**19-E2** (230 mg, 32.8%)，及RT<sub>T-2145-E1</sub>=4.009 min，以得到呈白色固體狀之**19-E1** (260 mg, 37.1%))分離。MS 379.4 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 實例5. *19-E1*及*19-E2*之替代合成



【0110】*2145-F*之合成. 將**2145-C** (5.83 g, 25.0 mmol)於DMF (100 mL)中之溶液冷卻至0°C且用NaH (60%於礦物油中) (1.4 g, 35 mmol)處理。將反應混合物在0°C下攪拌30 min，接著將CDI (4.86 g, 30 mmol)添加至以上混合物中且在0°C下再繼續攪拌30 min，以得到作為

**2145-D**之溶液。接著在0°C下，將**1981-B** (9.26 g, 37.5 mmol)及TEA (18.93 g, 187.5 mmol)於DMF (40 mL)中之溶液添加至**2145-D**溶液中且將所得反應混合物在0°C下攪拌1 h。接著將反應混合物倒入水(420 mL)中且攪拌10 min。沈澱物藉由過濾收集且餅狀物用水(150 mL)，接著丙酮(150 mL)洗滌。最後，將餅狀物濃縮至乾燥，以得到呈淡黃色固體狀之**2145-F** (9.5 g, 94%)。MS 407.1 [M + H]<sup>+</sup>。

【0111】 *19*之合成. 在H<sub>2</sub>氛圍下，將**2145-F** (8.5 g, 20.9 mmol)及Pd/C (8.5 g)於MeOH/DCM (250 mL/200 mL)中之混合物在室溫下攪拌3 h。藉由通過矽藻土過濾來移除Pd/C。濾液在真空中濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH = 100:1~15:1)純化，以得到呈淡黃色固體狀之**19** (4.1 g, 50%)。MS 379.4 [M + H]<sup>+</sup>。

【0112】 以與**19**類似之方式藉由使用經適當取代之二羥硼酸及芳基溴化物試劑來合成化合物**46**、**50**及**51**。

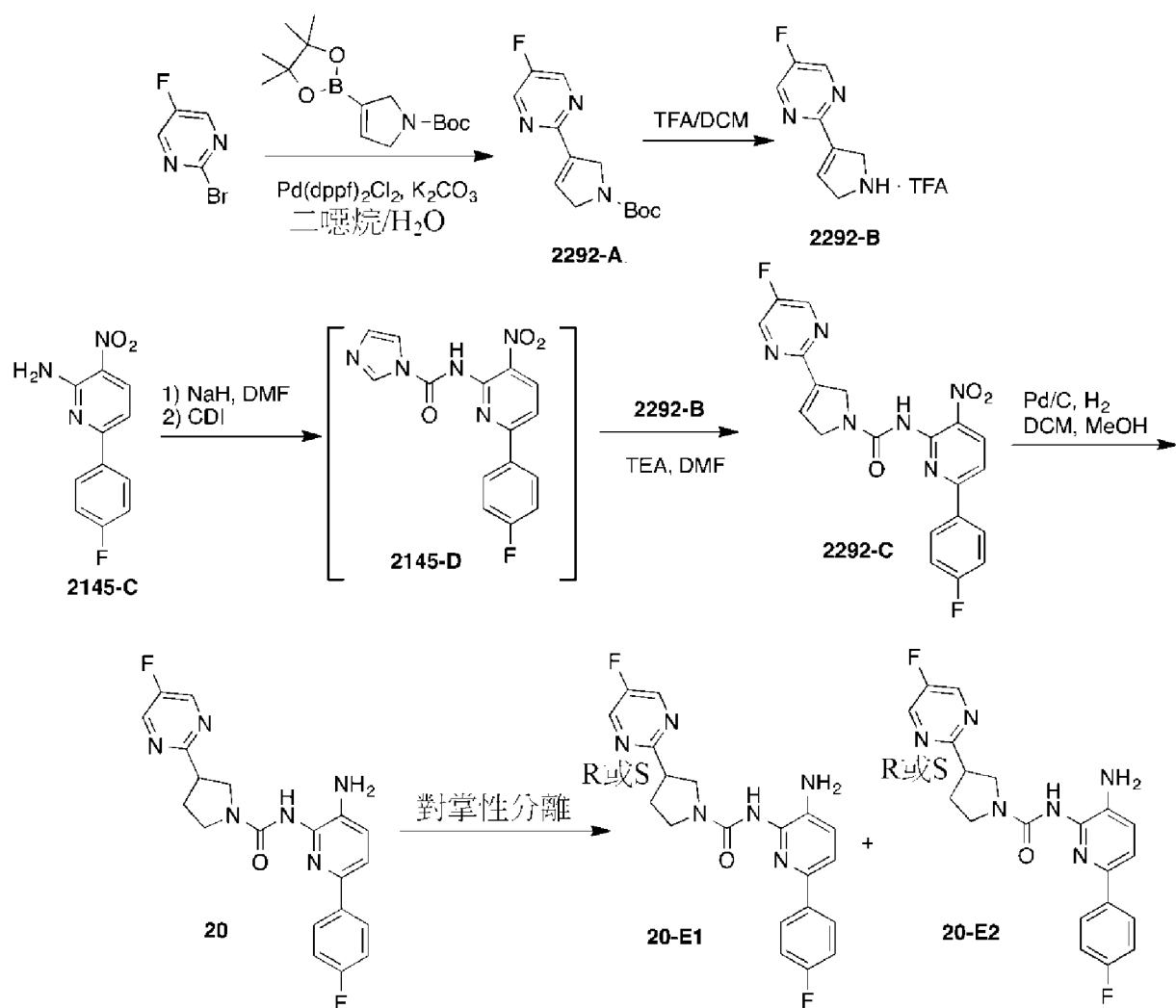
【0113】 化合物**46**. 100 mg, 63%, 淡黃色固體。

【0114】 *50*及*51*之對掌性分離. **19**之對映異構體藉由對掌性SFC (管柱：Chiralpak AD-3；溶劑：MeOH；流動速率：1.5 mL/min；RT<sub>50</sub>=3.267 min，及RT<sub>51</sub>=5.375 min)分離。

【0115】 化合物**50**. 200 mg, 29%, 白色固體。

【0116】 化合物**51**. 230 mg, 33%, 白色固體。

## 實例6. **20-E1**及**20-E2**之合成



【0117】 2292-A之合成. 在N<sub>2</sub>氛圍下，用Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.64 g, 5.7 mmol)處理2-溴-5-氟嘧啶(20 g, 113.6 mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(33.7 g, 113.6 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (47.0 g, 340.8 mmol)於二噁烷/H<sub>2</sub>O (500 mL/50 mL)中之混合物。將反應混合物在90°C下攪拌3 h且接著在真空中濃縮。殘餘物用EtOAc (200 mL)溶解且溶液用鹽水(100 mL×3)洗滌。有機層經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:DCM = 1:1與DCM)純化，以得到呈灰色固體狀之**2292-A** (25.5 g, 85%)。MS 210.1 [M - 55]<sup>+</sup>。

【0118】 2292-B之合成. 在0°C下，用TFA (30 mL)處理**2292-A**

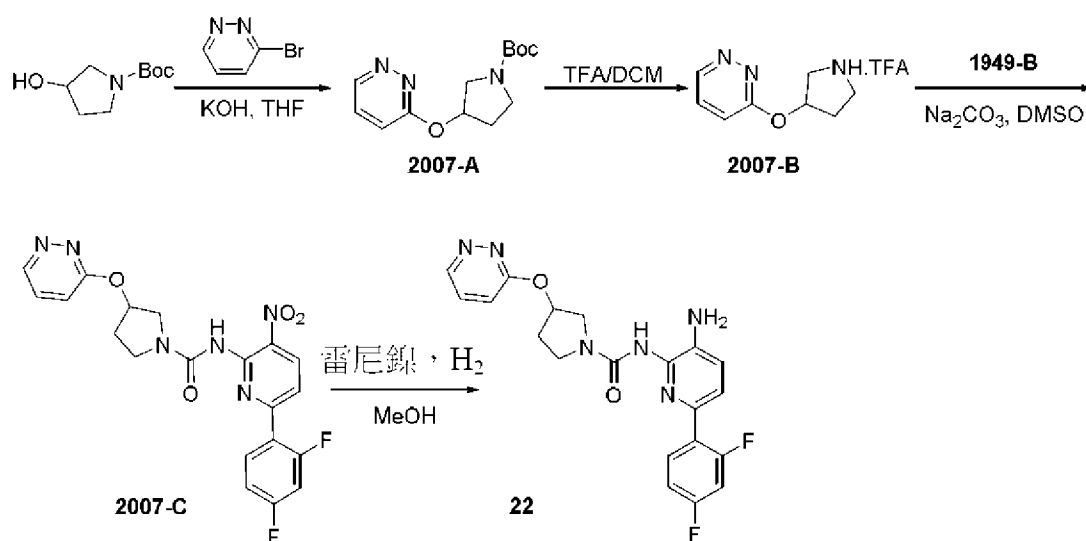
(11.7 g, 44.1 mmol)於DCM (100 mL)中之混合物。使反應混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌1 h。將溶液接著在真空中濃縮，且將殘餘物溶解於DMF (50 mL)中並用TEA (13.4 g, 132.3 mmol)處理，以得到呈溶液狀之**2292-B**，其直接用於下一步驟中。MS 165.1 [M + H]<sup>+</sup>。

【0119】 *2292-C*之合成. 將**2145-C** (9.32 g, 40.0 mmol)於DMF (100 mL)中之溶液冷卻至0°C且接著用NaH (60%於礦物油中) (1.92 g, 48.0 mmol)處理。將反應混合物在0°C下攪拌30 min，接著將CDI (7.13 g, 44.0 mmol)添加至以上混合物中且在0°C下再繼續攪拌30 min，以得到作為**2145-D**之溶液。接著在0°C下將**2292-B**溶液添加至以上混合物中且將所得混合物在0°C下攪拌1 h。接著將反應混合物倒入水(450 mL)中且攪拌10 min。沈澱物藉由過濾收集且餅狀物用水(150 mL)，接著丙酮(150 mL)洗滌。最後，將餅狀物濃縮至乾燥，以得到呈淡黃色固體狀之**2292-C** (12.2 g, 70%)。MS 424.9 [M + H]<sup>+</sup>。

【0120】 *20*之合成. 在H<sub>2</sub>氛圍下，將**2292-C** (12.2 g, 28.6 mmol)及Pd/C (12.2 g)於MeOH/DCM (400 mL/300 mL)中之溶液在室溫下攪拌2.5 h。藉由通過矽藻土過濾來移除Pd/C。濾液在真空中濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析(DCM與DCM:EA = 1:1)純化，以得到呈黃色固體狀之**20** (6.8 g, 60%)。MS 397.0 [M + H]<sup>+</sup>。

【0121】 *20-E1*及*20-E2*之對掌性分離. **20** (360 mg, 0.91 mmol)之對映異構體藉由對掌性SFC (管柱：Chiralcel OJ-3；溶劑：MeOH；流動速率：1.5 mL/min；RT<sub>T-2292-E2</sub>=2.862 min，以得到呈白色固體狀之**20-E2** (100 mg, 28%)，及RT<sub>T-2292-E1</sub>=2.338 min，以得到呈白色固體狀之**20-E1** (88 mg, 25%))分離。MS 397.0 [M+H]<sup>+</sup>。

## 實例7



【0122】 2007-A之合成. 在室溫下，用3-溴吡啶(500 mg，3.16 mmol)及KOH (798 mg，4.25 mmol)處理3-羥基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(821 mg，4.75 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。接著將反應混合物加熱至70°C且在70°C下攪拌16 h。混合物接著用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 mL×3)洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型-TLC (EtOAc:PE=10:1)純化，以得到呈黃色油狀之**2007-A** (70 mg，8%)。MS 288.2 [M + H]<sup>+</sup>。

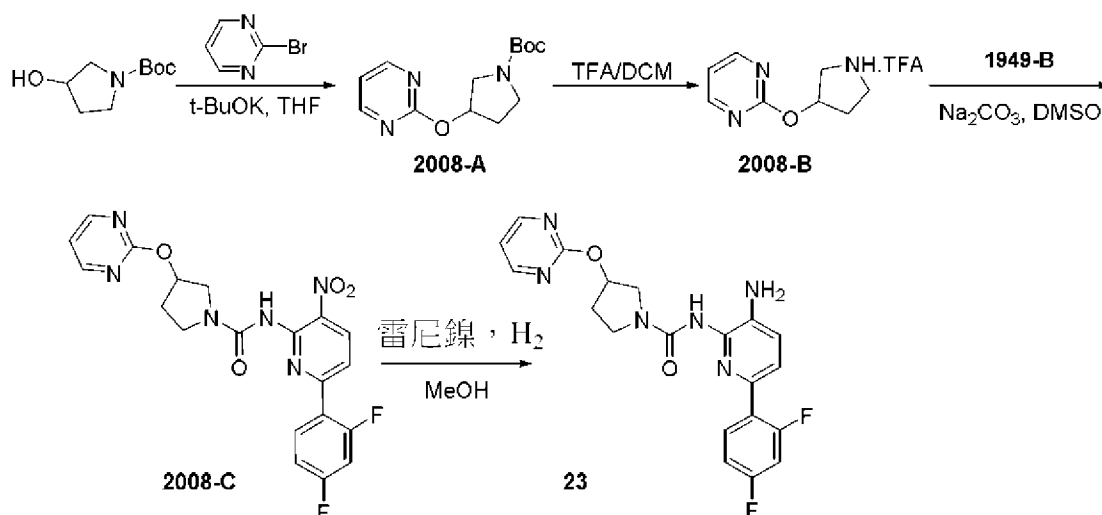
【0123】 2007-B之合成. 向**2007-A** (70 mg，0.26 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (2 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌1 h，隨即在真空中移除溶劑，以得到呈粗產物之**2007-B**，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。

【0124】 2007-C之合成. 將**1949-B** (71.0 mg，0.14 mmol)及**2007-B** (0.26 mmol，來自上一步驟之粗產物)於DMSO (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌10 min，接著用Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (276 mg，2.6 mmol)處理。將所得反應混合物在室溫下攪拌2 h，隨即混合物用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (10

mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(10 mL×3)洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型-TLC (EtOAc:PE = 5:1)純化，以得到呈黃色固體狀之**2007-C** (40 mg, 45%)。MS 443.2 [M + H]<sup>+</sup>。

【0125】 **22**之合成. 將**2007-C** (40 mg, 0.09 mmol)於MeOH (6 mL)中之混合物用雷尼鎳(20 mg)處理且在H<sub>2</sub>氛圍下在室溫下攪拌30 min。雷尼鎳接著藉由通過矽藻土過濾來移除，濃縮濾液且殘餘物藉由製備型-TLC (DCM:MeOH = 10:1)純化，以得到呈粉紅色固體狀之**22** (18 mg, 48%)。MS 413.2 [M + H]<sup>+</sup>。

### 實例8



【0126】 **2008-A**之合成. 在室溫下，用2-溴嘧啶(350 mg, 3.22 mmol)及t-BuOK (1.08 g, 9.66 mmol)處理3-羥基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(375 mg, 3.32 mmol)於THF (10 mL)中之溶液。接著將反應混合物加熱至70°C且在70°C下攪拌3 h。混合物接著用水(30 ml)稀釋且用EtOAc (20 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 mL×3)洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型-TLC (EtOAc:PE = 10:1)純化，以得到呈無色油狀之**2008-A** (400 mg, 48%)。MS 288.2 [M + H]<sup>+</sup>。

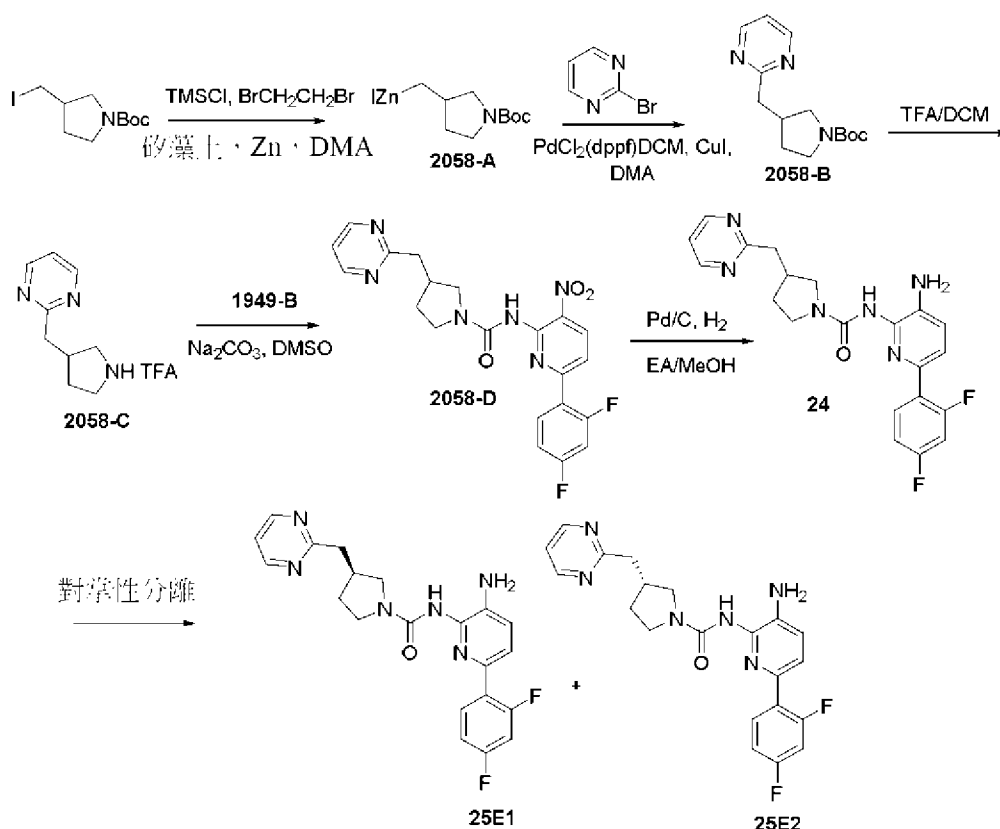
【0127】 **2008-B**之合成. 向**2008-A** (400 mg, 1.51 mmol)於DCM

(6 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (2 mL)。將所得反應混合物在室溫下攪拌1 h，隨即在真空中移除溶劑，以得到呈粗產物之**2008-B**，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。MS 188.2 [M + H]<sup>+</sup>。

**【0128】 2008-C之合成.** 將**1949-B** (370.0 mg, 0.76 mmol)及**2008-B** (1.51 mmol, 來自上一步驟之粗產物)於DMSO (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌10 min，接著用Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (800 mg, 7.55 mmol)處理。將所得反應混合物在室溫下攪拌2 h，隨即混合物用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL×3)洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型-TLC (EtOAc:PE = 5:1)純化，以得到呈黃色固體狀之**2008-C** (250 mg, 75%)。MS 443.2 [M + H]<sup>+</sup>。

**【0129】 23之合成.** 將**2008-C** (200 mg, 0.45 mmol)於MeOH (8 mL)中之混合物用Pd/C (200 mg)處理，且在H<sub>2</sub>氛圍下將反應混合物在室溫下攪拌1 h。接著藉由通過矽藻土過濾來移除Pd/C，濃縮濾液且殘餘物藉由製備型-TLC (DCM:MeOH = 10:1)純化，以得到呈灰白色固體狀之**23** (84 mg, 42%)。MS 413.2 [M + H]<sup>+</sup>。

## 實例9



【0130】 *2058-A*之合成. 用TMSCl及1,2-二溴乙烷(0.24 mL, v/v=7/5)處理鋅粉(896 mg, 13.8 mmol)及無水DMA (3 mL)之混合物, 且在N<sub>2</sub>氛圍下將所得反應混合物在室溫下攪拌20 min。接著添加3-(碘甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(3.3 g, 10.6 mmol)於無水DMA (4 mL)中之溶液, 且在N<sub>2</sub>氛圍下將所得反應混合物在室溫下攪拌16 h。混合物接著作為**2058-A**直接用於下一步驟中。**2058-A**之濃度在DMA中為約1.0 mol/L。

【0131】 *2058-B*之合成. 在N<sub>2</sub>氛圍下, 用**2058-A** (6.0 mL)處理2-溴嘧啶(734 mg, 4.61 mmol)、CuI (87 mg, 0.46 mmol)及Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (266 mg, 0.23 mmol)於無水DMA (15 mL)中之混合物。在N<sub>2</sub>氛圍下, 將所得混合物在60°C下攪拌48 h。混合物接著用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL×3)洗滌, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型-TLC (EtOAc:DCM=1:1)純化, 以得到呈黃色固體狀之**2058-B** (500 mg, 41%)。MS 264.2 [M + H]<sup>+</sup>。

【0132】 2058-C之合成. 向**2058-B** (500 mg, 1.9 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (3 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌1 h，隨即溶液在真空中濃縮以得到呈粗產物之**2058-C**，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。MS 164.2 [M + H]<sup>+</sup>。

【0133】 2058-D之合成. 將**2058-C** (1.9 mmol，來自上一步驟之粗產物)及**1949-B** (518 mg, 1.05 mmol)於DMSO (15 mL)中之混合物在室溫下攪拌10 min，接著用Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.11 g, 10.5 mmol)處理且將所得反應混合物在室溫下攪拌2 h。混合物接著用水(50 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL×3)洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型-TLC (DCM:EtOAc = 1:2)純化，以得到呈黃色固體狀之**2058-D** (400 mg, 86%)。MS 441.2 [M + H]<sup>+</sup>。

【0134】 24之合成. 在H<sub>2</sub>氛圍下，將**2058-D** (400 mg, 0.91 mmol)及Pd/C (400 mg)於MeOH/EtOAc (10 mL/10 mL)中之混合物在室溫下攪拌1 h。Pd/C藉由通過矽藻土過濾移除，濾液在真空中濃縮且殘餘物藉由製備型-TLC (DCM:MeOH = 25:1)純化，以得到呈黃色固體狀之**24** (250 mg, 67%)。MS 411.2 [M + H]<sup>+</sup>。

【0135】 24之對掌性分離. **24** (250 mg, 0.61 mmol)之對映異構體藉由對掌性層析分離(管柱：Chiralpak AD-3；溶劑：MeOH；流動速率：2 mL/min；RT<sub>24E1</sub>=2.893 min，RT<sub>24E2</sub>=3.892 min)分離，以得到呈黃色固體狀之**對映異構體1 (25E1)** (62 mg, 25%) (MS 411.2 [M+H]<sup>+</sup>)及呈黃色固體狀之**對映異構體2 (25E2)** (90 mg, 36%)。MS 411.2 [M+H]<sup>+</sup>。隨機指定立體化學。

