202304516

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202304516 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：111118050 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 05 月 13 日

(51)Int. Cl.： *A61K47/55 (2017.01)* *C07D413/14 (2006.01)*
C07D417/14 (2006.01) *C07D401/14 (2006.01)*
C07D471/04 (2006.01) *A61P25/28 (2006.01)*

(30)優先權：2021/05/14 世界智慧財產權組織 PCT/IB2021/054167

(71)申請人：香港商新旭生技股份有限公司 (香港地區) APRINOIA THERAPEUTICS LIMITED (HK)
香港

(72)發明人：張明奎 JANG, MING-KUEI (TW)；坦培思特 保羅 TEMPEST, PAUL (US)；林易嫻 LIN, YIH-SHYAN (TW)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：3 共 251 頁

(54)名稱

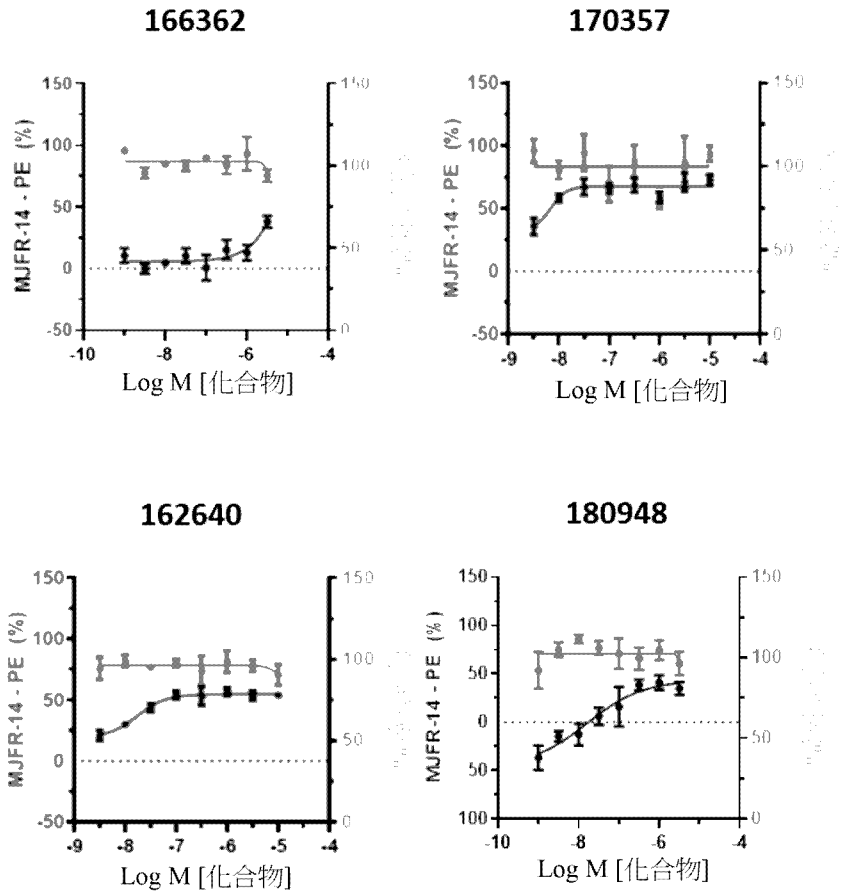
用於降解 α-突觸核蛋白聚集體之化合物及其用途

(57)摘要

本發明提供適用於治療神經退化性疾病，尤其突觸核蛋白病之化合物、組合物及方法。

The present disclosure provides compounds，compositions and methods useful for the treatment of neurodegenerative diseases，in particular synucleinopathies.

指定代表圖：



【圖1】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於降解α-突觸核蛋白聚集體之化合物及其用途

【英文發明名稱】

COMPOUNDS FOR DEGRADING ALPHA-SYNUCLEIN AGGREGATES AND USES THEREOF

【中文】

本發明提供適用於治療神經退化性疾病，尤其突觸核蛋白病之化合物、組合物及方法。

【英文】

The present disclosure provides compounds，compositions and methods useful for the treatment of neurodegenerative diseases，in particular synucleinopathies.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

EBM-L-SBM　(式A)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於降解α-突觸核蛋白聚集體之化合物及其用途

【英文發明名稱】

COMPOUNDS FOR DEGRADING ALPHA-SYNUCLEIN AGGREGATES AND USES THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 估計神經退化性疾病每年影響5千萬美國人，造成難以估量的個人負擔以及每年數千億美元的醫療費用及生產力損失之經濟成本。突觸核蛋白病為特徵在於α-突觸核蛋白(α-Syn)聚集體於神經元及神經膠質細胞中之異常積聚的神經退化性疾病。

【0002】 α-突觸核蛋白為較佳在突觸前端處之神經元中表現之140胺基酸，認為其在該神經元中起調節突觸傳輸之作用(Bendor等人，Neuron 2013；79:1044-66)。α-突觸核蛋白可在稱為路易體之神經元中形成病理學聚集體，其為帕金森氏病(Parkinson's Disease；PD)及路易體失智症(dementia with Lewy bodies；DLB)兩者之特徵。病理學聚集體由摺疊異常之α-突觸核蛋白於神經元、神經纖維或神經膠質細胞中聚集的不可溶堆積物組成且為突觸核蛋白病之典型特徵。突觸核蛋白病包括帕金森氏病(PD)、路易體失智症(DLB)及多發性系統萎縮症(MSA)、阿茲海默氏病之路易體變型(LBVAD)、組合之帕金森氏病(PD)及阿茲海默氏病(AD)及伴有腦鐵聚積型1之神經退化(NBIA-1)。在PD及DLB中，α-Syn聚集體在神經元細胞質及軸突過程中分別進入路易體及路易神經突中，而寡樹突神

經膠質細胞中之α-Syn內含物為公認的MSA神經病理學標誌。

【0003】 自α-突觸核蛋白聚集之視角而言，當前缺乏靶向突觸核蛋白病之治療劑。旨在減少α-突觸核蛋白聚集之策略具有治療患有突觸核蛋白病之患者的治療潛能。

【發明內容】

【0004】 本發明源自以下認識：包括基於醯亞胺藥物(例如，來那度胺(lenalidomide)、沙立度胺(thalidomide)、VHL配位體)之E3泛蛋白連接酶結合部分且亦包括α-突觸核蛋白之結合劑的雙特異性共軛化合物可誘導α-突觸核蛋白聚集體之蛋白酶體降解。因此，本發明基於此發現提供用於治療多種與α-突觸核蛋白聚集體相關之神經退化性疾病的化合物、組合物及方法。本文所描述之雙特異性共軛物化合物藉由在細胞模型及/或動物模型中移除α-突觸核蛋白聚集體或將α-突觸核蛋白聚集之程度降低至較低水準來降解α-突觸核蛋白聚集體，從而具有治療患有突觸核蛋白病(包括但不限於帕金森氏病(PD)、路易體失智症(DLB)或多發性系統萎縮症(MSA))之患者的治療潛能。

【0005】 本發明亦提供用以移除α-突觸核蛋白聚集或減少患有路易體失智症或具有路易體失智症風險之患者的路易體或α-突觸核蛋白聚集體的方法，及用以減少路易體失智症(DLB)或多發性系統萎縮症(MSA)或其他突觸核蛋白病之方法。

【0006】 本發明之一個態樣為式A化合物，

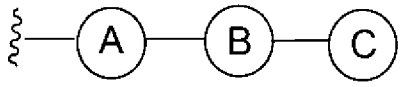
EBM-L-SBM （式A)

其中

EBM為E3泛蛋白連接酶結合部分；

L為共價連接至EBM及SBM之連接子；且

SBM為下式之α-突觸核蛋白結合部分：



或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物、前驅藥，

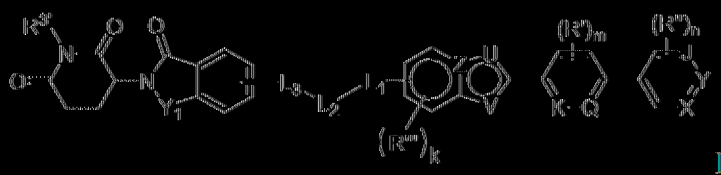
其中

Ⓐ共價連接至L；且

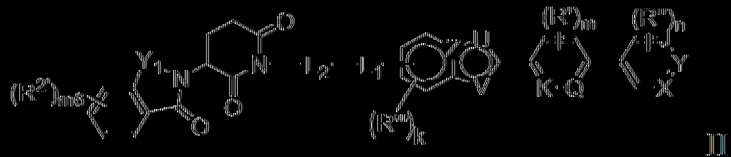
(i) Ⓐ為含有至少1個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之雙環稠合芳族環；Ⓑ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；且Ⓒ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；或

(ii) Ⓐ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；Ⓑ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；且Ⓒ為含有至少1個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之雙環稠合芳族環。

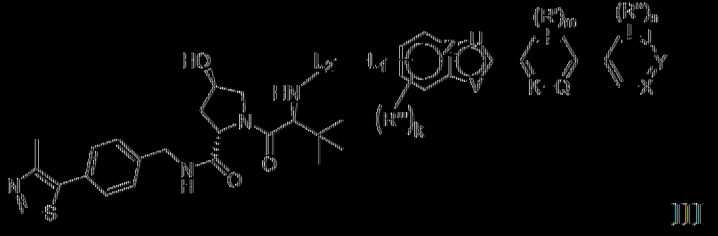
【0007】 本發明之另一態樣為式(I)至(VI)中任一者之化合物：



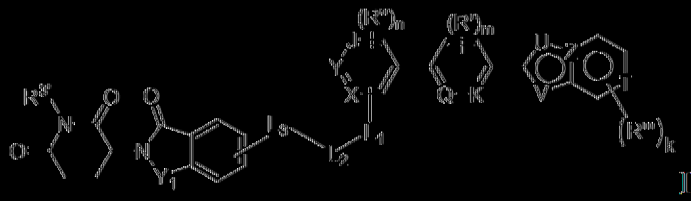
I



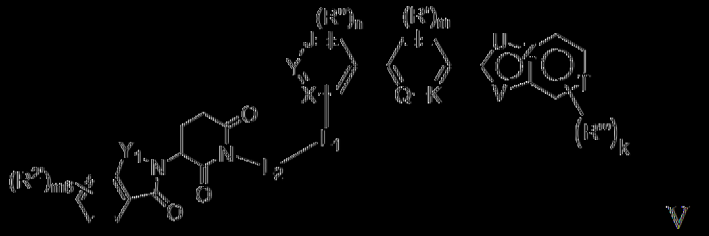
II



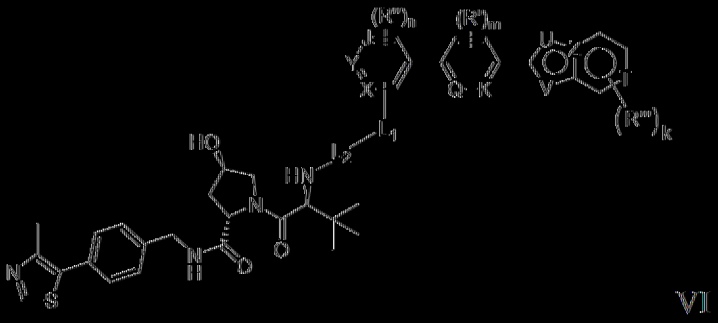
III



IV



V



VI

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、多晶型物、共結晶體、互變異構物、立體異構物、經同位素標記之衍生物或前驅藥，其中L_1、L_2、L3、X、Y、J、Q、K、T、U、V、Z、Y_1、R'、R''、R'''、$R^{2'}$、$R^{3'}$、n、m、k及m6如本文所定義。

[0008] 本發明之另一態樣為一種組合物，其包含本發明之化合物

及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0009】 本發明之另一態樣為一種治療、減輕疾病之嚴重程度、延緩其進展、降低罹患其之風險及/或延緩其發作的方法，該疾病之特徵在於存在α-突觸核蛋白之路易體或病理學聚集體，該方法包含向有需要之個體投與有效量之本發明之化合物或組合物。

【0010】 本發明之另一態樣為一種用於合成本發明之化合物的方法。

【0011】 前述發明內容僅具說明性，而非旨在以任何方式進行限制。除了本文所描述之說明性實施例及特徵之外，本發明之其他態樣、實施例、目標及特徵將自圖式及具體實施方式及申請專利範圍變得完全顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0012】 圖1展示聚集之α-突觸核蛋白物種之基於高含量之定量以及測定分化ReNcell VM細胞中之細胞核計數(剩餘細胞%)。結果顯示分別用測試化合物166362、170357、162640及180948處理24小時誘導MJFR14免疫反應性之濃度依賴性抑制，從而指示α-突觸核蛋白聚集減少。

【0013】 圖2A至圖2D展示用媒劑(0.1% DMSO)及測試化合物132168、166362及170357處理且用MJFR14進行免疫染色的細胞之免疫細胞化學影像，其示出在用化合物132168及166362處理之後α-突觸核蛋白表現減少。圖2A：DMSO (0.1%)；圖2B：化合物132168 (3μM)；圖2C：化合物166362 (3μM)；及圖2D：化合物170357 (10μM)。

【0014】 圖3展示活體內α-突觸核蛋白降解研究之結果。在化合物

132168處理之後，不可溶α-突觸核蛋白級分相較於DMSO媒劑對照減小30%，從而指示不可溶α-突觸核蛋白聚集體減少。

【實施方式】

【0015】 本發明提供適用於移除α-突觸核蛋白聚集體或將α-突觸核蛋白聚集之程度降低至低水準，從而具有治療患有突觸核蛋白病之患者的治療潛能的化合物、組合物及方法。

【0016】 本文提供可同時結合目標蛋白(亦即，聚集之α-突觸核蛋白)及E3泛蛋白連接酶之雙特異性共軛物化合物。雙特異性共軛物化合物展現所需的功能特性，包括較佳結合至α-突觸核蛋白聚集體，且允許α-突觸核蛋白接近E3泛蛋白連接酶，從而促進對α-突觸核蛋白聚集體之選擇性泛素化及最終蛋白酶體介導之降解。

【0017】 本文所描述之方法包括向個體投與本發明之化合物或組合物以治療、減緩或預防特徵在於存在α-突觸核蛋白之路易體或病理學聚集體的神經退化性疾病或病症。

化合物

【0018】 本發明之一個態樣為式A化合物，

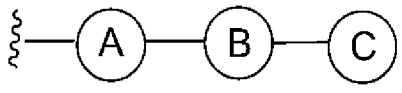
EBM-L-SBM (式A)

其中

EBM為E3泛蛋白連接酶結合部分；

L為共價連接至EBM及SBM之連接子；且

SBM為下式之α-突觸核蛋白結合部分：



或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構

物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物、前驅藥，

其中

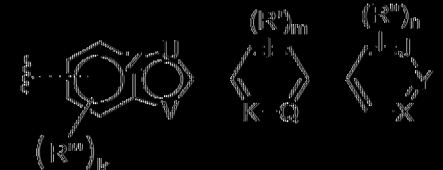
Ⓐ共價連接至L；且

(i) Ⓐ為含有至少1個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之雙環稠合芳族環；Ⓑ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；且Ⓒ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；或

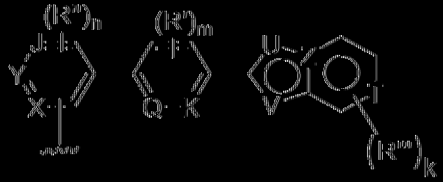
(ii) Ⓐ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；Ⓑ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；且Ⓒ為含有至少1個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之雙環稠合芳族環。

[0019] 在一些實施例中，經取代或未經取代之雙環稠合芳族環為經取代或未經取代之雙環5至6系統。非限制性實例包括、、、、、、、、、及。

[0020] 在一些實施例中，SBM具有式B或式C



(式B)



(式C)；

其中

Z為C或N；U為O、S或CH；V為N或NH；

K為CH或N；Q為CH或N；其中K及Q不同時為N；

R'''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{1-6}烷氧基及鹵素；k為0、1、2或3；

R'在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基及C_{1-6}烷氧基；m為0、1、2、3或4；

R''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{3-6}環烷胺基、C_{3-6}環烷基及C_{3-6}雜環烷基；n為0、1或2；

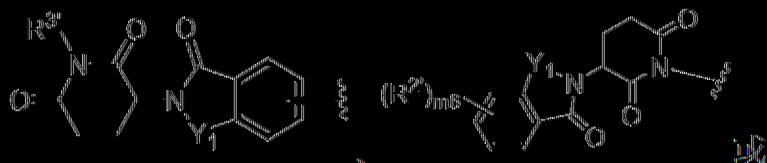
J為CR^6或N；X為CR^6或N；Y為CR^6或N；其中J、X及Y中之至少一者為N，但J及Y不同時為N，X及Y不同時為N；

R^6獨立地選自由以下組成之群：H、NH_2、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基，其中NH_2、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基視情況經C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基及/或鹵基中之1至3者取代；且

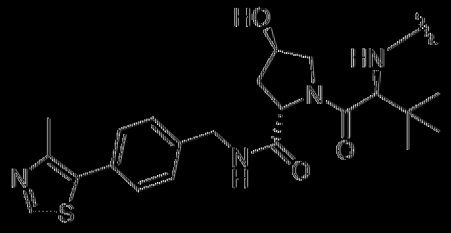
在式B中，V為N，其中Z及U不同時為雜原子；且

在式C中，V為N或NH；T為CH或N；其中U、Z、V及T中之至多兩者含有雜原子。

[0021] 在一典型實施例中，EBM為



或



；

其中

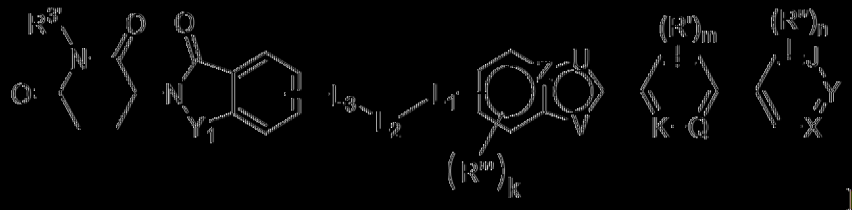
$R^{3'}$為H或C_{1-6}烷基；

$R^{2'}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷胺基及NH_2；

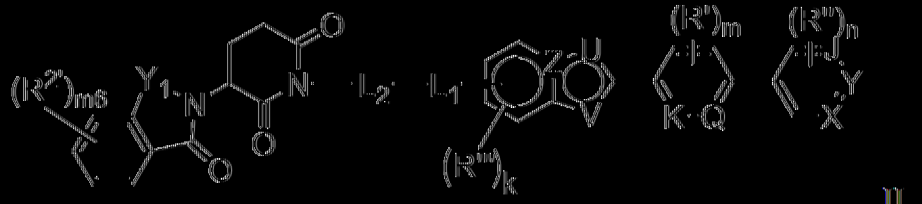
m6為0、1、2、3或4；且

Y_1為CH_2或  。

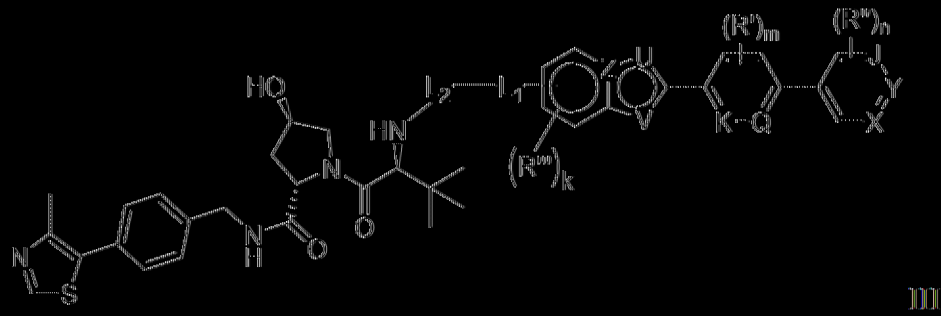
[0022] 在一典型實施例中，化合物具有式(I)至(VI)中之任一者：



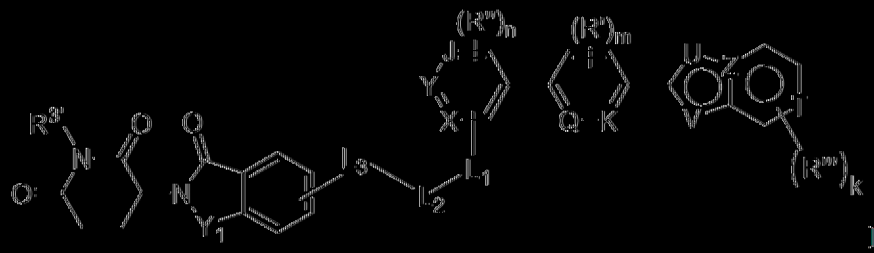
I



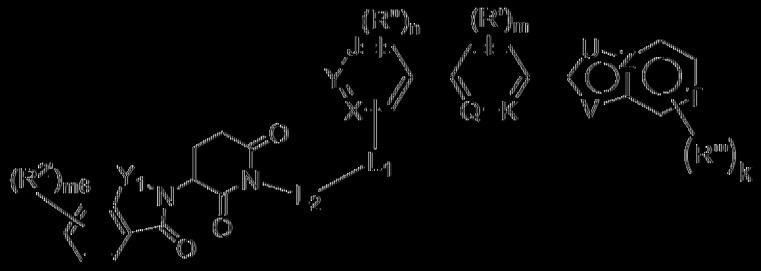
II



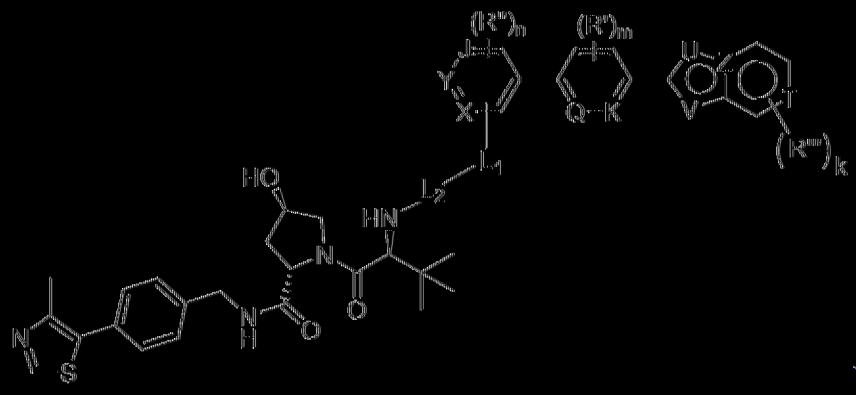
III



IV



V



VI

其中在式I中，R^3'為H或C_{1-6}烷基；Y_1為CH_2或  ；L_1為一個鍵、-C(=O)-、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基；L_3為一個鍵、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基。L_2為經取代或未經取代之C_{1-50}烴鏈；Y為C或N；U為O、S或CH；V為N，其中Y及U不同時為雜原子；K為CH或N；Q為CH或N；其中K及Q不同時為N；R'''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{1-6}烷氧基及鹵素；k為0、1、2或3；R'在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基及C_{1-6}烷氧基；m為0、1、2、3或4；R''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{3-6}環

烷胺基、C_{3-6}環烷基及C_{3-6}雜環烷基；n為0、1或2；J為CR^6或N；X為CR^6或N；Y為CR^6或N；其中J、X及Y中之至少一者為N，但J及Y不同時為N，X及Y不同時為N；R^6獨立地選自由以下組成之群：H、NH_2、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基，其中NH_2、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基視情況經C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基及/或鹵基中之1至3者取代；

在式II中，$R^{2'}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基胺基及NH_2；m6為0、1、2、3或4；Y_1為CH_2或  ；L_1為一鍵、-C(=O)-、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基；L_2為經取代或未經取代之C_{1-50}烴鏈；Z為C或N；U為O、S或CH；V為N，其中Z及U不同時為雜原子；K為CH或N；Q為CH或N；其中K及Q不同時為N；R'''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{1-6}烷氧基及鹵素；k為0、1、2或3；R'在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基及C_{1-6}烷氧基；m為0、1、2、3或4；R''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{3-6}環烷基及C_{3-6}雜環烷基；n為0、1或2；J為CR^6或N；X為CR^6或N；Y為CR^6或N；其中J、X及Y中之至少一者為N，但J及Y不同時為N，X及Y不同時為N；R^6獨立地選自由以下組成之群：H、NH_2、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基，其中NH_2、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基視情況經C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基及/或鹵基中之1至3者取代；

在式III中，L_1為一鍵、-C(=O)-、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基；L_2為經取代或未經

取代之C_{1-50}烴鏈；Z為C或N；U為O、S或CH；V為N，其中Z及U不同時為雜原子；K為CH或N；Q為CH或N；其中K及Q不同時為N；R'''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{1-6}烷氧基及鹵素；k為0、1、2或3；R'在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基及C_{1-6}烷氧基；m為0、1、2、3或4；R"在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷胺基及C_{3-6}雜環烷基；n為0、1或2；J為CR^6或N；X為CR^6或N；Y為CR^6或N；其中J、X及Y中之至少一者為N，但J及Y不同時為N，X及Y不同時為N；R^6獨立地選自由以下組成之群：H、NH_2、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基，其中NH_2、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基視情況經C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基及/或鹵基中之1至3者取代；

在式IV中，$R^{3'}$為H或C_{1-6}烷基；Y_1為CH_2或  ；L_1為一鍵、-C(=O)-、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基；L_3為一鍵、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基；L_2為經取代或未經取代之C_{1-50}烴鏈；Z為C或N；U為O、S或CH；V為N或NH；T為CH或N；其中U、Z、V及T中之至多兩者含有雜原子；K為CH或N；Q為CH或N；其中K及Q不同時為N；R'''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{1-6}烷氧基及鹵素；k為0、1、2或3；R'在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基及C_{1-6}烷氧基；m為0、1、2、3或4；R"在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧

基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷胺基及C_{3-6}雜環烷基；n為0、1或2；J為CR^6或N；X為CR^6或N；Y為CR^6或N；其中J、X及Y中之至少一者為N，但J及Y不同時為N，X及Y不同時為N；R^6獨立地選自由以下組成之群：H、NH_2、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基，其中NH_2、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基視情況經C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基及/或鹵基中之1至3者取代；

在式V中，$R^{2'}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷胺基及NH_2；m6為0、1、2、3或4；Y_1為CH_2或  ；L_1為一鍵、-C(=O)-、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基；L_2為經取代或未經取代之C_{1-50}烴鏈；Z為C或N；U為O、S或CH；V為N或NH；T為CH或N；其中U、Z、V及T中之至多兩者含有雜原子；K為CH或N；Q為CH或N；其中K及Q不同時為N；R'''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{1-6}烷氧基及鹵素；k為0、1、2或3；R'在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基及C_{1-6}烷氧基；m為0、1、2、3或4；R''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷胺基及C_{3-6}雜環烷基；n為0、1或2；J為CR^6或N；X為CR^6或N；Y為CR^6或N；其中J、X及Y中之至少一者為N，但J及Y不同時為N，X及Y不同時為N；R^6獨立地選自由以下組成之群：H、NH_2、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基，其中NH_2、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基視情況經C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基及/或鹵基中之1至3者取代；

在式VI中，L_1為一鍵、-C(=O)-、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視

情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基；L_2為經取代或未經取代之C_{1-50}烴鏈；Z為C或N；U為O、S或CH；V為N；T為CH或N；其中U、Z、V及T中之至多兩者含有雜原子；K為CH或N；Q為CH或N；其中K及Q不同時為N；R'''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{1-6}烷氧基及鹵素；k為0、1、2或3；R'在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基及C_{1-6}烷氧基；m為0、1、2、3或4；R''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷胺基及C_{3-6}雜環烷基；n為0、1或2；J為CR^6或N；X為CR^6或N；Y為CR^6或N；其中J、X及Y中之至少一者為N，但J及Y不同時為N，X及Y不同時為N；R^6獨立地選自由以下組成之群：H、NH_2、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基，其中NH_2、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基視情況經C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基及/或鹵基中之1至3者取代。視情況，經取代或未經取代之C_{1-50}烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-或環狀部分置換，其中R^{a1}獨立地為氫、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基(例如，經取代或未經取代之甲基或乙基)、或氮保護基(例如，苯甲基(Bn)、碳酸三級丁酯(BOC或Boc)、胺基甲酸苯甲酯(Cbz)、9-碳酸芴基甲酯(Fmoc)、三氟乙醯基、三苯基甲基、乙醯基或對甲苯磺醯胺(Ts))。

【0023】 在某些實施例中，化合物具有式I之結構。

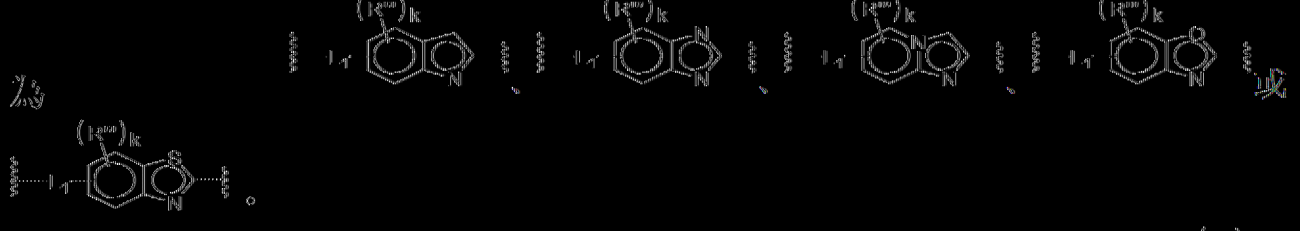
【0024】 在某些實施例中，化合物具有式II之結構。

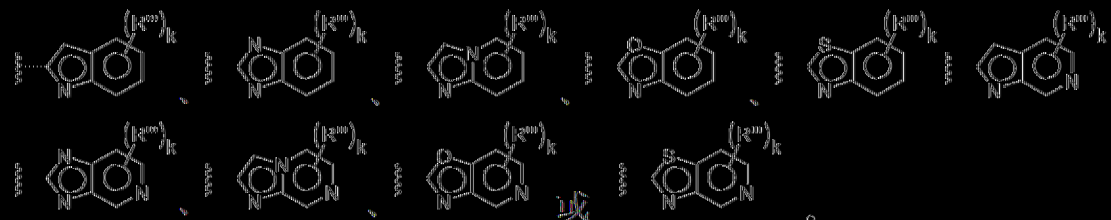
【0025】 在某些實施例中，化合物具有式III之結構。

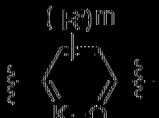
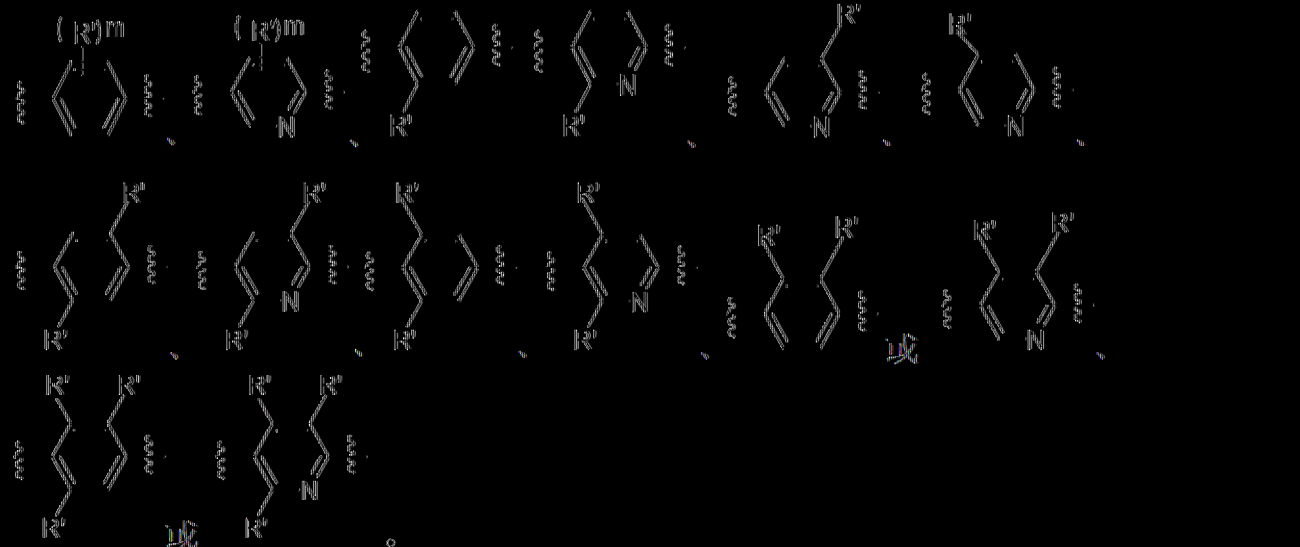
【0026】 在某些實施例中，化合物具有式IV之結構。