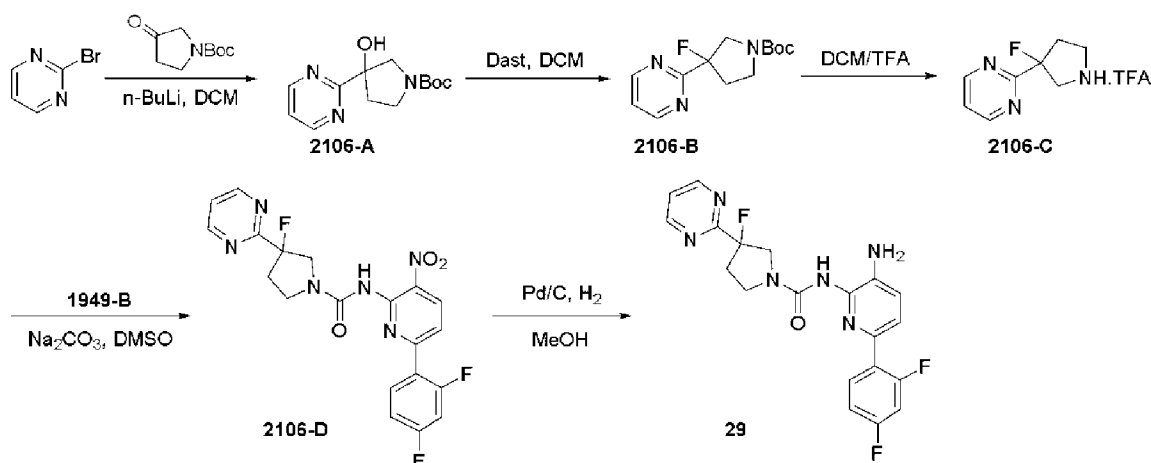
【0136】以類似方式使用合成**23**所使用的試劑之經適當取代之溴變體來合成化合物**26-28**。

【0137】化合物**26**. 20 mg, 21%, 黃色固體。

【0138】化合物**27**. 110 mg, 59%, 白色固體。

【0139】化合物**28**. 20 mg, 54%, 淡黃色固體。

### 實例10



【0140】*2106-A*之合成. 在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下，在氮氣氛圍下向2-溴嘧啶(50.0 g, 314.5 mmol)於DCM (600 mL)中之溶液中逐滴添加*n*-BuLi (150 mL, 377.5 mmol)且在氮氣氛圍下在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下攪拌2 h。接著在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下將含3-側氧基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(70 g, 377.5 mmol)之DCM (200 mL)逐滴添加至以上混合物中。使所得混合物升溫至室溫持續3 h。混合物用飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 mL)淬滅，用DCM (400 mL $\times$ 3)萃取。經合併之有機層用鹽水 (200 mL $\times$ 3)洗滌，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 10:1與EtOAc)純化，以得到呈淡黃色固體狀之**2106-A** (9.0 g, 11%)。MS 266.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0141】*2106-B*之合成. 在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下，向**2106-A** (9.0 g, 34.0 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中逐滴添加DAST (18 mL)且在氮氣氛圍下使溶

液升溫至室溫持續1 h。濃縮溶劑且殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc=10:1與EtOAc)純化，以得到呈棕色固體狀之**2106-B** (2.2 g, 24%)。MS 268.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0142】 *2106-C*之合成. 在0°C下，向**2106-B** (2.2 g, 8.21 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (8 mL)。接著將溶液在室溫下攪拌1 h。將溶劑在真空中移除，以得到呈粗產物之**2106-C**，其直接用於下一步驟中。MS 168.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0143】 *2106-D*之合成. 將**1949-B** (2.6 g, 5.47 mmol)及**2106-C** (8.21 mmol, 來自上一步驟之粗產物)於DMSO (40 mL)中之混合物在室溫下攪拌10 min，且接著將Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.8 g, 54.7 mmol)添加至以上混合物中。將所得混合物在室溫下繼續攪拌2 h。混合物用水(200 mL)稀釋，用EtOAc (100 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 10:1與EtOAc)純化，以得到呈黃色固體狀之**2106-D** (2.0 g, 82%)。MS 445.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0144】 *29*之合成. 在H<sub>2</sub>氛圍下，將**2106-D** (12.0 g, 27.0 mmol)及雷尼鎳(2.0 g)於MeOH (20 mL)中之混合物在室溫下攪拌1 h。藉由通過矽藻土墊過濾來移除雷尼鎳。濾液在真空中濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 10:1與EtOAc)純化，以得到呈黃色固體狀之**29** (8.0 g, 71%)。MS 415.2 [M+H]<sup>+</sup>。

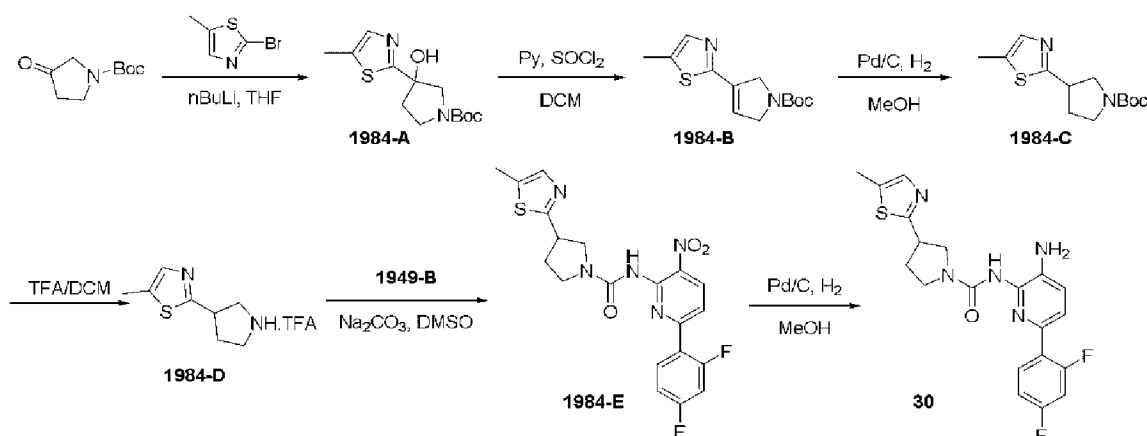
【0145】 *29-E1*及*29-E2*之對掌性分離. 化合物**29** (8.0 g, 19.3 mmol)之對映異構體藉由對掌性SFC (管柱：Chiralcel OX-3；溶劑：MeOH；流動速率：1.5 mL/min；RT<sub>2106-E1</sub>=2.814 min，RT<sub>T-2106-E2</sub>

=4.362 min)分離，以得到呈黃色固體狀之**29-E1** (1.2 g, 11%) (MS 415.2 [M+H]<sup>+</sup>)及呈黃色固體狀之**29-E2** (1.3 g, 12%)。MS 415.2 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0146】** 以與**29**類似之方式藉由使用2-(5-氟噻吩-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷作為試劑來合成化合物**45**。

**【0147】** 化合物**45**. 90 mg, 19%, 黃色固體。

## 實例11



**【0148】** *1984-A*之合成. 在N<sub>2</sub>氛圍下在-78°C下滴加*n*BuLi (2.7 mL, 6.70 mmol)處理2-溴-5-甲基噻唑(1.0 g, 5.59 mmol)於THF (20 mL)中之溶液，且將所得反應混合物在-78°C下攪拌1 h。在-78°C下，將3-側氧基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.2 g, 6.70 mmol)於THF (10 mL)中之溶液接著逐滴添加至反應混合物。接著使反應混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌3 h。混合物用NH<sub>4</sub>Cl飽和水溶液(40 mL)稀釋且用EtOAc (30 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 mL×3)洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 10:1與EtOAc)純化，以得到呈淡黃色固體狀之**1984-A** (760 mg, 48%)。MS 285.2 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0149】** *1984-B*之合成. 將**1984-A** (660 mg, 2.32 mmol)於DCM

(10 mL)中之溶液冷卻至0°C且用吡啶(1.09 g, 13.94 mmol)處理，隨後逐滴添加SOCl<sub>2</sub> (414 mg, 3.48 mmol)。接著使所得反應混合物加熱至45°C且在45°C下攪拌16 h。混合物接著用水(20 mL)稀釋且用DCM (30 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 mL×3)洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 10:1~1:5)純化，以得到呈棕色油狀之**1984-B** (120 mg, 19%)。MS 266.2 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0150】 1984-C之合成.** 在H<sub>2</sub>氛圍下，將**1984-B** (100 mg, 0.38 mmol)及Pd/C (100 mg)於MeOH (6 mL)中之混合物在室溫下攪拌1 h。Pd/C接著藉由通過矽藻土過濾移除，濃縮濾液且殘餘物藉由製備型-TLC (EtOAc:PE = 5:1)純化，以得到呈淡棕色油狀之**1984-C** (90 mg, 88%)。MS 269.2 [M+H]<sup>+</sup>。

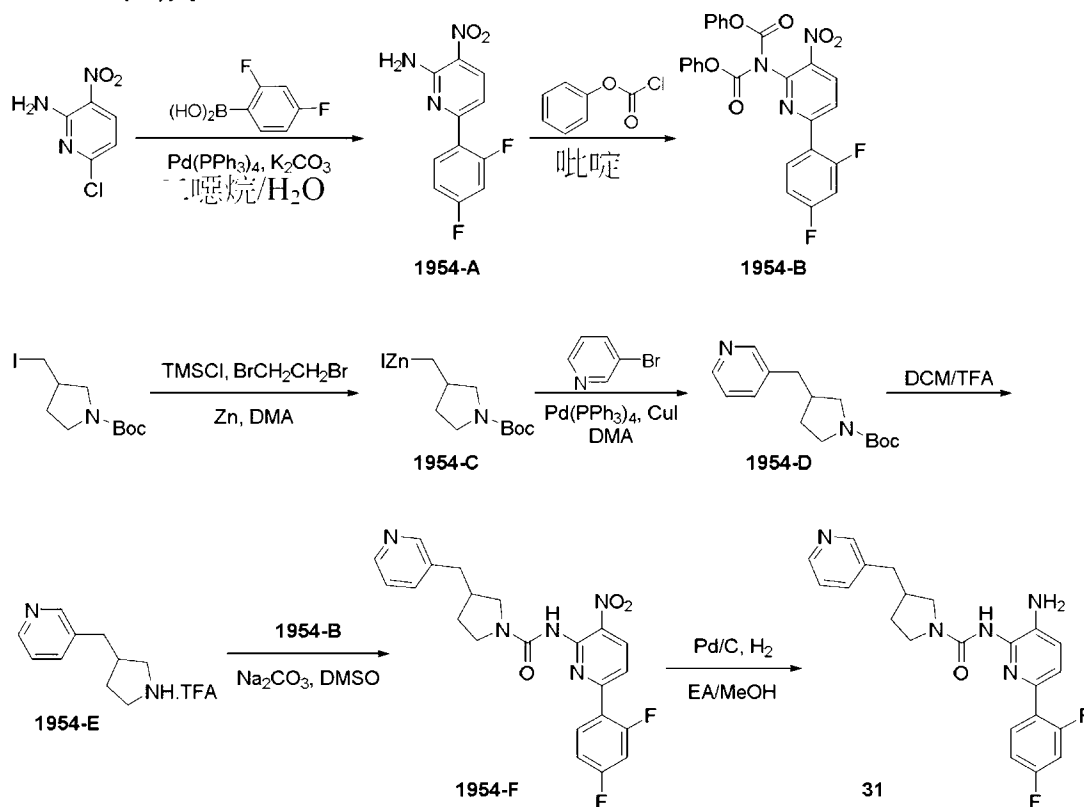
**【0151】 1984-D之合成.** 向**1984-C** (90 mg, 0.34 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (1 mL)。將所得反應混合物在室溫下攪拌1 h，隨即在真空中移除溶劑，以得到呈粗產物之**1984-D**，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。MS 169.2 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0152】 1984-E之合成.** 將**1949-B** (93 mg, 0.19 mmol)及**1984-D** (0.34 mmol, 來自上一步驟之粗產物)於DMSO (5 mL)中之混合物用Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200 mg, 1.89 mmol)處理，且將所得反應混合物在室溫下攪拌2 h。混合物接著用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 mL×3)洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型-TLC (EtOAc:PE = 5:1)純化，以得到呈黃色固體狀之**1984-E** (80 mg, 95%)。MS 446.2 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0153】 30之合成.** 在H<sub>2</sub>氛圍下，將**1984-E** (80 mg, 0.18 mmol)及

Pd/C (80 mg)於MeOH (5 mL)中之混合物在室溫下攪拌1 h。接著藉由通過矽藻土過濾來移除Pd/C，濃縮濾液且殘餘物藉由製備型-TLC (EtOAc:MeOH = 15:1)純化，以得到呈黃色固體狀之**30** (44 mg, 59%)。MS 416.2 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例12 **31**之合成



**【0154】 1954-A之合成.** 在氮氣氛圍下，用Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1.10 g, 0.95 mmol)處理6-氯-3-硝基吡啶-2-胺(4.58 g, 26.4 mmol)、2,4-二氟苯基二氫硼酸(5.00 g, 31.7 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10.9 g, 79.2 mmol)於二噁烷/H<sub>2</sub>O (100 mL/10 mL)中之混合物。將混合物在100°C下攪拌3 h且接著在真空中濃縮。殘餘物用EtOAc (200 mL)溶解且溶液用鹽水(100 mL×3)洗滌。有機層經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 7:1與5:1)純化，以得到呈黃色固體狀之**1954-A** (4.0 g, 61%)。MS 252.1 [M + H]<sup>+</sup>。

【0155】 *1954-B*之合成. 在0°C下，向**1954-A** (4.0 g, 15.94 mmol) 於吡啶(60 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加氯甲酸苯酯(7.50 g, 47.81 mmol)。在完成添加之後，將混合物在50°C下攪拌4 h。在真空中濃縮混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:DCM = 3:2與1:1)純化，以得到呈黃色固體狀之**1954-B** (7.1 g, 91%)。MS 492.1 [M + H]<sup>+</sup>。

【0156】 *1954-C*之合成. 向鋅粉(449 mg, 6.9 mmol)於無水DMA (2 mL)中之混合物中添加TMSCl及1,2-二溴乙烷(0.24 mL, v/v=7/5)，且在氮氣氛圍下將反應混合物在室溫下攪拌20 min。接著將3-(碘甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.65 g, 5.3 mmol)於無水DMA(1.5 mL)中之溶液添加至以上混合物中，且在氮氣氛圍下將所得混合物在室溫下攪拌16 h。混合物作為**1954-C**直接用於下一步驟中。**1954-C**之濃度在DMA中為約1.0 mol/L。

【0157】 *1954-D*之合成. 在氮氣氛圍下，向3-溴嘧啶(243 mg, 1.54 mmol)、CuI (30 mg, 0.15 mmol)及Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (89 mg, 0.077 mmol)於無水DMA (6 mL)中之混合物中添加**1954-C** (2.0 mL)。在氮氣氛圍下，將所得混合物在60°C下攪拌72 h。混合物接著用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 mL×3)洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型-TLC (DCM:EtOAc = 2:1)純化，以得到呈黃色固體狀之**1954-D** (180 mg, 44%)。MS 263.2 [M + H]<sup>+</sup>。

【0158】 *1954-E*之合成. 在0°C下，向**1954-D** (160 mg, 0.69 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (2 mL)。將所得反應混合物在室溫下攪拌1 h，接著在真空中濃縮以得到呈粗產物之**1954-E**，其直

接用於下一步驟中。MS 163.2  $[M + H]^+$ 。

【0159】 *1954-F*之合成. 將**1954-E** (0.69 mmol，來自前一步驟之粗產物)及**1954-B** (188 mg，0.38 mmol)於DMSO (6 mL)中之混合物在室溫下攪拌10 min，接著將 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (403 mg，3.8 mmol)添加至以上混合物中且將所得反應混合物在室溫下攪拌2 h。混合物接著用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL $\times$ 3)萃取。經合併之有機層用鹽水(10 mL $\times$ 3)洗滌，經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型-TLC (DCM:EtOAc = 1:2)純化，以得到呈黃色固體狀之**1954-F** (110 mg，66%)。MS 440.1  $[M + H]^+$ 。

【0160】 *化合物31*之合成. 在 $\text{H}_2$ 氛圍下，將**1954-F** (110 mg，0.25 mmol)及Pd/C (110 mg)於MeOH/EtOAc (5 mL/5 mL)中之混合物在室溫下攪拌50 min。藉由通過矽藻土墊過濾來移除Pd/C。濾液在真空中濃縮且殘餘物藉由製備型-TLC (DCM:MeOH = 30:1)純化，以得到呈黃色固體狀之**31** (45 mg，44%)。MS 410.1  $[M + H]^+$ 。

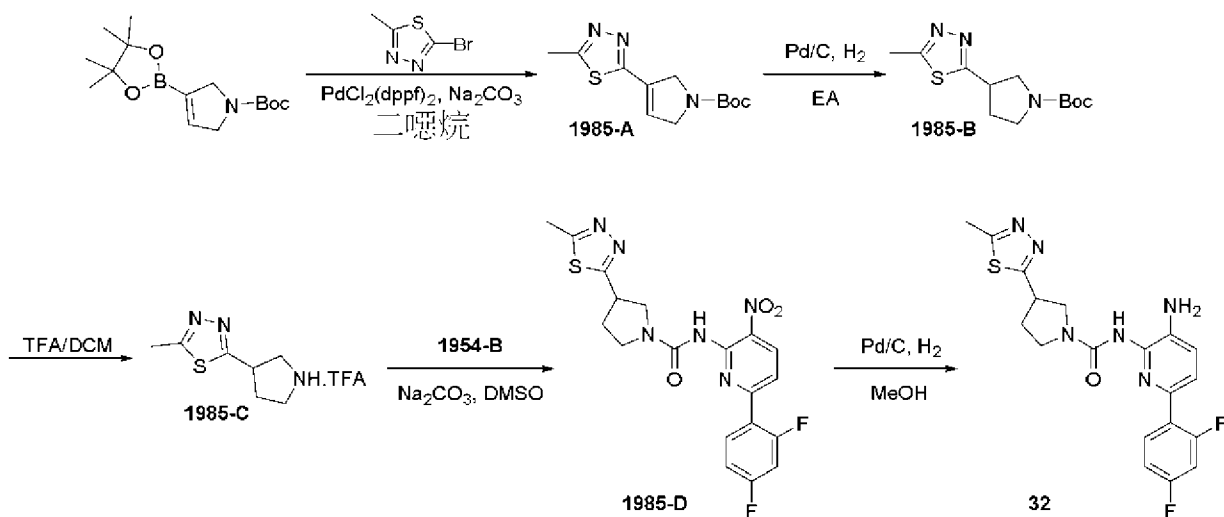
【0161】 以與**31**類似之方式藉由使用3-碘吡咯啉-1-甲酸第三丁酯及2-溴-5-甲基嘧啶作為試劑來合成**化合物33**。

【0162】 *化合物33*. 38 mg，41%，淡黃色固體。

【0163】 以與**31**類似之方式藉由使用3-碘吡咯啉-1-甲酸第三丁酯、2-溴嘧啶及2-氟苯基二羥硼酸作為試劑來合成**化合物48**。

【0164】 *化合物48*. 38 mg，41%，淡黃色固體。

### 實例13 化合物**32**之合成



【0165】 1985-A之合成. 在氮氣氛圍下，用 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$  (159 mg, 0.2 mmol)處理2-溴-5-甲基-1,3,4-噻二唑(700 mg, 3.89 mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(1.15 g, 3.89 mmol)及 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1.2 g, 11.7 mmol)於二噁烷(40 mL)中之混合物。將反應混合物在 $90^\circ\text{C}$ 下攪拌3 h且接著在真空中濃縮。殘餘物用EtOAc (30 mL)溶解且溶液用鹽水(10 mL $\times$ 3)洗滌。經合併之有機層經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 10:1與1:1)純化，以得到呈黃色固體狀之**1985-A** (400 mg, 39%)。MS 268.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0166】 1985-B之合成. 在 $\text{H}_2$ 氛圍下，將**1985-A** (400 mg, 1.5 mmol)及 $\text{Pd/C}$  (400 mg)於EtOAc (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌1 h。接著藉由通過矽藻土墊過濾來移除 $\text{Pd/C}$ 。濃縮濾液且殘餘物藉由製備型-TLC (EA:PE = 3:1)純化，以得到呈黃色固體狀之**1985-B** (300 mg, 74%)。MS 270.2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0167】 1985-C之合成. 將**1985-B** (300 mg, 1.1 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液冷卻至 $0^\circ\text{C}$ 且接著在 $0^\circ\text{C}$ 下逐滴添加TFA (4 mL)。將所得

溶液在室溫下攪拌1 h，隨即在真空中移除溶劑，以得到呈粗產物之**1985-C**，其直接用於下一步驟中。MS 170.2 [M+H]<sup>+</sup>。

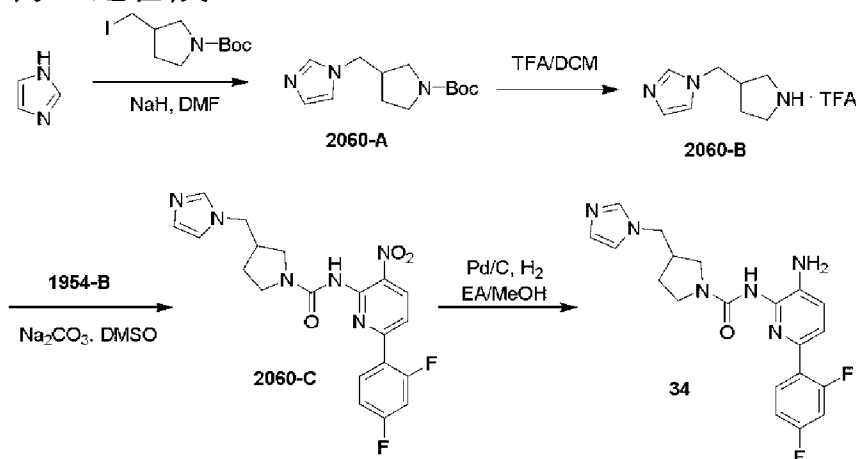
**【0168】 1985-D之合成.** 用Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (636 mg, 6.0 mmol)處理**1954-B** (300 mg, 0.6 mmol)及**1985-C** (1.1 mmol, 來自前一步驟之粗產物)於DMSO (10 mL)中之混合物且將所得混合物在室溫下攪拌2 h。混合物接著用水(50 mL)稀釋，用EtOAc (50 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 mL×3)洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型-TLC (EA:PE = 5:1)純化，以得到呈黃色固體狀之**1985-D** (150 mg, 56%)。MS 447.2 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0169】 32之合成.** 在H<sub>2</sub>氛圍下，將**1985-D** (150 mg, 0.34 mmol)及Pd/C (150 mg)於MeOH (6 mL)中之混合物在室溫下攪拌1 h。接著藉由通過矽藻土墊過濾來移除Pd/C。濃縮濾液且殘餘物藉由製備型-TLC (EA:MeOH = 15:1)純化，以得到呈黃色固體狀之**32** (83 mg, 55%)。MS 417.2 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0170】** 以與**32**類似之方式藉由使用經適當取代之芳基溴化物試劑來合成化合物**37**。

**【0171】 化合物37.** 65 mg, 58%, 淡黃色固體。

#### 實例14 化合物34之合成



第 48 頁(發明說明書)

【0172】 2060-A之合成. 將1H-咪唑(115 mg, 1.69 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液冷卻至0°C且用NaH (60%於礦物油中, 122 mg, 3.1 mmol)處理。將反應混合物在0°C下攪拌10 min, 接著添加3-(碘甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(687 mg, 2.21 mmol)且使反應混合物升溫至40°C並在40°C下攪拌3 h。混合物接著用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (20 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 mL×3)洗滌, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型-TLC (DCM:MeOH = 30:1)純化, 以得到呈無色油狀之**2060-A** (105 mg, 25%)。MS 197.2 [M + H]<sup>+</sup>。