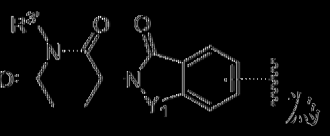
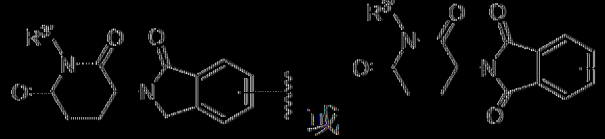
[0027] 在某些實施例中，化合物具有式V之結構。

[0028] 在某些實施例中，化合物具有式VI之結構。

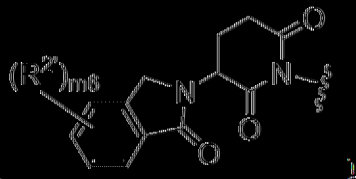
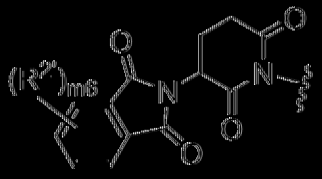
[0029] 在某些實施例中，式(I)、(II)及(III)中之部分  為  或 。

[0030] 在某些實施例中，式(IV)、(V)及(VI)中之部分  為  或 。

[0031] 在某些實施例中，式(I)至(VI)中之部分  為  。

[0032] 在某些實施例中，式(I)及(IV)中之部分  為  。



[0033] 在某些實施例中，式(II)及(V)中之部分 為  或  。

[0034] 在本發明之一個實施例中，L1為一鍵。

[0035] 在本發明之一個實施例中，L1為C(=O)、NH、O或S。

[0036] 在本發明之一個實施例中，L3為一鍵。

[0037] 在本發明之一個實施例中，L3為NH、O或S。

[0038] 在本發明之一個實施例中，L2為經取代或未經取代之C_{1-30}烴鏈，視情況其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經C(=O)、O、NR^{a1}、S或環狀部分置換，其中R^{a1}獨立地為氫、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基或氮保護基。

[0039] 在某些實施例中，L2為未經取代之C_{1-30}烴鏈，視情況其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經C(=O)、O、NR^{a1}、S或環狀部分置換，其中R^{a1}獨立地為氫、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基或氮保護基。

[0040] 在某些實施例中，L2為經取代或未經取代之C_{1-24}烴鏈，視情況其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經C(=O)、O、NR^{a1}、S或環狀部分置換，其中R^{a1}獨立地為氫、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基或氮保護基。

[0041] 在某些實施例中，L2為未經取代之C_{1-24}烴鏈，視情況其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經C(=O)、O、NR^{a1}、S或環狀部分置換，其中R^{a1}獨立地為氫、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基或氮保護基。

【0042】 在某些實施例中，L2為經取代或未經取代之C_{1-20}烴鏈，視情況其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-或環狀部分置換，其中R^{a1}獨立地為氫、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基或氮保護基。

【0043】 在某些實施例中，L2為未經取代之C_{1-20}烴鏈，視情況其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-或環狀部分置換，其中R^{a1}獨立地為氫、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基或氮保護基。

【0044】 在某些實施例中，L2之烴鏈之至少一個鏈原子獨立地經-O-置換。

【0045】 在某些實施例中，L2之鏈的長度包含至多50個連續共價鍵結原子，不包括氫原子及取代基。

【0046】 在某些實施例中，L2的長度包含至多例如46、45、40、35、32、30、25、23、20、15、14、12、11、10、9、8、7、6、5、3個連續共價鍵結原子，不包括氫原子及取代基。

【0047】 在某些實施例中，L2中之原子中之任一者可經取代。在某些實施例中，連接子L2中之原子中無一者經取代。在某些實施例中，連接子中之碳原子中無一者經取代。

【0048】 在某些實施例中，L2為含有不對稱碳/立構中心之連接子，亦即，攜帶4個連接至其上之不同基團之sp3雜化碳原子。在某些實施例中，包含此類L2基團之化合物經鏡像異構性增濃或實質上鏡像異構性增濃。在某些實施例中，包含此類L2基團之化合物為鏡像異構性純的。在某些實施例中，包含此類L2基團之化合物為外消旋的。

【0049】 在某些實施例中，L2包含經取代或未經取代之伸碳環基、

經取代或未經取代之伸雜環基、經取代或未經取代之伸芳基、經取代或未經取代之伸雜芳基、或經取代或未經取代之伸雜烷基，及其組合。在某些實施例中，L2為經取代或未經取代之伸碳環基、經取代或未經取代之伸雜環基、經取代或未經取代之伸芳基、經取代或未經取代之伸雜芳基或經取代或未經取代之伸雜烷基。在某些實施例中，L2為選自由以下組成之群的連接子：經取代及未經取代之伸烷基、經取代及未經取代之伸烯基、經取代及未經取代之伸炔基、經取代及未經取代之伸雜烷基、經取代及未經取代之伸雜烯基、經取代及未經取代之伸雜炔基、經取代及未經取代之伸雜環基、經取代及未經取代之伸碳環基、經取代及未經取代之伸芳基、經取代及未經取代之伸雜芳基，及其組合。

【0050】 提及L2為本文所描述之二價部分之至少兩個實例之組合係指由第一二價部分之至少一個實例及第二二價部分之至少一個實例組成，其中第一及第二二價部分為相同或不同的且在本文所描述之二價部分之範疇內，且第一及第二二價部分之實例彼此連續共價連接。舉例而言，當L2為伸烷基及伸雜烷基連接子之組合時，-伸烷基-伸雜烷基-、-伸烷基-(伸雜烷基)$_2$-及-伸雜烷基、-伸烷基-伸雜烷基-皆在L2之範疇內，其中連接子中之任一者中伸烷基的各實例可相同或不同，且連接子中之任一者中伸雜烷基的各實例可相同或不同。

【0051】 在某些實施例中，L2包含經取代或未經取代之伸烷基之至少一個實例，例如經取代或未經取代之C_{1-6}伸烷基、經取代或未經取代之C_{1-2}伸烷基、經取代或未經取代之C_{1-3}伸烷基、經取代或未經取代之C_{3-4}伸烷基、經取代或未經取代之C_{4-5}伸烷基、經取代或未經取代之C_{5-6}伸烷基、經取代或未經取代之C_{3-6}伸烷基或經取代或未經取代之C_{4-6}伸烷基。

例示性伸烷基包括未經取代之伸烷基，諸如亞甲基(-CH_2-)、伸乙基(-$(CH_2)_2$-)、伸正丙基(-$(CH_2)_3$-)、伸正丁基(-$(CH_2)_4$-)、伸正戊基(-$(CH_2)_5$-)及伸正己基(-$(CH_2)_6$-)。

【0052】 在某些實施例中，L2包含經取代或未經取代之伸烯基之至少一個實例，例如經取代或未經取代之C_{2-6}伸烯基、經取代或未經取代之C_{1-3}伸烯基、經取代或未經取代之C_{3-4}伸烯基、經取代或未經取代之C_{4-5}伸烯基或經取代或未經取代之C_{5-6}伸烯基。

【0053】 在某些實施例中，L2包含經取代或未經取代之伸炔基之至少一個實例，例如經取代或未經取代之C_{2-6}伸炔基、經取代或未經取代之C_{2-3}伸炔基、經取代或未經取代之C_{3-4}伸炔基、經取代或未經取代之C_{4-5}伸炔基或經取代或未經取代之C_{5-6}伸炔基。

【0054】 在某些實施例中，L2包含經取代或未經取代之伸雜烷基之至少一個實例，例如經取代或未經取代之雜C_{1-6}伸烷基、經取代或未經取代之雜C_{1-2}伸烷基、經取代或未經取代之雜C_{2-3}伸烷基、經取代或未經取代之雜C_{3-4}伸烷基、經取代或未經取代之雜C_{4-5}伸烷基或經取代或未經取代之雜C_{5-6}伸烷基。例示性伸雜烷基包括未經取代之伸雜烷基，諸如-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-、-OCH_2-、-CH_2O-、-O-$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2O$-、-O-$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_3O$-、-O-$(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_4O$-、-O-$(CH_2)_5$-、-$(CH_2)_5O$-、-O-$(CH_2)_6$-及-O-$(CH_2)_6O$-及醯胺基(例如-NH-C(=O)-及-C(=O)NH-)。

【0055】 在某些實施例中，L2包含經取代或未經取代之伸雜烯基之至少一個實例，例如經取代或未經取代之雜C_{2-6}伸烯基、經取代或未經取代之雜C_{1-3}伸烯基、經取代或未經取代之雜C_{3-4}伸烯基、經取代或未經取代之雜C_{4-5}伸烯基或經取代或未經取代之雜C_{5-6}伸烯基。

【0056】 在某些實施例中，L2包含經取代或未經取代之伸雜炔基之至少一個實例，例如經取代或未經取代之雜C_{2-6}伸炔基、經取代或未經取代之雜C_{2-3}伸炔基、經取代或未經取代之雜C_{3-4}伸炔基、經取代或未經取代之雜C_{4-5}伸炔基或經取代或未經取代之雜C_{5-6}伸炔基。

【0057】 在某些實施例中，L2包含經取代或未經取代之伸碳環基之至少一個實例，例如經取代或未經取代之C_{3-6}伸碳環基、經取代或未經取代之C_{3-4}伸碳環基、經取代或未經取代之C_{4-5}伸碳環基或經取代或未經取代C_{5-6}伸碳環基。

【0058】 在某些實施例中，L2包含經取代或未經取代之伸雜環基之至少一個實例，例如經取代或未經取代之3至6員伸雜環基、經取代或未經取代之3至4員伸雜環基、經取代或未經取代之4至5員伸雜環基或經取代或未經取代之5至6員伸雜環基。在某些實施例中，L2之烴鏈之至少一個鏈原子獨立地經具有1至4個選自由氮、氧及硫組成之群的環雜原子的5至8員雜環基置換。在某些實施例中，L2之烴鏈之至少一個鏈原子獨立地經具有1至3個選自由氮及氧組成之群的環雜原子的6員雜環基置換。在某些實施例中，L2之烴鏈之至少一個鏈原子獨立地經哌啶、哌啉或味啉置換。

【0059】 在某些實施例中，L2包含經取代或未經取代之伸芳基之至少一個實例，例如經取代或未經取代之伸苯基。在某些實施例中，L2之烴鏈之至少一個鏈原子獨立地經視情況經取代之苯基置換。

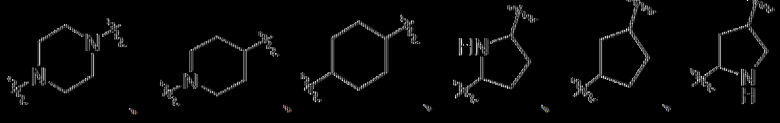
【0060】 在某些實施例中，L2包含經取代或未經取代之伸雜芳基之至少一個實例，例如經取代或未經取代之5員至6員伸雜芳基。

【0061】 在某些實施例中，L2為未經取代之烴鏈，視情況其中烴鏈

之一或多個鏈原子獨立地經-NR^{a1}-置換，且R^{a1}之各實例獨立地為氫、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基或氮保護基，或視情況R^{a1}之兩個實例與其插入原子一起形成經取代或未經取代之雜環或經取代或未經取代之雜芳基環。在某些實施例中，R^{a1}之至少一個實例為氫。在某些實施例中，R^{a1}之至少一個實例為經取代或未經取代之C_{1-6}烷基(例如，經取代或未經取代之甲基或乙基)。在某些實施例中，R^{a1}之至少一個實例為氮保護基(例如苯甲基(Bn)、碳酸三級丁酯(BOC或Boc)、胺基甲酸苯甲酯(Cbz)、碳酸9-芴基甲基酯(Fmoc)、三氟乙醯基、三苯基甲基、乙醯基或對甲苯磺醯胺(Ts))。

【0062】 在某些實施例中，L2為視情況經取代之C_{1-45}烴鏈，視情況其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-或環狀部分置換，其中R^{a1}獨立地為氫、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基或氮保護基。在某些實施例中，L2為未經取代之C_{1-45}烴鏈，視情況其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-或環狀部分置換，其中R^{a1}獨立地為氫、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基或氮保護基。在某些實施例中，L2為視情況經取代之C_{1-24}烴鏈，視情況其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-或環狀部分置換，其中R^{a1}獨立地為氫、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基或氮保護基。在某些實施例中，L2為未經取代之C_{1-24}烴鏈，視情況其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-或環狀部分置換，其中R^{a1}獨立地為氫、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基或氮保護基。在某些實施例中，L2為視情況經取代之C_{1-20}烴鏈，視情況其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-或環狀部分置換，其中R^{a1}獨立地為氫、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基或氮保護基。在某些實施例中，L2為未經取代之C_{1-20}烴鏈，

視情況其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-或環狀部分置換，其中R^{a1}獨立地為氫、經取代或未經取代之C$_{1-6}$烷基或氮保護基。在某些實施例中，L2為視情況經取代之C$_{1-30}$烴鏈，其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-O-或-NR^{a1}-置換。在某些實施例中，L2為未經取代之C$_{1-30}$烴鏈，其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-O-或-NR^{a1}-置換。在某些實施例中，L2為未經取代之C$_{1-30}$烴鏈，其中烴鏈之至少一個鏈原子獨立地經-O-置換。在某些實施例中，L2為未經取代之C$_{1-26}$烴鏈，其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-或-NR^{a1}-置換。在某些實施例中，L2為未經取代之C$_{1-20}$烴鏈，其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-O-置換。在某些實施例中，L2為未經取代之C$_{5-26}$烴鏈，其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-或-NR^{a1}-置換。在某些實施例中，L2為未經取代之C$_{5-26}$烴鏈，其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-O-置換。在某些實施例中，L2為未經取代之C$_{5-20}$烴鏈，其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-或-NR^{a1}-置換。在某些實施例中，L2為未經取代之C$_{5-20}$烴鏈，其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-O-或-NR^{a1}-置換。在某些實施例中，L2為未經取代之C$_{5-15}$烴鏈，其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-或-NR^{a1}-置換。在某些實施例中，L2為未經取代之C$_{15-20}$烴鏈，其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-或-NR^{a1}-置換。在某些實施例中，L2為未經取代之C$_{20-25}$烴鏈，其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-或-NR^{a1}-置換。在某些實施例中，L2為經取代或未經取代之C$_{1-45}$烴鏈。在某些實施例中，L2為經取代或未經取代之C$_{5-40}$烴鏈。在某些實施例中，L2之烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-、-S-、-NR^{a1}-、-N=或=N-置換。在某些實施例中，L2之

烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經 C(=O)、O 或 NR^{a1} 置換，其中R^{a1}獨立地為氫、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基或氮保護基。在某些實施例中，L2為未經取代之C_{1-26}烴鏈，其中烴鏈之至少一個鏈原子獨立地經 O 置換。本文中之環狀部分係指伸環烷基或伸雜環烷基，諸如  或其組合。

[0063] 在某些實施例中，L2為全碳、經取代或未經取代之C_{1-45}烴鏈。在某些實施例中，L2為全碳、經取代或未經取代之C_{1-30}烴鏈。在某些實施例中，L2為全碳、經取代或未經取代之C_{1-26}烴鏈。在某些實施例中，L2為全碳、經取代或未經取代之C_{1-24}烴鏈。在某些實施例中，L2為全碳、經取代或未經取代之C_{1-20}烴鏈。在某些實施例中，L2為全碳、經取代或未經取代之C_{1-20}烴鏈。

[0064] 在某些實施例中，L2為  ，其中g為1、2、3、4、5或6。在某些實施例中，g為1。在某些實施例中，g為2。在某些實施例中，g為3。在某些實施例中，g為4。在某些實施例中，g為5。在某些實施例中，g為6。

[0065] 在某些實施例中，L2包含至少一個選自由以下組成之群的實例：經取代或未經取代之亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸正丁基、伸正戊基、伸正己基、$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$、$-OCH_2-$、$-CH_2O-$、$-O(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_2O-$、$-O(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_3O-$、$-O(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_4O-$、$-O(CH_2)_5-$、$-(CH_2)_5O-$、$-O(CH_2)_6-$、$-O(CH_2)_6O-$、-C(=O)O-、-O-C(=O)-、-NH-C(=O)-及-C(=O)NH-。

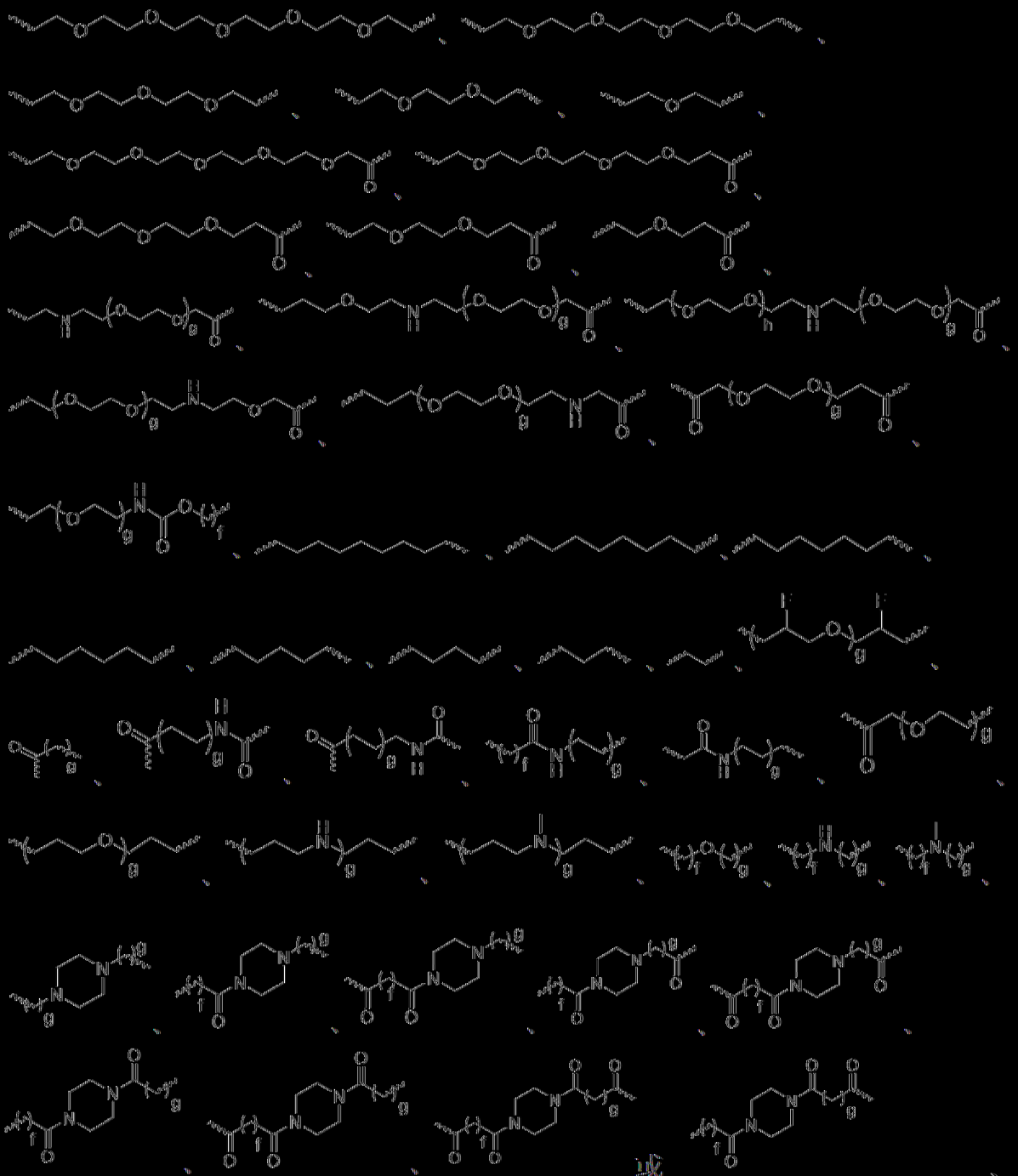
[0066] 在某些實施例中，L2包含至少一個選自由以下組成之群的實例：經取代或未經取代之亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸正丁基、伸正

戊基、伸正己基、$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$、$-OCH_2-$、$-CH_2O-$、$-O(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_2O-$、$-O(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_3O-$、$-O(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_4O-$、$-O(CH_2)_5-$、$-(CH_2)_5O-$、$-O(CH_2)_6-$、$-O(CH_2)_6O-$、$-NH-C(=O)-$及$-C(=O)NH-$。

[0067] 在某些實施例中，L2包括部分$-NHC(=O)-$。

[0068] 在某些實施例中，L2包括部分$-NH-$。

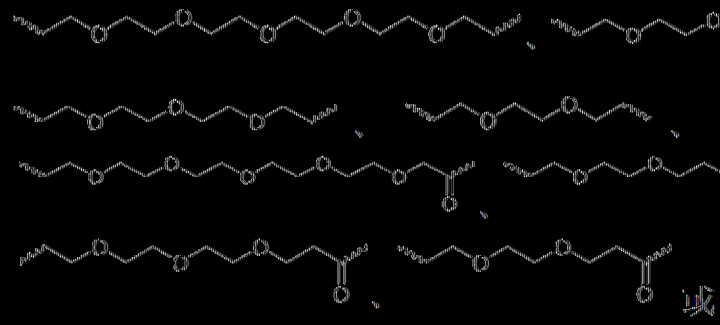
[0069] 本發明之L2之實例包括但不限於：



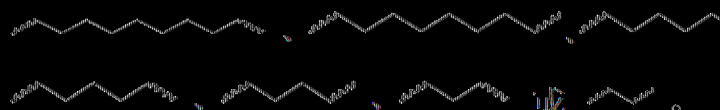
或

 ，其中各g獨立地為1、2、3、4、5或6；f為1、2、3、4、5或6，且h為1、2、3、4、5或6。

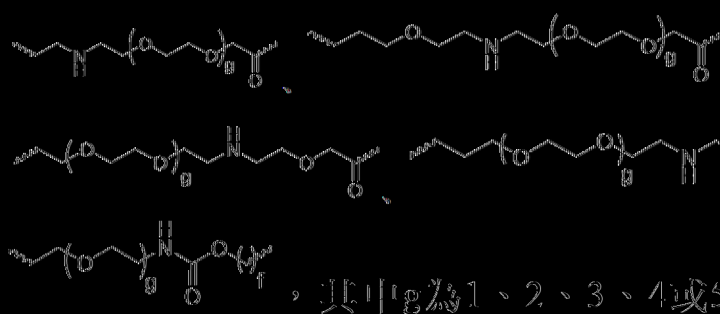
[0070] 在某些實施例中，L2具有下式：



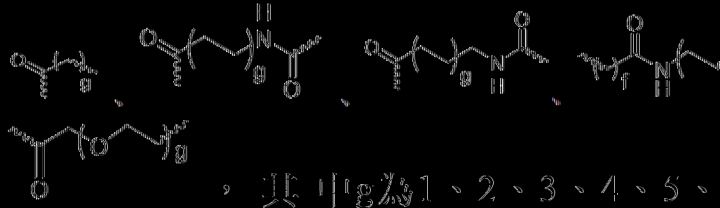
[0071] 在某些實施例中，L2具有下式：



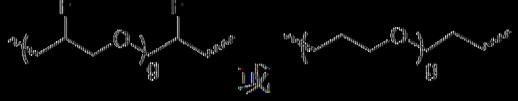
[0072] 在某些實施例中，L2具有下式：

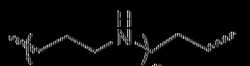
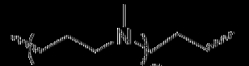
 ，其中g為1、2、3、4或5；h為0、1、2、3、4或5；且f為1、2、3、4、5、6、7或8。

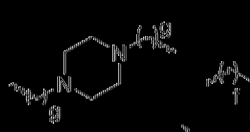
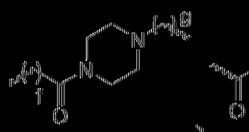
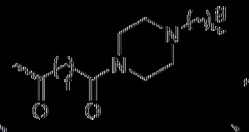
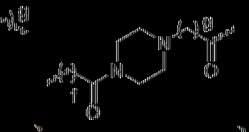
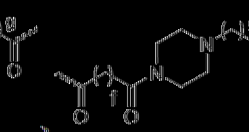
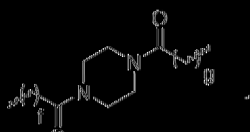
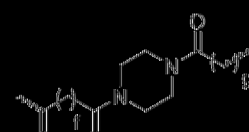
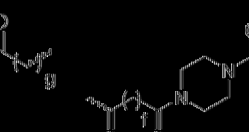
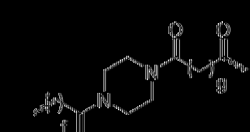
[0073] 在某些實施例中，L2具有下式：

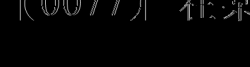
 ，其中g為1、2、3、4、5、6、7或8；且f為1、2、3、4、5、6、7或8。

[0074] 在某些實施例中，L2具有下式：

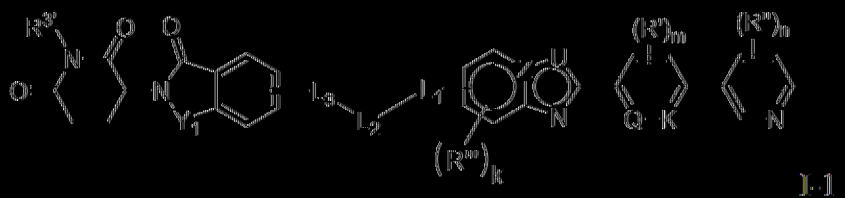
 ，其中g為1、2、3、4、5、6、7或8。

[0075] 在某些實施例中，L2具有下式：  、  、  、或，其中g為1、2、3、4、5、6、7或8；且f為1、2、3、4、5、6、7或8。

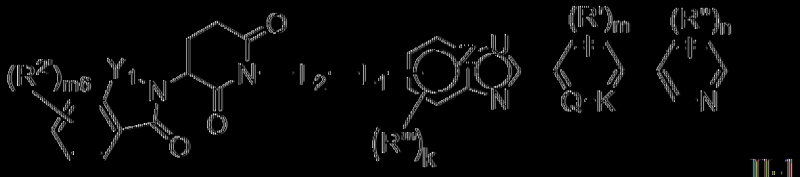
[0076] 在某些實施例中，L2具有下式：  、  、  、  、  、  、  、  或  ，其中g為1、2、3、4、5、6、7或8；且f為1、2、3、4、5、6、7或8。

[0077] 在某些實施例中，L2具有下式：  ，其中g為1、2、3、4、5、6、7或8。

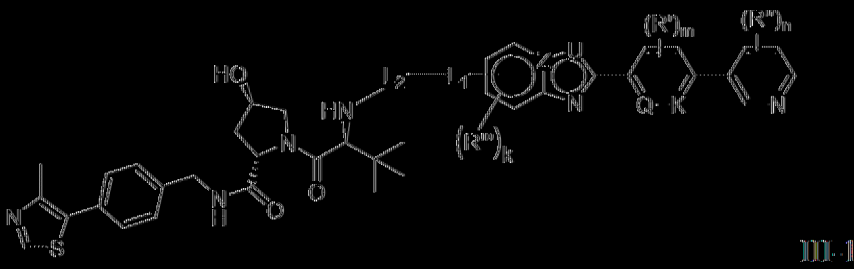
[0078] 在某些實施例中，本發明之化合物具有如下結構中之任一者：



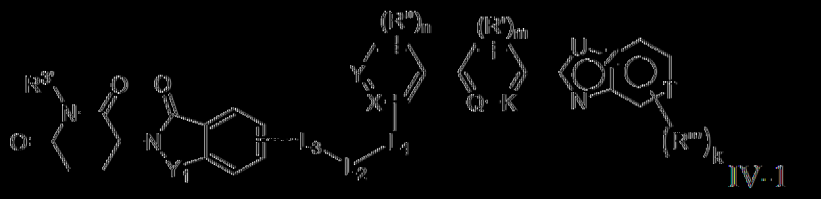
I-1



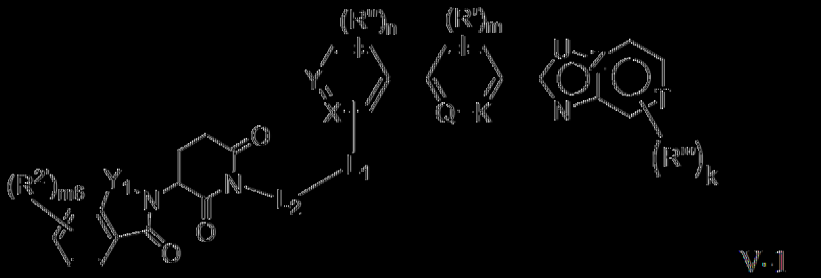
II-1



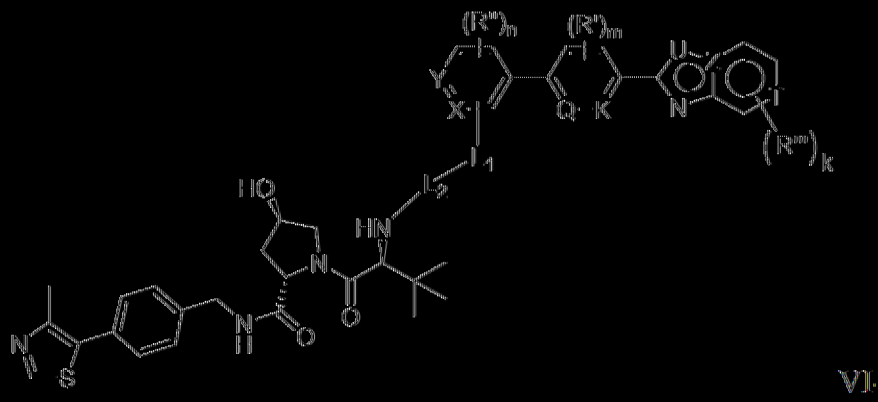
III-1



IV-1



V-1



VI-1

其中在式I-1中，R^3'為H或C_{1-6}烷基；Y_1為CH_2或  ；L_1為一鍵、-C(=O)-、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基；L_3為一鍵、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情

況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基；L_2為經取代或未經取代之C_{1-50}烴鏈；Z為C或N；U為O、S或CH；其中Z及U不同時為雜原子；Q為CH或N；K為CH或N；其中Q及K不同時為N；R'''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{1-6}烷氧基及鹵素；k為0、1、2或3；R'在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基及C_{1-6}烷氧基；m為0、1、2、3或4；R''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷胺基及C_{3-6}雜環烷基；n為0、1或2；

在式II-1中，$R^{2'}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷胺基及NH_2；m6為0、1、2、3或4；Y_1為CH_2或  ；L_1為一鍵、-C(=O)-、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基；L_3為一鍵、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基；L_2為經取代或未經取代之C_{1-50}烴鏈；Z為C或N；U為O、S或CH；其中Z及U不同時為雜原子；Q為CH或N；K為CH或N；其中Q及K不同時為N；R'''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{1-6}烷氧基及鹵素；k為0、1、2或3；R'在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基及C_{1-6}烷氧基；m為0、1、2、3或4；R''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷胺基及C_{3-6}雜環烷基；n為0、1或2；

在式III-1中，L_1為一鍵、-C(=O)-、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基；L_3為一鍵、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基；L_2為經取代或未經取代之C_{1-50}烴鏈；Z為C或N；U為O、S或CH；其中Z及U不同時為雜原子；Q為CH或N；K為CH或N；其中Q及K不同時為N；R'''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{1-6}烷氧基及鹵素；k為0、1、2或3；R'在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基及C_{1-6}烷氧基；m為0、1、2、3或4；R''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷胺基及C_{3-6}雜環烷基；n為0、1或2；

在式IV-1中，$R^{3'}$為H或C_{1-6}烷基；Y_1為CH_2或  ；L_1為一鍵、-C(=O)-、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基；L_3為一鍵、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基；L_2為經取代或未經取代之C_{1-50}烴鏈；Z為C或N；U為O、S或CH；T為CH或N；其中U、Z及T中之僅一者為雜原子；Q為CH或N；K為CH或N；其中Q及K不同時為N；R'''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{1-6}烷氧基及鹵素；k為0、1、2或3；R'在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基及C_{1-6}烷氧基；m為0、1、2、3或4；R''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷胺基及C_{3-6}雜環烷基；n為0、1或2；X為CR^6或

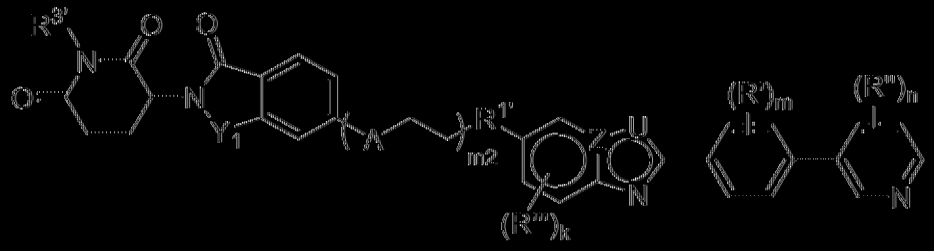
N；Y為CR^6或N；其中X及Y中之一者為N，而另一者為CR^6；R^6獨立地選自由以下組成之群：H、NH_2、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基，其中NH_2、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基視情況經C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基及/或鹵基中之1至3者取代；

在式V-1中，$R^{2'}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷胺基及NH_2；m6為0、1、2、3或4；Y_1為CH_2或  ；L_1為一鍵、-C(=O)-、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基；L_3為一鍵、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基；L_2為經取代或未經取代之C_{1-50}烴鏈；Z為C或N；U為O、S或CH；T為CH或N；其中U、Z及T中之僅一者為雜原子；Q為CH或N；K為CH或N；其中Q及K不同時為N；R'''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{1-6}烷氧基及鹵素；k為0、1、2或3；R'在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基及C_{1-6}烷氧基；m為0、1、2、3或4；R''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷胺基及C_{3-6}雜環烷基；n為0、1或2；X為CR^6或N；Y為CR^6或N；其中X及Y中之一者為N，而另一者為CR^6；R^6獨立地選自由以下組成之群：H、NH_2、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基，其中NH_2、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基視情況經C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基及/或鹵基中之1至3者取代；

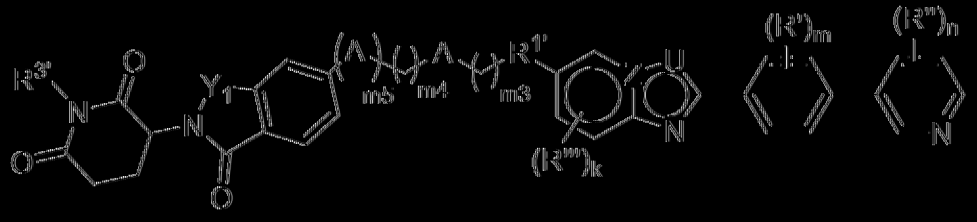
在式VI-1中，L_1為一鍵、-C(=O)-、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基；L_3為一鍵、-

NR'、O或S'，其中R'為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基；L_2為經取代或未經取代之C_{1-50}烴鏈；Z為C或N；U為O、S或CH；T為CH或N；其中U、Z及T中之值一者為雜原子；Q為CH或N；K為CH或N；其中Q及K不同時為N；R'''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{1-6}烷氧基及鹵素；k為0、1、2或3；R'在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基及C_{1-6}烷氧基；m為0、1、2、3或4；R''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷胺基及C_{3-6}雜環烷基；n為0、1或2；X為CR^6或N；Y為CR^6或N；其中X及Y中之一者為N，而另一者為CR^6；R^6獨立地選自由以下組成之群：H、NH_2、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基，其中NH_2、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基視情況經C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基及/或鹵基中之1至3者取代。

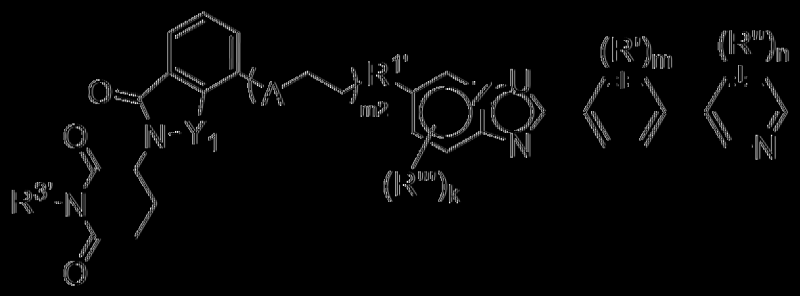
[0079] 在某些實施例中，式I-1化合物具有下式1、5、6、8、10或13，



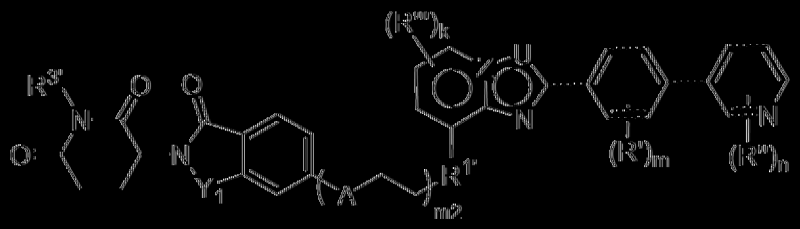
式1



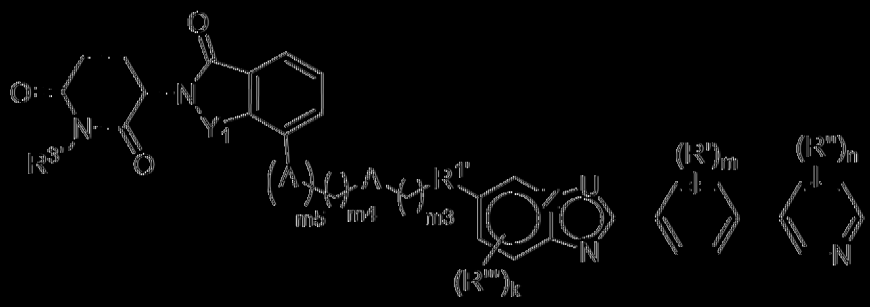
式5



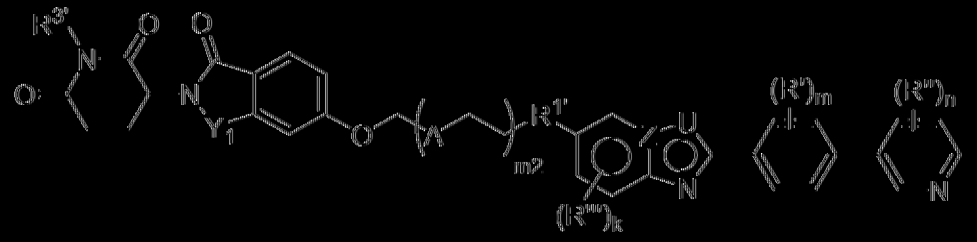
式6



式8

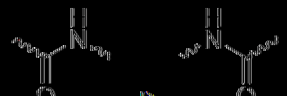


式10



式13

其中

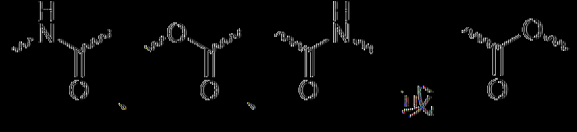
各A獨立地為O、NH、  ；

m2為1、2、3、4、5、6或7；

m3為1、2、3、4、5或6；

m4為0、1、2或3；

m5為0、1、2或3；且

R^1為O、NH、  。

[0080] 本發明之一實施例為式1化合物，其中R'為H、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基，較佳地H、CF_3、CCl_3、甲氧基或乙氧基，更佳地H、CF_3或甲氧基。

[0081] 本發明之一實施例為式1化合物，其中m為0、1、2、3或4，較佳地0或1。

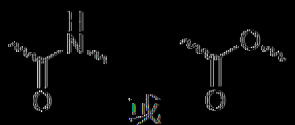
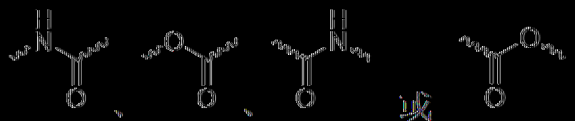
[0082] 本發明之一實施例為式1化合物，其中R"為H、鹵素、OH、NH_2、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷胺基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基及C_{3-5}雜環烷基，較佳地H、F、Cl、NH_2、甲氧基、乙氧基、甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基、環內基、環丁基或環戊基，更佳地H、F、二甲胺基或環內基。

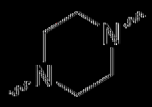
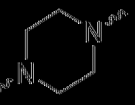
[0083] 本發明之一實施例為式1化合物，其中n為0、1或2，較佳地0或1。

[0084] 本發明之一實施例為式1化合物，其中R'"為H、OH或鹵素，較佳地H、OH、F或Cl，更佳地H。

[0085] 本發明之一實施例為式1化合物，其中k為0、1、2或3，較佳地0或1。

[0086] 本發明之一實施例為式1化合物，其中R^1為O、NH、

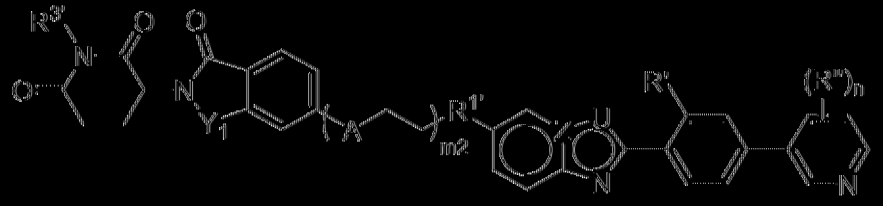

或。本發明之一實施例為式1化合物，其中R1’為O、NH、  或。

[0087] 本發明之一實施例為式1化合物，其中A為O、NH、  或  ，較佳地O或  。

[0088] 本發明之一實施例為式1化合物，其中m2為2、3、4或6，較佳地2或6。

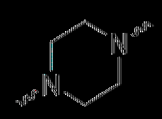
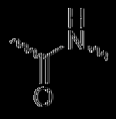
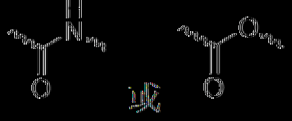
[0089] 本發明之一實施例為式1化合物，其中R3’為H或C_{1-3}烷基，較佳地H或甲基，更佳地H。

[0090] 本發明之一實施例為式1化合物，其具有如式1-1中所示之結構，



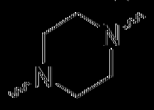
式1-1

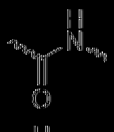
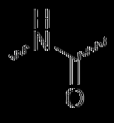
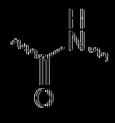
。

[0091] 在式1-1中，R3’為H或C_{1-3}烷基；Y_1為CH_2或  ；A為O、NH、  或  ；m2為1、2、3、4、5、6及7；R1’為O、NH、  或；U為O、S或CH；Z為C或N；其中U及Z不同時為雜原子；R’為H、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基；R”為H、F、Cl、OH、NH_2、C_{1-3}烷氧基、甲胺基、二甲胺基、二乙胺基或環內胺基；n為0、1或2。

[0092] 本發明之一實施例為式1-1化合物，其中m2為2、3、4或6，較佳地2或6。

[0093] 本發明之一實施例為式1-1化合物，其中$R^{3'}$為H或甲基。

[0094] 本發明之一實施例為式1-1化合物，其中A為O或  。

[0095] 本發明之一實施例為式1-1化合物，其中$R^{1'}$為O、NH或  。本發明之一實施例為式1-1化合物，其中$R^{1'}$為O、NH、  或  。

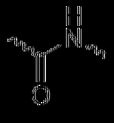
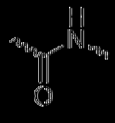
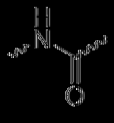
[0096] 本發明之一實施例為式1-1化合物，其中Z為N，U為CH。

[0097] 本發明之一實施例為式1-1化合物，其中Z為C，U為S或O。

[0098] 本發明之一實施例為式1-1化合物，其中R''為H、F、Cl、OH、NH_2、甲氧基、甲胺基、二甲胺基、二乙胺基、環丙基或環丙胺基，較佳地H、F、甲胺基、二甲胺基或環丙胺基。

[0099] 本發明之一實施例為式1-1化合物，其中R'為H、C_{1-3}氟烷基、甲氧基或乙氧基，較佳地R'為H、甲氧基或CF_3。

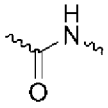
[0100] 本發明之一實施例為式5化合物，其中$R^{3'}$為H或C_{1-3}烷基，較佳地H或甲基。

[0101] 本發明之一實施例為式5化合物，其中A為O、NH或  ，較佳地O本發明之一實施例為式5化合物，其中各A獨立地為O、NH、  或  。

[0102] 本發明之一實施例為式5化合物，其中m4為0、1、2或3，較佳地0或3。

【0103】本發明之一實施例為式5化合物，其中m5為0、1、2或3，較佳地0或1。

【0104】本發明之一實施例為式5化合物，其中m3為1、2、3、4、5或6，較佳地3或5。

【0105】本發明之一實施例為式5化合物，其中$R^{1'}$為O、NH或  。

【0106】本發明之一實施例為式5化合物，其中R'''為H、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基或鹵素，較佳地H、甲基、甲氧基或F，更佳地H。

【0107】本發明之一實施例為式5化合物，其中k為0、1、2或3，較佳地0或1。

【0108】本發明之一實施例為式5化合物，其中Z為C，U為O或S。

【0109】本發明之一實施例為式5化合物，其中Z為N，U為CH。

【0110】本發明之一實施例為式5化合物，其中R'為H、鹵素、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基，較佳地H、F、CF_3、CCl_3、甲基或甲氧基，更佳地H或CF_3。

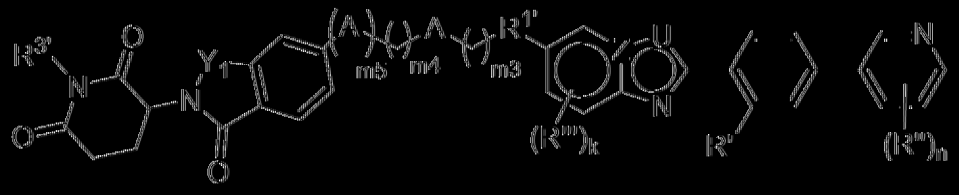
【0111】本發明之一實施例為式5化合物，其中m為0、1、2或3，較佳地0或1。

【0112】本發明之一實施例為式5化合物，其中R''為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基或C_{3-5}雜環烷基，較佳地H、F、OH、NH_2、甲基、甲氧基、CF_3、CCl_3、甲胺基、環丙基或二甲胺基，更佳地H、F、CF_3、環丙基、環丙胺基或二甲胺基。

【0113】本發明之一實施例為式5化合物，其中n為0、1或2，較佳

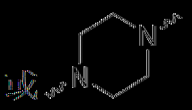
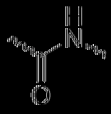
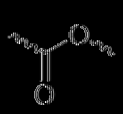
地0或1。

[0114] 本發明之一實施例為式5化合物，其具有如式5-1中所示之結構，



式5-1

。

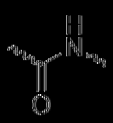
[0115] 在式5-1中，R^3'為H或C_{1-3}烷基；Y_1為CH_2或  ；A為O、NH、  或  ；m5為0或1；m4為0、1、2、3或4；m3為1、2、3、4、5或6；R^1'為O、NH、  或  ；Z為C或N；U為O、S或CH；其中Z及U不同時為雜原子；R'''為H、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基或鹵素；R'為H、鹵素、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基；R''為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基及C_{3-5}雜環烷基；n為0、1或2。

[0116] 本發明之一實施例為式5-1化合物，其中A為O。

[0117] 本發明之一實施例為式5-1化合物，其中m5為0或1。

[0118] 本發明之一實施例為式5-1化合物，其中m4為0或3。

[0119] 本發明之一實施例為式5-1化合物，其中m3為3、5。

[0120] 本發明之一實施例為式5-1化合物，其中R^1'為O、NH或  。

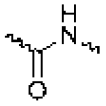
[0121] 本發明之一實施例為式5-1化合物，其中Z為C，U為O或S。

【0122】本發明之一實施例為式5-1化合物，其中Z為N，U為CH。

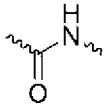
【0123】本發明之一實施例為式5-1化合物，其中R'為H、鹵素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氟烷基或C_{1-3}烷氧基，較佳地H、甲基、CF_3或甲氧基，更佳地H或CF_3。

【0124】本發明之一實施例為式5-1化合物，其中R''為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基或C_{3-5}雜環烷基，較佳地H、F、CF_3、胺基、甲胺基、二甲胺基、環丙基或環丙胺基，更佳地H、F、CF_3、二甲胺基、環丙胺基或環丙基。

【0125】本發明之一實施例為式6化合物，其中$R^{3'}$為H或C_{1-3}烷基，較佳地H或甲基。

【0126】本發明之一實施例為式6化合物，其中A為O、NH或  ，較佳地O或NH。

【0127】本發明之一實施例為式6化合物，其中m2為1、2、3、4、5、6或7，較佳地2或6。

【0128】本發明之一實施例為式6化合物，其中$R^{1'}$為O、NH或  ，較佳地O或NH。

【0129】本發明之一實施例為式6化合物，其中Z為C或N，且U為O、S或CH，其中Z及U不同時為雜原子；較佳地Z為C且U為S。

【0130】本發明之一實施例為式6化合物，其中R'''為H、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基或鹵素，較佳地H、甲基、甲氧基或F，更佳地H。

【0131】本發明之一實施例為式6化合物，其中R'為H、鹵素、

OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基，較佳地H、F、CF_3、CCl_3、甲基或甲氧基，更佳地H或CF_3。

[0132] 本發明之一實施例為式6化合物，其中m為0、1、2或3，較佳地0或1。

[0133] 本發明之一實施例為式6化合物，其中R''為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基或C_{3-5}雜環烷基，較佳地H、F、OH、NH_2、甲基、甲氧基、CF_3、CCl_3、甲胺基、環內基、環內胺基或二甲胺基，更佳地H、F、CF_3、二甲胺基、環內基或環內胺基。

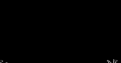
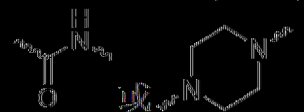
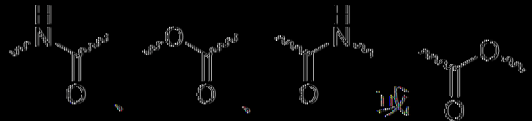
[0134] 本發明之一實施例為式6化合物，其中n為0或1。

[0135] 本發明之一實施例為式6化合物，其具有如式6-1中所示之結構，

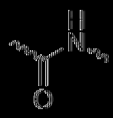
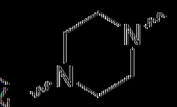
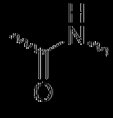
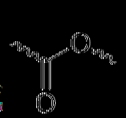


式6-1

。

[0136] 在式6-1中，R^3'為H或C_{1-3}烷基；Y_1為CH_2或  ；A為O、NH、  ；m2為1、2、3、4、5、6及7；R^1'為O、NH、  ；R'''為H、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基或鹵素；k為0、1、2或3；Z為C或N；U為O、S或CH；其中Z及U不同時為雜原子；R'為H、鹵素、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基；m為0、1、2或3；R''為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷

基、C_{1-3}烷胺基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基及C_{3-5}雜環烷基；n為0、1或2。

[0137] 在式6-1之一典實施例中，$R^{3'}$為H或C_{1-3}烷基；Y_1為CH_2或  ；A為O、NH、  或  ；m2為1、2、3、4、5、6或7；$R^{1'}$為O、NH、  或  ；R'''為H、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基或鹵素；k為0、1、2或3；Z為C或N；U為O、S或CH；其中Z及U不同時為雜原子；R'為H、鹵素、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基；m為0、1、2或3；R''為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基及C_{3-5}雜環烷基；n為0、1或2。

[0138] 本發明之一實施例為式6-1化合物，其中$R^{3'}$為H或甲基。

[0139] 本發明之一實施例為式6-1化合物，其中A為O或NH。

[0140] 本發明之一實施例為式6-1化合物，其中m2為2或6。

[0141] 本發明之一實施例為式6-1化合物，其中$R^{1'}$為O或NH。

[0142] 本發明之一實施例為式6-1化合物，其中R'為H或CF_3。

[0143] 本發明之一實施例為式6-1化合物，其中m為0、1、2或3，較佳地0或1。

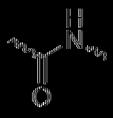
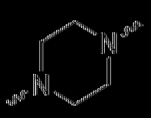
[0144] 本發明之一實施例為式6-1化合物，其中R''為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基或C_{3-5}雜環烷基，較佳地H、F、CF_3、甲氧基、甲基、二甲胺基、環內基、環內胺基或甲胺基，更佳地H、CF_3、F、二甲胺基、環內基或環內胺基，最佳地H、二甲胺基、環內基或環內胺基。

[0145] 本發明之一實施例為式6-1化合物，其中n為0或1。

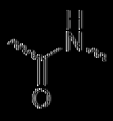
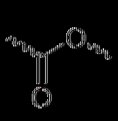
[0146] 本發明之一實施例為式6-1化合物，其中R''取代N原子之相鄰位置。

[0147] 本發明之一實施例為式8化合物，其中R^3'為H或C_{1-3}烷基，較佳地H或甲基。

[0148] 本發明之一實施例為式8化合物，其中Y_1為CH_2或  ，較佳地CH_2。

[0149] 本發明之一實施例為式8化合物，其中A為O、NH、  或  ，較佳地O。

[0150] 本發明之一實施例為式8化合物，其中m2為1、2、3或4，較佳為2。

[0151] 本發明之一實施例為式8化合物，其中R^1'為O、NH、  或  ，較佳地O。

[0152] 本發明之一實施例為式8化合物，其中R'''為H、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基或鹵素，較佳地H、甲基、甲氧基或F，更佳地H。

[0153] 本發明之一實施例為式8化合物，其中k為0或1。

[0154] 本發明之一實施例為式8化合物，其中Z為C或N；U為O、S或CH；其中Z及U不同時為雜原子；較佳地Z為N且U為CH；較佳地Z為C且U為S。

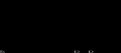
[0155] 本發明之一實施例為式8化合物，其中R'為H、鹵素、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基，較佳地H、F、CF_3、CCl_3、甲基或甲氧基，更佳地H或CF_3。

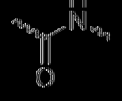
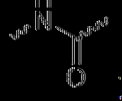
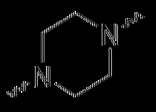
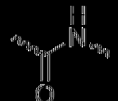
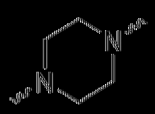
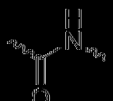
[0156] 本發明之一實施例為式8化合物，其中m為0、1或2。

[0157] 本發明之一實施例為式8化合物，其中R”為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基或C_{3-5}雜環烷基，較佳地H、F、OH、NH_2、甲基、甲氧基、CF_3、CCl_3、甲胺基、二甲胺基、環內基或環內胺基，更佳地H、F、CF_3、環內基或環內胺基。

[0158] 本發明之一實施例為式8化合物，其中n為0、1或2。

[0159] 本發明之一實施例為式10化合物，其中R^3’為H或C_{1-3}烷基，較佳地H或甲基。

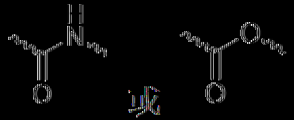
[0160] 本發明之一實施例為式10化合物，其中Y_1為CH_2或  ，較佳地CH_2。

[0161] 本發明之一實施例為式10化合物，其中各A獨立地為O、NH、  、  或  ，本發明之一實施例為式10化合物，其中A為O、NH、  或  ，較佳地  。

[0162] 本發明之一實施例為式10化合物，其中m5為0或1。

[0163] 本發明之一實施例為式10化合物，其中m4為0或1。

[0164] 本發明之一實施例為式10化合物，其中m3為1、2、3、4或5，較佳地4。

[0165] 本發明之一實施例為式10化合物，其中R^1’為O、NH、  或，較佳地O。

[0166] 本發明之一實施例為式10化合物，其中R”’為H、OH、C_{1-3}烷

其、C_{1-3}烷氧基或鹵素，較佳地H、甲基、甲氧基或F，更佳地H。

[0167] 本發明之一實施例為式10化合物，其中k為0或1。

[0168] 本發明之一實施例為式10化合物，其中Y為C，U為S或O。

[0169] 本發明之一實施例為式10化合物，其中Y為N，U為CH。

[0170] 本發明之一實施例為式10化合物，其中R'為H、鹵素、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基，較佳地H、F、CF_3、CCl_3、甲基或甲氧基，更佳地H或CF_3。

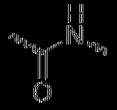
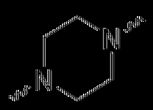
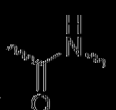
[0171] 本發明之一實施例為式10化合物，其中m為0或1。

[0172] 本發明之一實施例為式10化合物，其中R"為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基或C_{3-5}雜環烷基，較佳地H、F、OH、NH_2、甲基、甲氧基、CF_3、CCl_3、甲胺基、環內基、環內胺基或二甲胺基，更佳地H、F或CF_3。

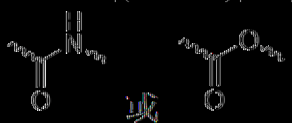
[0173] 本發明之一實施例為式10化合物，其中n為0或1。

[0174] 本發明之一實施例為式13化合物，其中R^3'為H或C_{1-3}烷基，較佳地H或甲基。

[0175] 本發明之一實施例為式13化合物，其中Y_1為CH_2或  ，較佳地CH_2。

[0176] 本發明之一實施例為式13化合物，其中A為O、NH、  或  ，較佳地  。

[0177] 本發明之一實施例為式13化合物，其中m2為1、2、3或4，較佳為1。

[0178] 本發明之一實施例為式13化合物，其中R^1為O、NH、  或，較佳地NH。

[0179] 本發明之一實施例為式13化合物，其中R'''為H、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基或鹵素，較佳地H、甲基、甲氧基或F，更佳地H。

[0180] 本發明之一實施例為式13化合物，其中k為0、1、2或3，較佳地0或1。

[0181] 本發明之一實施例為式13化合物，其中Y為C，U為S或O。

[0182] 本發明之一實施例為式13化合物，其中Y為N，U為CH。

[0183] 本發明之一實施例為式13化合物，其中R'為H、鹵素、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基，較佳地H、F、CF_3、CCl_3、甲基或甲氧基，更佳地H或CF_3。

[0184] 本發明之一實施例為式13化合物，其中m為0、1、2或3，較佳地0或1。

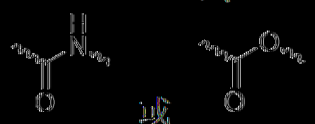
[0185] 本發明之一實施例為式13化合物，其中R''為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基或C_{3-5}雜環烷基，較佳地H、F、OH、NH_2、甲基、甲氧基、CF_3、CCl_3、甲胺基、環內基、環內胺基或二甲胺基，更佳地H、F、CF_3、二甲胺基、環內基或環內胺基，最佳地二甲胺基。

[0186] 本發明之一實施例為式13化合物，其中n為0、1或2，較佳地0或1。

[0187] 式II-1化合物之一實施例具有下式3，



式3

其中$R^{1'}$為O、NH、  或。

[0188] 本發明之一實施例為式3化合物，其中$R^{2'}$為H、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷胺基或NH_2，較佳地H、OH或NH_2。

[0189] 本發明之一實施例為式3化合物，其中m6為0、1、2或3，較佳地0或1。

[0190] 本發明之一實施例為式3化合物，其中$R^{1'}$為O或NH。

[0191] 本發明之一實施例為式3化合物，其中R'為H、鹵素、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基，較佳地H、鹵素或C_{1-3}氟烷基，更佳地H或F。

[0192] 本發明之一實施例為式3化合物，其中m為0、1、2、3或4，較佳地0或1。

[0193] 本發明之一實施例為式3化合物，其中R''為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷氧基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基或C_{1-3}烷胺基，較佳地H、鹵基、甲胺基、二甲胺基、環內胺基或環內基，更佳地H、F或二甲胺基。