【0173】 2060-B之合成. 在0°C下, 向**2060-A** (201 mg, 0.80 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (2 mL)。使所得反應混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌1 h, 接著在真空中濃縮以得到呈粗產物之**2060-B**, 其直接用於下一步驟中。MS 151.2 [M + H]<sup>+</sup>。

【0174】 2060-C之合成. 將**2060-B** (0.80 mmol, 來自前一步驟之粗產物)及**1954-B** (216 mg, 0.44 mmol)於DMSO (6 mL)中之混合物在室溫下攪拌10 min, 接著將Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (471 mg, 4.44 mmol)添加至以上混合物中且在室溫下攪拌2 h。混合物用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(10 mL×3)洗滌, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型-TLC (DCM:MeOH = 30:1)純化, 以得到呈黃色固體狀之**2060-C** (147 mg, 78%)。MS 429.1 [M + H]<sup>+</sup>。

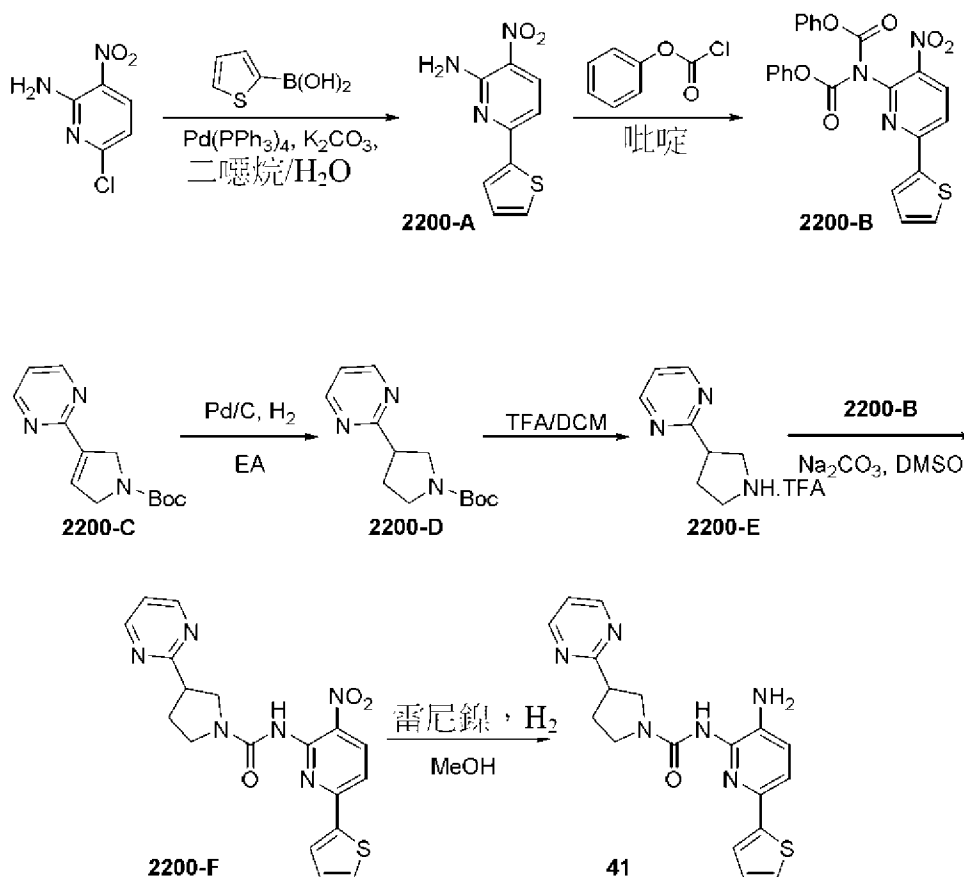
【0175】 34之合成. 在H<sub>2</sub>氛圍下, 將**2060-C** (124 mg, 0.29 mmol)及Pd/C (124 mg)於MeOH/EtOAc (5 mL/5 mL)中之混合物在室溫下攪拌2 h。藉由通過矽藻土墊過濾來移除Pd/C。濾液在真空中濃縮且殘餘物藉由製備型-TLC (DCM:MeOH = 20:1)純化, 以得到呈白色固體狀之**34** (53

mg, 43%)。MS 399.2.  $[M + H]^+$ 。

【0176】以與**34**類似之方式藉由使用吡啶作為試劑來合成化合物**35**。

【0177】化合物**35**. 60 mg, 64%, 白色固體。

### 實例15 化合物**41**之合成



【0178】**2200-A**之合成. 在氮氣氛圍下，向噻吩-2-基二羥硼酸(14.1 g, 110 mmol)、6-氯-3-硝基吡啶-2-胺(17.3 g, 100 mmol)及 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (41.4 g, 300 mmol)於二噁烷/ $\text{H}_2\text{O}$  (500 mL/50 mL)中之混合物中添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (5.8 g, 5.0 mmol)。將反應混合物在 $100^\circ\text{C}$ 下攪拌2 h且接著在真空中濃縮。殘餘物用EtOAc (200 mL)溶解且溶液用鹽水(100 mL $\times$ 3)洗滌。有機層經無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 10:1與5:1)純化，以得到呈黃色固體狀之**2200-A**

(20.4 g, 84%)。MS 222.0 [M + H]<sup>+</sup>。

【0179】 *2200-B*之合成. 在0°C下，向**2200-A** (4.42 g, 20 mmol)於吡啶(80 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加氯甲酸苯酯(3.12 g, 60 mmol)。在完成添加之後，將混合物在50°C下攪拌4 h。混合物接著在真空中濃縮，且殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:DCM = 3:2與1:1)純化，以得到呈黃色固體狀之**2200-B** (8.57 g, 93%)。MS 462.1 [M + H]<sup>+</sup>。

【0180】 *2200-D*之合成. 在H<sub>2</sub>氛圍下，將**2200-C** (108 mg, 0.44 mmol)及Pd/C (108 mg)於EtOAc (15 mL)中之混合物在室溫下攪拌1 h。藉由通過矽藻土墊過濾來移除Pd/C。濾液在真空中濃縮且殘餘物藉由製備型-TLC (EtOAc:PE = 1:5)純化，以得到呈白色固體狀之**41** (100 mg, 92%)。MS 250.1 [M + H]<sup>+</sup>。

【0181】 *2200-E*之合成. 在0°C下，向**2200-D** (100 mg, 0.40 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (1 mL)。將所得溶液在室溫下攪拌1 h，且接著在真空中移除溶劑，以得到呈粗產物之**2200-E**，其直接用於下一步驟中。MS 194.1 [M + H]<sup>+</sup>。

【0182】 *2200-F*之合成. 將**2200-E** (0.4 mmol，來自前一步驟之粗產物)及**2200-B** (103 mg, 0.22 mmol)於DMSO (6 mL)中之混合物在室溫下攪拌10 min，接著添加Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (234 mg, 2.2 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌2 h。混合物用水(30 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(10 mL×3)洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型-TLC (DCM:EtOAc = 1:1)純化，以得到呈黃色固體狀之**2200-F** (80 mg, 91%)。MS 397.0 [M + H]<sup>+</sup>。

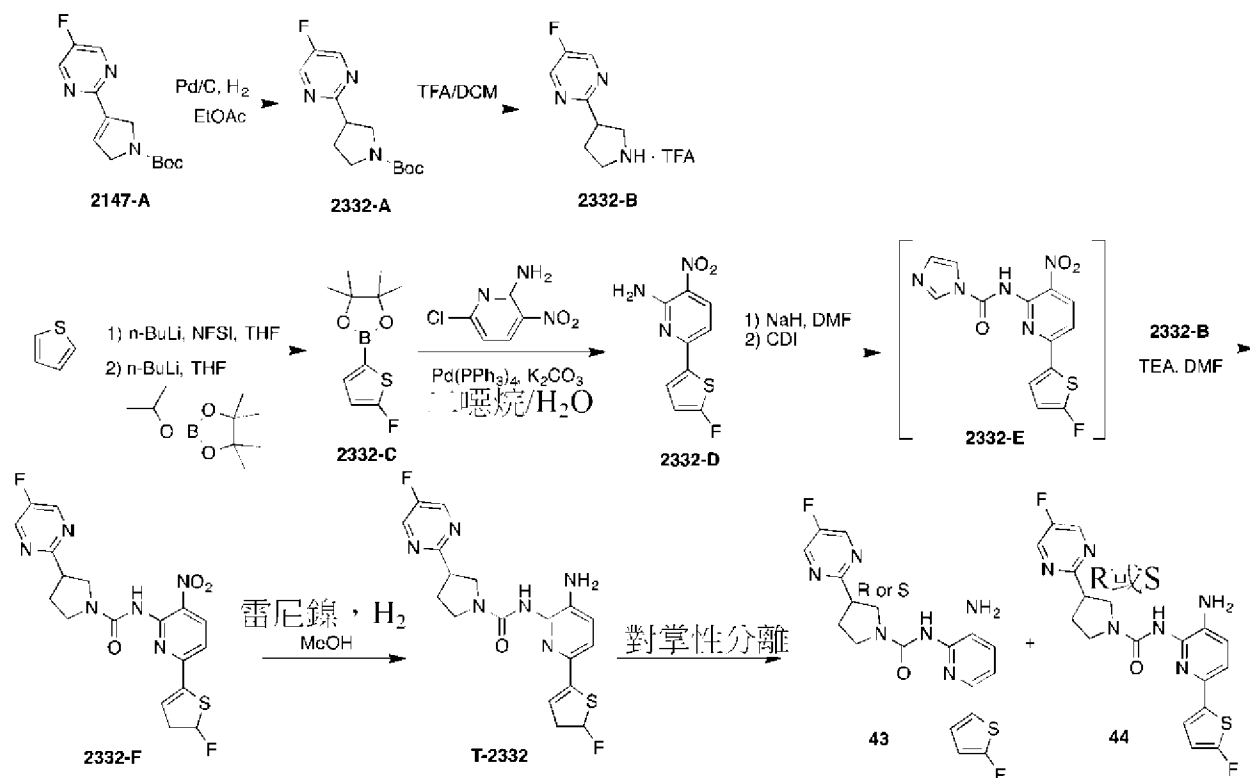
【0183】 *41*之合成. 在H<sub>2</sub>氛圍下，將**2200-F** (80 mg, 0.20 mmol)及

雷尼鎳(80 mg)於MeOH (15 mL)中之混合物在室溫下攪拌1 h。藉由通過矽藻土墊過濾來移除雷尼鎳。濾液在真空中濃縮且殘餘物藉由製備型-TLC (DCM:MeOH = 20:1)純化，以得到呈棕色固體狀之**41** (43 mg, 58%)。MS 367.2 [M + H]<sup>+</sup>。

【0184】 以與**41**類似之方式藉由使用甲基溴化鎂及經適當取代之二羥硼酸試劑來合成化合物**42**。

【0185】 化合物**42**. 23 mg, 31%, 黃色固體。

### 實例16 43及44之合成



【0186】 **2332-A**之合成. 在H<sub>2</sub>氛圍下，將**2147-A** (1.0 g, 3.8 mmol)及Pd/C (1.0 g)於EtOAc (20 mL)中之混合物在室溫下攪拌1 h。藉由通過矽藻土墊過濾來移除Pd/C。濾液在真空中濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 5:1與3:1)純化，以得到呈白色固體狀之**2332-A** (1.0 g, 99%)。MS 268.1 [M + H]<sup>+</sup>。

【0187】 2332-B之合成. 將**2332-A** (1.0 g, 3.7 mmol)於DCM (21 mL)中之溶液冷卻至0°C且在0°C下逐滴添加TFA (7 mL)。使反應混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌1 h。接著在真空中移除溶劑，且將殘餘物溶解於DMF (7 mL)中並用TEA (1.01 g, 10 mmol)處理，以得到呈溶液狀之**2332-B**，其直接用於下一步驟中。MS 168.1 [M + H]<sup>+</sup>。

【0188】 2332-C之合成. 在-78°C下，在氮氣氛圍下向噻吩(20.0 g, 238 mmol)於THF (500 mL)中之溶液中逐滴添加*n*-BuLi (100 mL, 250 mmol)且在氮氣氛圍下將反應物在-78°C下攪拌1 h。接著在-78°C下，將含*N*-氟苯磺醯亞胺(78.8 g, 250 mmol)之THF (300 mL)逐滴添加至以上混合物中且升溫至室溫持續1 h。接著將反應混合物冷卻至-78°C，且在-78°C下逐滴添加*n*-BuLi (100 mL, 250 mmol)之另一部分並在-78°C下攪拌1 h。最後，在-78°C下將含2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(46.5 g, 250 mmol)之THF (200 mL)逐滴添加至以上混合物中，且使反應混合物升溫至室溫並攪拌16 h。將混合物倒入經冷卻之飽和NH<sub>4</sub>Cl (2000 mL)中，用PE (400 mL×3)萃取，且經合併之有機層用鹽水(400 mL×3)洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並接著在真空中濃縮，以得到呈粗產物之**2332-C** (32 g)，其直接用於下一步驟中。MS 229.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0189】 2332-D之合成. 在氮氣氛圍下，用Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2.0 g)處理6-氯-3-硝基吡啶-2-胺(18.9 g, 109.6 mmol)、**2332-C** (30 g, 來自前一步驟之粗產物)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (45.37 g, 328.8 mmol)於二噁烷/H<sub>2</sub>O (400 mL/40 mL)中之混合物。將混合物在95°C下攪拌3 h且接著在真空中濃縮。殘餘物用EtOAc (500 mL)溶解且溶液用鹽水(200 mL×3)洗滌。有機層經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:DCM =

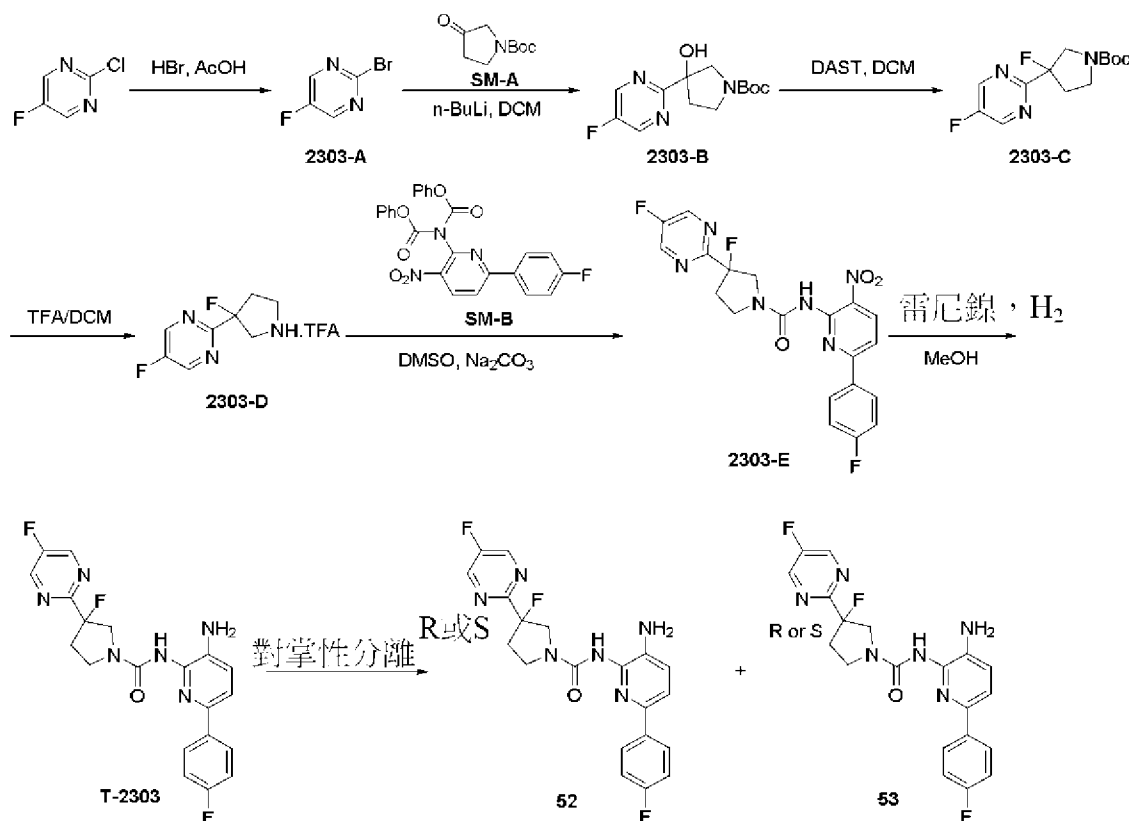
10:1與2:1)純化，以得到呈黃色固體狀之**2332-D** (9.0 g, 34% (兩個步驟))。MS 240.0 [M + H]<sup>+</sup>。

【0190】 *2332-F*之合成. 將**2332-D** (820 mg, 3.43 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液冷卻至0°C且用NaH (60%於礦物油中) (275 mg, 6.86 mmol)處理。將反應混合物在0°C下攪拌30 min，接著將CDI (556 mg, 3.43 mmol)添加至以上混合物中且在0°C下再繼續攪拌30 min。最後，在0°C下將**2332-B**溶液添加至以上混合物中且攪拌1 h。混合物接著用水(60 mL)淬滅且用EtOAc (30 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL×3)洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(DCM:EtOAc = 15:1與2:1)純化，以得到呈黃色固體狀之**2332-F** (1.18 g, 80%)。MS 433.0 [M + H]<sup>+</sup>。

【0191】 *T-2332*之合成. 在H<sub>2</sub>氛圍下，將**2332-F** (1.18 g, 2.7 mmol)及雷尼鎳(1.2 g)於MeOH (20 mL)中之混合物在室溫下攪拌1 h。藉由通過矽藻土墊過濾來移除雷尼鎳。濾液在真空中濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH = 50:1與20:1)純化，以得到呈紅色固體狀之**T-2332** (850 mg, 77%)。MS 403.0 [M + H]<sup>+</sup>。

【0192】 *43及44*之對掌性分離. **T-2332** (850 mg, 2.11 mmol)藉由對掌性分離(管柱：Chiralcel OJ-3；溶劑：MeOH；流動速率：2 mL/min；RT<sub>43</sub>=2.141 min，RT<sub>44</sub>=2.689 min)來分離，以得到呈淡紫色固體狀之**43** (300 mg, 35%) (MS 403.0 [M+H]<sup>+</sup>)及呈白色固體狀之**44** (190 mg, 22%)。MS 403.0 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例17 化合物**52**及**53**之合成



【0193】 2303-A之合成. 在40°C下，在HBr於AcOH (33wt%，250 mL)中之溶液中將2-氯-5-氟嘧啶(50 g，378.0 mmol)攪拌16 h。接著將反應混合物冷卻至室溫且沈澱物藉由濾液收集。將濾餅溶解於EtOAc (500 mL)中且用飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>鹼化至pH=9。所得混合物用EtOAc (500 mL×2)萃取。經合併之有機層用鹽水(100 mL×3)洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。將PE (20 mL)添加至殘餘物中且沈澱物藉由過濾收集，接著在真空中乾燥，以得到呈淡棕色固體狀之**2303-A** (35.0 g，53%)。MS 177.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0194】 2303-B之合成. 在-78°C下，向**2303-A** (5.0 g，28.4 mmol)於DCM (70 mL)中之溶液中逐滴添加n-BuLi (13.6 mL，34.1 mmol)且將反應混合物在N<sub>2</sub>氛圍下攪拌1 h。接著將SM-A (6.3 g，34.1 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液逐滴添加至混合物中。使所得混合物升溫至室溫且攪拌3 h。混合物接著用飽和NH<sub>4</sub>Cl (100 mL)稀釋，用DCM (100

mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(100 mL×3)洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 10:1與EtOAc)純化，以得到呈粗產物之**2303-B** (550 mg)。粗產物藉由製備型-HPLC純化以得到呈棕色固體狀之**2303-B** (177 mg, 2.2%)。MS 284.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0195】 *2303-C*之合成. 在N<sub>2</sub>氛圍下，在-78℃下滴加DAST (3.2 mL)處理**2303-B** (1.6 g, 5.63 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液。接著使溶液升溫至室溫且攪拌2 h。反應物接著用冰水淬滅，用DCM (30 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(100 mL×3)洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 10:1~1:1)純化，以得到呈棕色固體狀之**2303-C** (850 mg, 53%)。MS 286.2 [M+H]<sup>+</sup>。

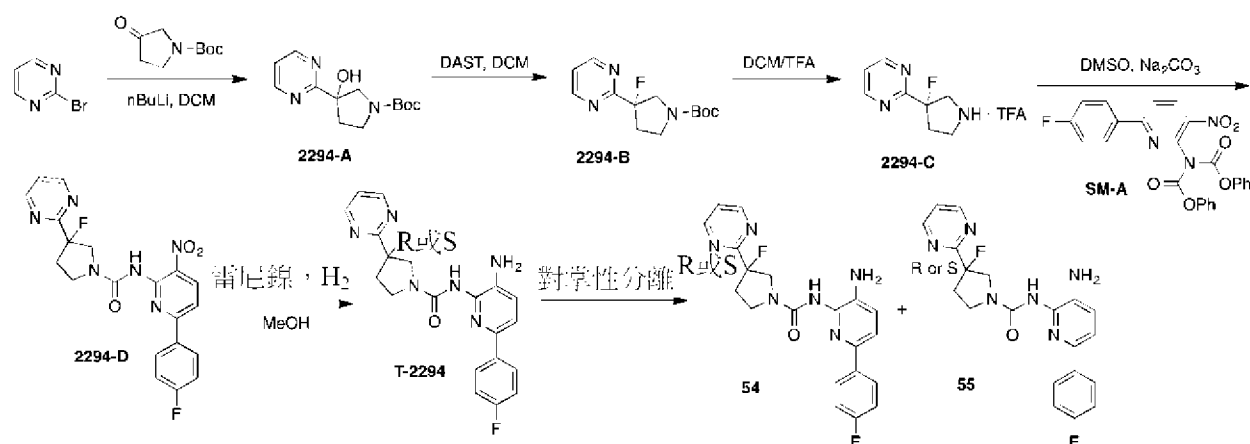
【0196】 *2303-D*之合成. 在0℃下，向**2303-C** (850 mg, 2.98 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (4 mL)。接著使溶液升溫至室溫且在室溫下攪拌1 h。將溶劑在真空中移除，以得到呈粗產物之**2303-D**，其直接用於下一步驟中。

【0197】 *2303-E*之合成. 向**SM-B** (1.2 g, 2.48 mmol)及**2303-D** (1.1 g, 來自上一步驟之粗產物)於DMSO (50 mL)中之溶液中添加Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.2 g, 29.8 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2 h。混合物用水(200 mL)稀釋，用EtOAc (100 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(100 mL×3)洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型-TLC (PE:EtOAc = 1:5)純化，以得到呈黃色固體狀之**2303-E** (680 mg, 61%)。MS 445.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0198】 *52及53*之合成. 在H<sub>2</sub>氛圍下，將**2303-E** (680 mg, 1.53

mmol)及雷尼鎳(680 mg)於MeOH (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌1 h。接著藉由通過矽藻土過濾來移除雷尼鎳。濃縮濾液且殘餘物藉由製備型-TLC (EA:MeOH = 10:1)純化，以得到呈黃色固體狀之**T-2303** (600 mg, 94%)。對映異構體藉由對掌性SFC (管柱：Chiralcel OJ-3；溶劑：MeOH；流動速率：1.5 mL/min；RT<sub>52</sub>=1.869 min，RT<sub>53</sub>=2.848 min)分離，以得到呈黃色固體狀之**52** (250 mg, 41%)。MS 415.2 [M+H]<sup>+</sup>。呈黃色固體狀之**53** (240 mg, 40%)。MS 415.2 [M+H]<sup>+</sup>。

### 實例18 化合物54及55之合成



**【0199】 2294-A之合成.** 在N<sub>2</sub>氛圍下，在-78°C下向3-溴嘧啶(50.0 g, 314.5 mmol)於DCM (400 mL)中之溶液中逐滴添加n-BuLi (2.5 M於己烷中) (150 mL)且將反應混合物在-78°C下攪拌1 h。接著將3-側氧基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(69.7 g, 377.0 mmol)於DCM (200 mL)中之溶液添加至以上混合物中且使混合物升溫至室溫並攪拌3 h。將反應混合物倒入飽和NH<sub>4</sub>Cl (300 mL)中，接著用DCM (400 mL×3)萃取，用鹽水(300 mL×3)洗滌。有機層經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 10:1與EtOAc)純化，以得到呈粗產物之**2294-A** (7.0 g)。MS 266.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0200】 *2294-B*之合成. 將**2294-A** (7.0 g, 來自上一步驟之粗產物) 於DCM (100 mL)中之溶液冷卻至-78°C且滴加DAST (3.0 mL)處理, 且接著使反應混合物升溫至室溫並在室溫下攪拌2 h。混合物接著用水(100 mL)稀釋, 用DCM (50 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(80 mL×3)洗滌, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(EtOAc:PE = 10:1~1:1)純化, 以得到呈棕色固體狀之**2294-B** (2.5 g, 3%) (兩個步驟)。MS 268.2 [M+H]<sup>+</sup>。

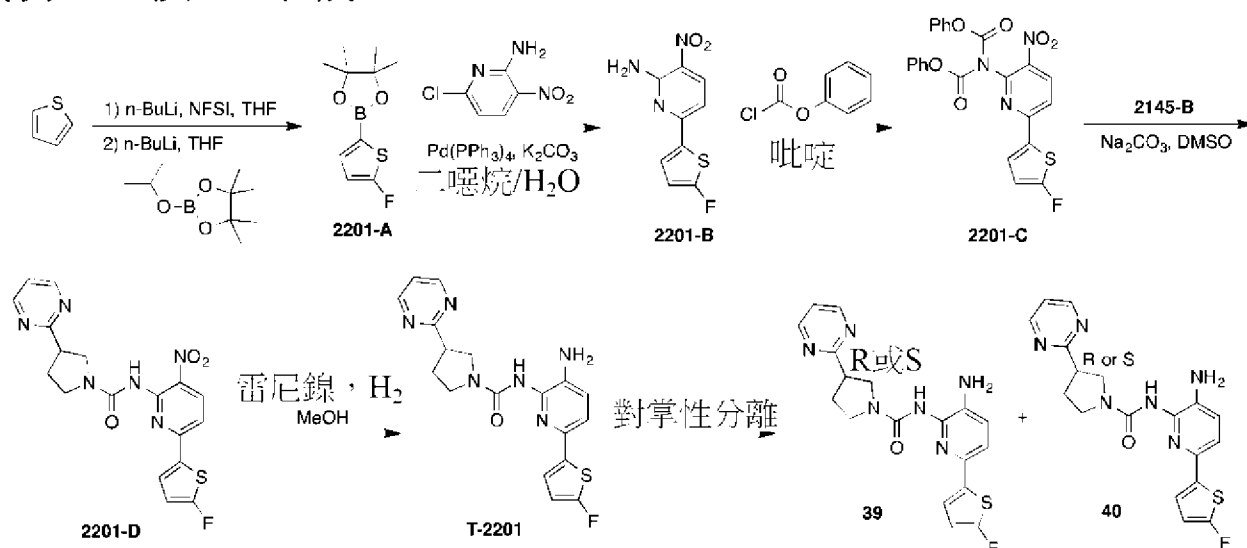
【0201】 *2294-C*之合成. 將**2294-B** (2.5 g, 9.4 mmol)於DCM (24 mL)中之溶液冷卻至0°C且用TFA (8 mL)處理。在添加之後, 使反應混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌1 h。將溶液在真空中濃縮, 以得到呈粗產物之**2294-C**, 其直接用於下一步驟中。MS 168.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0202】 *2294-D*之合成. 用Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.5 g, 52.2 mmol)處理**SM-A** (2.5 g, 5.3 mmol)及**2294-C** (9.4 mmol, 來自上一步驟之粗產物)於DMSO (50 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌2 h。混合物接著用水(150 mL)稀釋, 用EtOAc (100 mL×3)萃取, 且經合併之有機層用鹽水(100 mL×3)洗滌, 經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(EtOAc與EtOAc:MeOH = 30:1)純化, 以得到呈黃色固體狀之**2294-D** (1.4 g, 82%)。MS 427.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0203】 *T-2294*之合成. 在H<sub>2</sub>氛圍下, 將**2294-D** (1.4 g, 3.3 mmol)及雷尼鎳(1.0 g)於DCM/MeOH (10 mL/10 mL)中之混合物在室溫下攪拌1 h。接著藉由通過矽藻土過濾來移除雷尼鎳。濃縮濾液且殘餘物藉由矽膠管柱層析(EtOAc與EtOAc:MeOH = 10:1)純化, 以得到呈灰色固體狀之**T-2294** (800 mg, 61%)。MS 397.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0204】 55之對掌性分離. **T-2294** (800 mg, 2.02 mmol)藉由對掌性SFC (管柱: Chiralcel OJ-3; 溶劑: MeOH; 流動速率: 2 mL/min;  $RT_{55}=2.599$  min)分離, 以得到呈黃色固體狀之**55** (226 mg, 17%), ( $RT_{54}=1.854$  min)以得到呈黃色固體狀之**54** (226 mg, 17%)。MS 397.2  $[M+H]^+$ 。

### 實例19 39及40之合成



【0205】 2201-A之合成. 在 $-78^\circ C$ 下, 向噻吩(20.0 g, 238 mmol)於THF (400 mL)中之溶液中逐滴添加*n*-BuLi (2.5 M於己烷中) (100 mL)且將反應混合物在 $-78^\circ C$ 下攪拌1 h。接著在 $-78^\circ C$ 下, 將NFSI (78.8 g, 250 mmol)於THF (400 mL)之溶液逐滴添加至以上溶液中, 且使反應混合物升溫至室溫並攪拌1 h。接著將反應混合物再次冷卻至 $-78^\circ C$ , 將*n*-BuLi (2.5 M於己烷中) (100 mL)之另一部分在 $-78^\circ C$ 下逐滴添加至以上混合物中且在 $-78^\circ C$ 下繼續攪拌1 h。最後, 在 $-78^\circ C$ 下將2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(46.5 g, 250 mmol)於THF (200 mL)中之溶液逐滴添加至以上溶液中。使反應混合物升溫至室溫持續16 h。將反應混合物倒入飽和 $NH_4Cl$  (1000 mL)中, 接著用PE (300 mL $\times$ 3)萃取, 且用鹽

水(300 mL×3)洗滌。有機層經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮，以得到呈粗產物之**2201-A** (32 g)。MS 147.1 [M - 82]<sup>+</sup>。

【0206】 *2201-B*之合成. 6-氯-3-硝基吡啶-2-胺(18.9 g, 109.6 mmol)、**2201-A** (32 g, 來自上一步驟之粗產物)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (45.4 g, 328.8 mmol)於二噁烷/H<sub>2</sub>O (400 mL/40 mL)中之混合物在N<sub>2</sub>氛圍下添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2.0 g, 1.73 mmol)。將混合物在95°C下攪拌4 h且接著在真空中濃縮。殘餘物用EtOAc (300 mL)溶解且溶液用鹽水(100 mL×3)洗滌。有機層經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:DCM = 10:1~2:1)純化，以得到呈黃色固體狀之**2201-B** (9.0 g, 34%)。MS 240.1 [M + H]<sup>+</sup>。

【0207】 *2201-C*之合成. 滴加氯甲酸苯酯(900 mg, 5.77 mmol)處理**2201-B** (460 mg, 1.92 mmol)於吡啶(10 mL)中之攪拌溶液。在完成添加之後，將混合物在55°C下攪拌2 h。在真空中濃縮混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:DCM = 20:1~1:3)純化，以得到呈黃色固體狀之**2201-C** (700 mg, 76%)。MS 479.8 [M+H]<sup>+</sup>。

【0208】 *2201-D*之合成. 向**2201-C** (106 mg, 0.22 mmol)及**2145-B** (200 mg, 0.40 mmol)於DMSO (10 mL)中之溶液中添加Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (233 mg, 2.2 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h。混合物用水(30 mL)稀釋，用EtOAc (20 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 mL×3)洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型-TLC (PE:EA=1:5)純化，以得到呈黃色固體狀之**2201-D** (75 mg, 82%)。MS 415.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0209】 *T-2201*之合成. 將**2201-D** (75 mg, 0.18 mmol)及雷尼鎳

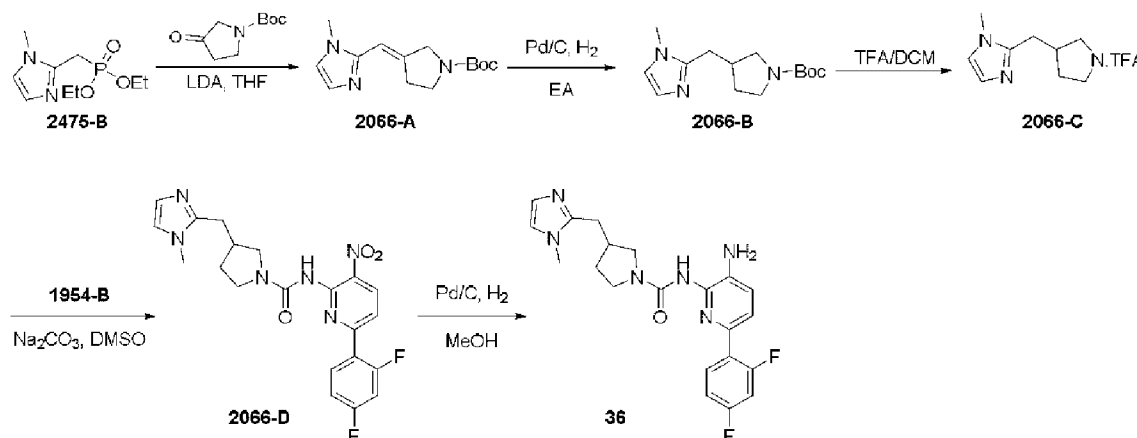
(75 mg)於DCM/MeOH (3 mL/5 mL)中之溶液在室溫下攪拌0.5 h。藉由通過矽藻土過濾來移除雷尼鎳。濃縮濾液且殘餘物藉由製備型-TLC (EA:MeOH = 10:1)純化，以得到呈灰色固體狀之**T-2201** (15 mg, 22%)。MS 385.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0210】*39及40之對掌性分離*. **T-2201** (1.0 g, 2.6 mmol)藉由對掌性分離(管柱：Chiralcel OJ-3；溶劑：MeOH；流動速率：1.5 mL/min；RT<sub>39</sub>=2.225 min，RT<sub>40</sub>=2.667 min)來分離，以得到呈棕色固體狀之**39** (300 mg, 30%) (MS 385.0 [M+H]<sup>+</sup>)及呈紫色固體狀之**40** (300 mg, 30%)。MS 385.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0211】以與**39**及**40**類似之方式藉由使用經適當取代之二羥硼酸及芳基溴化物試劑來合成化合物**49**。

【0212】*化合物49*. 30 mg, 23%，黃色固體。

### 實例20 36之合成



【0213】*2066-A之合成*. 將**2475-B** (400 mg, 1.7 mmol)於THF (10 mL)中之溶液在氮氣氛圍下在-78°C下，滴加LDA (2.6 mL, 5.2 mmol)處理且在-78°C下攪拌1 h。接著在-78°C下將3-側氧基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(414 mg, 2.2 mmol)於THF (5 mL)中之溶液逐滴添加至以上混合

物中，且接著使反應混合物升溫至室溫並攪拌16 h。混合物用飽和NH<sub>4</sub>Cl (40 mL)稀釋，用EtOAc (30 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(30 mL×3)洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 3:1與EtOAc)純化，以得到呈無色油狀之**2066-A** (380 mg, 84%)。MS 264.2 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0214】 2066-B之合成.** 在H<sub>2</sub>氛圍下，將**2066-A** (380 mg, 1.4 mmol)及Pd/C (380 mg)於EtOAc (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌1 h。接著藉由通過矽藻土墊過濾來移除Pd/C。將濾液在真空中濃縮且殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc=3:1與EtOAc)純化，以得到呈無色油狀之**2066-B** (300 mg, 79%)。MS 266.2 [M+H]<sup>+</sup>。

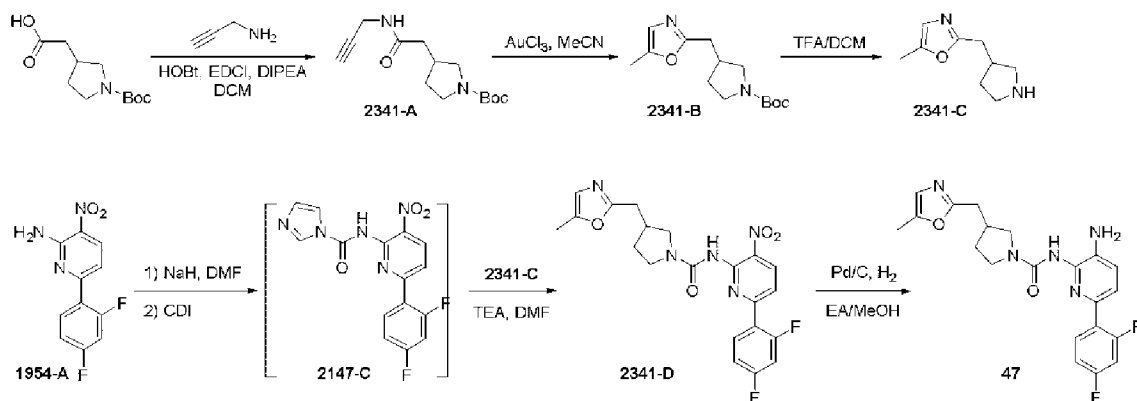
**【0215】 2066-C之合成.** 在0°C下，向**2066-B** (150 mg, 0.57 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (2 mL)。使反應混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌1 h。將溶液在真空中濃縮，以得到呈粗產物之**2066-C**，其直接用於下一步驟中。MS 166.2 [M + H]<sup>+</sup>。

**【0216】 2066-D之合成.** 將**2066-C** (0.57 mmol, 來自前一步驟之粗產物)及**1954-B** (154 mg, 0.32 mmol)於DMSO (6 mL)中之混合物在室溫下攪拌10 min，接著添加Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (339 mg, 3.2 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌2 h。混合物接著用水(20 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(10 mL×3)洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型-TLC (EtOAc:MeOH = 40:1)純化，以得到呈黃色固體狀之**2066-D** (100 mg, 73%)。MS 443.1 [M + H]<sup>+</sup>。

**【0217】 36之合成.** 在H<sub>2</sub>氛圍下，將**2066-D** (100 mg, 0.23 mmol)及Pd/C (100 mg)於MeOH/EtOAc (5 mL/5 mL)中之混合物在室溫下攪拌

50 min。藉由通過矽藻土墊過濾來移除Pd/C。將濾液在真空中濃縮且殘餘物藉由製備型-TLC (DCM:MeOH = 30:1)純化，以得到呈黃色固體狀之**36** (40 mg, 42%)。MS 413.0 [M + H]<sup>+</sup>。

### 實例21 化合物47之合成



【0218】 *2341-A*之合成. 向2-(1-(第三丁氧基羰基)吡咯啉-3-基)乙酸 (1.15 g, 5.0 mmol)、HOBt (810 mg, 6.0 mmol)及EDCI (1.44 g, 7.5 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加DIPEA (1.94 g, 15.0 mmol)且在氮氣氛圍下在室溫下攪拌30 min。接著將丙-2-炔-1-胺(413 mg, 7.5 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液添加至以上混合物中且將所得混合物在室溫下攪拌24 h。混合物用DCM (30 mL)稀釋，用0.5 N HCl (20 mL×2)、飽和NaHCO<sub>3</sub> (20 mL×2)及鹽水(20 mL×2)洗滌。有機層經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 10:1與2:1)純化，以得到呈有色油狀之**2341-A** (1.0 g, 75%)。MS 211.0 [M - 55]<sup>+</sup>。

【0219】 *2341-B*之合成. 用三氯化金(50 mg, 0.075 mmol)處理**2341-A** (580 mg, 2.2 mmol)於乙腈(20 mL)中之溶液且在氮氣氛圍下將反應混合物在45°C下攪拌72 h。在真空中濃縮混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 10:1與1:1)純化，以得到呈無色油狀之**2341-B** (380

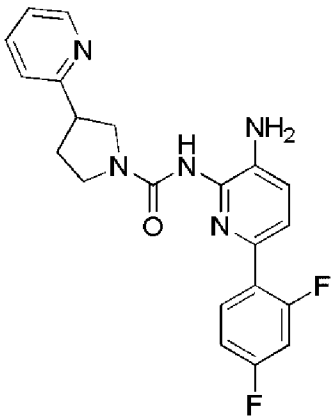
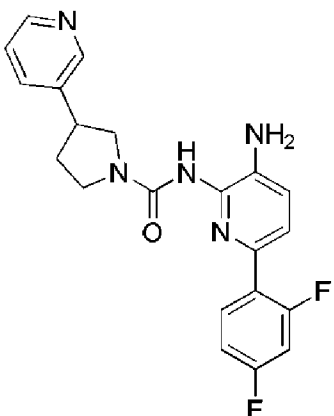
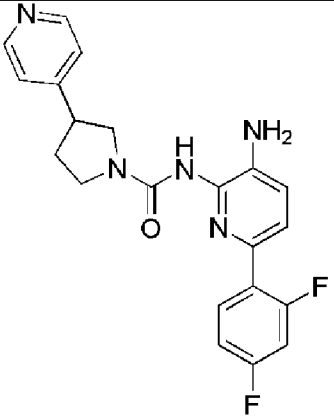
mg, 66%)。MS 267.0 [M + H]<sup>+</sup>。

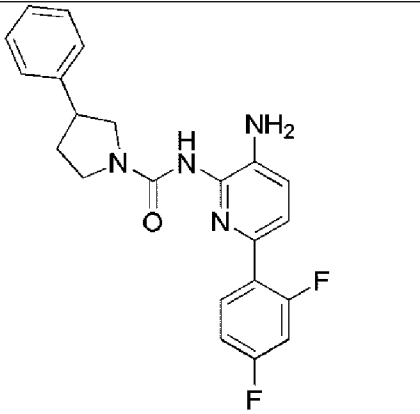
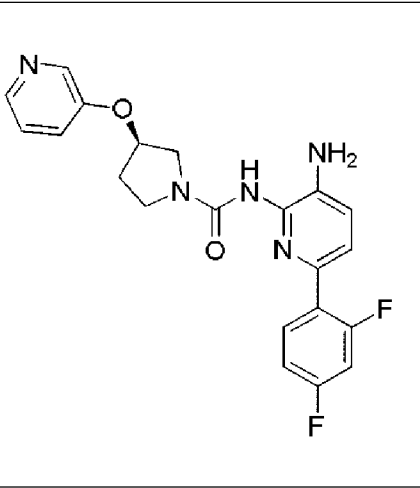
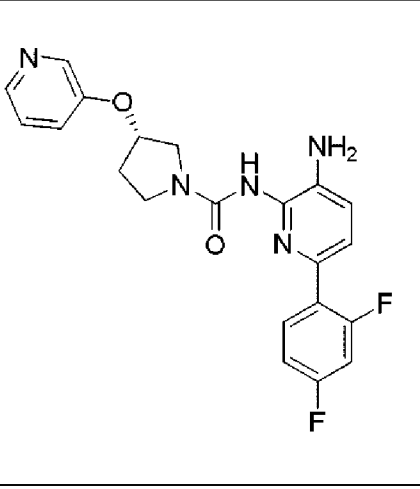
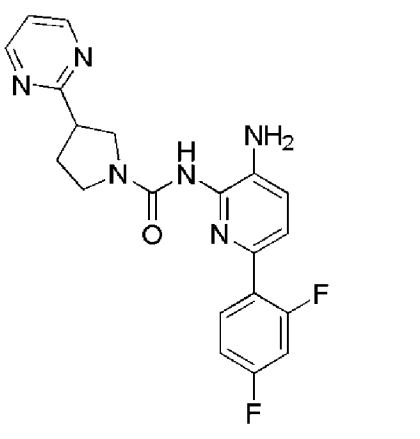
【0220】 2341-C之合成. 將**2341-B** (380 mg, 1.4 mmol)於DCM (12 mL)中之溶液冷卻至0°C且接著逐滴添加TFA (4 mL)。在添加之後，使反應物升溫至室溫且在室溫下攪拌1 h。將反應混合物接著在真空中濃縮，以得到呈粗產物之**2341-C**。接著將殘餘物溶解於DMF (6 mL)中且用TEA (424 mg, 4.2 mmol)處理，以得到呈溶液狀之**2341-C**，其直接用於下一步驟中。MS 167.0 [M + H]<sup>+</sup>。

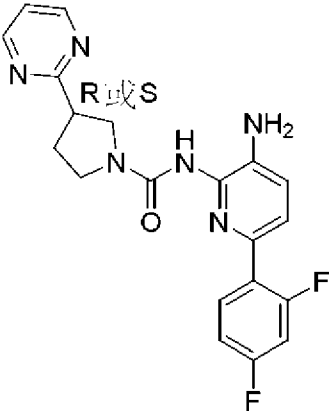
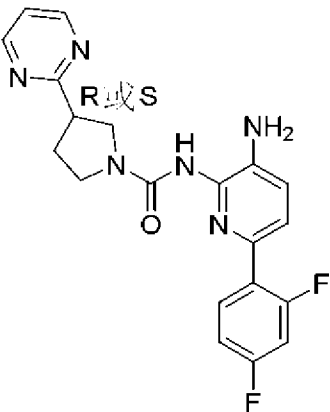
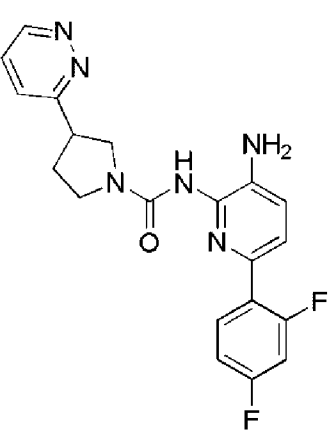
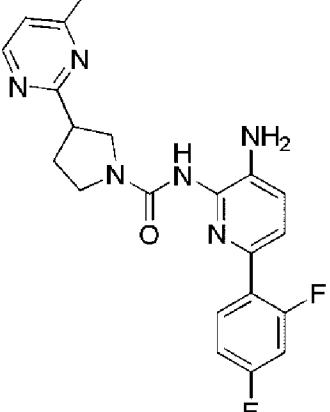
【0221】 2341-D之合成. 將**1954-A** (252 mg, 1.0 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液冷卻至0°C且用NaH (60%於礦物油中, 80 mg, 2.0 mmol)處理。將反應物在0°C下攪拌30 min，接著添加CDI (162 mg, 1.0 mmol)且將反應混合物在0°C下攪拌另外30 min。最後，在0°C下將**2341-C**溶液添加至以上混合物中且將混合物在0°C下攪拌1 h。混合物用水(50 mL)淬滅且用EtOAc (20 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(20 mL×3)洗滌，經無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且接著在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE:EtOAc = 10:1與1:2)純化，以得到呈黃色固體狀之**2341-D** (280 mg, 63%)。MS 444.1 [M + H]<sup>+</sup>。