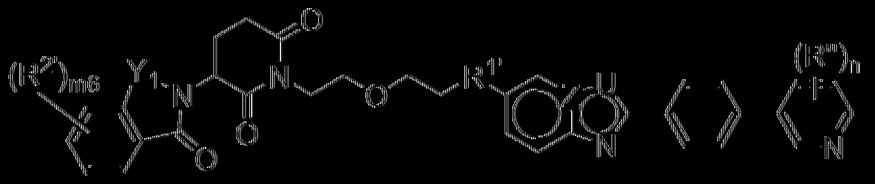
[0194] 本發明之一實施例為式3化合物，其中n為0、1、2或3，較佳地0、1或2。

[0195] 本發明之一實施例為式3化合物，其中Y為C，U為O或S。

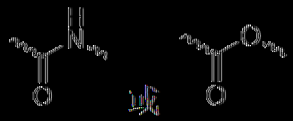
[0196] 本發明之一實施例為式3化合物，其中Y為N，U為CH。

[0197] 本發明之一實施例為式3化合物，其中R'''為H、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基或鹵素，較佳地H、F、甲基或甲氧基，更佳地H。

[0198] 本發明之一實施例為式3化合物，其具有如式3-1中所示之結構，

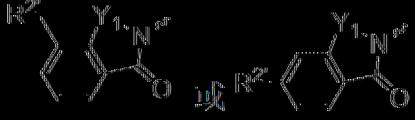


式3-1

其中$R^{2'}$為H、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷胺基或NH_2；m6為0、1、2或3；Y_1為CH_2  ；$R^{1'}$為O、NH、  ；Z為C或N；U為O、S或CH；其中Z及U不同時為雜原子；R'''為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基或C_{1-3}烷胺基；n為0、1或2。

[0199] 本發明之一實施例為式3-1化合物，其中$R^{2'}$為H、NH_2或OH。

[0200] 本發明之一實施例為式3-1化合物，其中m6為0或1。

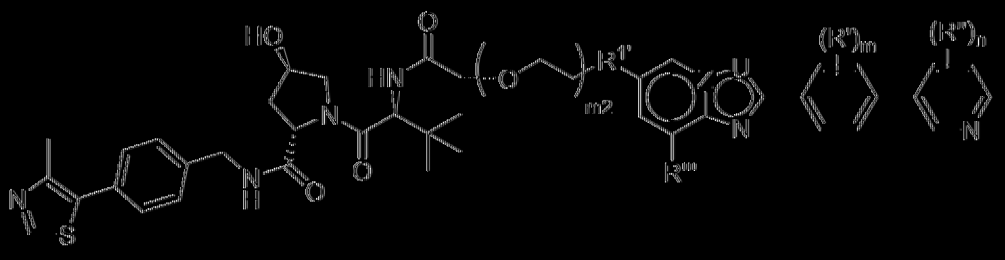
[0201] 本發明之一實施例為式3-1化合物，其中當m6為1時，$R^{2'}$在苯基中之以下位置經取代：  。

[0202] 本發明之一實施例為式3-1化合物，其中$R^{1'}$為O或NH。

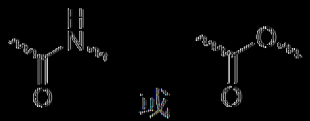
[0203] 本發明之一實施例為式3-1化合物，其中R'''為F、C_{1-3}烷胺基、甲胺基、環內基或環內胺基。

[0204] 本發明之一實施例為式3-1化合物，其中n為0、1或2。

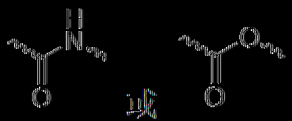
[0205] 式III-1化合物之一實施例具有下式15，



式15

其中m2為1、2、3、4、5、6或7；其中R^1為O、NH、  或。

[0206] 本發明之一實施例為式15化合物，其中m2為1、2、3、4、5、6或7，較佳地1、2、3、4、5或6，更佳地2或5。

[0207] 本發明之一實施例為式15化合物，其中R^1為O、NH、  或，較佳地O或NH。

[0208] 本發明之一實施例為式15化合物，其中R'''為H、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基或鹵素，較佳地H、F、甲基或甲氧基，更佳地H。

[0209] 本發明之一實施例為式15化合物，其中Y為C，U為O或S。

[0210] 本發明之一實施例為式15化合物，其中Y為N，U為CH。

[0211] 本發明之一實施例為式15化合物，其中R'為H、鹵素、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基，較佳地H、鹵素或C_{1-3}氟烷基，更佳地H、CF_3或F。

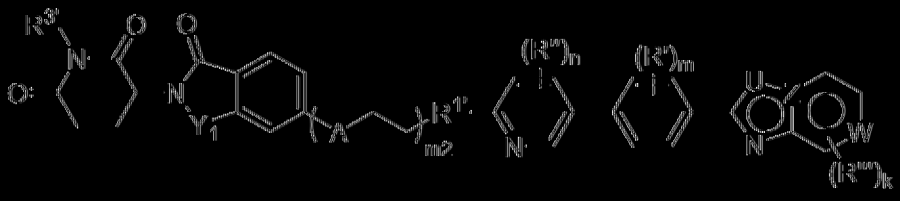
[0212] 本發明之一實施例為式15化合物，其中m為0、1、2或3，較佳地0、1或2，更佳地0或1。

[0213] 本發明之一實施例為式15化合物，其中R''為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷氧基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基或C_{1-3}烷胺基，較佳地

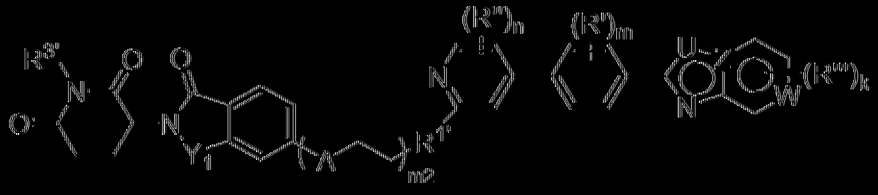
H、鹵基、甲胺基、二甲胺基、環內胺基或環內基，更佳地H、F、甲胺基、環內胺基或二甲胺基，最佳地H或二甲胺基。

[0214] 本發明之一實施例為式I5化合物，其中n為0、1或2，較佳地0或1。

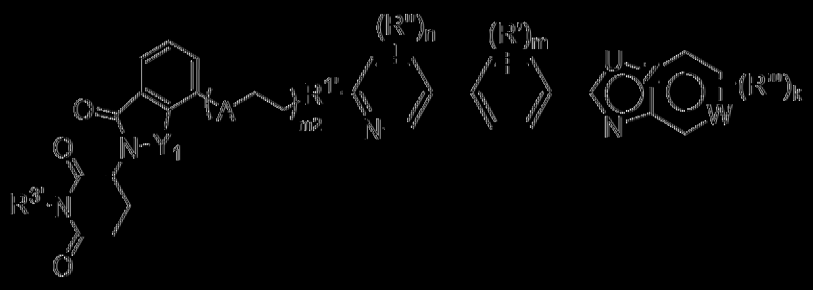
[0215] 式IV-1化合物之一實施例具有下式2、7、9、11、12或14，



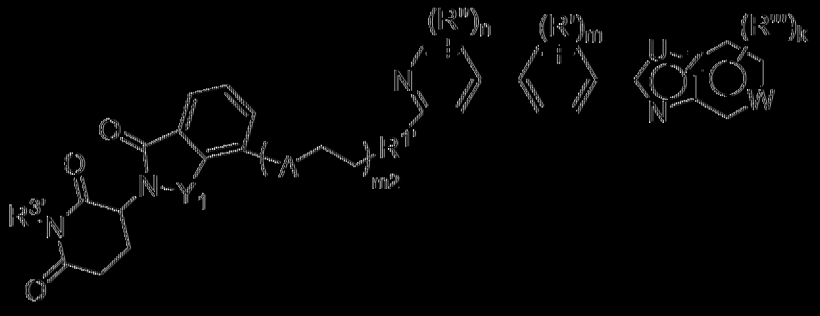
式2



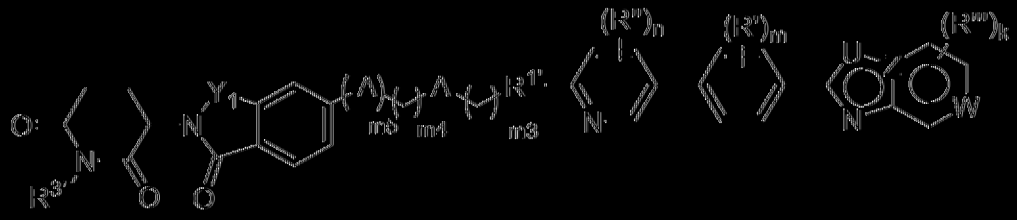
式7



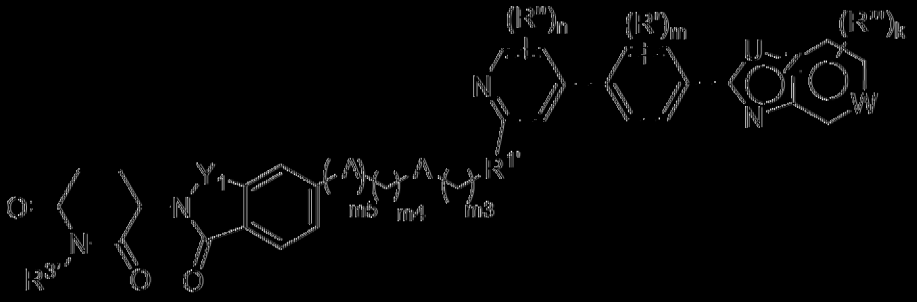
式9



式11

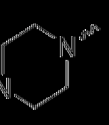
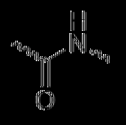


式12



式14

其中

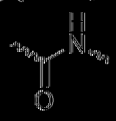
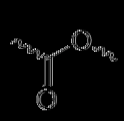
各A獨立地為O、NH、  或  ；

m2為2、3、4、5或6；

m3為1、2、3、4、5或6；

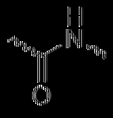
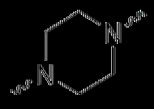
m4為0、1、2、3或4；

m5為0、1、2或3；且

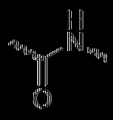
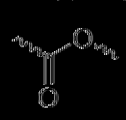
$R^{1'}$為O、NH、  或  。

[0216] 本發明之一實施例為式2化合物，其中$R^{3'}$為H或C_{1-3}烷基，較佳地H或甲基。

[0217] 本發明之一實施例為式2化合物，其中Y_1為CH_2或  。

[0218] 本發明之一實施例為式2化合物，其中A為O、NH、  或  ，較佳地O。

[0219] 本發明之一實施例為式2化合物，其中m2為2、3、4、5或6，較佳地2或6。

[0220] 本發明之一實施例為式2化合物，其中$R^{1'}$為O、NH、  或  ，較佳地NH。

[0221] 本發明之一實施例為式2化合物，其中R''為H、鹵素、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基或C_{3-5}雜環烷基，較佳地H、F、OH、NH_2、甲基、甲氧基、CF_3、CCl_3、甲胺基、二甲胺基、環內基或環內胺基，更佳地H、F、CF_3、環內基或環內胺基。

[0222] 本發明之一實施例為式2化合物，其中n為0、1或2，較佳地0或1。

[0223] 本發明之一實施例為式2化合物，其中R'為H、鹵素、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基，較佳地H、F、CF_3、CCl_3、甲基或甲氧基，更佳地H或CF_3。

[0224] 本發明之一實施例為式2化合物，其中m為0、1、2或3，較佳地0、1或2。

[0225] 本發明之一實施例為式2化合物，其中Y為C，U為O或S，W為CH。

[0226] 本發明之一實施例為式2化合物，其中Y為N，U為CH，W為CH。

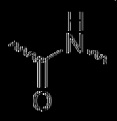
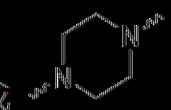
[0227] 本發明之一實施例為式2化合物，其中Y為C，W為N，U為CH。

[0228] 本發明之一實施例為式2化合物，其中R'''為H、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{1-3}烷氧基或鹵素，較佳地H、F、甲氧基、甲胺基或二甲胺基。

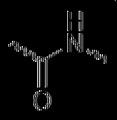
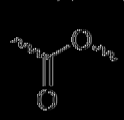
[0229] 本發明之一實施例為式2化合物，其中k為0、1、2或3，較佳地0、1或2，更佳地0或1。

[0230] 本發明之一實施例為式7化合物，其中R^3'為H或C_{1-3}烷基，較佳地H或甲基。

[0231] 本發明之一實施例為式7化合物，其中Y_1為CH_2或  。

[0232] 本發明之一實施例為式7化合物，其中A為O、NH、  或  ，較佳地O。

[0233] 本發明之一實施例為式7化合物，其中m2為2、3、4、5或6，較佳地2或3。

[0234] 本發明之一實施例為式7化合物，其中R^1'為O、NH、  或  ，較佳地NH。

【0235】本發明之一實施例為式7化合物，其中R''為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基或C_{3-5}雜環烷基，較佳地H、F、OH、NH_2、甲基、甲氧基、CF_3、CCl_3、甲胺基、二甲胺基、環丙基或環丙胺基，更佳地H、F、CF_3、環丙基或環丙胺基。

【0236】本發明之一實施例為式7化合物，其中n為0、1或2，較佳地0或1。

【0237】本發明之一實施例為式7化合物，其中R'為H、鹵素、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基，較佳地H、F、CF_3、CCl_3、甲基或甲氧基，更佳地H或CF_3。

【0238】本發明之一實施例為式7化合物，其中m為0、1、2或3，較佳地0、1或2。

【0239】本發明之一實施例為式7化合物，其中Z為C，U為O或S，W為CH。

【0240】本發明之一實施例為式7化合物，其中Z為N，U為CH，W為CH。

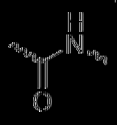
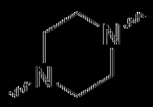
【0241】本發明之一實施例為式7化合物，其中Z為C，W為N，U為CH。

【0242】本發明之一實施例為式7化合物，其中R'''為H、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{1-3}烷氧基或鹵素，較佳地H、F、甲氧基、甲胺基或二甲胺基。

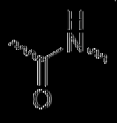
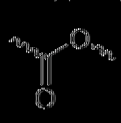
【0243】本發明之一實施例為式7化合物，其中k為0、1、2或3，較佳地0、1或2，更佳地0或1。

[0244] 本發明之一實施例為式9化合物，其中$R^{3'}$為H或C_{1-3}烷基，較佳地H或甲基。

[0245] 本發明之一實施例為式9化合物，其中Y_1為CH_2或  。

[0246] 本發明之一實施例為式9化合物，其中A為O、NH、  或  ，較佳地O。

[0247] 本發明之一實施例為式9化合物，其中m2為2、3、4、5或6，較佳地2或3。

[0248] 本發明之一實施例為式9化合物，其中$R^{1'}$為O、NH、  或  ，較佳地NH。

[0249] 本發明之一實施例為式9化合物，其中R''為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基或C_{3-5}雜環烷基，較佳地H、F、OH、NH_2、甲基、甲氧基、CF_3、CCl_3、甲胺基、二甲胺基、環丙基或環丙胺基，更佳地H、F、CF_3、環丙基或環丙胺基。

[0250] 本發明之一實施例為式9化合物，其中m為0、1或2，較佳地0或1。

[0251] 本發明之一實施例為式9化合物，其中R'為H、鹵素、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基，較佳地H、F、CF_3、CCl_3、甲基或甲氧基，更佳地H或CF_3。

[0252] 本發明之一實施例為式9化合物，其中m為0、1、2或3，較佳地0、1或2。

[0253] 本發明之一實施例為式9化合物，其中Z為C，U為O或S，

W為CH。

[0254] 本發明之一實施例為式9化合物，其中Z為N，U為CH，W為CH。

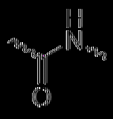
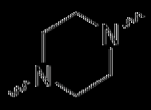
[0255] 本發明之一實施例為式9化合物，其中Z為C，W為N，U為CH。

[0256] 本發明之一實施例為式9化合物，其中$R^{3'''}$為H、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{1-3}烷氧基或鹵素，較佳地H，F，甲氧基，甲胺基或二甲胺基。

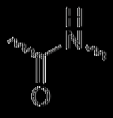
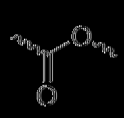
[0257] 本發明之一實施例為式9化合物，其中k為0、1、2或3，較佳地0、1或2，更佳地0或1。

[0258] 本發明之一實施例為式11化合物，其中$R^{3'}$為H或C_{1-3}烷基，較佳地H或甲基。

[0259] 本發明之一實施例為式11化合物，其中Y_1為CH_2或  。

[0260] 本發明之一實施例為式11化合物，其中A為O、NH、  或  ，較佳地O。

[0261] 本發明之一實施例為式11化合物，其中m2為2、3、4、5或6，較佳地2或3。

[0262] 本發明之一實施例為式11化合物，其中$R^{1'}$為O、NH、  或  ，較佳地NH。

[0263] 本發明之一實施例為式11化合物，其中R''為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基或C_{3-5}雜環烷基，較佳地H、F、OH、NH_2、甲基、甲氧

基、CF_3、CCl_3、甲胺基、二甲胺基、環丙基或環丙胺基，更佳地H、F、CF_3、環丙基或環丙胺基。

【0264】本發明之一實施例為式11化合物，其中n為0、1或2，較佳地0或1。

【0265】本發明之一實施例為式11化合物，其中R'為H、鹵素、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基，較佳地H、F、CF_3、CCl_3、甲基或甲氧基，更佳地H或CF_3。

【0266】本發明之一實施例為式11化合物，其中m為0、1、2或3，較佳地0、1或2。

【0267】本發明之一實施例為式11化合物，其中Z為C，U為O或S，W為CH。

【0268】本發明之一實施例為式11化合物，其中Z為N，U為CH，W為CH。

【0269】本發明之一實施例為式11化合物，其中Z為C，W為N，U為CH。

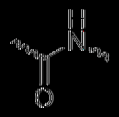
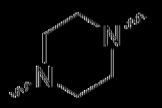
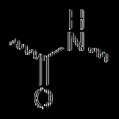
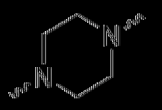
【0270】本發明之一實施例為式11化合物，其中R'''為H、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{1-3}烷氧基或鹵素，較佳地H，F，甲氧基，甲胺基或二甲胺基。

【0271】本發明之一實施例為式11化合物，其中k為0、1、2或3，較佳地0、1或2，更佳地0或1。

【0272】本發明之一實施例為式12化合物，其中$R^{3'}$為H或C_{1-3}烷基，較佳地H或甲基。

【0273】本發明之一實施例為式12化合物，其中Y_1為CH_2或  ，

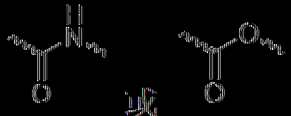
較佳地CH_2。

[0274] 本發明之一實施例為式12化合物，其中各A獨立地為O、NH、  或  。本發明之一實施例為式12化合物，其中A為O、NH、  或  ，較佳地O。

[0275] 本發明之一實施例為式12化合物，其中m3為1、2、3、4、5或6，較佳地2或3。

[0276] 本發明之一實施例為式12化合物，其中m4為0或1、2或3，較佳地0或3。

[0277] 本發明之一實施例為式12化合物，其中m5為0或1、2或3，較佳地0或1。

[0278] 本發明之一實施例為式12化合物，其中R^1為O、NH、  或，較佳地NH。

[0279] 本發明之一實施例為式12化合物，其中R”為H、鹵素、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基或C_{3-5}雜環烷基，較佳地H、F、OH、NH_2、甲基、甲氧基、CF_3、CCl_3、甲胺基、二甲胺基、環內基或環內胺基，更佳地H、F、CF_3、環內基或環內胺基。

[0280] 本發明之一實施例為式12化合物，其中n為0、1或2，較佳地0或1。

[0281] 本發明之一實施例為式12化合物，其中R’為H、鹵素、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基，較佳地H、F、CF_3、CCl_3、甲

其或甲氧基，更佳地H或CF_3。

[0282] 本發明之一實施例為式12化合物，其中m為0、1、2或3，較佳地0、1或2。

[0283] 本發明之一實施例為式12化合物，其中Z為C，U為O或S，W為CH。

[0284] 本發明之一實施例為式12化合物，其中Z為N，U為CH，W為CH。

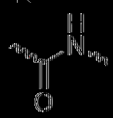
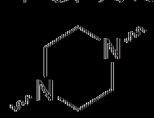
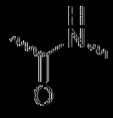
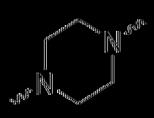
[0285] 本發明之一實施例為式12化合物，其中Z為C，W為N，U為CH。

[0286] 本發明之一實施例為式12化合物，其中R'''為H、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{1-3}烷氧基或鹵素，較佳地H，F，甲氧基，甲胺基或二甲胺基。

[0287] 本發明之一實施例為式12化合物，其中k為0、1、2或3，較佳地0、1或2，更佳地0或1。

[0288] 本發明之一實施例為式14化合物，其中R^3'為H或C_{1-3}烷基，較佳地H或甲基。

[0289] 本發明之一實施例為式14化合物，其中Y_1為CH_2或  ，較佳地CH_2。

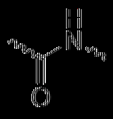
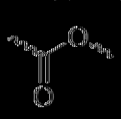
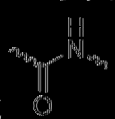
[0290] 本發明之一實施例為式14化合物，其中各A獨立地為O、NH、  或  。本發明之一實施例為式14化合物，其中A為O、NH、  或  ，較佳地O。

[0291] 本發明之一實施例為式14化合物，其中m3為1、2、3、

4、5或6，較佳地2、3或4。

[0292] 本發明之一實施例為式I化合物，其中m4為0、1、2、3或4，較佳地0或3。

[0293] 本發明之一實施例為式I化合物，其中m5為0或1、2或3，較佳地0或1。

[0294] 本發明之一實施例為式I化合物，其中R^1為O、NH、  或  ，較佳地  。

[0295] 本發明之一實施例為式I化合物，其中$R^{2'}$為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基或C_{3-5}雜環烷基，較佳地H、F、OH、NH_2、甲基、甲氧基、CF_3、CCl_3、甲胺基、二甲胺基、環內基或環內胺基，更佳地H、F、CF_3、環內基或環內胺基。

[0296] 本發明之一實施例為式I化合物，其中n為0、1或2，較佳地0或1。

[0297] 本發明之一實施例為式I化合物，其中R^3為H、鹵素、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基，較佳地H、F、CF_3、CCl_3、甲基或甲氧基，更佳地H或CF_3。

[0298] 本發明之一實施例為式I化合物，其中m為0、1、2或3，較佳地0、1或2。

[0299] 本發明之一實施例為式I化合物，其中Y為C，U為O或S，W為CH。

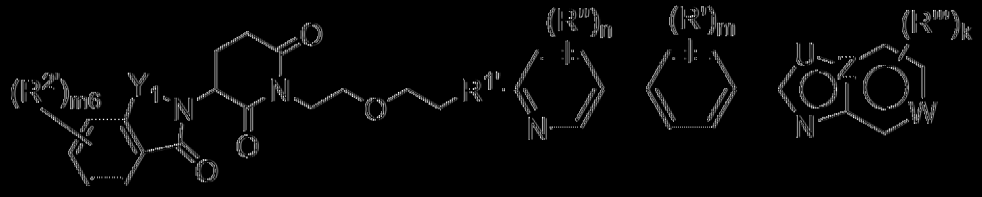
[0300] 本發明之一實施例為式I化合物，其中Y為N，U為CH，W為CH。

[0301] 本發明之一實施例為式I化合物，其中Y為C，W為N，U為CH。

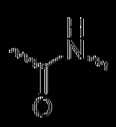
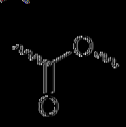
[0302] 本發明之一實施例為式I化合物，其中R'''為H、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{1-3}烷氧基或鹵素，較佳地H，F，甲氧基，甲胺基或二甲胺基。

[0303] 本發明之一實施例為式I化合物，其中k為0、1、2或3，較佳地0、1或2，更佳地0或1。

[0304] 式V-1化合物之一實施例具有下式4，

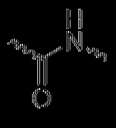
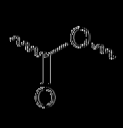


式4

其中R1'為O、NH、  或  。

[0305] 本發明之一實施例為式4化合物，其中R2'為H、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷胺基或NH_2，較佳地H、OH或NH_2。

[0306] 本發明之一實施例為式4化合物，其中m6為0、1、2或3，較佳地0或1。

[0307] 本發明之一實施例為式4化合物，其中R1'為O、NH、  及  ，較佳地O或NH。

[0308] 本發明之一實施例為式4化合物，其中R'為H、鹵素、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基，較佳地H、鹵素或C_{1-3}氟烷基，更佳地H或F。

[0309] 本發明之一實施例為式4化合物，其中m為0、1、2、3或

4，較佳地0或1。

[0310] 本發明之一實施例為式4化合物，其中R”’為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷氧基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基或C_{1-3}烷胺基，較佳地H、鹵基、甲胺基、二甲胺基、環內胺基或環內基，更佳地H、F或二甲胺基。

[0311] 本發明之一實施例為式4化合物，其中n為0、1或2，較佳地0或1。

[0312] 本發明之一實施例為式4化合物，其中Y為C，U為O或S，W為CH。

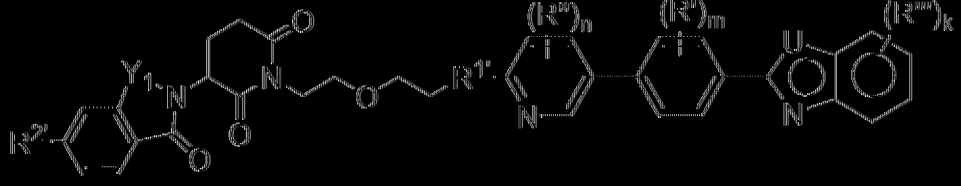
[0313] 本發明之一實施例為式4化合物，其中Y為N，U為CH，W為CH。

[0314] 本發明之一實施例為式4化合物，其中Y為C，U為CH，W為N。

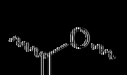
[0315] 本發明之一實施例為式4化合物，其中R”’為H、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{1-3}烷氧基或鹵素，較佳地H，F，甲氧基，甲胺基或二甲胺基。

[0316] 本發明之一實施例為式4化合物，其中k為0、1、2或3，較佳地0、1或2，更佳地0或1。

[0317] 本發明之一實施例為式4化合物，其具有如式4-1中所示之結構，



式4-1 。

[0318] 在式4-1中，$R^{2'}$為H、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷胺基或NH_2；Y_1為CH_2或  ；$R^{1'}$為O、NH、  及  ；R''為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷胺基或C_{3-5}雜環烷基；n為0、1或2；R'為H、鹵素、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基；m為0、1或2；U為O或S；R'''為H、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{1-3}烷氧基或鹵素；k為0、1、2、3或4。

[0319] 本發明之一實施例為式4-1化合物，其中$R^{1'}$為NH。

[0320] 本發明之一實施例為式4-1化合物，其中R''為H。

[0321] 本發明之一實施例為式4-1化合物，其中R'為H。

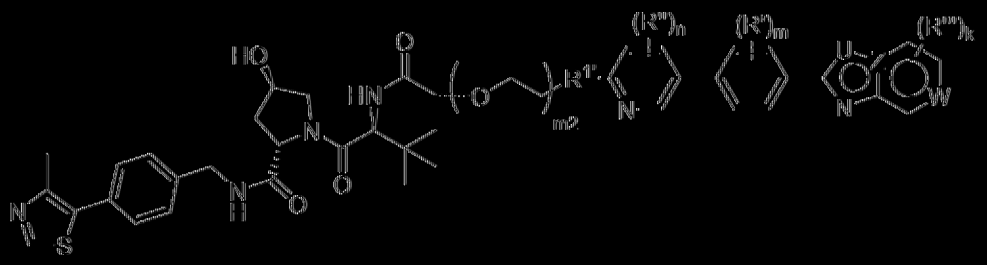
[0322] 本發明之一實施例為式4-1化合物，其中$R^{2'}$為OH。

[0323] 本發明之一實施例為式4-1化合物，其中R'''為H、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{1-3}烷氧基或鹵素，較佳地H，F，甲氧基，甲胺基或二甲胺基。

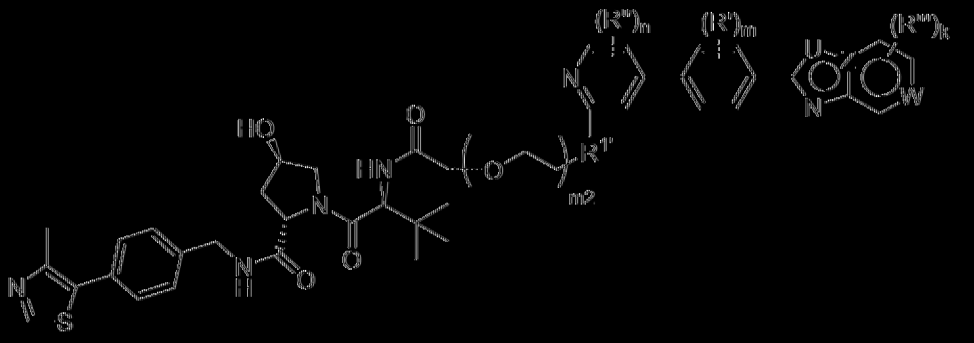
[0324] 本發明之一實施例為式4化合物，其中k為0、1、2或3，較佳地0、1或2，更佳地0或1。

[0325] 本發明之一實施例為式4化合物，其中U為S。

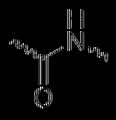
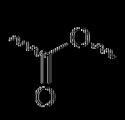
[0326] 式VI-1化合物之一實施例具有下式16或17，



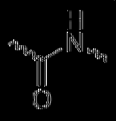
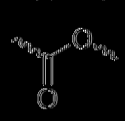
式16



式17

其中m2為1、2、3、4、5、6或7；其中R^1為O、NH、  或  。

[0327] 本發明之一實施例為式16化合物，其中m2為1、2、3、4、5或6，較佳地2或5。

[0328] 本發明之一實施例為式16化合物，其中R^1為O、NH、  及  ，較佳地NH。

[0329] 本發明之一實施例為式16化合物，其中R'為H、鹵素、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基，較佳地H、鹵素或C_{1-3}氟烷基，更佳地H或F。

[0330] 本發明之一實施例為式16化合物，其中m為0、1、2、3或4，較佳地0或1。

[0331] 本發明之一實施例為式16化合物，其中R''為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷氧基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基或C_{1-3}烷胺基，較佳地

H、鹵基、甲胺基、二甲胺基、環內胺基或環內基，更佳地H、F或二甲胺基。

[0332] 本發明之一實施例為式16化合物，其中n為0、1或2，較佳地0或1。

[0333] 本發明之一實施例為式16化合物，其中Y為C，U為O或S，W為CH。

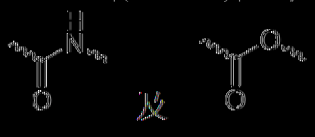
[0334] 本發明之一實施例為式16化合物，其中Y為N，U為CH，W為CH。

[0335] 本發明之一實施例為式16化合物，其中Y為C，U為CH，W為N。

[0336] 本發明之一實施例為式16化合物，其中R'''為H、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{1-3}烷氧基或鹵素，較佳地H，F，甲氧基，甲胺基或二甲胺基。