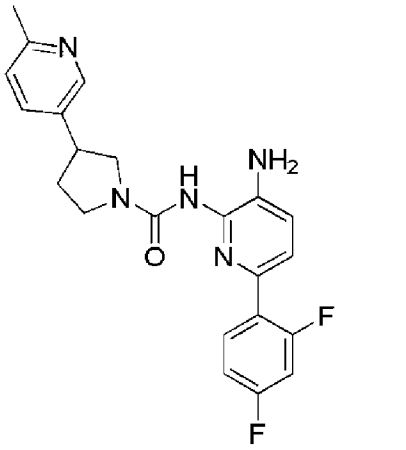
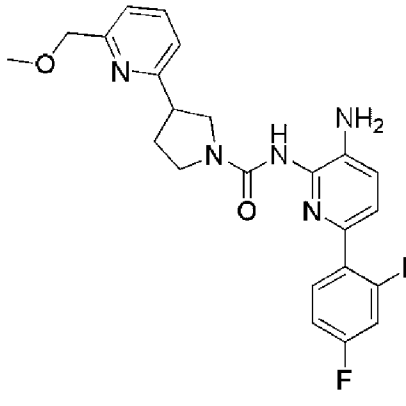
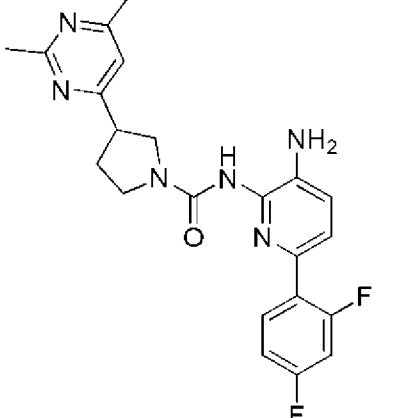
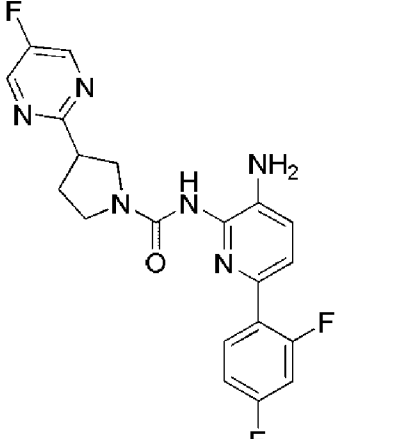
【0222】 47之合成. 在H<sub>2</sub>氛圍下，將**2341-D** (280 mg, 0.63 mmol)及Pd/C (280 mg)於MeOH/EtOAc (10 mL/10 mL)中之混合物在室溫下攪拌1 h。藉由通過矽藻土墊過濾來移除Pd/C。濾液在真空中濃縮且殘餘物藉由製備型-HPLC純化，以得到呈淡黃色固體狀之**47** (220 mg, 85%)。MS 414.2 [M + H]<sup>+</sup>。

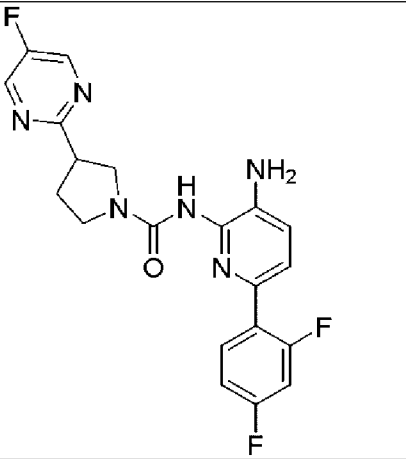
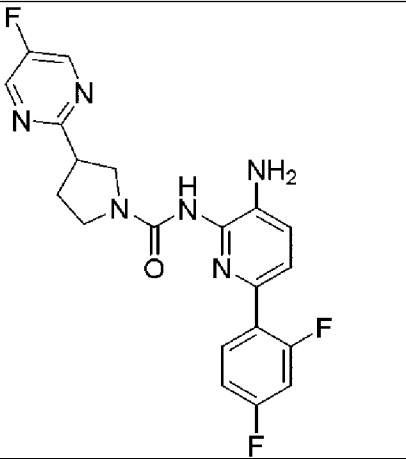
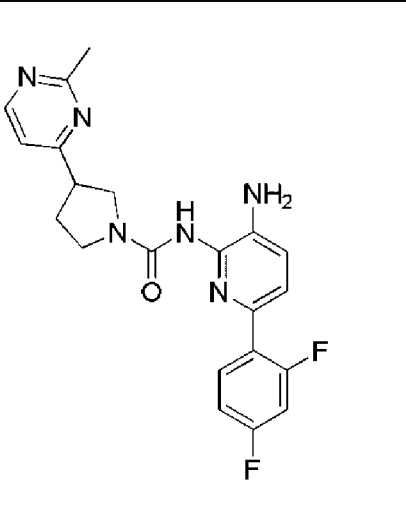
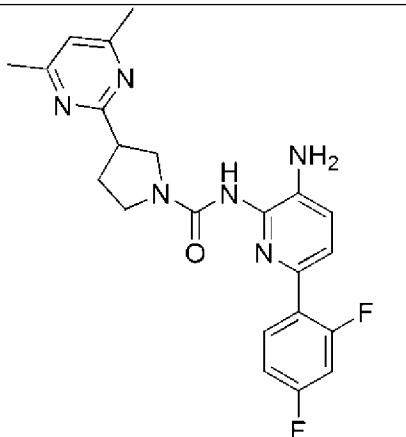
表1

編號	結構	MS 計算 值	MS 實驗 值	<sup>1</sup> H NMR資料(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )
1		395	396	δ 8.54 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.78 - 7.76 (m, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.88 - 3.86 (m, 1H), 3.69 - 3.46 (m, 4H), 2.32 - 2.29 (m, 1H), 2.17 - 2.13 (m, 1H) °
2		395	396	δ 8.57 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.47 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 3H), 7.18 - 7.14 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.96 - 3.91 (m, 1H), 3.70 - 3.66 (m, 1H), 3.53 - 3.33 (m, 3H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H) °
3		395	396	δ 8.53 - 8.51 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 3H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.94 - 3.90 (m, 1H), 3.66 - 3.63 (m, 1H), 3.50 - 3.41 (m, 3H), 2.33 - 2.31 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 1H) °

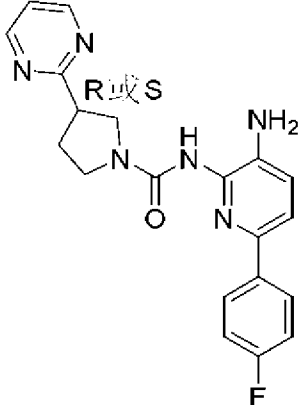
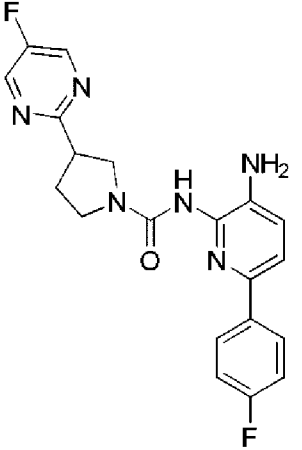
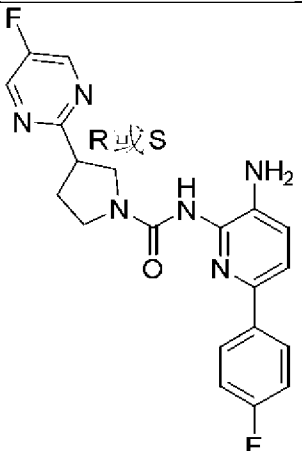
4		394	395	$\delta$ 8.32 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.40 - 7.24 (m, 7H), 7.16 - 7.14 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.93 - 3.89 (m, 1H), 3.69 - 3.65 (m, 1H), 3.49 - 3.21 (m, 3H), 2.29 - 2.27 (m, 1H), 2.04 - 1.99 (m, 1H) °
5		411	412	$\delta$ 8.39 (s, 1H), 8.19 (dd, $J = 5.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 1H), 7.40 - 7.39 (m, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 1H), 7.16 - 7.02 (m, 2H), 7.01 - 6.99 (m, 1H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.79 - 3.76 (m, 1H), 3.67 - 3.38 (m, 3 H), 2.27 - 2.13 (m, 2 H) °
6		411	412	$\delta$ 8.39 (s, 1H), 8.20 - 8.18 (m, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 2H), 7.00 (dd, $J = 6.0, 5.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.79 - 3.53 (m, 4H), 2.27 - 2.07 (m, 2H) °
7		396	397	$\delta$ 8.80 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.34 (s, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.90 - 3.87 (m, 1H), 3.77 - 3.75 (m, 2H), 3.64 - 3.59 (m, 1H), 3.55 - 3.51 (m, 1H), 2.36 - 2.33 (m, 1H), 2.27 - 2.22 (m, 1H) °

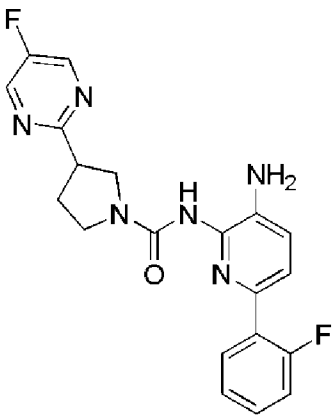
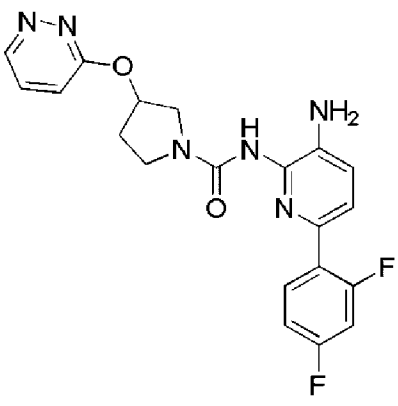
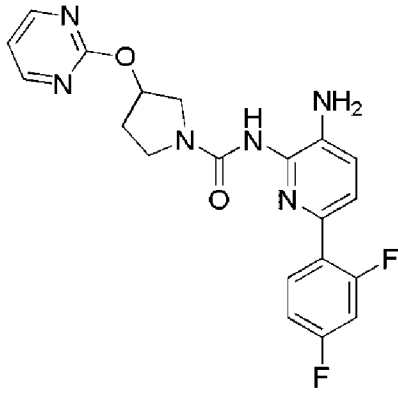
8E1		396	397	$\delta$ 8.79(t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.90 - 3.87 (m, 1H), 3.76 - 3.75 (m, 2H), 3.65 - 3.60 (m, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 2.37 - 2.33 (m, 1H), 2.28 - 2.22 (m, 1H) °
8E2		396	397	$\delta$ 8.79(t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.90 - 3.87 (m, 1H), 3.76 - 3.75 (m, 2H), 3.65 - 3.60 (m, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 2.37 - 2.33 (m, 1H), 2.27 - 2.22 (m, 1H) °
9		396	397	$\delta$ 9.14 - 9.12 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.4$ , 2.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.97 - 3.93 (m, 1H), 3.80 - 3.76 (m, 1H), 3.68 - 3.65 (m, 2H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.21 - 2.18 (m, 1H) °
10		410	411	$\delta$ 8.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 2H), 7.17 - 7.13 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.90 - 3.86 (m, 1H), 3.76 - 3.64 (m, 3H), 3.52 - 3.49 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.33 - 2.23 (m, 2H) °

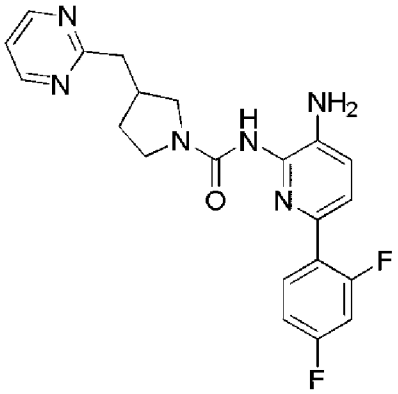
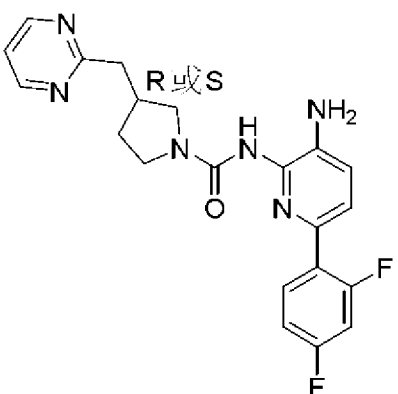
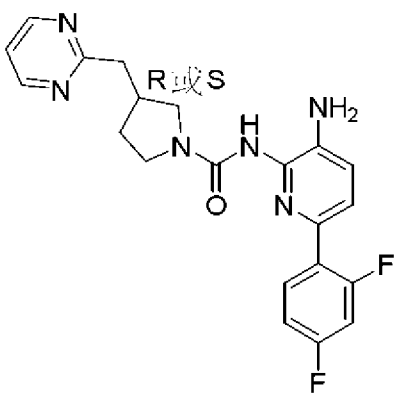
11		409	410	$\delta$ 8.41 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 7.19 - 1.17 (m, 3H), 7.07 - 6.98 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.95 - 3.91 (m, 1H), 3.73 - 3.69 (m, 1H), 3.56 - 3.38 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.35 - 2.34 (m, 1H), 2.18 - 1.93 (m, 1H) °.
12		439	440	$\delta$ 8.33 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.78 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 3H), 7.18 - 7.14 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.69 - 3.87 (m, 1H), 3.59 - 3.48 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 2.28 - 2.27 (m, 1H), 2.16 - 2.11 (m, 1H) °.
13		424	425	$\delta$ 8.35 (s, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 3.83 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.67 - 3.60 (m, 2H), 3.57 - 3.46 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.50 - 2.39 (m, 1H), 2.33 - 2.10 (m, 1H) °.
14		414	415	$\delta$ 8.89 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.94 - 3.88 (m, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 2H), 3.61 - 3.59 (m, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 1H), 2.38 - 2.33 (m, 1H), 2.25 - 2.22 (m, 1H) °.

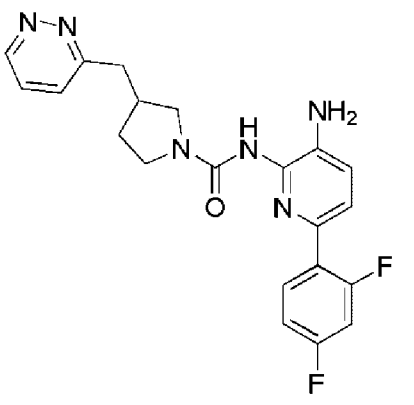
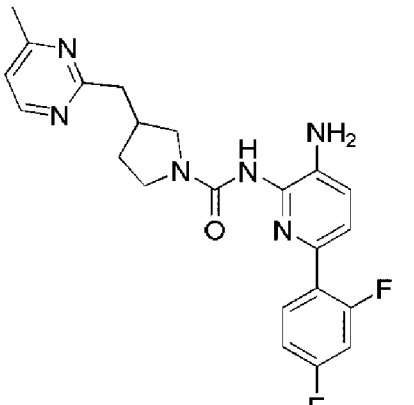
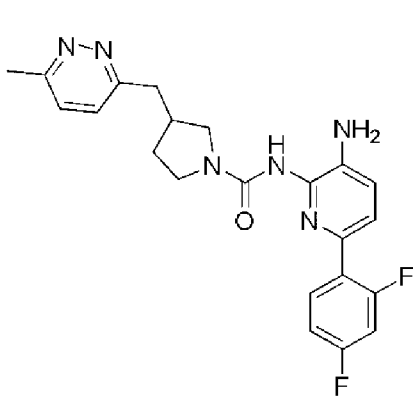
14E1		414	415	$\delta$ 8.88 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.38 (dd, $J$ = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.92 - 3.88 (m, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 2H), 3.62 - 3.59 (m, 1H), 3.53 - 3.51 (m, 1H), 2.36 - 2.32 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H) °
14E2		414	415	$\delta$ 8.88 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.38 (dd, $J$ = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.92 - 3.88 (m, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 2H), 3.62 - 3.59 (m, 1H), 3.53 - 3.51 (m, 1H), 2.36 - 2.32 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H) °
15		410	411	CD <sub>3</sub> CN作為溶劑 ° $\delta$ 8.56 (d, $J$ = 5.2 Hz, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 1H), 7.46 (dd, $J$ = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 3H), 7.07 - 6.98 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.91 - 3.87 (m, 1H), 3.72 - 3.67 (m, 2H), 3.60 - 3.54 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.37 - 2.36 (m, 1H), 2.23 - 2.15 (m, 1H) °
16		424	425	$\delta$ 8.33 (s, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.38 (dd, $J$ = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 3.88 - 3.84 (m, 1H), 3.74 - 3.63 (m, 3H), 3.16 - 3.48 (m, 1H), 2.41 (s, 6H), 2.30 - 2.19 (m, 2H) °

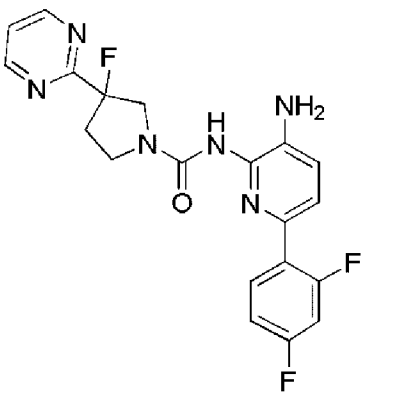
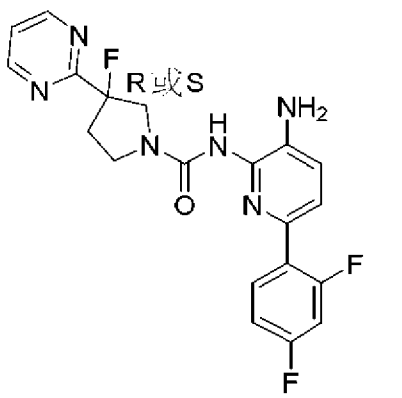
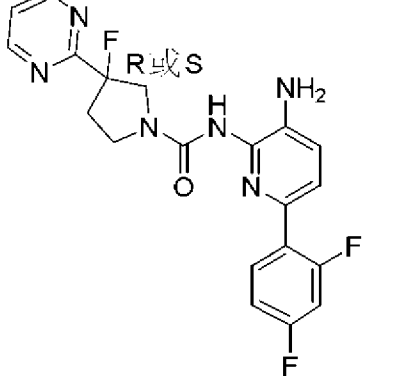
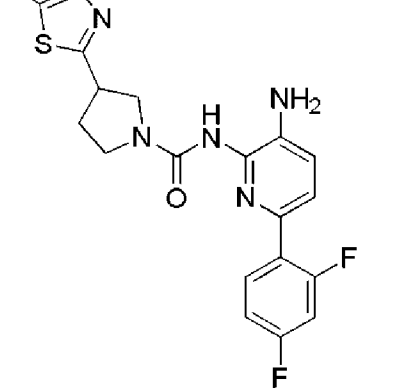
17		410	411	$\delta$ 8.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.89 - 3.85 (m, 1H), 3.69 - 3.47 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.30 - 2.16 (m, 1H), 2.13 - 2.10 (m, 1H) °
18		410	411	$\delta$ 8.54 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.89 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.67 - 3.64 (m, 2H), 3.59 - 3.49 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.33 - 2.29 (m, 1H), 2.17 - 2.14 (m, 1H) °
19		378	379	$\delta$ 8.81 (t, $J = 3.6$ Hz, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 2H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 3H), 5.13 (s, 2H), 3.90 - 3.87 (m, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 2H), 3.65 - 3.60 (m, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 2.38 - 2.32 (m, 1H), 2.28 - 2.22 (m, 1H) °
19E1		378	379	$\delta$ 8.81 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.99 - 7.96 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.93 - 3.87 (m, 1H), 3.78 - 3.75 (m, 2H), 3.65 - 3.62 (m, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 2.38 - 2.33 (m, 1H), 2.29 - 2.22 (m, 1H) °

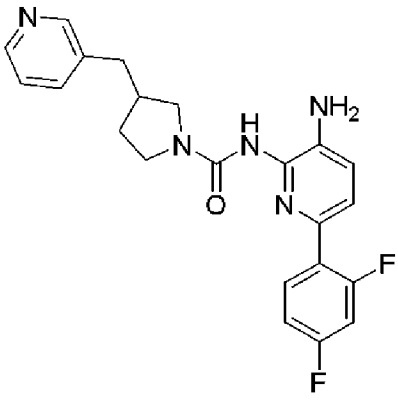
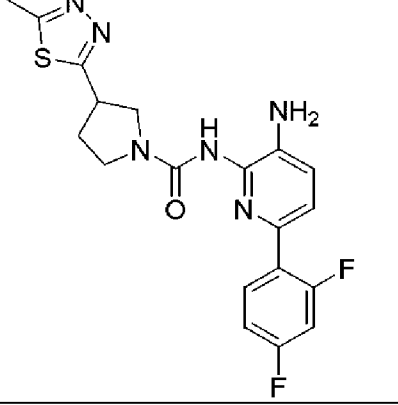
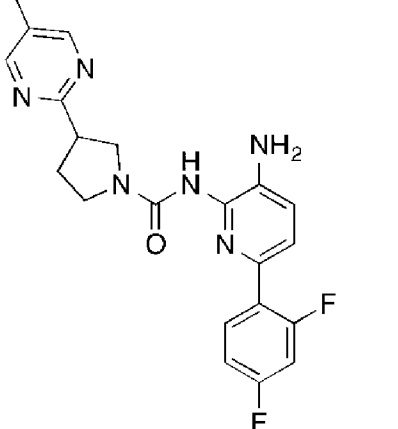
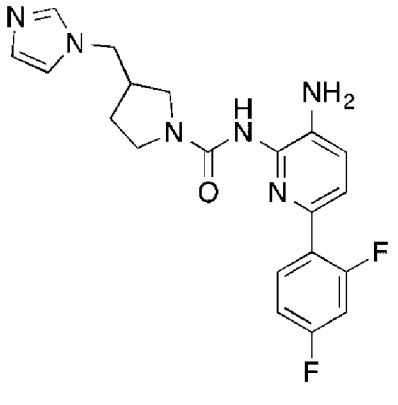
19E2		378	379	$\delta$ 8.81 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.32(s, 1H), 7.99 - 7.96 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.93 - 3.87 (m, 1H), 3.78 - 3.75 (m, 2H), 3.65 - 3.62 (m, 1H), 3.56-3.50 (m, 1H), 2.38 - 2.33 (m, 1H), 2.29 - 2.22 (m, 1H) °
20		396	397	$\delta$ 8.89 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 3.94 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 2H), 3.63 - 3.60 (m, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 2.37 - 2.32 (m, 1H), 2.26 - 2.21 (m, 1H) °
20E1		396	397	$\delta$ 8.89 (s, 2H), 8.32 - 8.28 (m, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.8, 5.6$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.93 - 3.89 (m, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 2H), 3.65 - 3.59 (m, 1H), 3.56 - 3.52 (m, 1H), 2.38 - 2.34 (m, 1H), 2.27 - 2.21 (m, 1H) °
20E2		396	397	$\delta$ 8.89 (s, 2H), 8.32 - 8.28 (m, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.8, 5.6$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.93 - 3.89 (m, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 2H), 3.65 - 3.59 (m, 1H), 3.56 - 3.52 (m, 1H), 2.38 - 2.34 (m, 1H), 2.27 - 2.21 (m, 1H) °

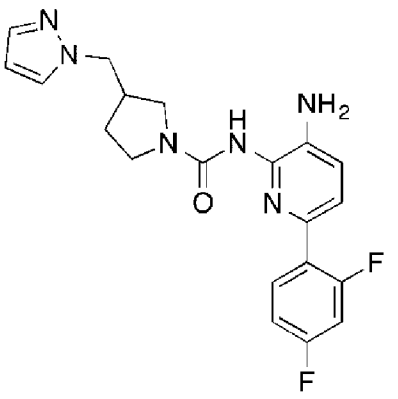
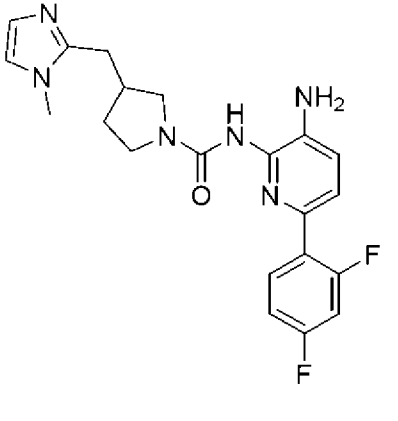
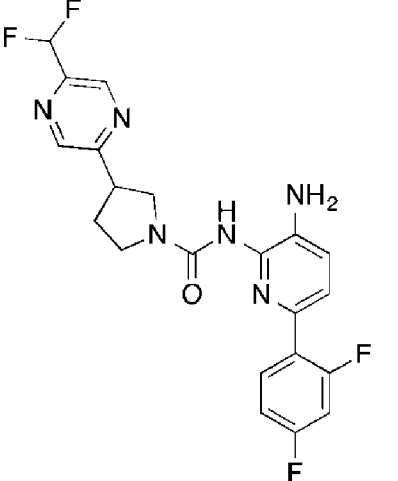
21		396	397	$\delta$ 8.89 (s, 2H), 8.34 (s, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.41 (dd, $J = 8, 2.4$ Hz, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 3.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 2H), 3.65 - 3.59 (m, 1H), 3.56 - 3.52 (m, 1H), 2.38 - 2.32 (m, 1H), 2.25 - 2.20 (m, 1H) °
22		412	413	$\delta$ 8.92 - 8.91 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.17 - 7.13 (m, 2H), 5.77 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.83 (q, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.70 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.59 - 3.55 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.22 (m, 1H) °
23		412	413	$\delta$ 8.64 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 3H), 5.55 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.77 (q, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.66 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.58 - 3.54 (m, 1H), 2.29 - 2.53 (m, 1H), 2.20 - 2.17 (m, 1H) °

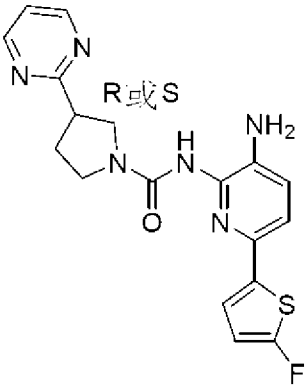
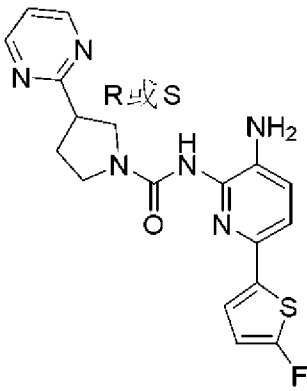
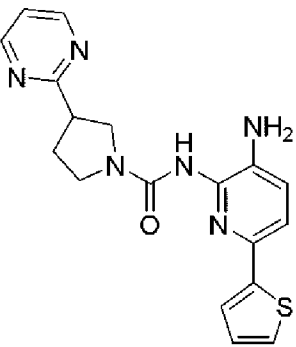
24		410	411	$\delta$ 8.74 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.35 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.60 - 3.53 (m, 2H), 3.39 - 3.35 (m, 1H), 3.12 - 3.07 (m, 1H), 3.04 - 2.94 (m, 2H), 2.76 - 2.48 (m, 1H), 2.01 - 1.97 (m, 1H), 1.68 - 1.64 (m, 1H) °
25E1		410	411	$\delta$ 8.76 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.38 - 7.36 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 3.45 - 3.41 (m, 1H), 3.12 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.04 - 2.95 (m, 2H), 2.78 - 2.75 (m, 1H), 2.05 - 2.02 (m, 1H), 1.70 - 1.66 (m, 1H) °
25E2		410	411	$\delta$ 8.76 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.38 - 7.36 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 3.45 - 3.41 (m, 1H), 3.12 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.04 - 2.95 (m, 2H), 2.78 - 2.75 (m, 1H), 2.05 - 2.02 (m, 1H), 1.70 - 1.66 (m, 1H) °

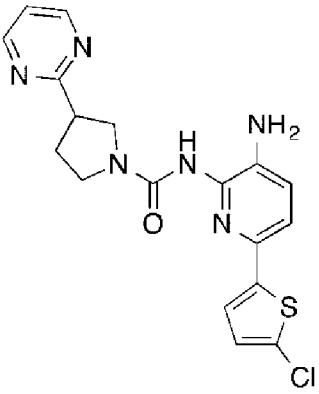
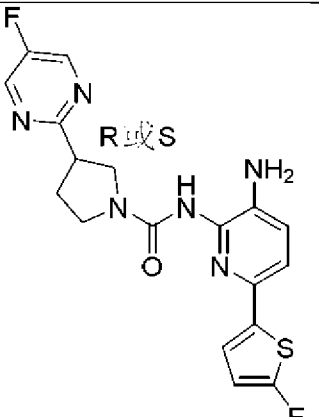
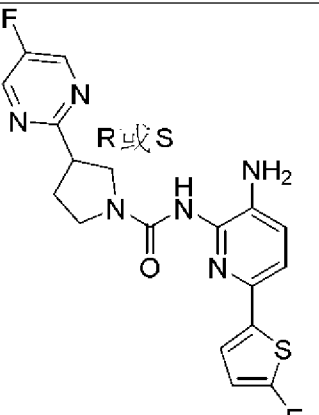
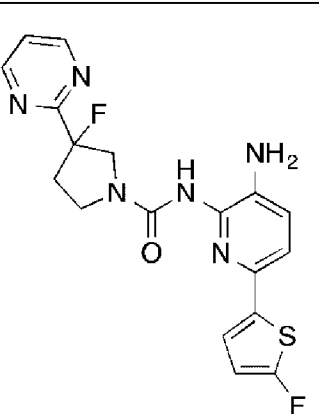
26		410	411	$\delta$ 9.11 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.62 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.58 - 3.54 (m, 2H), 3.39 - 3.36 (m, 1H), 3.16 - 3.04 (m, 3H), 2.69 - 2.67 (m, 1H), 2.00 - 1.98 (m, 1H), 1.71 - 1.65 (m, 1H) °.
27		424	425	$\delta$ 8.58 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.38 - 7.36 (m, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.78 - 7.13 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.61 - 3.53 (m, 2H), 3.41 - 3.30 (m, 1H), 3.12 - 3.08 (m, 1H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.77 - 2.51 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.12 - 1.96 (m, 1H), 1.73 - 1.59 (m, 1H) °.
28		424	425	$\delta$ 8.26 (s, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.56 - 3.54 (m, 2H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 3.31 - 3.10 (m, 1H), 3.04 - 2.95 (m, 2H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.99 - 1.97 (m, 1H), 1.71 - 1.64 (m, 1H) °.

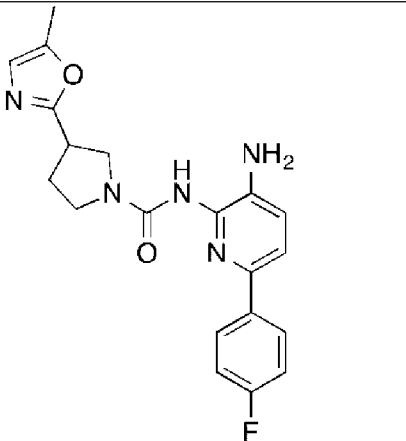
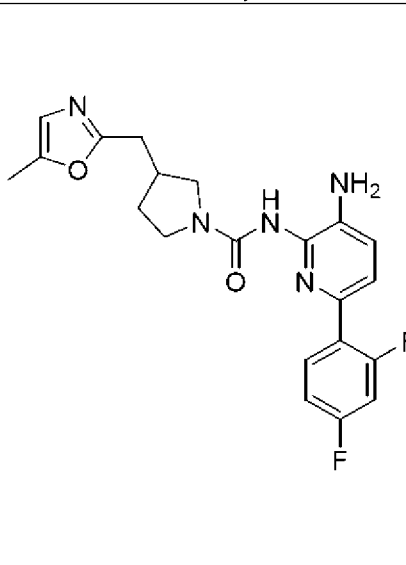
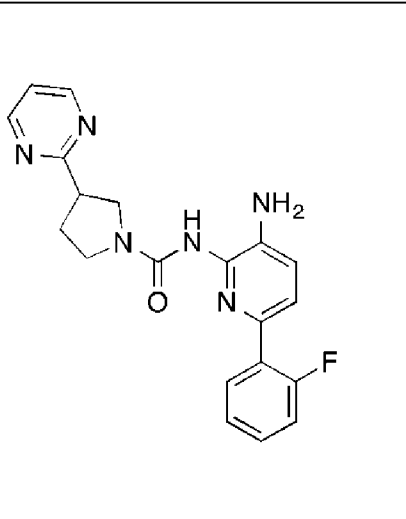
29		414	415	$\delta$ 8.94 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.40 (q, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 3.87 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.66 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 2H) °
29E1		414	415	$\delta$ 8.94 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.60 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.40 (q, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.16 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 3.87 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.67 (q, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.71 - 2.66 (m, 2H) °
29E2		414	415	$\delta$ 8.94 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.60 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.40 (q, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.16 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 3.88 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.67 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.74 - 2.57 (m, 2H) °
30		415	416	$\delta$ 8.38 (s, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 3.64 - 3.60 (m, 2H), 3.57 - 3.49 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.38 - 2.32 (m, 1H), 2.16 - 2.11 (m, 1H) °

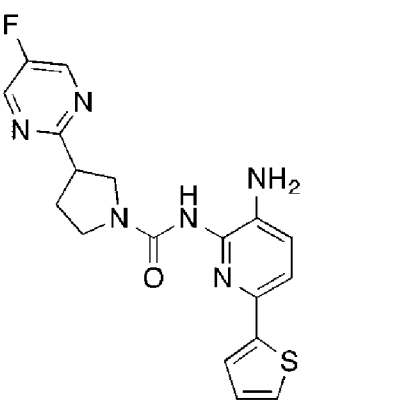
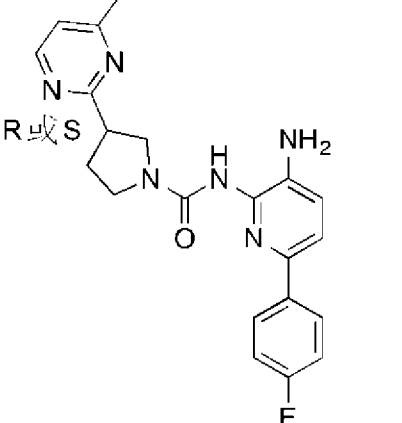
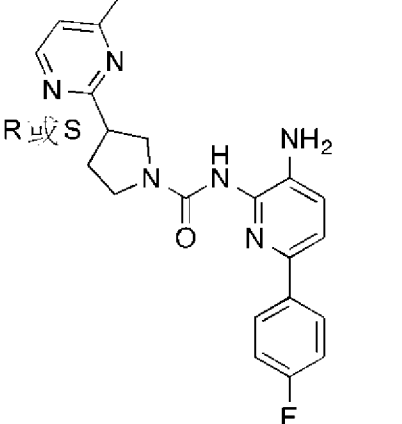
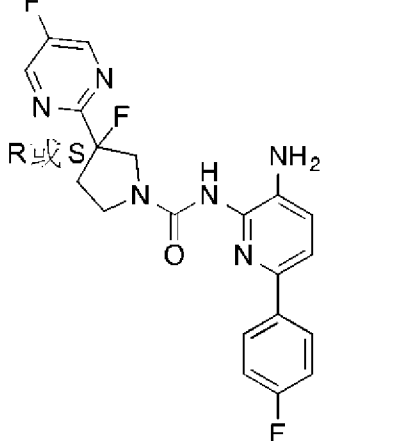
31		409	410	$\delta$ 8.46 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.41 (d, $J$ = 3.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 1H), 7.66 (d, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 3H), 7.15 - 7.12 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.53 - 3.47 (m, 2H), 3.38 - 3.30 (m, 2H), 3.08 - 3.04 (m, 1H), 2.72 - 2.69 (m, 2H), 1.93 - 1.92 (m, 1H), 1.63 - 1.58 (m, 1H) °
32		416	417	$\delta$ 8.43 (s, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.01 - 3.89 (m, 2H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 3.56 - 3.52 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 2.19 - 2.14 (m, 1H) °
33		410	411	$\delta$ 8.60 (s, 2H), 8.01 - 7.95 (m, 1H), 7.46 (dd, $J$ = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 7.07 - 6.99 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.98 - 3.93 (m, 1H), 3.75 - 3.69 (m, 1H), 3.59 - 3.35 (m, 1H), 3.47 - 3.42 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.41 - 2.38 (m, 1H), 2.10 - 2.09 (m, 1H) °
34		398	399	$\delta$ 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (d, $J$ = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 7.09 - 6.98 (m, 4H), 6.95 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.03 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 3.57 - 3.50 (m, 2H), 3.46 - 3.40 (m, 1H), 3.20 - 3.16 (m, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.73 - 1.68 (m, 1H) °

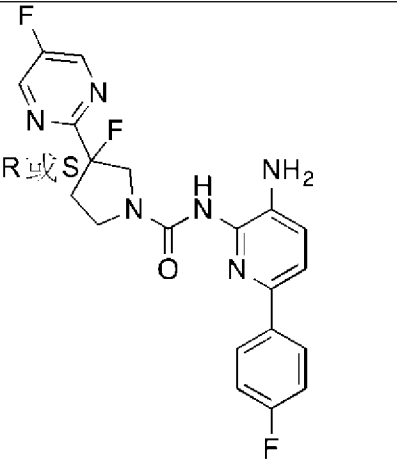
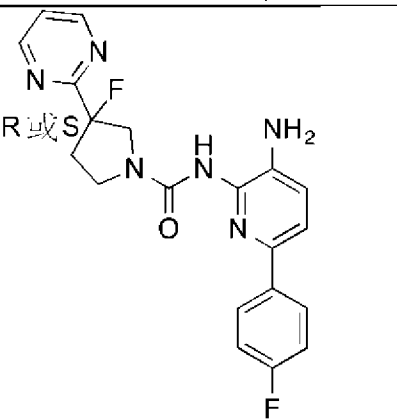
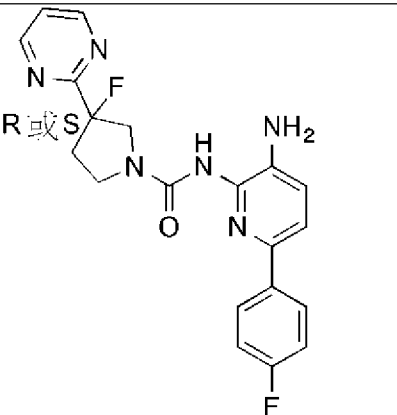
35		398	399	$\delta$ 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 3H), 7.16 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 3H), 6.25 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.19 - 4.17 (m, 2H), 3.58 - 3.42 (m, 3H), 3.25 - 3.20 (m, 1H), 2.83 - 2.78 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.76 - 1.71 (m, 1H) °
36		412	413	$\delta$ 8.25 (s, 1 H), 7.92 - 7.91 (m, 1H), 7.36 (dd, $J$ = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.63 (q, $J$ = 6.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.57 - 3.51 (m, 1H), 3.42 - 3.38 (m, 1H), 3.11 (t, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 2.77 - 2.72 (m, 2H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.06 - 2.04 (m, 1 H), 1.70 - 1.65 (m, 1H) °
37		446	447	$\delta$ 8.93 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.38 (dd , $J$ = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.31 - 6.99 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 3.96 - 3.92 (m, 1H), 3.83 - 3.79 (m, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 2H), 3.57 - 3.51 (m, 1H), 2.42 - 2.35 (m, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 1H) °

39		384	385	$\delta$ 8.80 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.66 (q, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.91 - 3.85 (m, 1H), 3.77 - 3.71 (m, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 2.37 - 2.31 (m, 1H), 2.28 - 2.21 (m, 1H) °
40		384	385	$\delta$ 8.80 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.66 (q, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.91 - 3.85 (m, 1H), 3.77 - 3.71 (m, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 2.37 - 2.31 (m, 1H), 2.28 - 2.21 (m, 1H) °
41		366	367	$\delta$ 8.80 (q, $J = 3.2$ Hz, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 2H), 7.42 - 7.39 (m, 2H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.87 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.61 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.52 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.36 - 2.22 (m, 2H) °

42		400	401	<p>&amp; 8.80 (d, <math>J = 4.8</math> Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.48 (d, <math>J = 8.4</math> Hz, 1H), 7.41 (t, <math>J = 4.8</math> Hz, 1H), 7.33 (d, <math>J = 4.0</math> Hz, 1H), 7.12 (t, <math>J = 4.4</math> Hz, 1H), 7.05 (d, <math>J = 4.0</math> Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.67 (d, <math>J = 11.2</math> Hz, 1H), 3.74 (d, <math>J = 5.2</math> Hz, 2H), 3.59 (d, <math>J = 8.4</math> Hz, 1H), 3.52 (t, <math>J = 6.8</math> Hz, 1H), 2.37 - 2.24 (m, 2H) °</p>
43		402	403	<p>δ 8.89 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.47 (d, <math>J = 4.0</math> Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 6.66 (q, <math>J = 2.0</math> Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.90 - 3.86 (m, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 2H), 3.61 - 3.47 (m, 2H), 2.37 - 2.33 (m, 1H), 2.24 - 2.19 (m, 1H) °</p>
44		402	403	<p>δ 8.89 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.47 (d, <math>J = 4.0</math> Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 6.66 (q, <math>J = 2.0</math> Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.90 - 3.86 (m, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 2H), 3.61 - 3.47 (m, 2H), 2.37 - 2.33 (m, 1H), 2.24 - 2.19 (m, 1H) °</p>
45		402	403	<p>δ 8.95 (d, <math>J = 5.2</math> Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.60 (t, <math>J = 8.4</math> Hz, 1H), 7.49 (d, <math>J = 8.4</math> Hz, 1H), 7.17 (t, <math>J = 4.0</math> Hz, 1H), 7.12 (d, <math>J = 8.0</math> Hz, 1H), 6.68 - 6.66 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.12 - 4.04 (m, 2H), 3.86 (t, <math>J = 10.0</math> Hz, 1H), 3.66 (t, <math>J = 8.0</math> Hz, 1H), 2.68 - 2.54 (m, 2H) °</p>

46		381	382	$\delta$ 8.35 (s, 1H), 7.97 (q, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 7.54 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.81 (t, $J$ = 6.4 Hz, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 2H), 3.57 - 3.60 (m, 2H), 2.33 - 2.28 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.20 - 2.15 (m, 1H) °
47		413	414	<b>CD<sub>3</sub>OD</b> 作為溶劑 $\delta$ 7.92 - 7.88 (m, 2H), 7.48 (d, $J$ = 8 Hz, 1H), 7.26 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 2H), 6.69 (s, 1H) 3.78 - 3.71 (m, 1H), 3.67 - 3.61 (m, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.26 - 3.21 (m, 1H), 2.89 (d, $J$ = 7.2 Hz, 2H), 2.78 - 2.73 (m, 1H), 2.30 (d, $J$ = 0.8 Hz, 3H), 2.17 - 2.14 (m, 1H), 1.84 - 1.77 (m, 1H) °
48		378	379	$\delta$ 8.80 (d, $J$ = 5.2 Hz, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.93 - 7.89 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 7.16 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.90 - 3.87 (m, 1H), 3.78 - 3.75 (m, 2H), 3.63 - 3.60 (m, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 2.37 - 2.33 (m, 1H), 2.27 - 2.22 (m, 1H) °

49		384	385	$\delta$ 8.78 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.38 - 7.35 (m, 2H), 7.30 (dd, $J = 5.2, 0.8$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 5.2, 3.6$ Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.80 - 3.75 (m, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 2H), 3.48 - 3.46 (m, 1H), 3.42 - 3.37 (m, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 2.16 - 2.01 (m, 1H) °
50		392	393	$\delta$ 8.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 2H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.90 - 3.85 (m, 1H), 3.76 - 3.61 (m, 3H), 3.54 - 3.52 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.33 - 2.26 (m, 2H) °
51		392	393	$\delta$ 8.66 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.88 - 3.84 (m, 1H), 3.74 - 3.59 (m, 3H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.19 (m, 2H) °
52		414	415	$\delta$ 9.02 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.97 - 7.94 (m, 2H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 3H), 5.10 (s, 2H), 4.12 - 3.98 (m, 2H), 3.85 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 2H) °

53		414	415	$\delta$ 9.02 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.97 - 7.94 (m, 2H), 7.53 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 3H), 5.10 (s, 2H), 4.12 - 4.01 (m, 2H), 3.85 (t, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 2H) °
54		396	397	$\delta$ 8.95 (d, $J$ = 5.2 Hz, 2H), 8.49 (s, 1H), 7.98 (t, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 3H), 5.13 (s, 2H), 4.14 - 4.04 (m, 2H), 3.90 - 3.86 (m, 1H), 3.68 (t, $J$ = 5.2 Hz, 1H), 2.67 - 2.57 (m, 2H) °
55		396	397	$\delta$ 8.95 (d, $J$ = 5.2 Hz, 2H), 8.49 (s, 1H), 7.98 (t, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 3H), 5.13 (s, 2H), 4.14 - 4.04 (m, 2H), 3.90 - 3.86 (m, 1H), 3.68 (t, $J$ = 5.2 Hz, 1H), 2.67 - 2.57 (m, 2H) °