[0337] 本發明之一實施例為式16化合物，其中k為0、1、2或3，較佳地0、1或2，更佳地0或1。

[0338] 本發明之一實施例為式17化合物，其中m2為1、2、3、4、5或6，較佳地2或5。

[0339] 本發明之一實施例為式17化合物，其中R^1為O、NH、  及，較佳地NH。

[0340] 本發明之一實施例為式17化合物，其中R'為H、鹵素、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基，較佳地H、鹵素或C_{1-3}氟烷基，更佳地H或F。

[0341] 本發明之一實施例為式17化合物，其中m為0、1、2、3或

4，較佳地0或1。

【0342】本發明之一實施例為式17化合物，其中R''為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷氧基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基或C_{1-3}烷胺基，較佳地H、鹵基、甲胺基、二甲胺基、環丙胺基或環丙基，更佳地H、F或二甲胺基。

【0343】本發明之一實施例為式17化合物，其中n為0、1或2，較佳地0或1。

【0344】本發明之一實施例為式17化合物，其中Z為C，U為O或S，W為CH。

【0345】本發明之一實施例為式17化合物，其中Z為N，U為CH，W為CH。

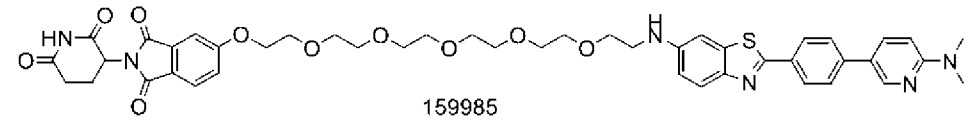
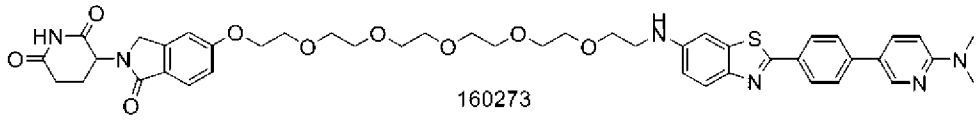
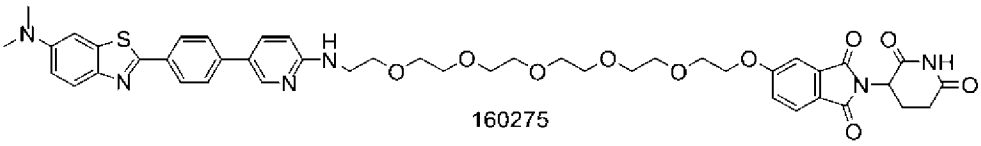
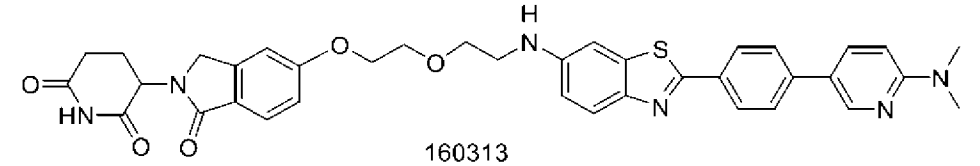
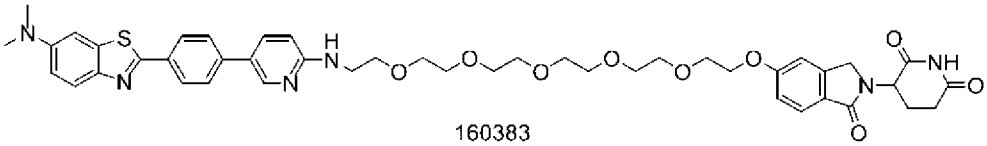
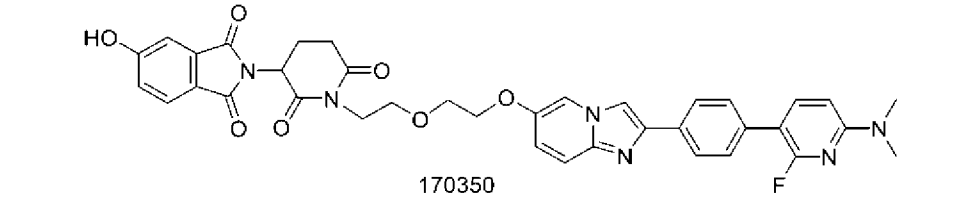
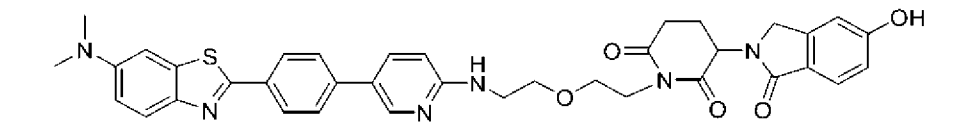
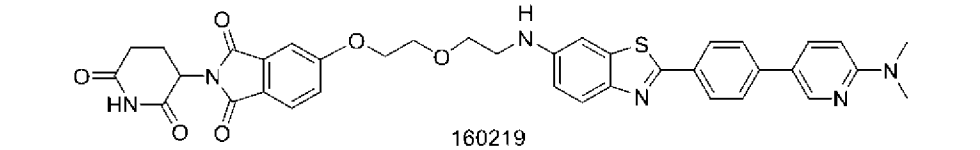
【0346】本發明之一實施例為式17化合物，其中Z為C，U為CH，W為N。

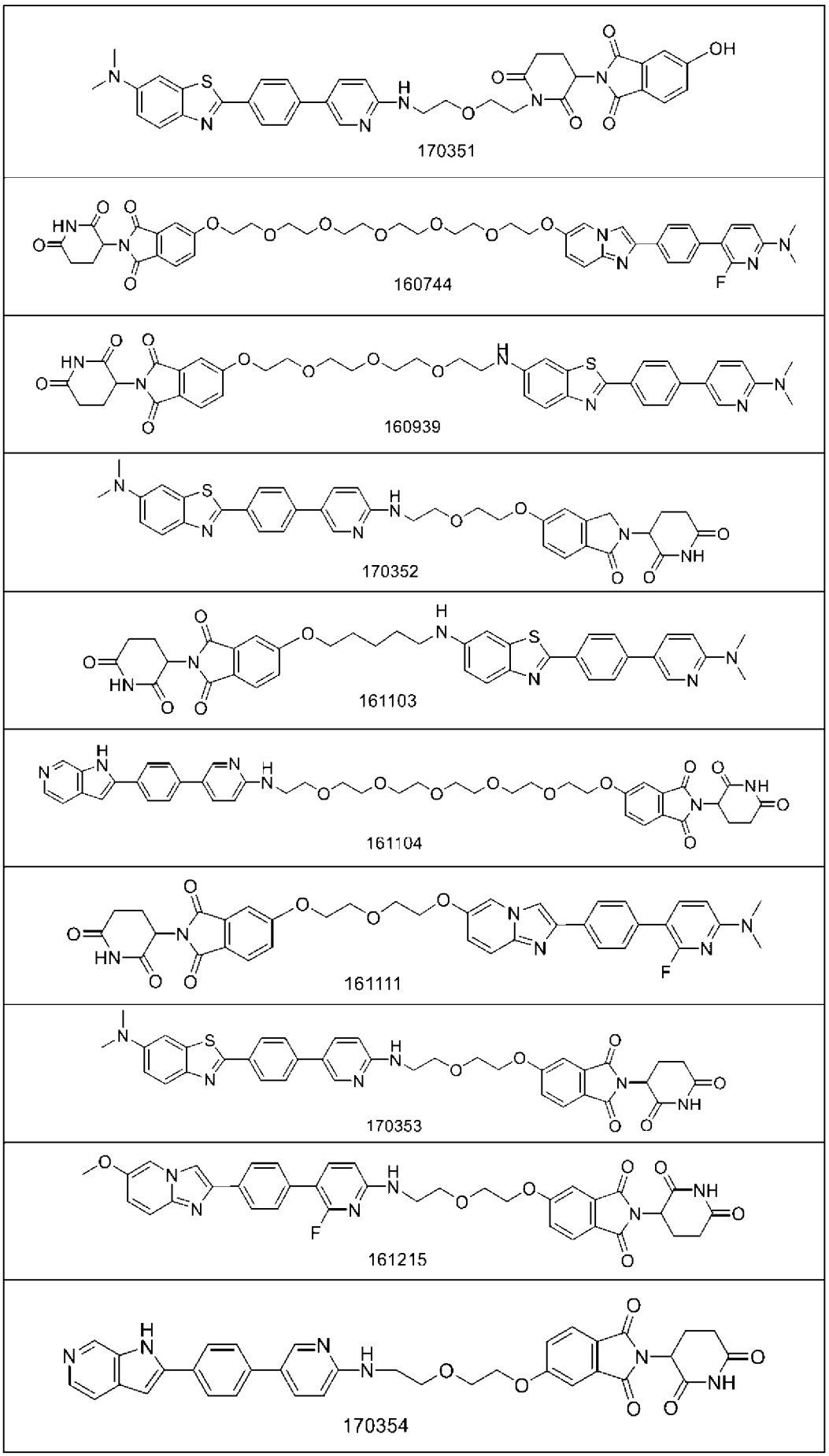
【0347】本發明之一實施例為式17化合物，其中R'''為H、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{1-3}烷氧基或鹵素，較佳地H，F，甲氧基，甲胺基或二甲胺基。

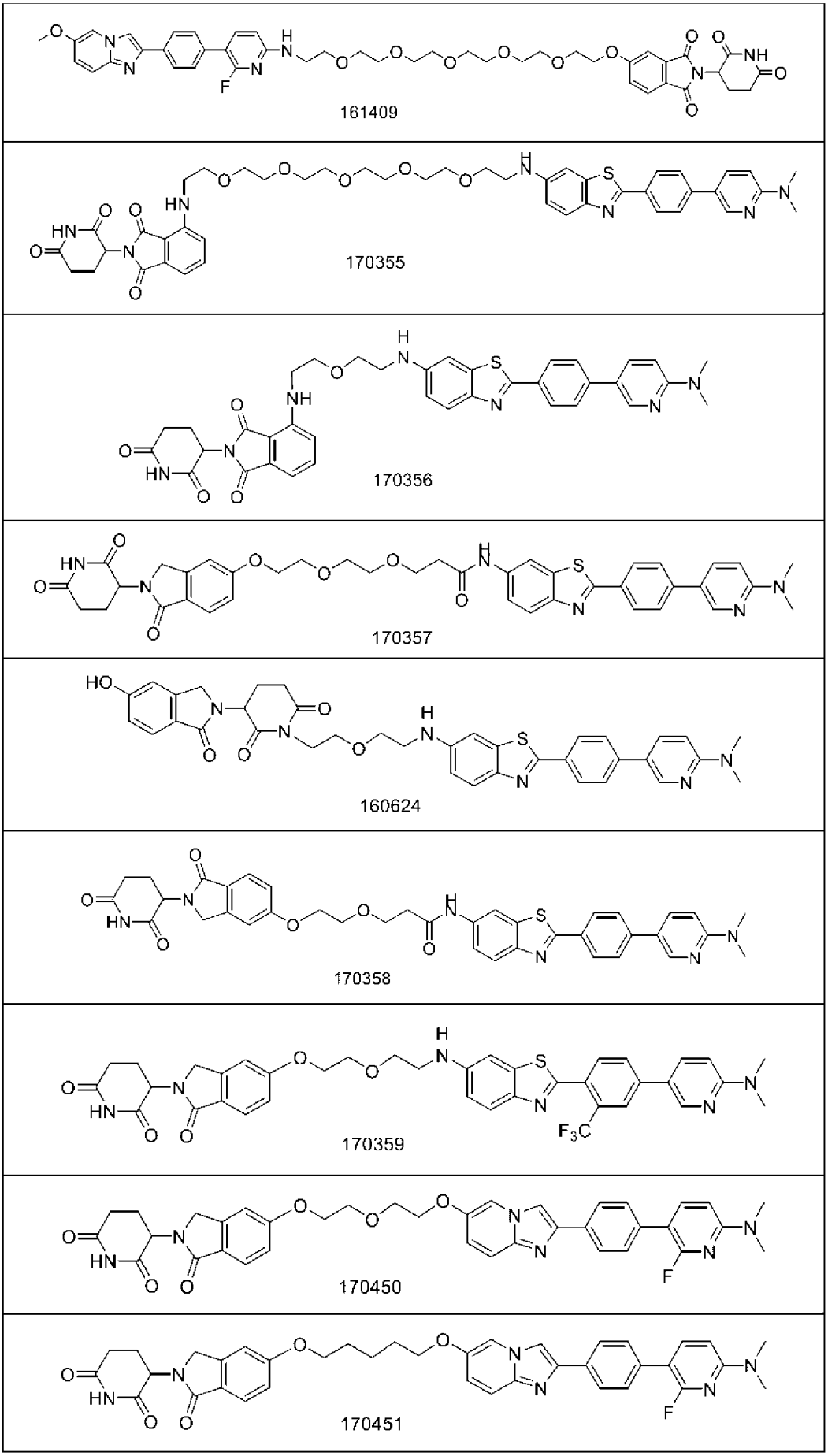
【0348】本發明之一實施例為式17化合物，其中k為0、1、2或3，較佳地0、1或2，更佳地0或1。

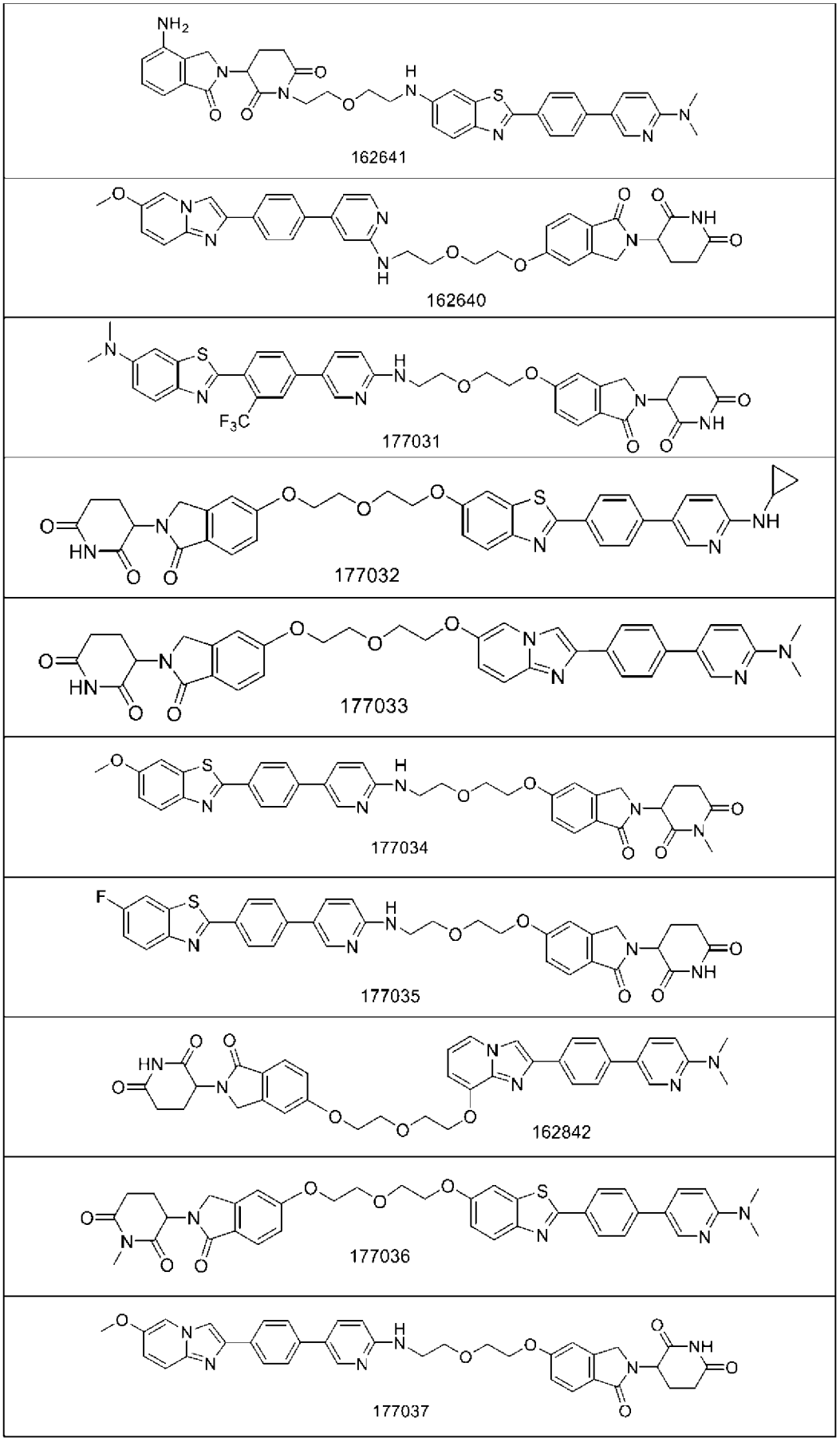
【0349】本發明之一些實施例為具有表2中描繪之結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物、前驅藥。

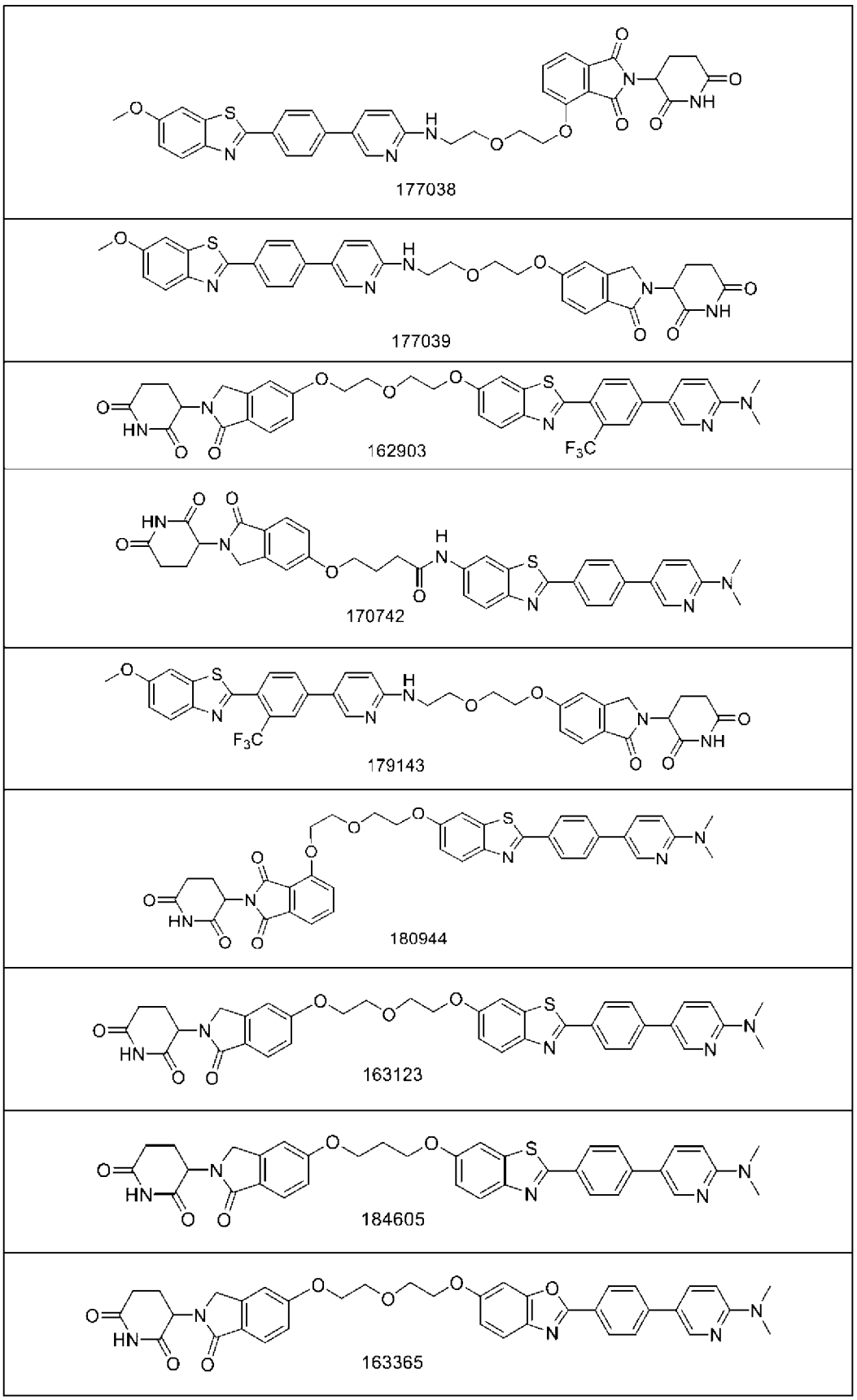
表2.

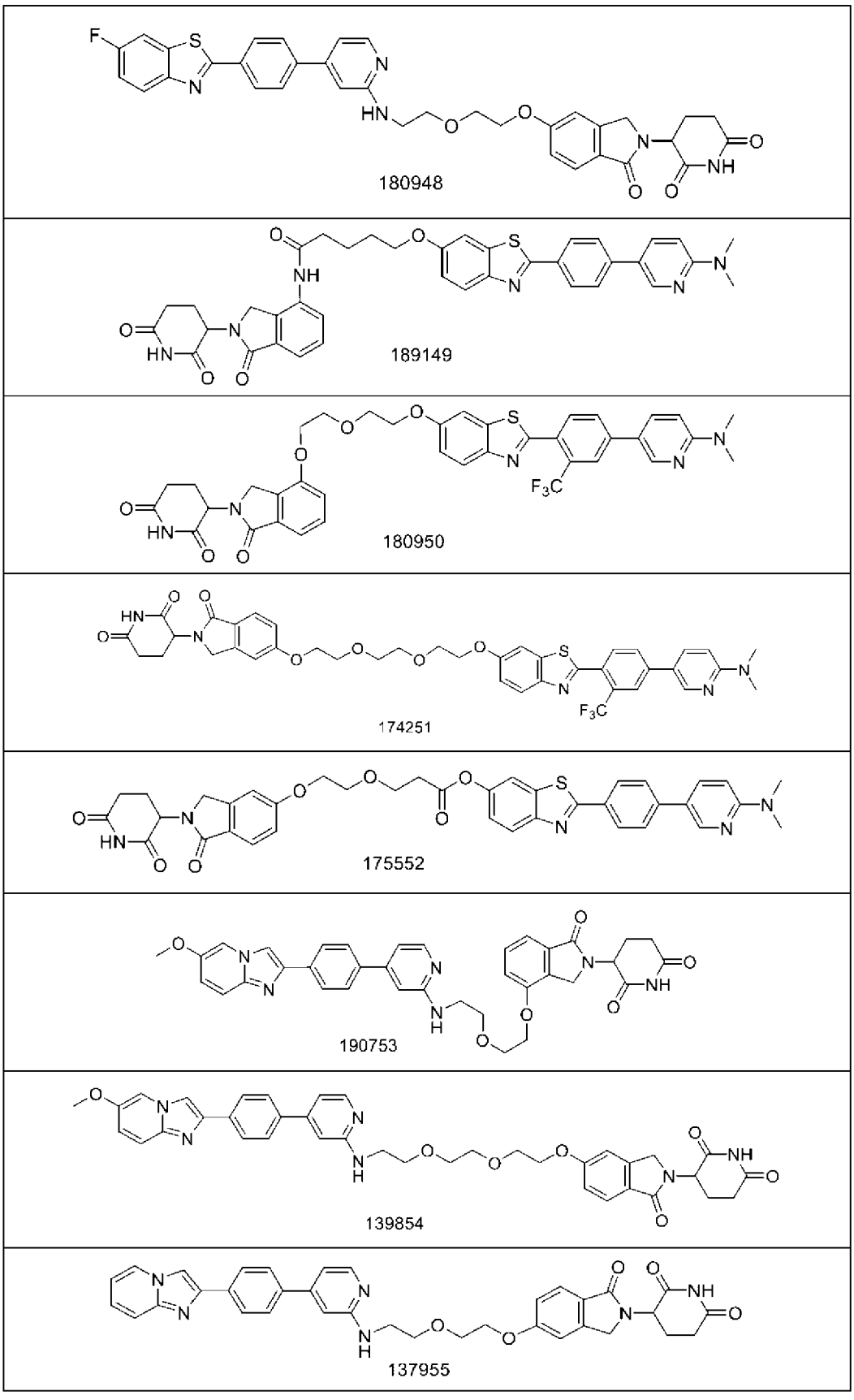
	159985
	160273
	160275
	160313
	160383
	170350
	161177
	160219