### HDAC2及HDAC1酶分析(HDAC2及HDAC1 IC50資料)

【0223】 以下藉由HDAC2或HDAC1來描述用於量測肽底物之去乙酰化的分析方案。

【0224】 下文概述HDAC蛋白質組合物及各別底物肽。

分析名稱	表現構築體	調節次單位	底物肽
HDAC1	具有C端His-tag及C端FLAG-tag之全長人類HDAC1表現於桿狀病毒表現系統中。	無	FAM-TSRHK(Ac)KL-NH <sub>2</sub>
HDAC2	具有C端FLAG-tag之全長人類HDAC2表現於桿狀病毒表現系統中。	無	FAM-TSRHK(Ac)KL-NH <sub>2</sub>

**【0225】 分析設置：**

**【0226】** HDAC反應物以20 μL之總體積組裝於384孔盤(Greiner)中，如下文：

**【0227】** 將HDAC蛋白預稀釋於分析緩衝液中且分配至384孔盤中(10 μL/孔)，該分析緩衝液包含：100 mM HEPES，pH 7.5、0.1% BSA、0.01% Triton X-100、25 mM KCl。

**【0228】** 將測試化合物預稀釋於DMSO中且藉由聲學分配(Labcyte Echo)添加至蛋白樣品。DMSO之濃度在所有樣品等於1%。

**【0229】** 將對照樣品(在不存在抑制劑之情況下的0%抑制，僅DMSO)及100%抑制(在不存在酶之情況下)組裝於四個複製物中且用於計算在化合物存在下之抑制%。

**【0230】** 在此步驟下，化合物可視需要與酶一起預培育。

**【0231】** 藉由添加預稀釋於相同分析緩衝液中之10 μL之FAM經標記底物肽來引發反應。底物肽之最終濃度為1 μM (HDAC1-2)。使反應在室溫下進行。在培育後，藉由添加50 μL之終止緩衝液(100 mM HEPES，pH 7.5、0.01% Triton X-100、0.1% SDS)來淬滅反應。在使得能夠自乙醯化底物電泳分離去乙醯化產物的微流體電泳儀器(Caliper LabChip® 3000，Caliper Life Sciences/Perkin Elmer)上分析所終止盤。肽底物及產物之相對強度之變化為所量測的參數。將各測試樣品之活性測定為產物與

總和比率(PSR)： $P/(S+P)$ ，其中P為產物之峰高度且S為底物之峰高度。  
 使用以下等式測定抑制百分比( $P_{inh}$ )： $P_{inh}=(PSR_{0\%inh}-PSR_{compound})/(PSR_{0\%inh}-PSR_{100\%inh}) * 100$ ，其中： $PSR_{compound}$ 為在化合物存在下產物/總和比率， $PSR_{0\%inh}$ 為在不存化合物之情況下產物/總和比率且 $PSR_{100\%inh}$ 為在不存在酶之情況下產物/總和比率。為測定化合物之IC50 (50%抑制)，使用XLfit軟體(IDBS)藉由4參數S型劑量-反應模型來擬合%-inh資料( $P_{inh}$ 相比於化合物濃度)。

【0232】 某些化合物之此分析之結果報導於以下表2中。在表中，「A」指示小於0.5  $\mu\text{M}$ 之IC50值；「B」為0.5  $\mu\text{M}$ 至1.0  $\mu\text{M}$ 之IC50值；「C」為大於1.0  $\mu\text{M}$ 且小於或等於2.0  $\mu\text{M}$ 之IC50值；及「D」指示大於2.0  $\mu\text{M}$ 之IC50值。NT=未測試。

表2

化合物編號	HDAC2 IC50, ( $\mu\text{M}$ )	HDAC1 IC50, ( $\mu\text{M}$ )
1	C	B
2	D	C
3	D	D
4	C	B
5	NT	NT
6	NT	NT
7	B	A
8E1	A	A
8E2	C	C
9	C	B
10	B	A
11	NT	NT
12	NT	NT
13	NT	NT
14	B	B
14E1	B	A
14E2	D	B
15	NT	NT
16	NT	NT
17	NT	NT
18	B	B

化合物編號	HDAC2 IC50, ( $\mu\text{M}$ )	HDAC1 IC50, ( $\mu\text{M}$ )
26	C	C
27	NT	NT
28	NT	NT
29	B	A
29E1	A	A
29E2	C	C
30	NT	NT
31	NT	NT
32	NT	NT
33	NT	NT
34	NT	NT
35	NT	NT
36	B	A
37	NT	NT
39	C	C
40	A	A
41	B	A
42	NT	NT
43	D	C
44	B	A
45	C	B

19	A	A
19E1	A	B
19E2	A	A
20	B	A
20E1	B	B
20E2	A	A
21	C	B
22	NT	NT
23	D	D
24	C	C
25E1	C	C
25E2	D	C

46	C	B
47	NT	NT
48	C	B
49	C	A
50	C	1
51	B	A
52	C	B
53	B	A
54	B	B
55	A	A

### 具有外源性底物之SH-SY5Y細胞裂解物之HDAC2酶抑制分析

【0233】 將SH-SY5Y細胞(Sigma)培養於補充有10%胎牛血清及青黴菌/鏈球菌之伊格爾氏改良基本培養基(Eagle's Modified Essential Medium)中。在化合物給藥前二十四小時，將20  $\mu$ L之細胞以1,500個細胞/孔之密度接種於白色384孔盤中。將化合物連續稀釋於純DMSO中且接著以1:100 v/v稀釋至不含FBS之培養基中並混合。自所接種細胞移除培養基且添加含所稀釋化合物之無血清培養基(1% v/v最終DMSO)並在37°C下培育五小時。接著添加具有0.1% Triton X-100之十微升HDAC-Glo 2試劑，混合盤且使其在室溫下發育100分鐘。接著利用Spectramax LMax光度計採用0.4 s積分時間來讀取盤。用正規化資料構築劑量反應曲線，其中將100  $\mu$ M之CI-994定義為100%抑制且將僅DMSO定義為0%抑制。

【0234】 某些化合物之此分析之結果報導於以下表3中。在表中，「A」指示小於0.5  $\mu$ M之IC50值；「B」為0.5  $\mu$ M至1.0  $\mu$ M之IC50值；「C」為大於1.0  $\mu$ M且小於或等於2.0  $\mu$ M之IC50值；及「D」指示大於2.0  $\mu$ M之IC50值。NT=未測試。

表3

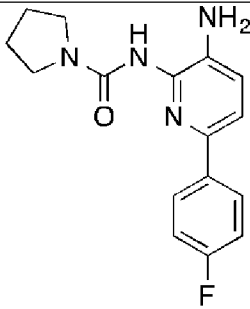
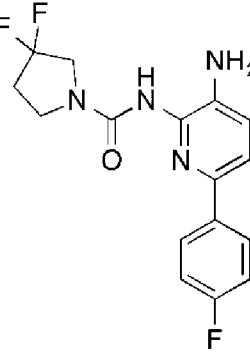
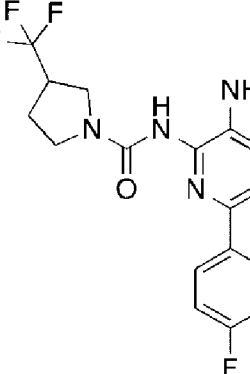
化合物編號	HDAC2 IC50 , SH-SY5Y細胞裂 解物( $\mu$ M)	化合物編號	HDAC2 IC50 , SH-SY5Y細胞裂解 物( $\mu$ M)
1	D	26	B
2	D	27	C
3	D	28	C
4	D	29	B
5	D	29E1	B
6	D	29E2	C
7	B	30	D
8E2	D	31	D
8E2	B	32	C
9	C	33	D
10	C	34	D
11	D	35	D
12	D	36	B
13	D	37	D
14	C	39	D
14E1	B	40	B
14E2	D	41	B
15	D	42	D
16	D	43	C
17	C	44	B
18	B	45	B
19	A	46	D
19E1	C	47	D
19E2	B	48	C
20	C	49	C
20E1	C	50	D
20E2	B	51	C
21	C	52	D
22	D	53	B
23	D	54	C
24	C	55	B
25E1	B		
25E2	B		

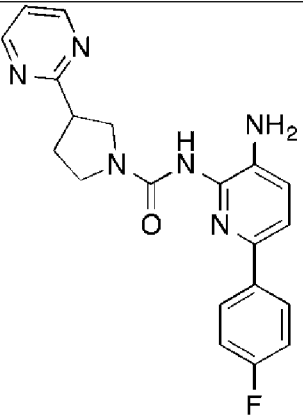
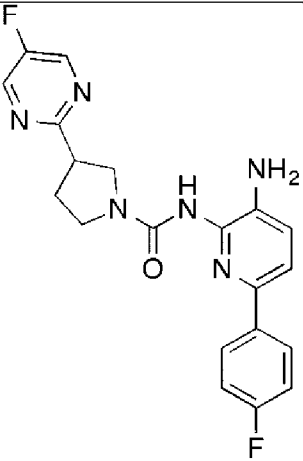
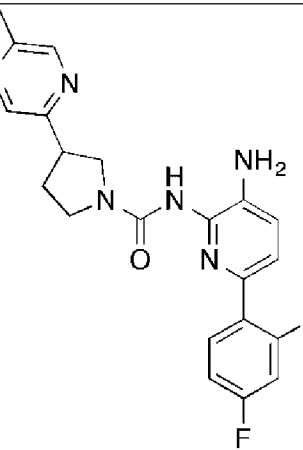
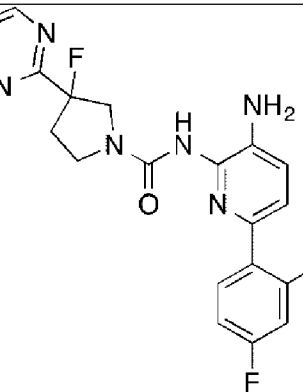
關於吡咯啉脲，在3-位置處經雜芳環或經亞甲基連接之雜芳環取代的吡咯啉環與在3-位置處經非芳族基團取代的吡咯啉的比較

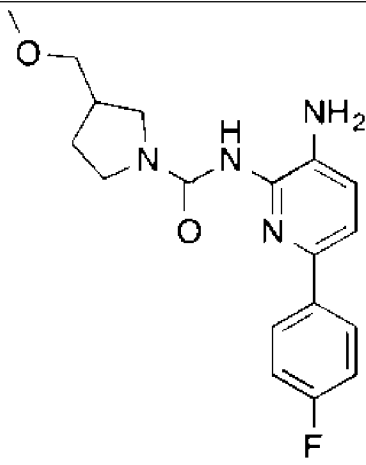
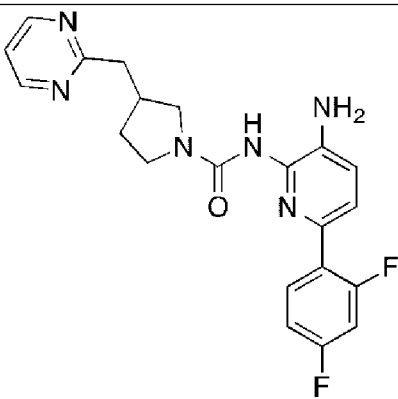
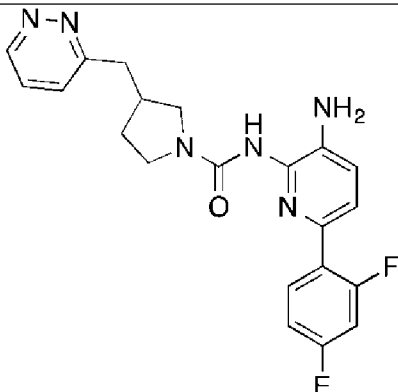
【0235】 以下表4展示在吡咯啉-3-位置處具有非芳族取代基之某些化合物與在吡咯啉基基元(亦即，具有或不具有間隔基團X之R<sup>1</sup>)之3-位置處具有芳族取代基之本發明化合物之間的活性水準之直接比較。如資料所

展示，當比較物A-C中之R<sup>1</sup>的非環狀、非芳族取代基經化合物19及20中之芳族嘧啶基置換時，引起效能在HDAC2 SH-SY5Y細胞裂解物分析中之增加。對於其他化合物，類似趨勢見於表4中。具有直接連接至3-位置之5-F-嘧啶的化合物20比比較物A強效>2倍。

表4

編號	結構	HDAC2 IC50, SH-SY5Y細胞裂解物(μM)
比較物A		2.64
比較物B		14
比較物C		6.36

19		0.421
20		1.13
18		0.550
29		0.768

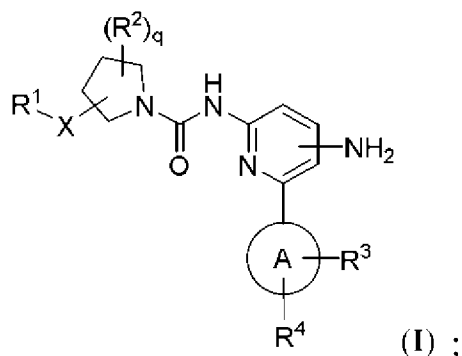
比較物E		>100
24		1.42
26		0.535

【0236】貫穿本申請案所引用之所有參考文獻(包括文獻參考、頒予之專利、公開之專利申請案及同在申請中之專利申請案)之全部內容在此以全文引用之方式明確地併入本文中。除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術術語及科學術語與一般熟習此項技術者通常已知之含義一致。

## 【發明申請專利範圍】

## 【第1項】

一種式I化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

環A為苯基或噻吩基；

X為(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>t</sub>或O；

q及t各自獨立地為0、1、2或3；

R<sup>1</sup>為苯基或雜芳基，其中之每一者視情況經選自R<sup>c</sup>之1至3個基團取代；

R<sup>2</sup>為氫、鹵基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基或OH；

R<sup>3</sup>為氫或鹵基；

R<sup>4</sup>在環A為苯基時為鹵基且R<sup>4</sup>在環A為噻吩基時為氫；

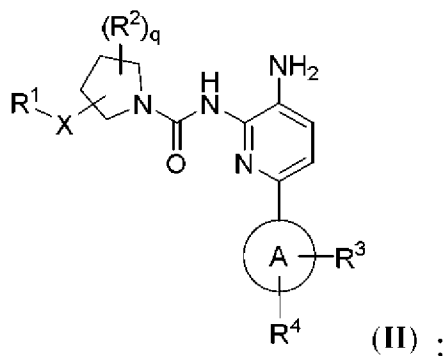
R<sup>a</sup>及R<sup>b</sup>各自獨立地為氫、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基或鹵基；及

R<sup>c</sup>為鹵基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基)<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基雜芳基或-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基雜環基，其中該雜芳基及該雜環基各自視情況且獨立地經選

自(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基及鹵基之1至3個基團取代。

【第2項】

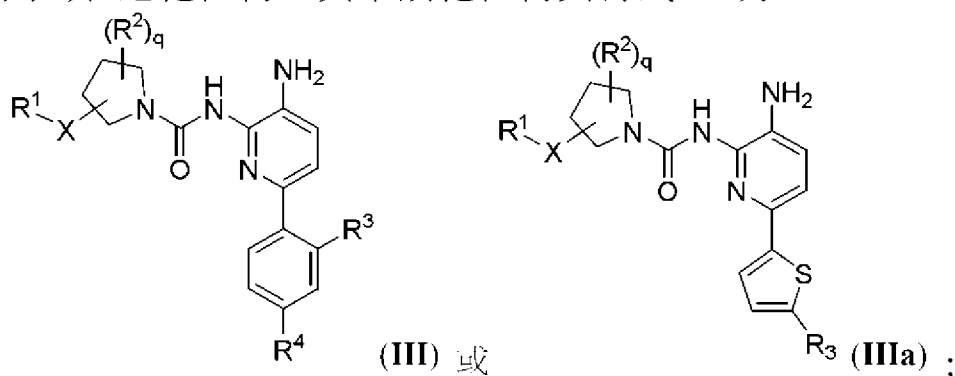
如請求項1之化合物，其中該化合物具有式II：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【第3項】

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式III或IIIa：



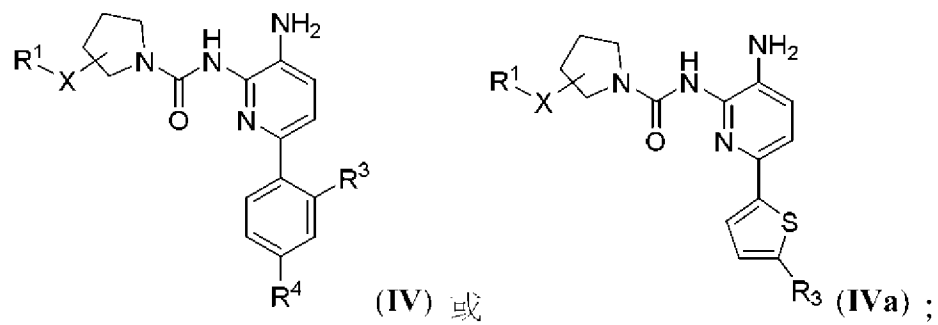
或其醫藥學上可接受之鹽。

【第4項】

如請求項1之化合物，其中q為0或1；且R<sup>2</sup>在q為1時為鹵基。

【第5項】

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式IV或IVa：



或其醫藥學上可接受之鹽。

**【第6項】**

如請求項1至5中任一項之化合物，其中R<sup>3</sup>為鹵基。

**【第7項】**

如請求項1至5中任一項之化合物，其中R<sup>3</sup>為氟基。

**【第8項】**

如請求項1至5中任一項之化合物，其中R<sup>3</sup>為氫。

**【第9項】**

如請求項1至5中任一項之化合物，其中R<sup>4</sup>為氟基。

**【第10項】**

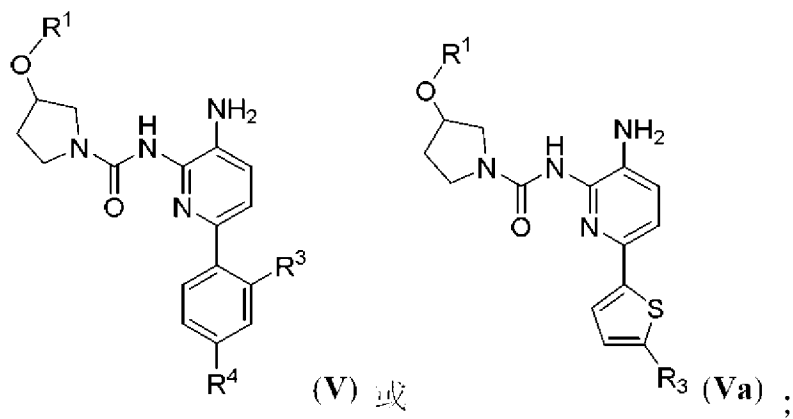
如請求項1至5中任一項之化合物，其中X為(CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>t</sub>。

**【第11項】**

如請求項1至5中任一項之化合物，其中R<sup>a</sup>及R<sup>b</sup>各自為氫。

**【第12項】**

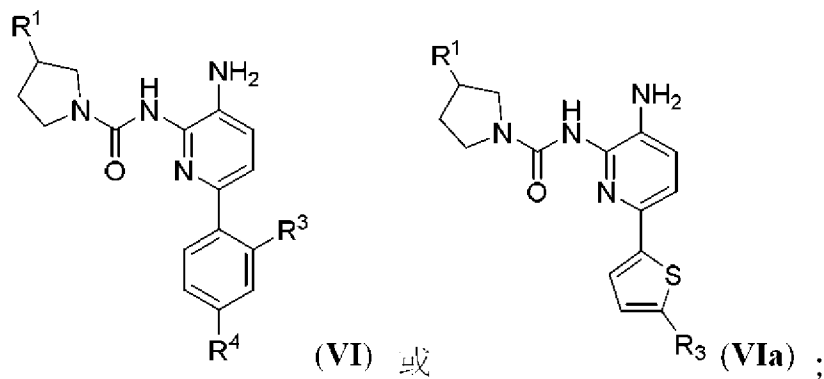
如請求項1至5中任一項之化合物，其中該化合物具有式V或Va：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【第13項】

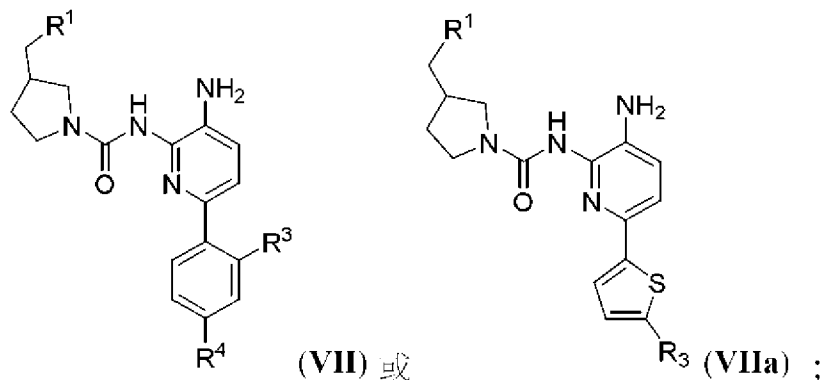
如請求項1至5中任一項之化合物，其中該化合物具有式VI或VIa：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【第14項】

如請求項1至5中任一項之化合物，其中該化合物具有式VII或VIIa：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【第15項】

如請求項1至5中任一項之化合物，其中R<sup>1</sup>為苯基或5員至6員單環雜芳基，其中之每一者視情況經選自R<sup>c</sup>之一或多個基團取代。

**【第16項】**

如請求項1至5中任一項之化合物，其中R<sup>1</sup>為苯基、吡啶基、吡嗪基、噻嗪基或嘧啶基，其中之每一者視情況經選自R<sup>c</sup>之1至2個基團取代。

**【第17項】**

如請求項1至5中任一項之化合物，其中R<sup>1</sup>為噻唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基或噁唑基，其中之每一者視情況經選自R<sup>c</sup>之1至2個基團取代。

**【第18項】**

如請求項1至5中任一項之化合物，其中R<sup>c</sup>為鹵基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基。

**【第19項】**

如請求項1至5中任一項之化合物，其中R<sup>c</sup>為氟基、甲基或CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>。