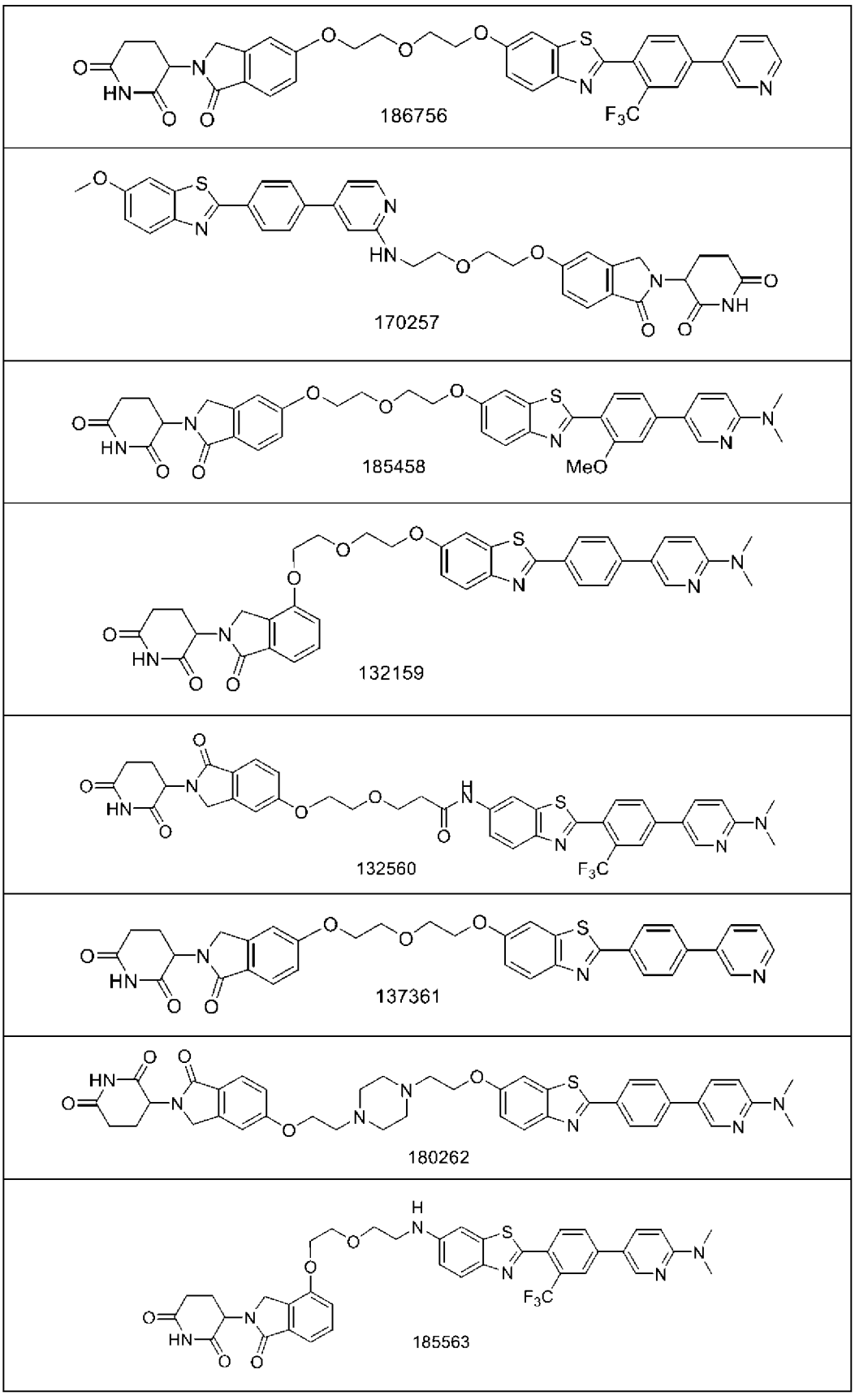

170351
160744
160939
170352
161103
161104
161111
170353
161215
170354

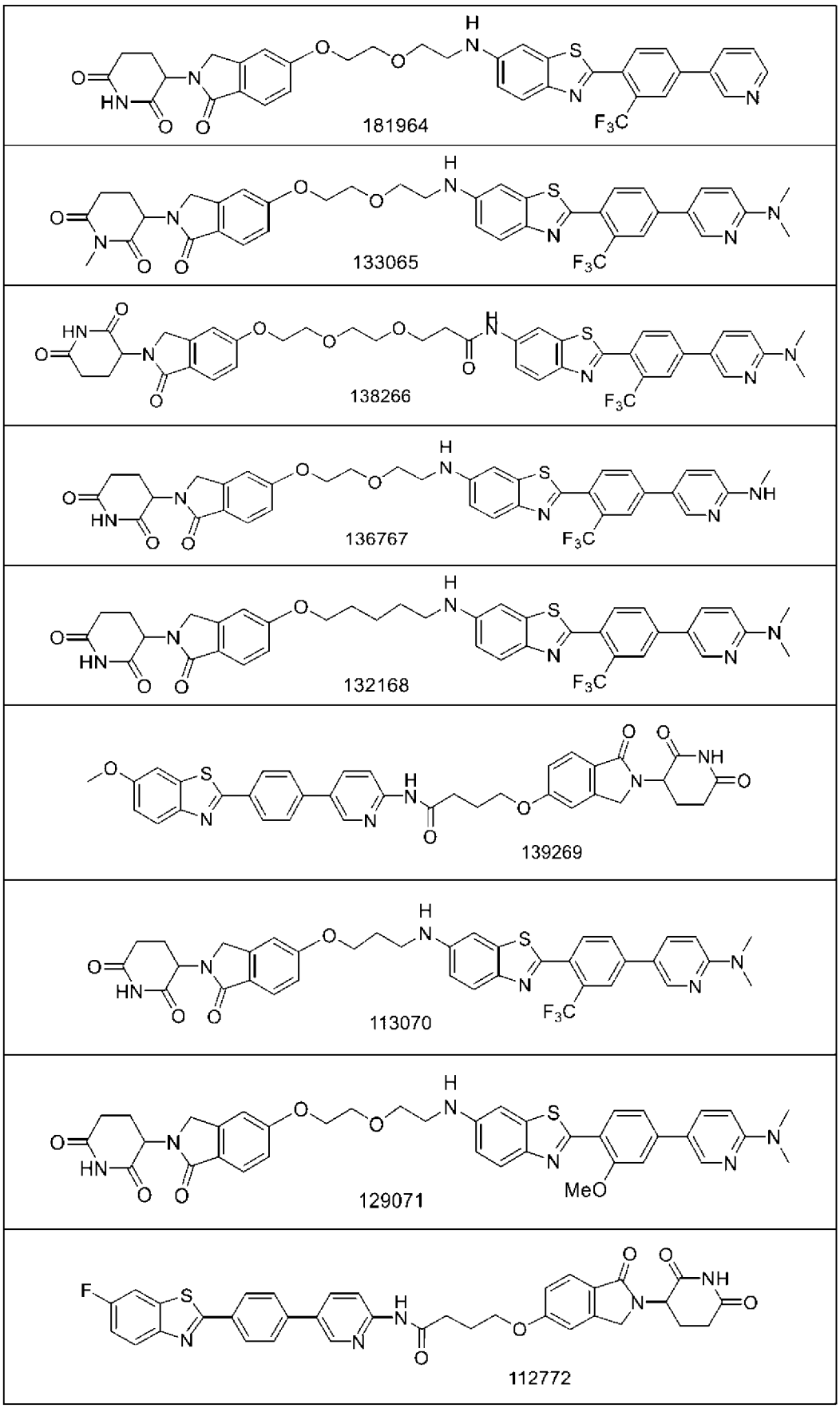

161409
170355
170356
170357
160624
170358
170359
170450
170451

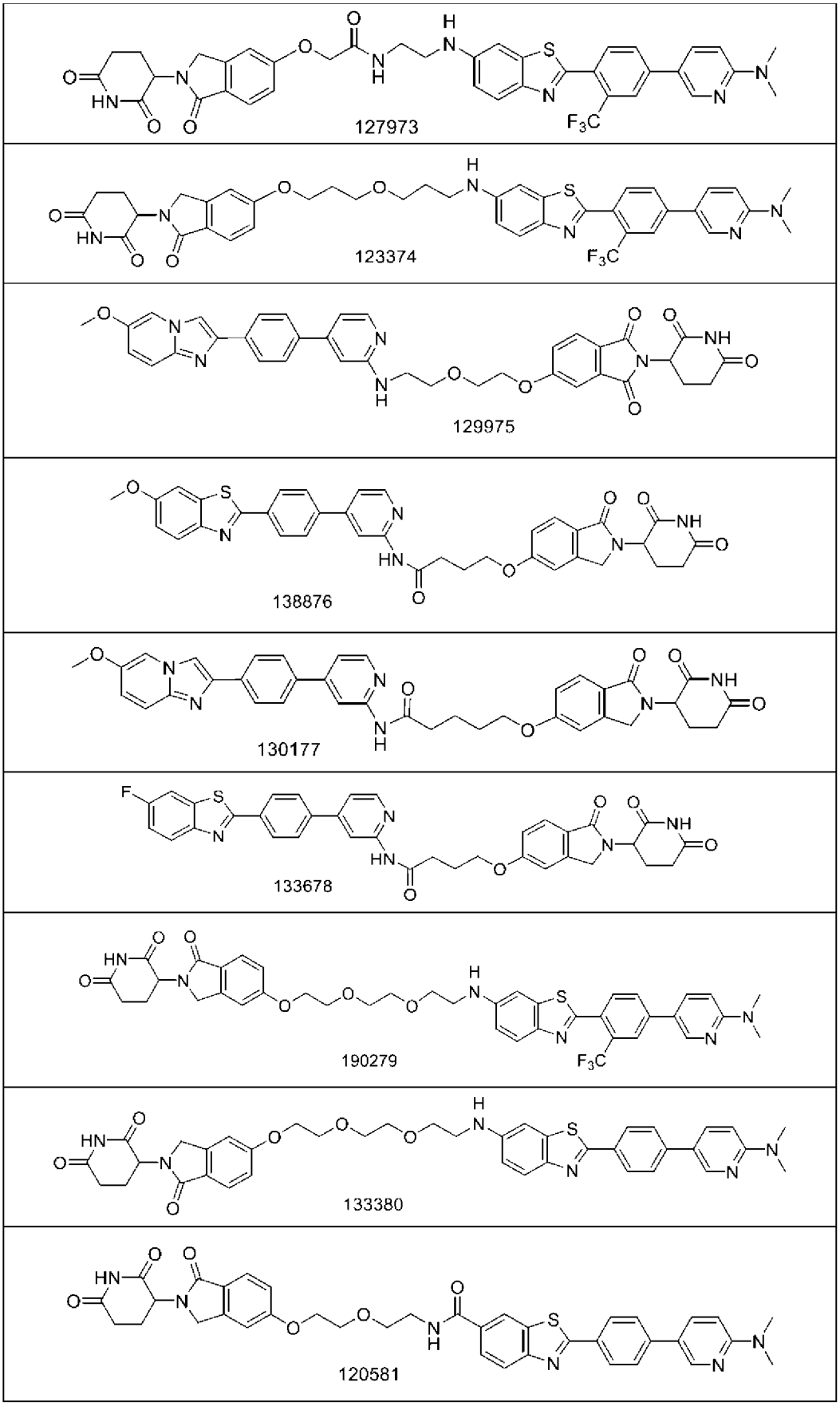

162641
162640
177031
177032
177033
177034
177035
162842
177036
177037

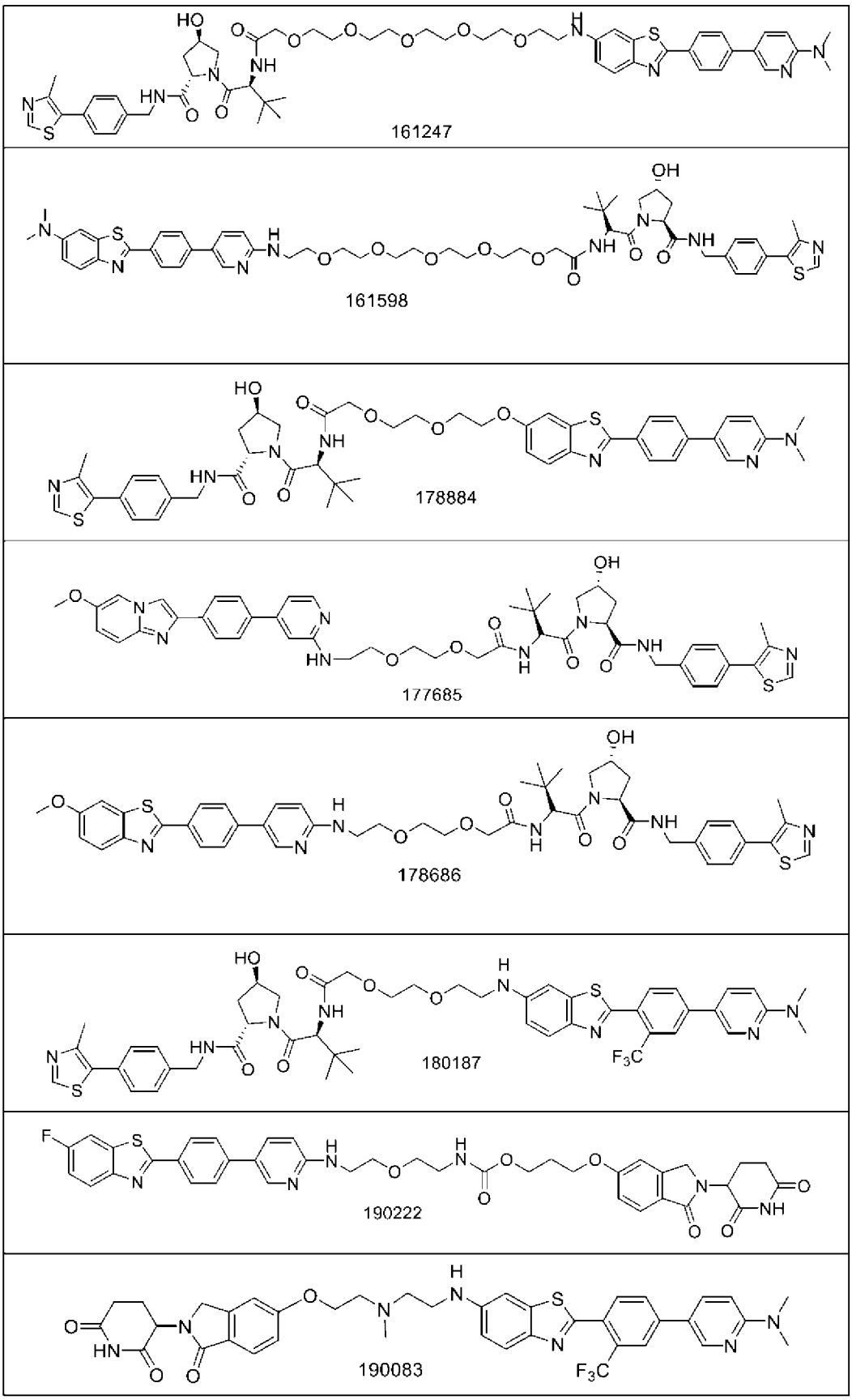

177038
177039
162903
170742
179143
180944
163123
184605
163365

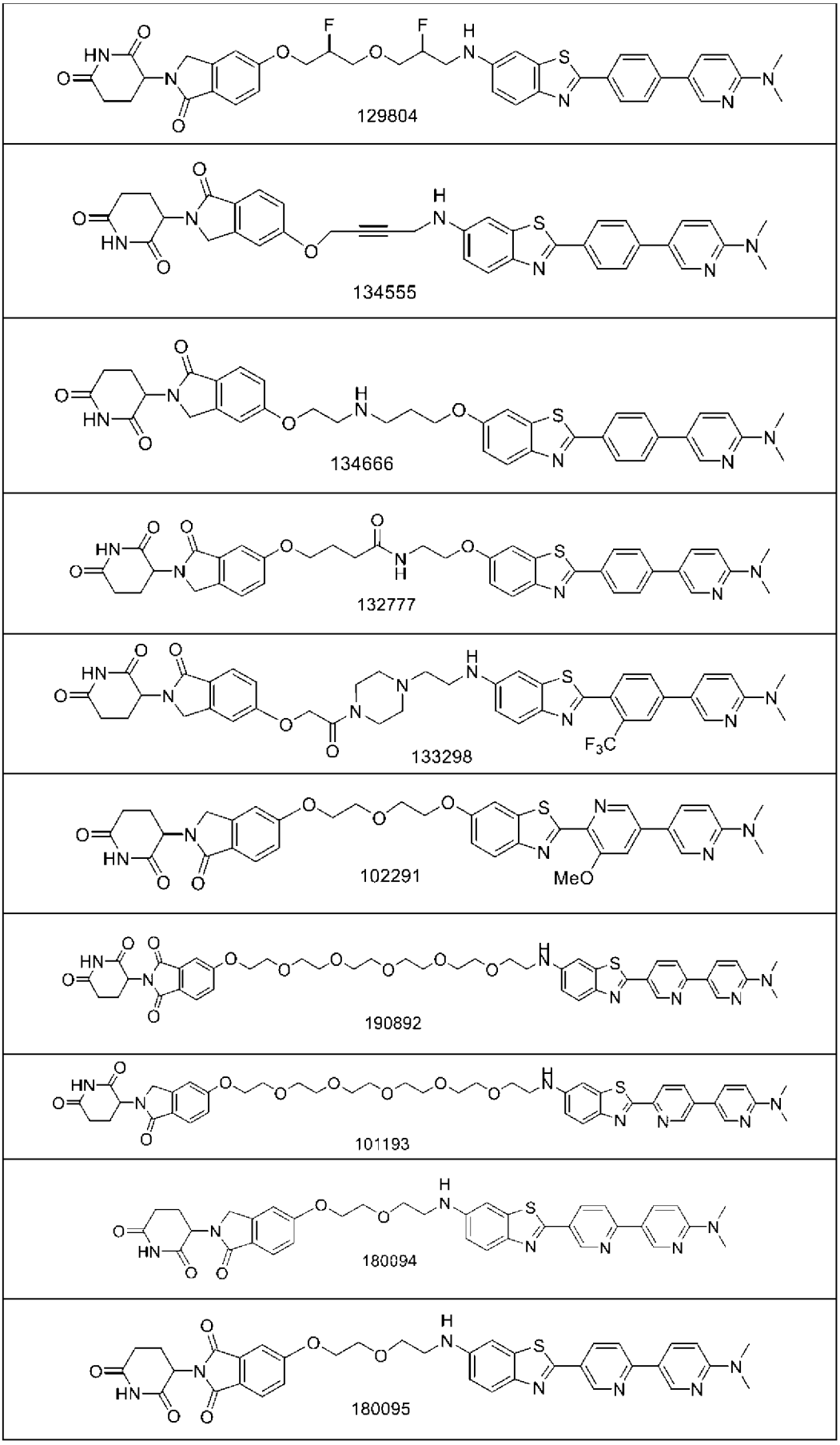

180948
189149
180950
174251
175552
190753
139854
137955

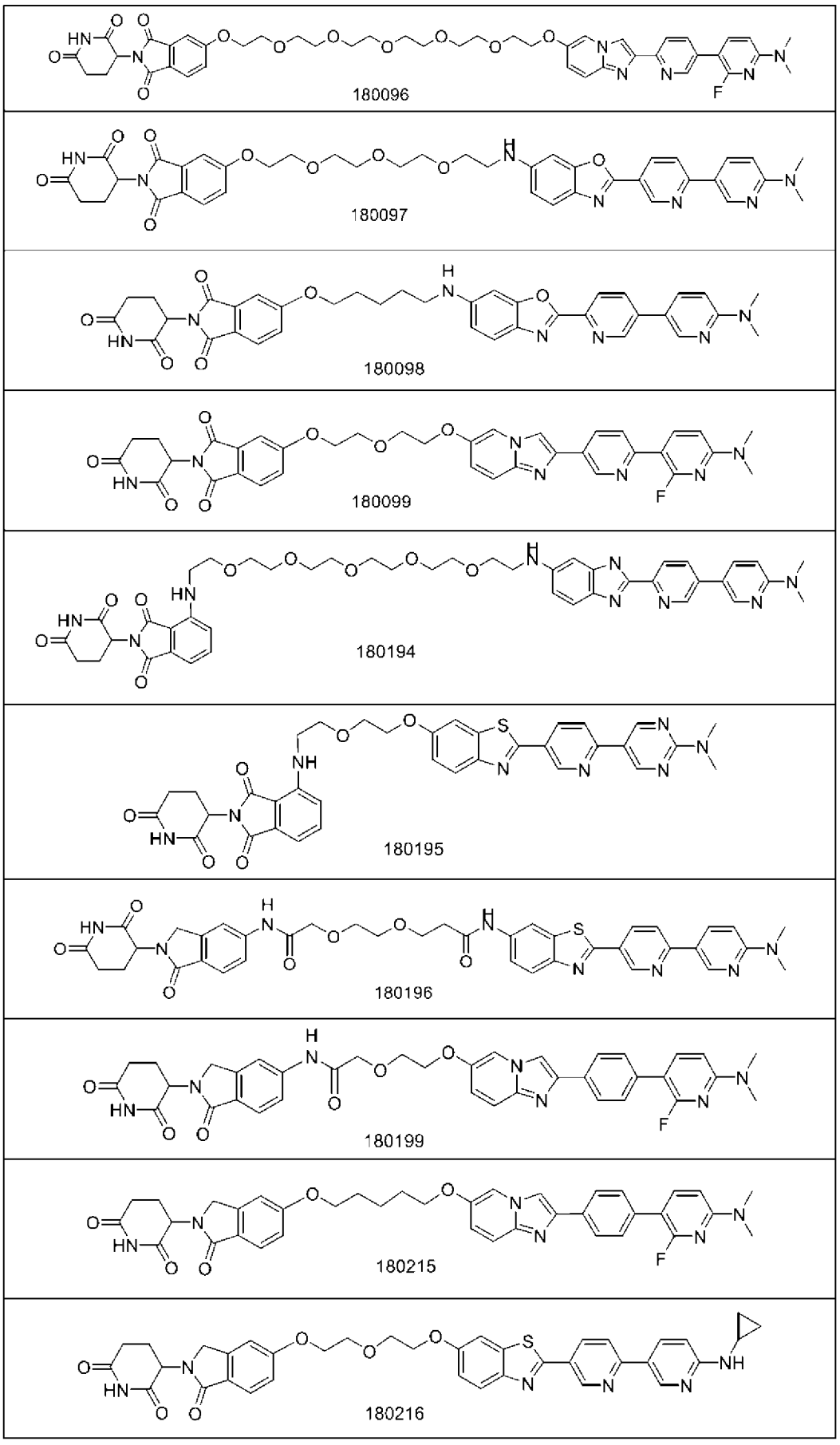

186756
170257
185458
MeO
132159
132560
137361
180262
185563

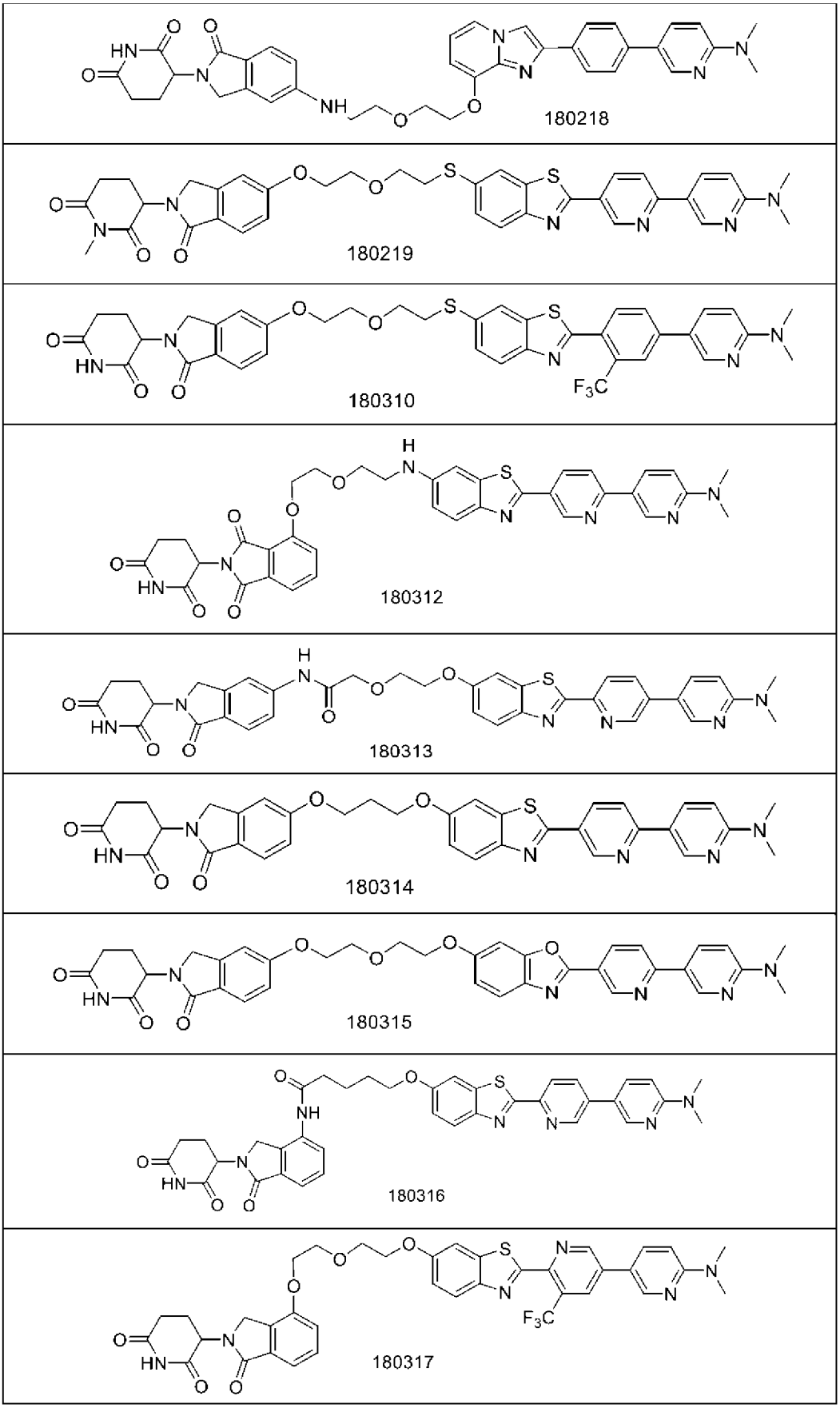

181964
133065
138266
136767
132168
139269
113070
129071
112772

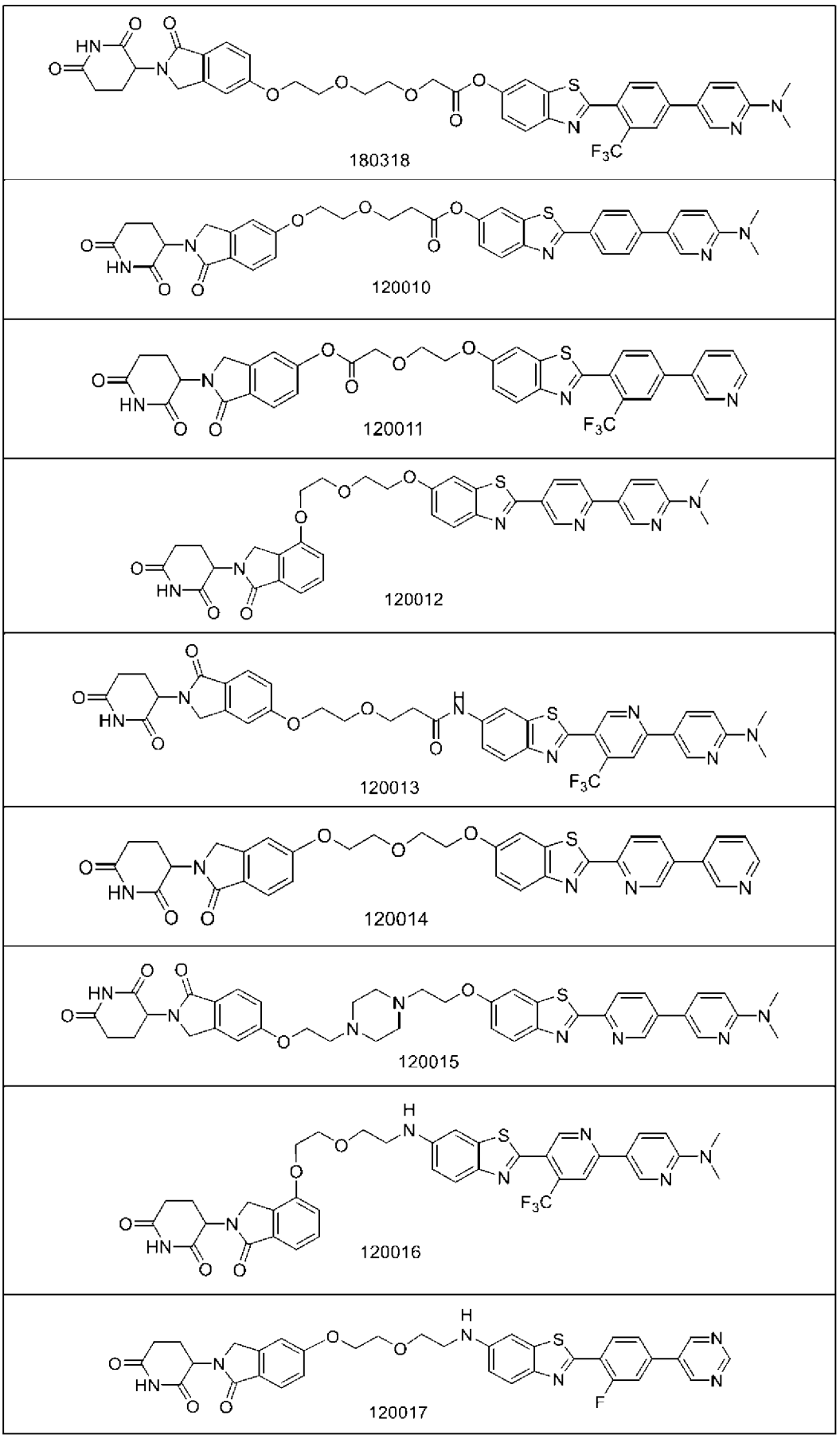

127973
123374
129975
138876
130177
133678
190279
133380
120581

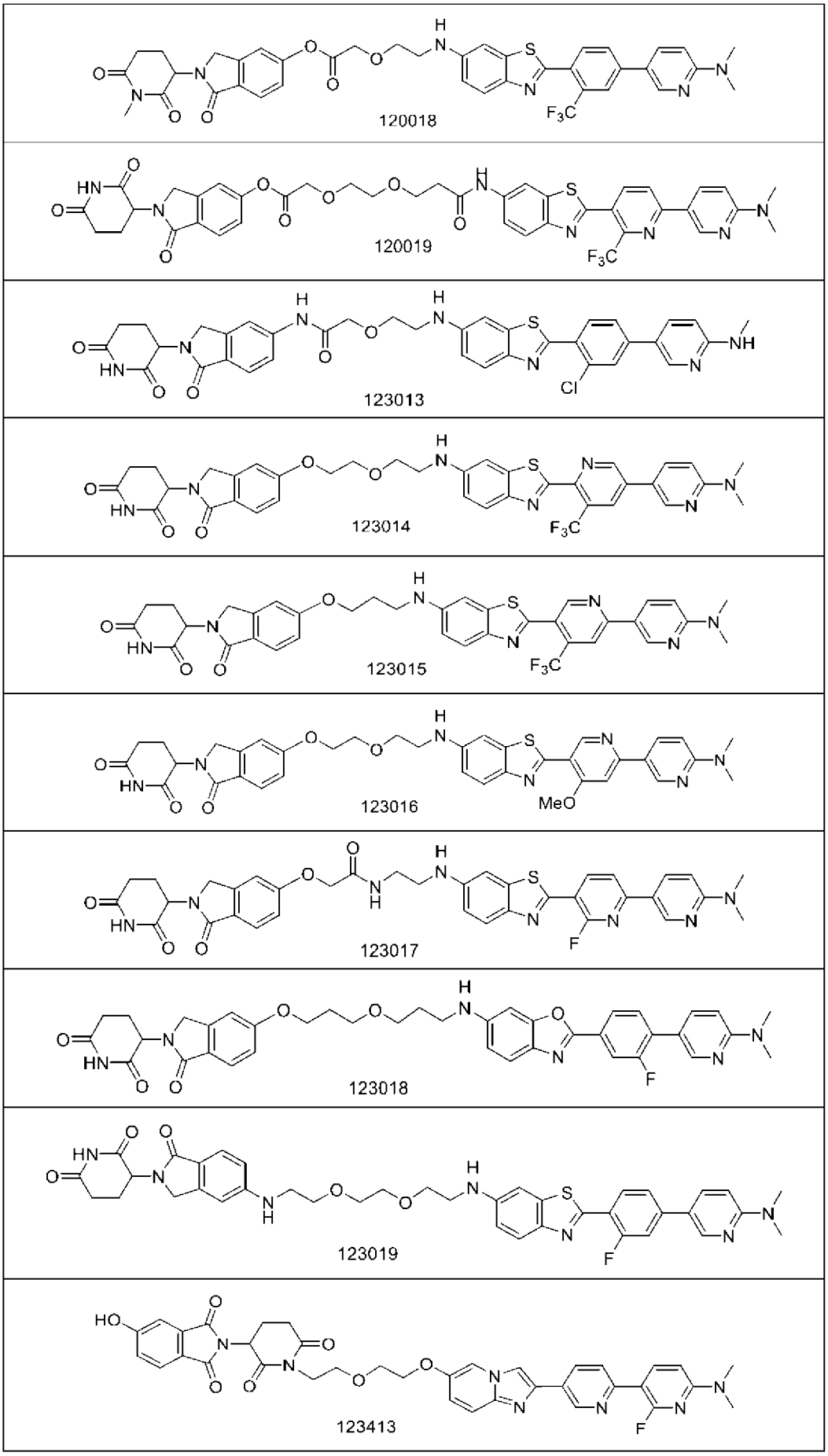

161247
161598
178884
177685
178686
180187
190222
190083

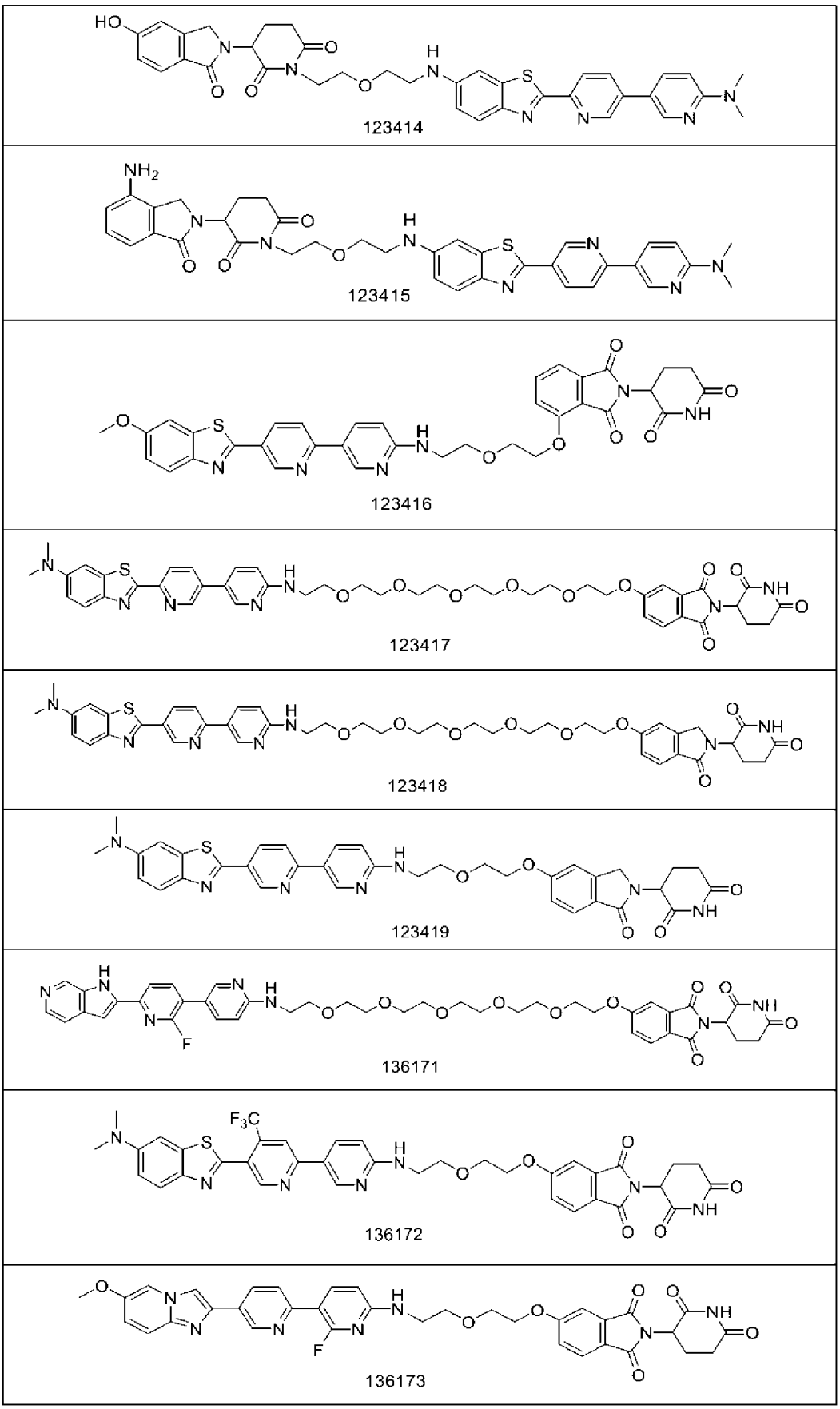

129804
134555
134666
132777
133298
102291
MeO
190892
101193
180094
180095

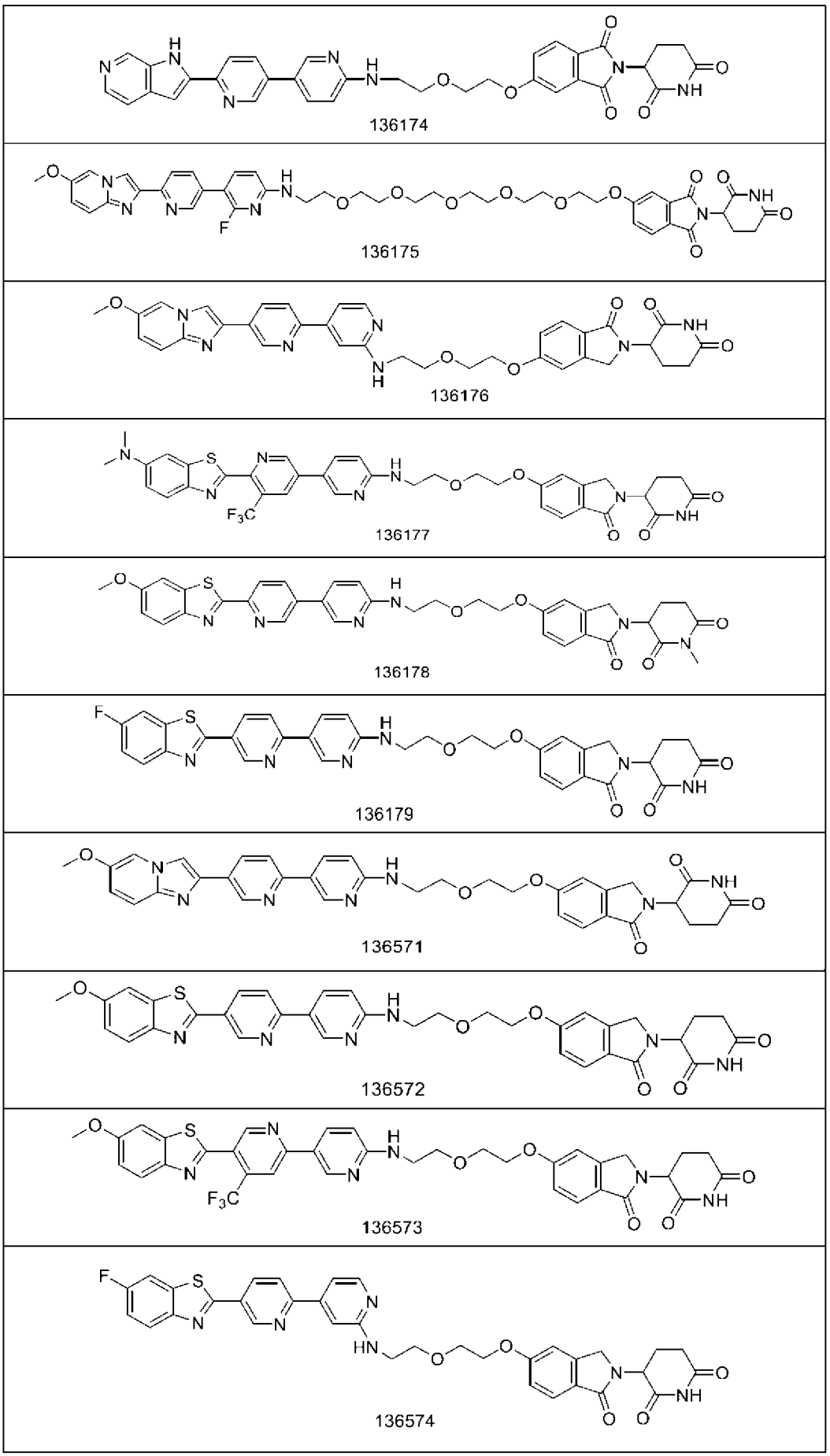

180096
180097
180098
180099
180194
180195
180196
180199
180215
180216

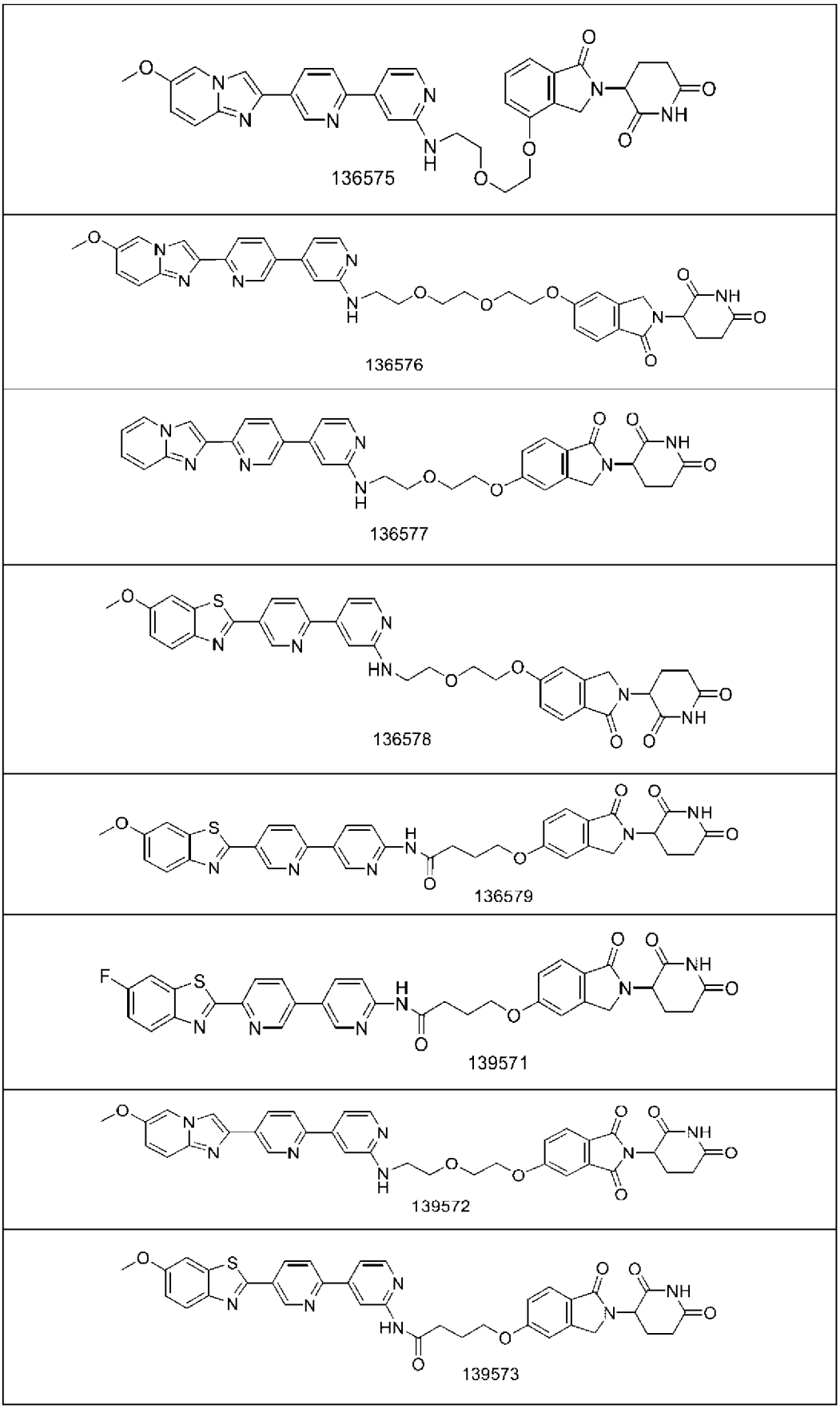

180218
180219
180310
180312
180313
180314
180315
180316
180317

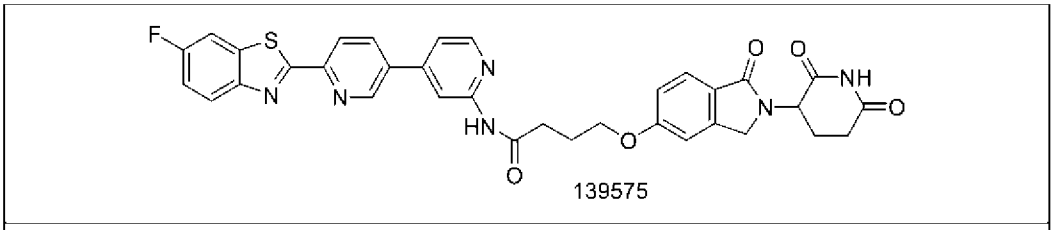

180318
120010
120011
120012
120013
120014
120015
120016
120017


120018
120019
123013
123014
123015
123016
123017
123018
123019
123413

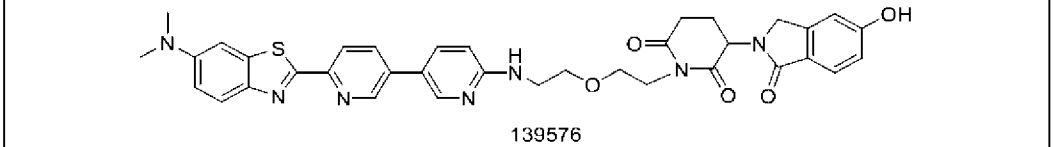

123414
123415
123416
123417
123418
123419
136171
136172
136173


136174
136175
136176
136177
136178
136179
136571
136572
136573
136574

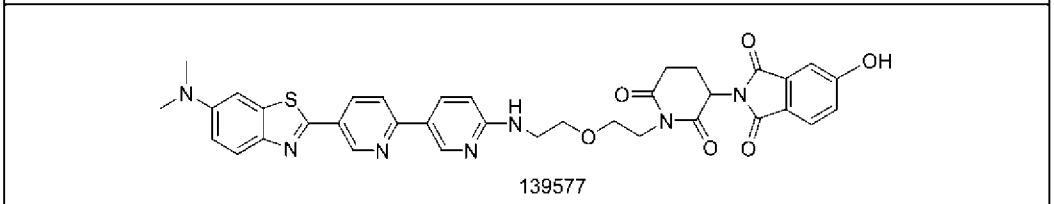

136575
136576
136577
136578
136579
139571
139572
139573



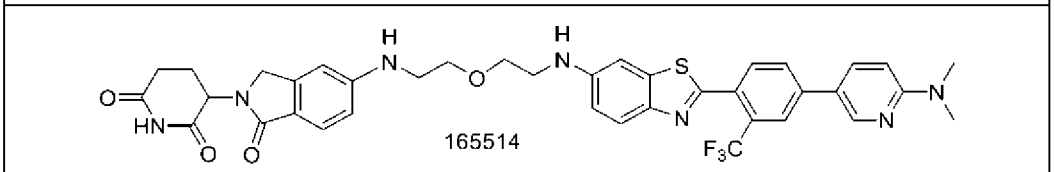
139575



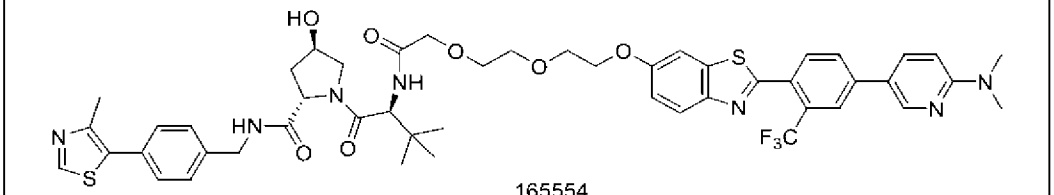
139576



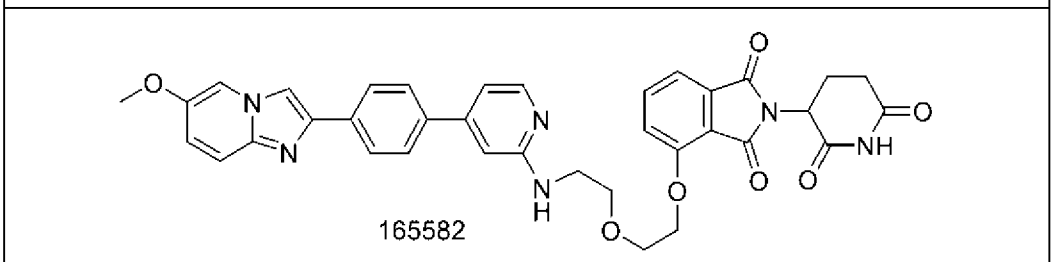
139577



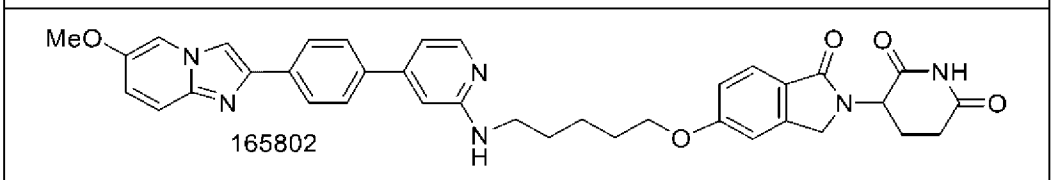
165514



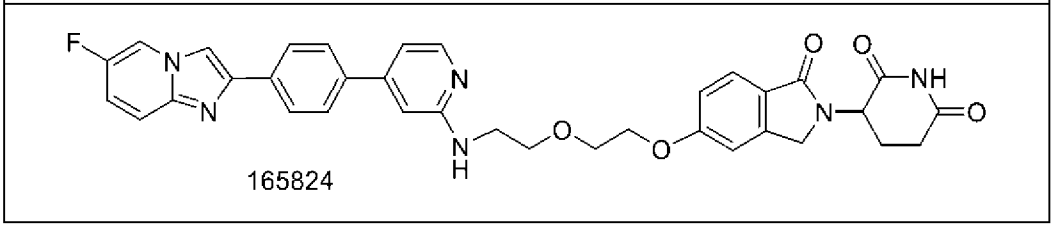
165554



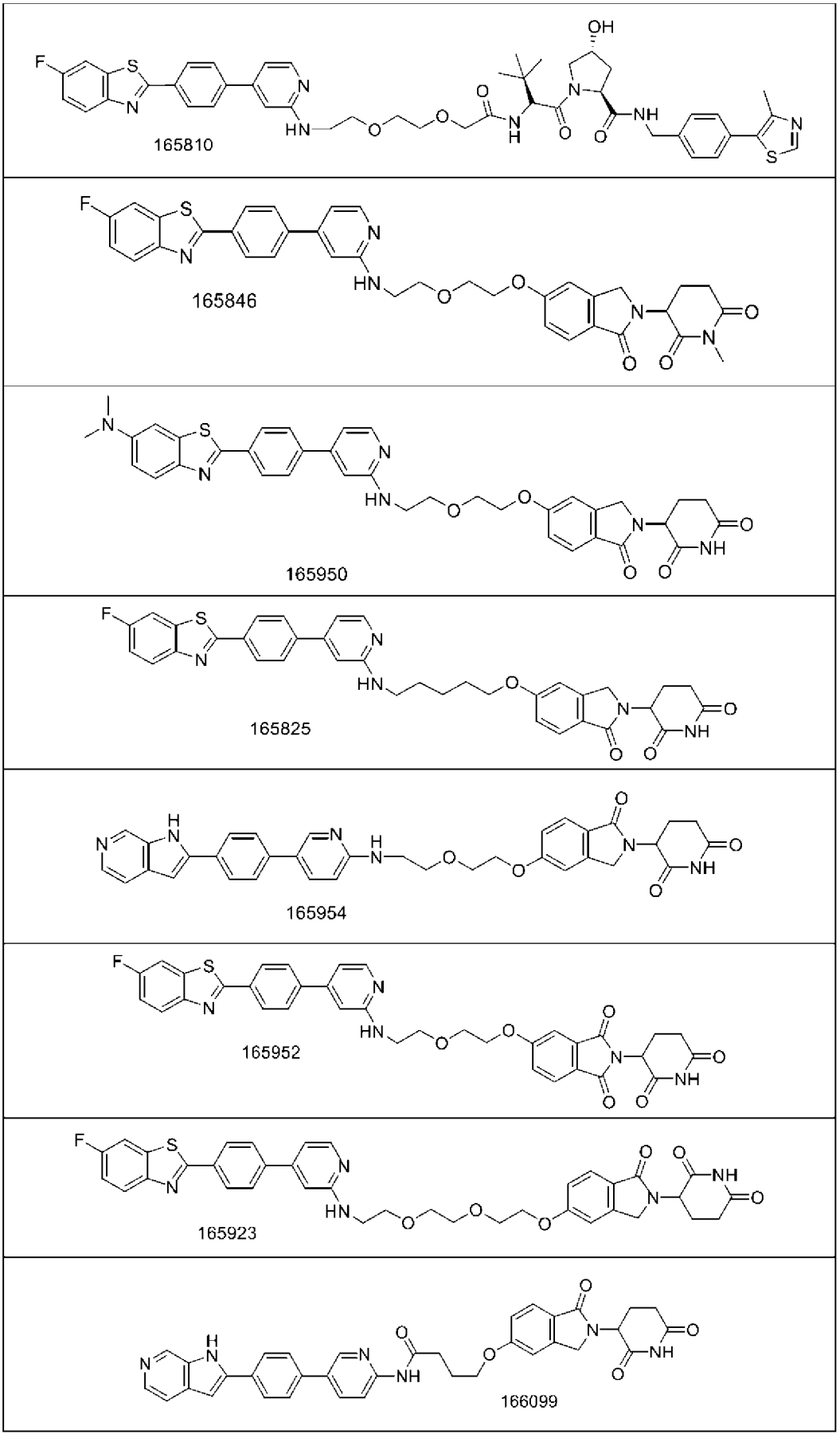
165582

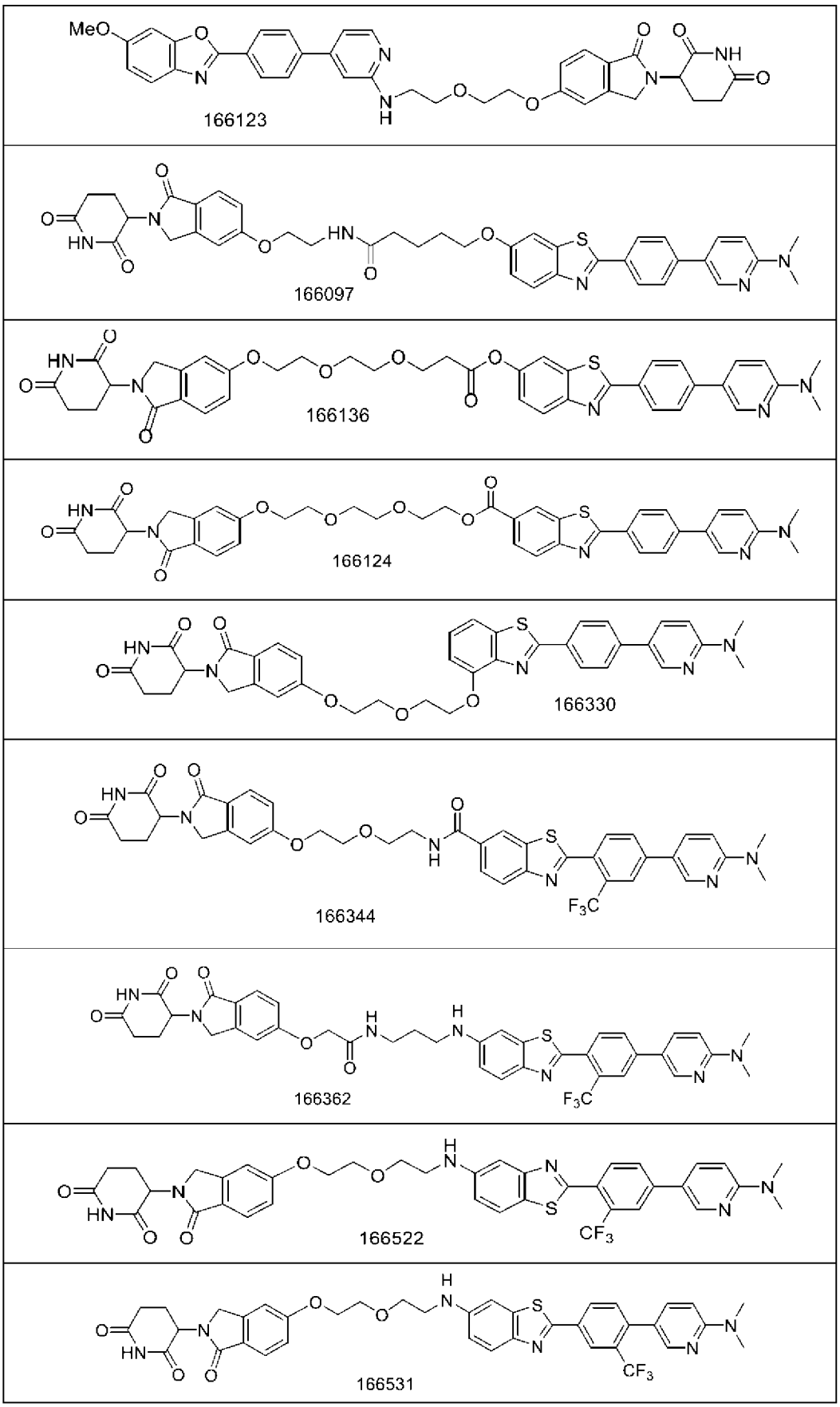


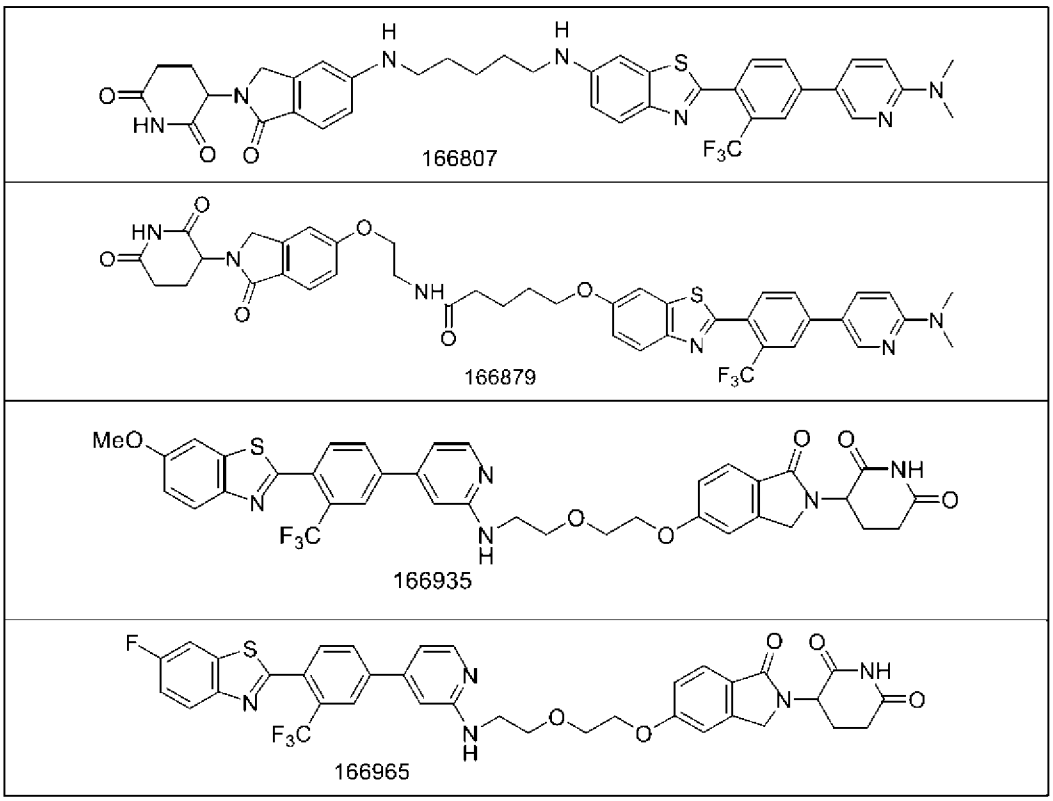
165802



165824


165810
165846
165950
165825
165954
165952
165923
166099


166123
166097
166136
166124
166330
166344
166362
166522
166531



【0350】 在一些實施例中，本文提供本發明之化合物之溶劑合物、水合物、鹽或酯。

【0351】 本發明之某些化合物進一步論述於2020年11月13日申請之國際專利申請案第PCT/US2020/060459號中，其主張2019年11月13日申請之美國臨時申請案第62/935,017號之優先權，該等專利之內容各自以全文引用之方式併入本文中。

【0352】 本發明之一態樣為一種組合物，其包含本文所揭示之化合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

定義

【0353】 除非另外定義，否則本文所使用之所有技術術語、符號及其他科學術語或術語集意欲具有涉及本申請案之熟習此項技術者通常理解的含義。在一些情況下，出於清楚起見及/或方便參考，在本文中定義具有通常所理解含義之術語，且本文中包括此類定義不應必然解釋為表示與