**【第20項】**

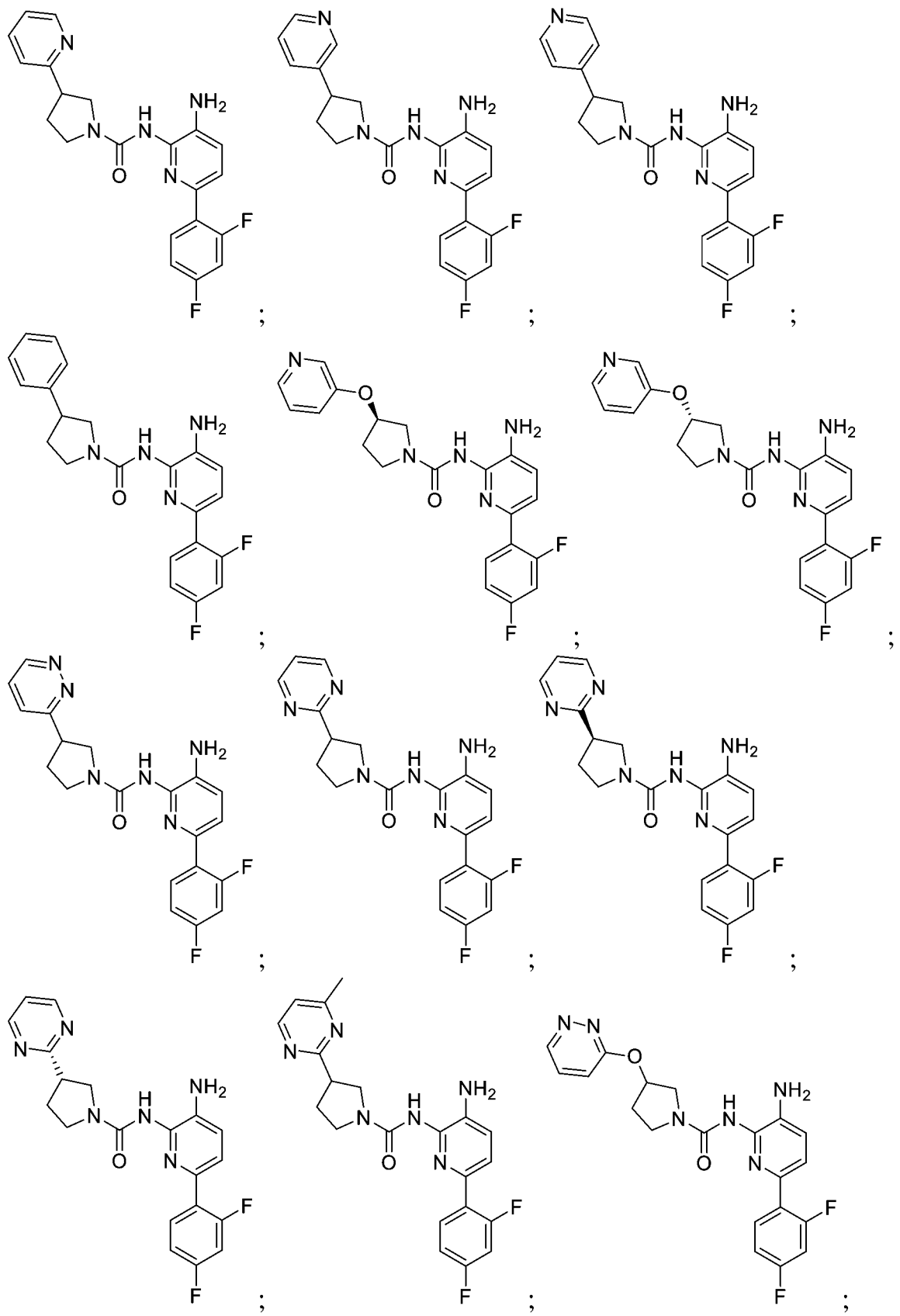
如請求項1至5中任一項之化合物，其中R<sup>c</sup>為鹵基、鹵基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基。

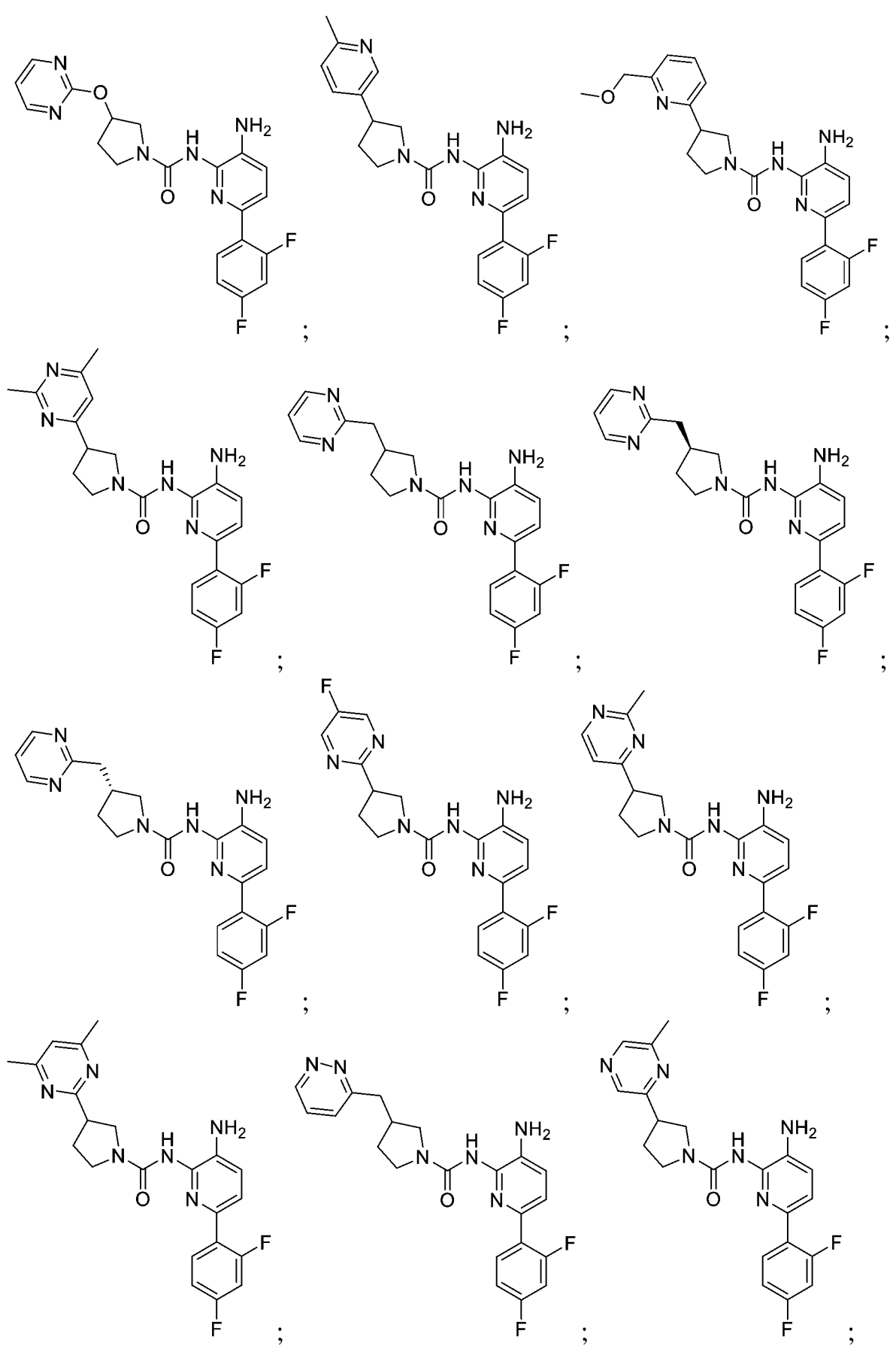
**【第21項】**

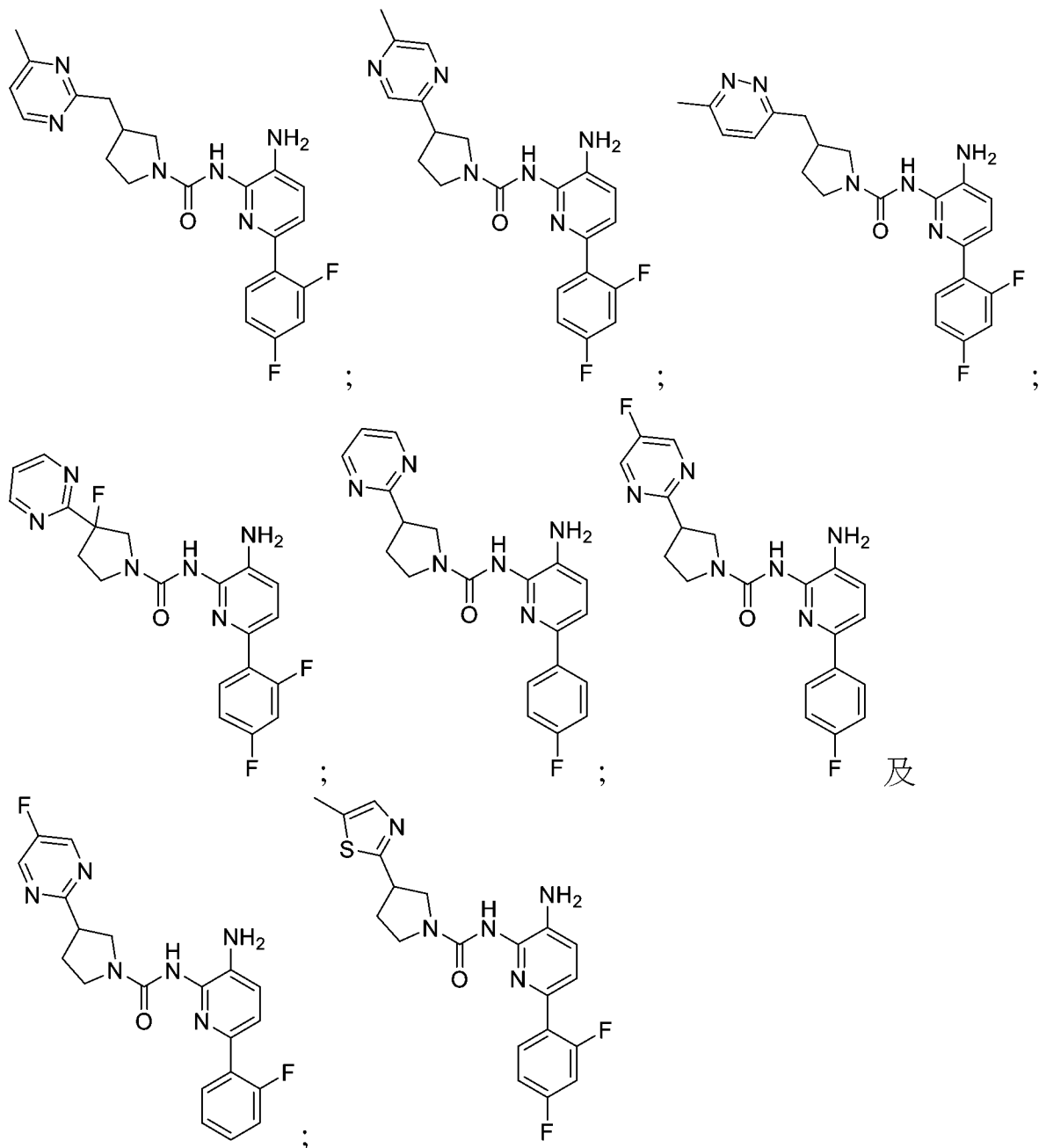
如請求項1至5中任一項之化合物，其中R<sup>c</sup>為氟基、甲基或CHF<sub>2</sub>。

**【第22項】**

如請求項1至5中任一項之化合物，其中該化合物選自



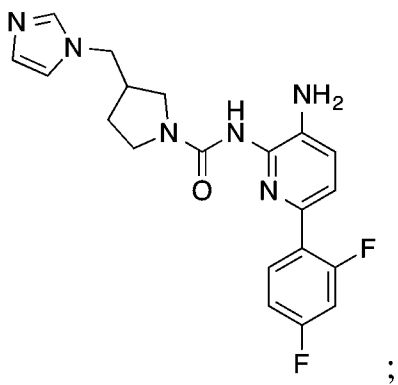
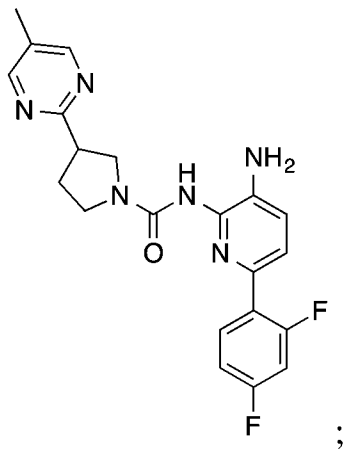
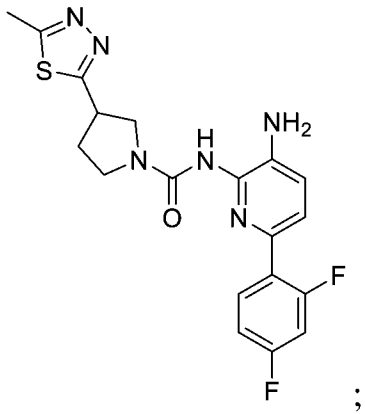
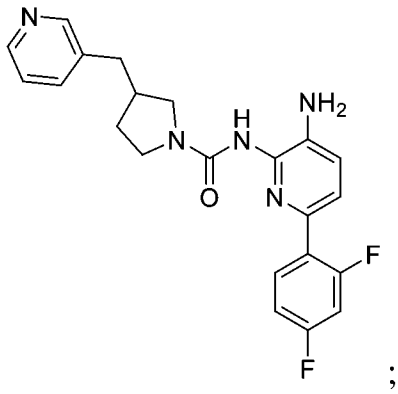


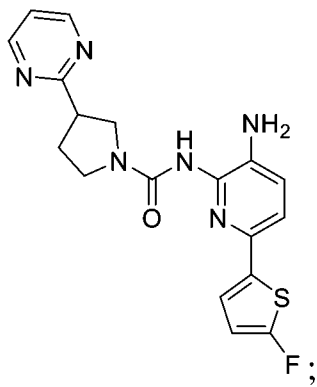
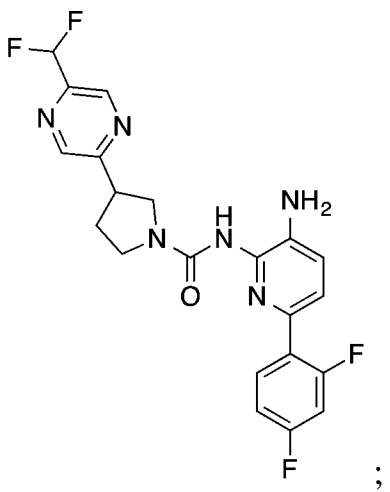
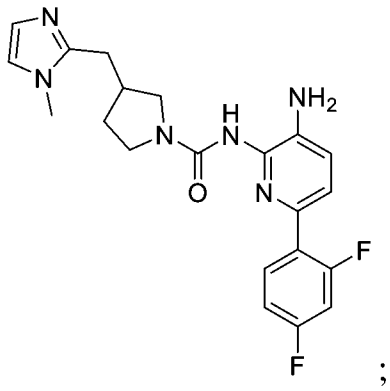
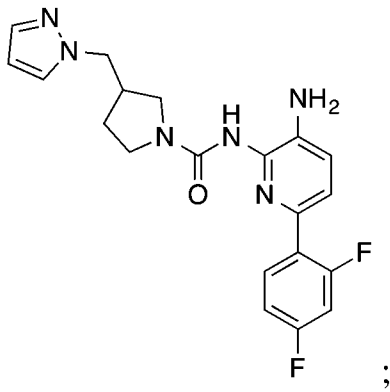


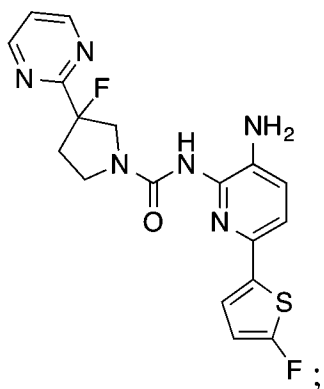
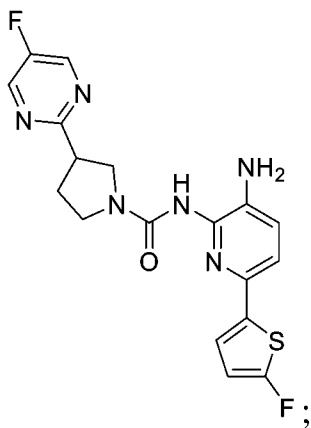
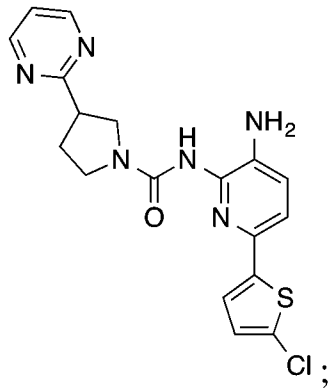
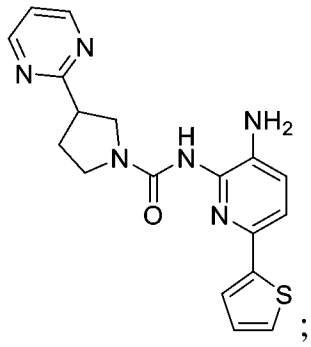
或其醫藥學上可接受之鹽。

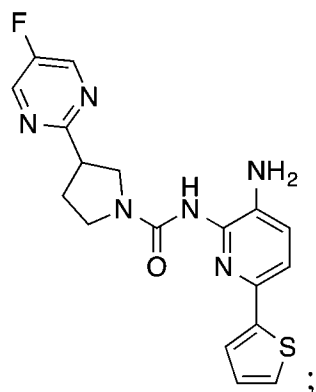
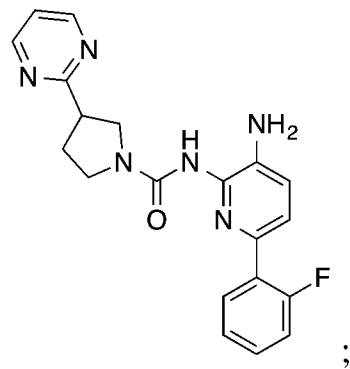
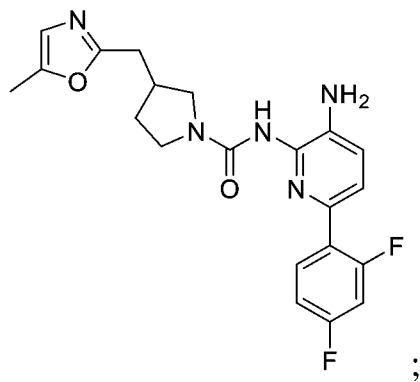
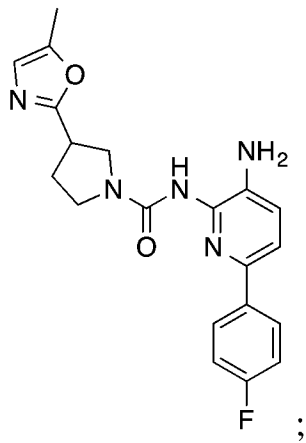
【第23項】

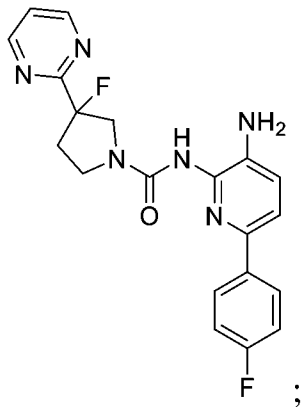
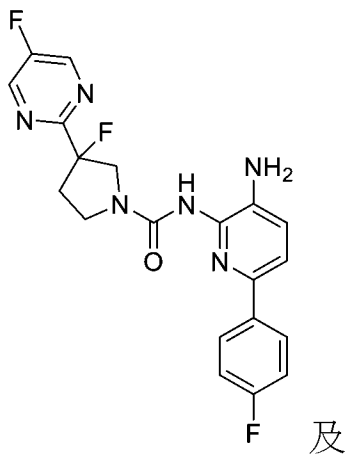
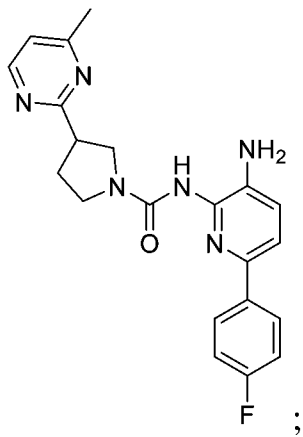
如請求項1至5中任一項之化合物，其中該化合物選自











或其醫藥學上可接受之鹽。

**【第24項】**

一種組合物，其包含如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽；以及醫藥學上可接受之載劑。

**【第25項】**

一種如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如

請求項24之組合物之用途，其係用於製造用以抑制HDAC活性之藥物。

【第26項】

一種如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項24之組合物之用途，其係用於製造用以治療選自神經病症、記憶或認知功能病症或障礙、學習消退記憶之障礙、真菌性疾病或感染、發炎性疾病、血液疾病、精神病症及贅生性疾病之病況之藥物。

【第27項】

如請求項26之用途，其中該病況為：

a.與阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)相關之認知功能病症或障礙、後部皮質萎縮症、常壓性水腦症、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、癲癇誘導之記憶喪失、精神分裂症、魯賓斯坦泰必症候群(Rubinstein Taybi syndrome)、雷特氏症候群(Rett Syndrome)、抑鬱症、X脆折、路易體性癡呆(Lewy body dementia)、中風、血管性癡呆、血管性認知障礙(vascular cognitive impairment; VCI)、賓斯萬格氏疾病(Binswanger's Disease)、額顳葉退化症(fronto-temporal lobar degeneration; FTLD)、ADHD、閱讀障礙、嚴重抑鬱症、躁鬱症及與自閉症相關之社交、認知及學習障礙、創傷性腦損傷(traumatic brain injury; TBI)、慢性創傷性腦病(chronic traumatic encephalopathy; CTE)、多發性硬化症(multiple sclerosis; MS)、注意力缺失症、焦慮症、條件性恐懼反應、恐慌症、強迫症、創傷後壓力症(posttraumatic stress disorder; PTSD)、恐懼症、社交焦慮症、物質依賴性之脫癮(substance dependence recovery)、年齡相關之記憶障礙(Age Associated Memory Impairment; AAMI)、年齡相關之認知衰退(Age Related

Cognitive Decline ; ARCD)、共濟失調(ataxia)、帕金森氏病(Parkinson's disease)或帕金森氏病癡呆；或

b.選自以下之血液疾病：急性骨髓性白血病、急性前髓細胞性白血病、急性淋巴母細胞白血病、慢性骨髓性白血病、骨髓發育不良症候群及鎌狀細胞性貧血；或

c.贅生性疾病；或

d.學習消退記憶之障礙，其選自消退恐懼及創傷後壓力症；或

e.聽覺損失或聽覺障礙；或

f.纖維化疾病；或

g.患有癌症之患者之骨痛；或

h.神經痛。

#### 【第28項】

如請求項27之用途，其中該病況為阿茲海默氏病、亨廷頓氏病、額顳葉型癡呆、弗里德希氏共濟失調(Friedreich's ataxia)、創傷後壓力症(PTSD)、帕金森氏病或物質依賴性之脫癮。

#### 【第29項】

如請求項26之用途，其中該病況選自阿茲海默氏病、亨廷頓氏病、額顳葉退化症、弗里德希氏共濟失調、創傷後壓力症、帕金森氏病、帕金森氏病癡呆、物質依賴性之脫癮、記憶或認知功能病症或障礙、具有突觸病變之神經病症、分辨力學習障礙(disorder of learning distinction)、精神病症、與阿茲海默氏症相關之認知功能或障礙、路易體性癡呆、精神分裂症、魯賓斯坦泰必症候群、雷特氏症候群、X脆折、多發性硬化症、年齡相關之記憶障礙、年齡相關之認知衰退及與自閉症相關之社交、認知及學習障礙。