此項技術中一般所理解存在實質性差異。熟習此項技術者充分瞭解且通常使用習知方法採用本文中所描述或提及之多種技術及程序。

【0354】 當提供值範圍時，應理解除非上下文另外明確指示，否則本發明內涵蓋該範圍之上限與下限之間的各中間值(至下限之單位的十分之一)及所述範圍內之任何其他指定值或中間值。此等較小範圍之上限及下限可獨立地包括於較小範圍內且亦涵蓋於本發明內，在所規定範圍內受到任何特定排他性限制。在所述範圍包括界限中之一或兩者時，不包括彼等所包括界限中之任一者或兩者之範圍亦包括於本發明中。

【0355】 應理解，出於清晰性在個別實施例之上下文中所描述的本發明之某些特徵亦可在單一實施例中組合提供。反之，為簡潔起見而在單一實施例之上下文中描述的本發明之各種特徵亦可分開地或以任何適合之子組合提供。關於本發明之實施例之所有組合特定地由本發明包涵且揭示於本文中，正如同個別地及明確地揭示每一個組合一般。另外，各種實施例及其要素之所有子組合亦特定地由本發明包涵且揭示於本文中，正如同個別地及明確地在本文中揭示每一個此類子組合一般。當列舉值之範圍時，其意欲涵蓋該範圍內之各值及子範圍。舉例而言，「C_{1-6}」意欲涵蓋C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_{1-6}、C_{1-5}、C_{1-4}、C_{1-3}、C_{1-2}、C_{2-6}、C_{2-5}、C_{2-4}、C_{2-3}、C_{3-6}、C_{3-5}、C_{3-4}、C_{4-6}、C_{4-5}及C_{5-6}。

【0356】 「烷基」係指具有指定數目個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴基的基團。在一些實施例中，烷基具有1至6個碳原子(「C_{1-6}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至5個碳原子(「C_{1-5}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至4個碳原子(「C_{1-4}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至3個碳原子(「C_{1-3}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至2個碳原子

(「C_{1-2}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1個碳原子(「C_1烷基」)。在一些實施例中，烷基具有2至6個碳原子(「C_{2-6}烷基」)。C_{1-6}烷基之實例包括甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、異丙基(C_3)、正丁基(C_4)、三級丁基(C_4)、二級丁基(C_4)、異丁基(C_4)、正戊基(C_5)、3-戊基(C_5)、戊基(C_5)、新戊基(C_5)、3-甲基-2-丁基(C_5)、三級戊基(C_5)及正己基(C_6)。

【0357】「烯基」係指在鏈之任何位置處具有一或多個碳-碳雙鍵之烷基，其可經單取代或多取代，且可為單價、二價或多價的。烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基等。

【0358】「炔基」係指在鏈之任何位置具有一或多個碳-碳參鍵之烷基，其可經單取代或多取代，且可為單價、二價或多價的。炔基之實例包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基等。

【0359】「環烷基」包括任何穩定環狀或多環烴基及飽和之任何碳原子，其可經單取代或多取代，且可為單價、二價或多價的。此類環烷基之實例包括但不限於環丙基、降萓基、[2.2.2]二環辛烷、[4.4.0]二環壬烷等。

【0360】「視情況」意謂隨後描述之事件或情形可出現但未必出現，且描述包括上文所提及之事件或情形的存在及其中所描述之事件或情形的不存在。

【0361】「經取代」意謂特定原子上之任何一或多個氫原子經包括氘及氫變體之取代基置換，只要特定原子之價數正常且經取代之化合物穩定即可。當取代基為酮基(亦即=O)時，其意謂兩個氫原子經取代。芳族基上不發生酮取代。術語「視情況經取代」意謂其可或可不經取代。除非另

外規定，否則取代基之類型及數目可基於化學上可達成而任意。

【0362】 當任何變數(例如R)在化合物之任何組分或式中出現超過一次時，其在每次出現時之定義獨立於其在其他每次出現時之定義。因此，舉例而言，若基團展示為經0至2個R取代，則該基團可視情況經至多兩個R基團取代，且R在每次出現時獨立地選自R之定義。此外，取代基及/或變數之組合僅當此等組合產生穩定化合物時才為容許的。

【0363】 當鍵結基團之數目為零時，例如-$(A)_0$-，則此鍵結基團為單鍵。

【0364】 「烷氧基」係指具有經由氧橋連接之指定數目個碳原子之該烷基。除非另外規定，否則C_{1-6}烷氧基包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5及C_6烷氧基。烷氧基之實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、二級丁氧基、三級丁氧基、正戊氧基及S-戊氧基。

【0365】 「芳基」係指多不飽和芳族烴取代基，其可經單取代或多取代，且可為單價、二價或多價的，且可為單環或多環的(例如，1至3個環；其中至少一個環為芳族的)。其稠合在一起或共價連接。

【0366】 自身或作為另一取代基之一部分的「鹵基」或「鹵素」係指氟、氯、溴或碘原子。

【0367】 「鹵烷基」包括單鹵烷基及多鹵烷基兩者。舉例而言，術語「鹵基(C_{1-4})烷基」包括但不限於三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。除非另外規定，否則鹵烷基之實例包括但不限於三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基及五氯乙基。

【0368】 「雜環」係指具有指定環碳原子(諸如2至6個環碳原子)及1至4個環雜原子之3至10員非芳族環或芳族環系統之基團，其中各雜原子

獨立地選自氮、氧及硫(「C_{2-6}雜環」)。在含有一或多個氮原子之雜環基中，價數允許時，連接點可為碳或氮原子。雜環基可為單環(「單環雜環」)或稠合、橋連或螺環系統，諸如雙環系統(「雙環雜環」)，且可為飽和或部分不飽和的。雜環雙環系統可在一個或兩個環中包括一或多個雜原子。「雜環」亦包括其中如上文所定義之雜環與一或多個碳環基稠合之環系統，其中連接點位於碳環或雜環上，或其中如上文所定義之雜環與一或多個芳基或雜芳基稠合之環系統，其中連接點位於雜環上，且在此類情況下，環成員之數目繼續表示雜環系統中之環成員之數目。

【0369】「氮保護基」係指用於防止胺基氮位置處之副反應的保護基。代表性胺基保護基包括但不限於甲醯基；醯基，諸如烷醯基(例如，乙醯基、三氯乙醯基或三氟乙醯基)；烷氧基羰基，諸如三級丁氧基羰基(Boc)；芳基甲氧基羰基，諸如苯甲氧基羰基(Cbz)及9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)；芳基甲基，諸如苯甲基(Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二(4'-甲氧基苯基)甲基；矽基，諸如三甲基矽烷基(TMS)及三級丁基二甲基矽基(TBS)等。

【0370】在一些實施例中，雜環基為具有指定環碳原子及1至4個環雜原子之5至10員非芳族環系統或芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫。在一些實施例中，雜環基為具有指定環碳原子及1至4個環雜原子之5至6員非芳族環系統或芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5至6員雜環」)。在一些實施例中，5至6員雜環具有1至3個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5至6員雜環具有1至2個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5至6員雜環具有一個選自氮、氧及硫之環雜原子。

【0371】 含有一個雜原子之例示性3員雜環基包括但不限於氮丙啶基(azirdinyl)、環氧乙烷基及環硫乙烷基(thiorenyl)。含有一個雜原子之例示性4員雜環基包括但不限於氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基及硫雜環丁烷基。含有一個雜原子之例示性5員雜環基包括但不限於四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫噻吩基、吡咯啶基、二氫吡咯基及吡咯基-2,5-二酮。含有兩個雜原子之例示性5員雜環基包括但不限於二氧戊環基(dioxolanyl)、氧硫呋喃基(oxasulfuranyl)、二硫呋喃基(disulfuranyl)及噁唑啶-2-酮。含有三個雜原子之例示性5員雜環基包括但不限於三唑啉基、噁二唑啉基及噻二唑啉基。含有一個雜原子之例示性6員雜環基包括但不限於哌啶基、四氫哌喃基、二氫吡啶基以及噻烷基。含有兩個雜原子之例示性6員雜環基包括但不限於哌咔基、味啉基、二噻烷基及二噁烷基。含有兩個雜原子之例示性6員雜環基包括但不限於三氮雜環己烷基。含有一個雜原子之例示性7員雜環基包括但不限於氮雜環庚烷基、氧雜環庚烷基及硫雜環庚烷基。含有一個雜原子之例示性8員雜環基包括但不限於氮雜環辛烷基、氧雜環辛烷基及硫雜環辛烷基。與C_6芳環稠合之例示性5員雜環基(在本文中亦稱為5,6-雙環雜環)包括但不限於吲哚啉基、異吲哚啉基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、苯并噁烷酮基及其類似基團。與芳環稠合之例示性6員雜環基(在本文中亦稱為6,6-雙環雜環)包括但不限於四氫喹啉基、四氫異喹啉基及其類似基團。

【0372】 術語「醫藥學上可接受之鹽」意謂對哺乳動物，尤其人類無害的鹽。醫藥學上可接受之鹽可使用無毒酸或鹼，包括無機酸或無機鹼，或有機酸或有機鹼形成。醫藥學上可接受之鹽的實例包括用鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉、鋅等形成之金屬鹽，及用離胺酸、N,N'-二苯甲基乙二

胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基還原葡糖胺)、普魯卡因等形成之有機鹽。另外，醫藥學上可接受之鹽含有酸加成鹽及鹼加成鹽。

【0373】 術語「溶劑合物」意謂藉由一個或複數個溶劑分子與本發明化合物之結合形成的含溶劑化合物。溶劑合物包括例如單溶劑合物、二溶劑合物、三溶劑合物及四溶劑合物。此外，溶劑合物包括水合物。術語「水合物」意謂進一步含有化學計量或非化學計量之量的藉由非共價鍵結分子間力限制之水的化合物，或其鹽。水合物包括單水合物、二水合物、三水合物、四水合物及其類似物。

【0374】 本文在數值前存在術語「約」之情況下呈現某些範圍。術語「約」在本文中用以提供其後之準確數值以及接近或近似該術語之後之數值之數值的文字支持。在確定數值是否接近或近似特定敍述之數值時，接近或近似未敍述之數值可為在呈現其之上下文中提供特定敍述之數值的實質性等效物的數值。若使用一般熟習此項技術者並不清楚之術語，則給定使用該術語之上下文，「約」將意謂具體術語至多加或減10%。

【0375】 預期投與之「個體」包括但不限於人類(亦即，任何年齡組之男性或女性，例如兒科個體(例如，嬰兒、兒童、青少年)或成人個體(例如，年輕人、中年人或老年人))及/或其他非人類動物，例如哺乳動物(例如，靈長類動物(例如，食蟹獼猴、恆河猴)；商業相關的哺乳動物，諸如牛、豬、馬、綿羊、山羊、貓及/或狗)及鳥類(例如，商業相關的鳥類，諸如雞、鴨、鵝及/或火雞)。在某些實施例中，動物為哺乳動物。動物可為雄性或雌性且處於任何發育階段。非人類動物可為轉殖基因動物。

【0376】 術語「投與(administer/administering/administration)」係

指植入、吸收、攝取、注入、吸入或以其他方式引入本發明化合物或其醫藥組合物。

【0377】 術語「治療(treatment/treat/treating)」係指逆轉、減緩、延遲本文中所描述之「病理性病況」(例如，疾病、病症或病況，或其一或多種病徵或症狀)之發病，或阻止該「病理性病況」之進展。在一些實施例中，在已出現或已觀測到疾病之一或多種病徵或症狀之後可投與治療。在其他實施例中，可在無疾病或病況之病徵或症狀存在下投與治療。舉例而言，治療可在症狀發作之前向易患病個人投與(例如根據症狀病史及/或根據遺傳性或其他敏感性因素)。亦可在症狀已消退之後繼續治療，例如以延遲或預防復發。

【0378】 術語「病況」、「疾病」及「病症」可互換地使用。

【0379】 化合物或組合物之「有效量」係指足以引起所需生物反應，亦即治療病況的量。如一般熟習此項技術者將瞭解，化合物或組合物之有效量可視諸如所需生物學終點、化合物之藥物動力學、所治療之病況、投藥模式及個體之年齡及健康的因素而變化。有效量涵蓋治療性及預防性治療。

【0380】 化合物或組合物之「治療有效量」為足以提供治療病況之治療效益或延遲與病況相關之一或多個症狀或使其降至最低的量。治療有效量之化合物或組合物意謂單獨或與其他療法組合提供治療病況之治療效益的一定量治療劑。術語「治療有效量」可涵蓋改善整個療法、減輕或避免症狀或病況之病因，或增強另一治療劑之治療功效的量。

【0381】 術語「α-突觸核蛋白(alpha-synuclein/α-synuclein/α-Syn)」在本文中可互換地使用且係指具有以下胺基酸序列之140胺基酸多

肽(野生型人類α-突觸核蛋白)。

表1

GenBank寄存編號P37840 SEQ ID NO: 1 MDVFMKGLSKAKEGVVAAAEKTKQGVAEAAGKTKEGVLYVGSKTKEGVVHGVATVAEKTKEQVTNV GGAV VTGVTAVAQKTVEGAGSIAAATGFVKKDQLGKNEEGAPQEGILEDMPVDPDNEAYEMPSEEGYQDY EPEA

【0382】 術語「聚集之α-突觸核蛋白」、「α-突觸核蛋白聚集體(α-synuclein aggregate/α-synuclein aggregates)」在本文中可互換地使用。

【0383】 對於E3泛蛋白連接酶，例示性胺基酸序列展示於表2中。

表2

E3泛蛋白連接酶[智人] GenBank寄存編號AAP47174.1 SEQ ID NO: 2 MEEGNNNEEVIHLNNFHCHRGQEWINLRDGPITISDSSDEERIPMLVTPAPQQHEEEDLDDDVILT EDDS EDDYGEFLDLGPPGISEFTKPSGQTEREPKPGPSHNQAANDIVNPRSEQKVIILEEGSLLYTESDP LETQ NQSSEDSETELLSNLGESAALADDQAIEEDCWLDHPYFQSLNQQPREITNQVVPQERQPEAELGRL LFQH EFPGPAFPRPEPQQGGISGPSSPQPAHPLGEFEDQQLASDDEEPGPAFPMQESQEPNLENIWGQEA AEVD QELVELLVKETEARFPDVANGFIEEIIHFKNYYDLNVLCNFLLENPDYPKREDRIIINPSSSLLAS QDET KLPKIDFFDYSKLTPLDQRCFIQAADLLMADFKVLSSQDIKWALHELKGHYAITRKALSDAIKKWQ ELSP ETSGKRKKRKQMNQYSYIDFKFEQGDIKIEKRMFFLENKRRHCRSYDRRALLPAVQQEQEFYEQKI KEMA EHEDFLLALQMNEEQYQKDGQLIECRCCYGEFPFEELTQCADAHLFCKECLIRYAQEAVFGSGKLE LSCM EGSCTCSFPTSELEKVLPQTILYKYYERKAEEEVAAAYADELVRCPSCSFPALLDSDVKRFSCPNP HCRK ETCRKCQGLWKEHNGLTCEELAEKDDIKYRTSIEEKMTAARIRKCHKCGTGLIKSEGCNRMSCRCG AQMC YLCRVSINGYDHFCQHPRSPGAPCQECSRCSLWTDPTEDDEKLIEEIQKEAEEEQKRKNGENTFKR IGPP LEKPVEKVQRVEALPRPVPQNLPQPQMPPYAFAHPPFPLPPVRPVFNNFPLNMGPIPAPYVPPLPN VRVN YDFGPIHMPLEHNLPMHFGPQPRHRF

【0384】 對於E3泛蛋白連接酶，另一例示性胺基酸序列展示於表3中。

表3

E3泛蛋白連接酶[智人]
GenBank寄存編號AAP47175.1
SEQ ID NO: 3
MEEGNNNEEVIHLNNFHCHRGQEWINLRDGPITISDSSDEERIPMLVTPAPQQHEEEDLDDDVILTETNK
PQRSRPNLIKPAAQWQDLKRLGEERPKKSRAAFESDKSSYFSVCNNPLFDSGAQDDSEDDYGEFLDLGPP
GISEFTKPSGQTEREPKPGPSHNQAANDIVNPRSEQKVIILEEGSLLYTESDPLETQNQSSEDSETELLS
NLGESAALADDQAIEEDCWLDHPYFQSLNQQPREITNQVVPQERQPEAELGRLLFQHEFPGPAFPRPEPQ
QGGISGPSSPQPAHPLGEFEDQQLASDDEEPGPAFPMQESQEPNLENIWGQEAAEVDQELVELLVKETEA
RFPDVANGFIEEIIHFKNYYDLNVLCNFLLENPDYPKREDRIIINPSSSLLASQDETKLPKIDFFDYSKL
TPLDQRCFIQAADLLMADFKVLSSQDIKWALHELKGHYAITRKALSDAIKKWQELSPETSGKRKKRKQMN
QYSYIDFKFEQGDIKIEKRMFFLENKRRHCRSYDRRALLPAVQQEQEFYEQKIKEMAEHEDFLLALQMNE
EQYQKDGQLIECRCCYGEFPFEELTQCADAHLFCKECLIRYAQEAVFGSGKLELSCMEGSCTCSFPTSEL
EKVLPQTILYKYYERKAEEEVAAAYADELVRCPSCSFPALLDSDVKRFSCPNPHCRKETCRKCQGLWKEH
NGLTCEELAEKDDIKYRTSIEEKMTAARIRKCHKCGTGLIKSEGCNRMSCRCGAQMCYLCRVSINGYDHF
CQHPRSPGAPCQECSRCSLWTDPTEDDEKLIEEIQKEAEEEQKRKNGENTFKRIGPPLEKPVEKVQRVEA
LPRPVPQNLPQPQMPPYAFAHPPFPLPPVRPVFNNFPLNMGPIPAPYVPPLPNVRVNYDFGPIHMPLEHN
LPMHFGPQPRHRF

【0385】 術語「結合劑」係指結合至蛋白質之化合物。結合劑以以下之Kd結合至蛋白質：小於50,000 nM、小於20,000 nM、小於10,000 nM、小於5,000 nM、小於2,500 nM、小於1,000 nM、小於900 nM、小於800 nM、小於700 nM、小於600 nM、小於500 nM、小於400 nM、小於300 nM、小於200 nM、小於100 nM、小於90 nM、小於80 nM、小於70 nM、小於60 nM、小於50 nM、小於40 nM、小於30 nM、小於20 nM、小於10 nM、小於5 nM、小於4 nM、小於3 nM、小於2 nM或小於1 nM。

【0386】 術語「蛋白酶體」係指用於進行蛋白質之降解的蛋白酶複合物。特定言之，蛋白酶體為多次單元酶複合物，其亦可起調節控制細胞週期進程及細胞凋亡之蛋白質的關鍵作用。蛋白酶體導引所選蛋白質之蛋白分解。

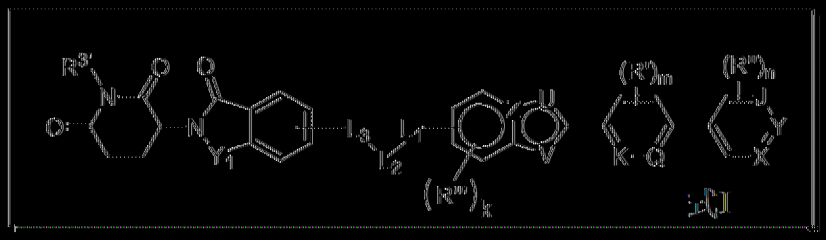
[0387] 術語「醫藥學上可接受之賦形劑」意謂醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑，諸如生理鹽水溶液、液體或固體填充劑、稀釋劑、溶劑或囊封劑。醫藥學上可接受之賦形劑之實例包括水、鹽水、生理鹽水或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)、氯化鈉注射溶液、林格氏注射溶液(Ringer's injection solution)、等張右旋糖注射溶液、無菌水注射溶液、右旋糖及乳酸林格氏注射溶液。

化合物之合成

[0388] 本發明之化合物可藉由熟習此項技術者熟知之多種合成方法製備，包括下文所列之實施例、其與其他化學合成方法之組合及熟習此項技術者已知之等效替代方案。

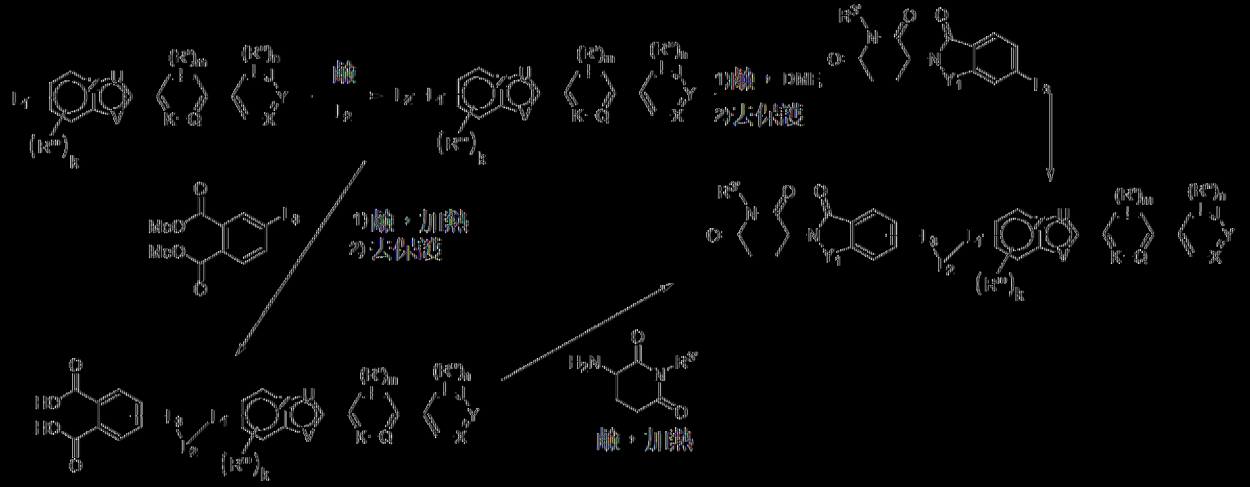
[0389] 作為實例提供以下合成程序，一般熟習此項技術者使用其可合成本發明之化合物。

[0390] 式(I)化合物

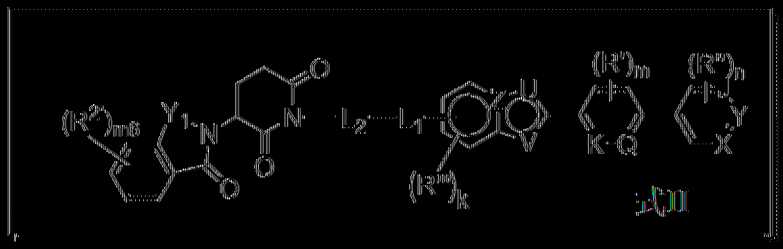


式(I)

[0391] 通式(I)化合物係如以下流程中所闡述製備：

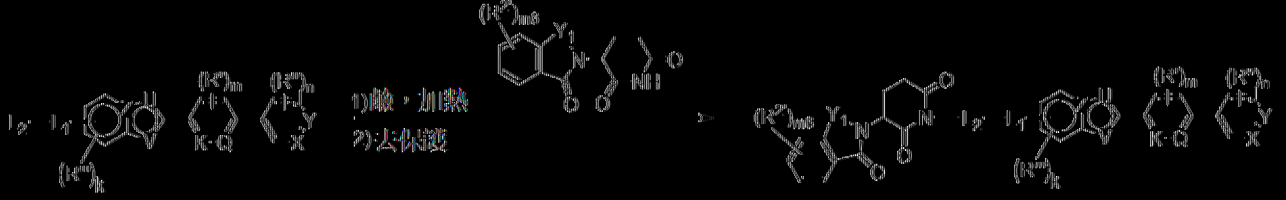


[0392] 式(II)化合物



式II

[0393] 通式(II)化合物係如以下流程中所闡述製備：

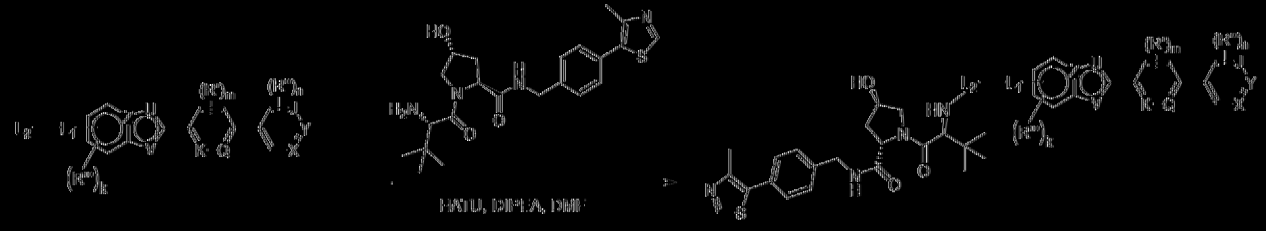


[0394] 式(III)化合物

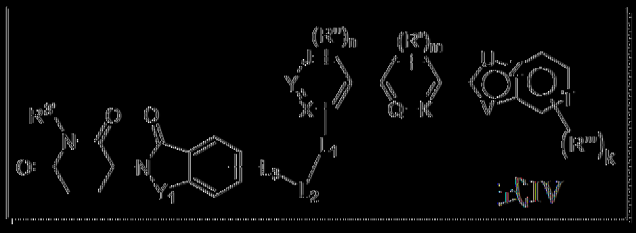


式III

[0395] 通式(III)化合物係如以下流程中所闡述製備：

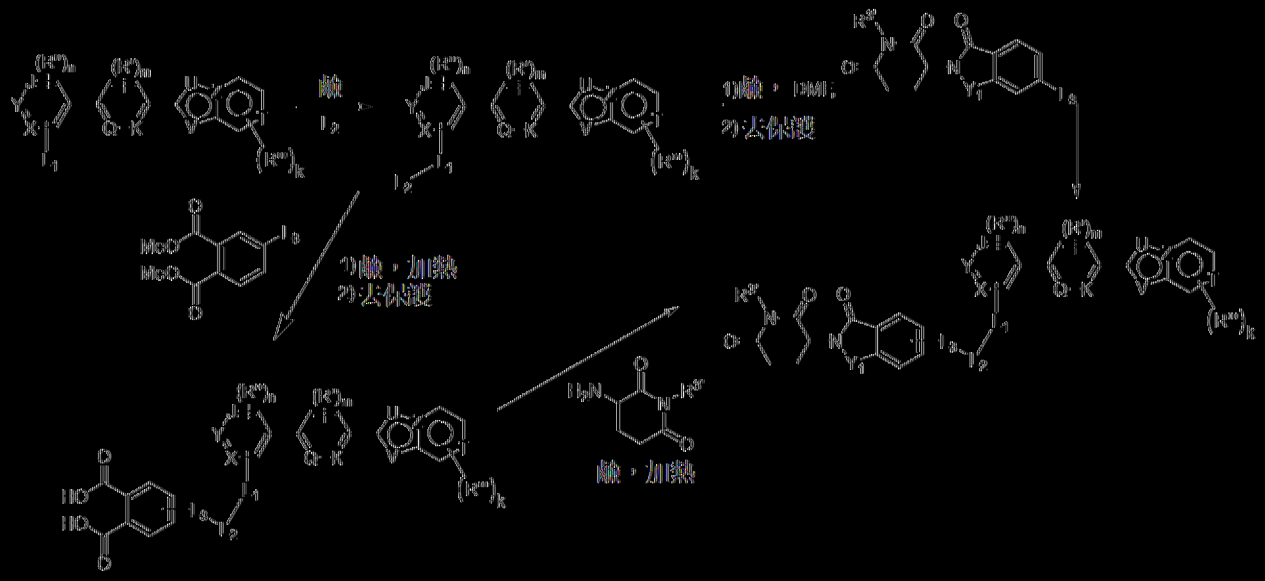


[0396] 式(IV)化合物

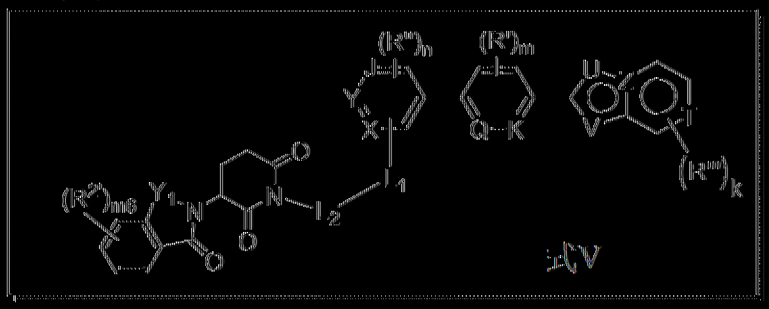


式IV

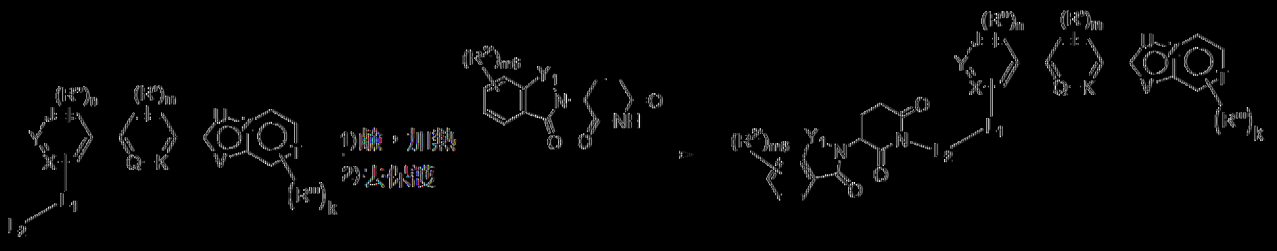
[0397] 通式(IV)化合物係如以下流程中所闡述製備：



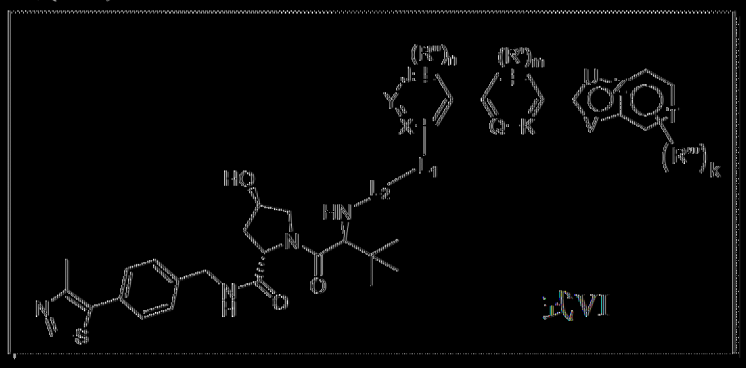
[0398] 式(V)化合物



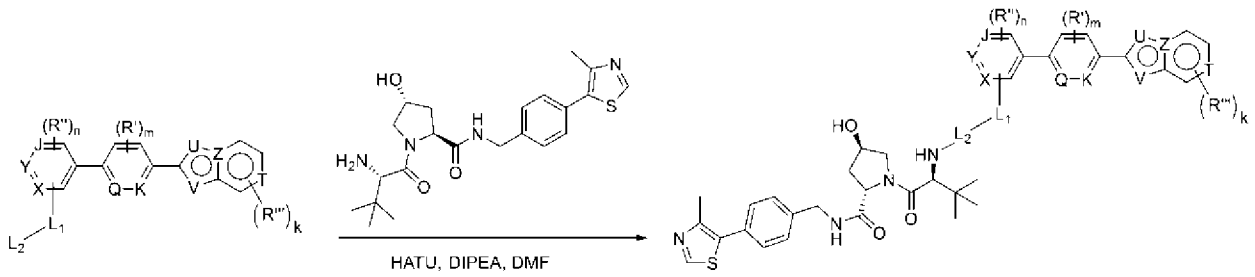
[0399] 通式(V)化合物係如以下流程中所闡述製備：



[0400] 式(VI)化合物



[0401] 通式(VI)化合物係如以下流程中所闡述製備：



【0402】在本發明範疇內之其他化合物藉由如此等之方法，及藉由類似於以下實例中所闡述之方法合成。額外合成方法可見於WO2019214681、WO2018102067及WO2019014429中，其均以全文引用之方式併入本文中。

治療方法

【0403】本發明之另一態樣為一種輔助治療個體之突觸核蛋白病的方法，該方法包含以下、基本上以下其組成或由以下組成：向該個體投與有效量之如本文所揭示之化合物或如本文所揭示之組合物。

【0404】本發明之另一態樣為一種治療患有特徵在於存在α-突觸核蛋白之路易體或病理學聚集體之疾病的個體(例如，人類)的方法，該方法包含以下、基本上由以下組成或由以下組成：向該個體投與有效量之如本文所揭示之化合物或如本文所揭示之組合物。

【0405】本發明之另一態樣為一種用於防治個體之特徵在於存在α-突觸核蛋白之路易體或病理學聚集體之疾病的方法，該方法包含以下、基本上由以下組成或由以下組成：向該個體投與有效量之如本文所揭示之化合物或組合物。

【0406】在另一態樣中，本文提供治療個體之特徵在於存在α-突觸核蛋白之路易體或病理學聚集體之疾病的方法，該方法包含以下、基本上由以下組成或由以下組成：向該個體投與有效量之本文所描述之化合物或醫藥組合物。

【0407】 在另一態樣中，本文提供用於減輕個體之特徵在於存在α-突觸核蛋白之路易體或病理學聚集體之疾病之嚴重程度的方法，該方法包含以下、基本上由以下組成或由以下組成：向該個體投與有效量之本文所描述之化合物或醫藥組合物。

【0408】 在另一態樣中，本文提供延遲個體之特徵在於存在α-突觸核蛋白之路易體或病理學聚集體之疾病之進展的方法，該方法包含以下、基本上由以下組成或由以下組成：向該個體投與有效量之本文所描述之化合物或醫藥組合物。

【0409】 在另一態樣中，本文提供降低個體罹患特徵在於存在α-突觸核蛋白之路易體或病理學聚集體之疾病之風險的方法，該方法包含以下、基本上以下其組成或由以下組成：向處於罹患該疾病之風險下的該個體投與有效量之本文所描述之化合物或醫藥組合物。

【0410】 在另一態樣中，本文提供延遲處於罹患特徵在於存在α-突觸核蛋白之路易體或病理學聚集體之疾病之風險下的個體之該疾病之發作的方法，該方法包含以下、基本上以下其組成或由以下組成：向該個體投與有效量之本文所描述之化合物或醫藥組合物。

【0411】 在一些實施例中，待治療之個體展現出突觸核蛋白病之一或多種症狀(病徵)，諸如神經精神病學表現(抑鬱、癡呆、幻覺、焦慮、冷漠、失樂症)、自主神經變化(起立性低血壓、膀胱紊亂、便秘、大便失禁、流涎、吞咽困難、性功能障礙、大腦血流變化)、感官變化(嗅覺、疼痛、顏色辨別異常感覺)、睡眠障礙(快速動眼期睡眠行為障礙(RBD)、腿不寧症候群/週期性肢體運動、嗜睡、失眠)或其他病徵及症狀(疲勞、複視、視力模糊、皮脂溢、體重減輕/增加)。

【0412】在一些實施例中，待治療之個體不展現突觸核蛋白病之一或多種症狀，但已知具有罹患特徵在於大腦中存在α-突觸核蛋白之路易體或病理學聚集體之疾病的遺傳性風險。舉例而言，此個體可與疾病具有一或多種關係，或其風險藉由遺傳性或生物化學標記之分析來測定。舉例而言，SNCA (PARK1，編碼α-突觸核蛋白)中之突變，包括A30P、E46K、H50Q、G51D及A53T以及全部SNCA基因之複本及三倍體造成PD之體染色體顯性形式。LRRK2 (PARKS，富含白胺酸之重複激酶2)中之突變及VPS35 (PARK17，液泡蛋白質分選35)中之突變亦引起PD之體染色體顯性形式(Hernandez等人，(2016) Genetics in Parkinson disease: Mendelian versus non-Mendelian inheritance. Journal of Neurochemistry 10.1111/jnc.13593)。PINK1(PARK6，PTEN誘導之激酶1)、DJ-1 (PARK7)、帕金蛋白(Parkin) (PARK2)、ATP13A2 (PARK9，ATP酶型13A2)、FBXO7 (PARK15，僅F-box蛋白質7)及PLA2 GB (PARK14，磷脂酶A2，第VI族)中之突變已展示引起體染色體隱性PD/帕金森症(parkinonism)。另外，已鑑別出與PD及相關突觸核蛋白病相關之28種不同遺傳性風險基因位點，包括SNCA、LRRK2、GBA/SYT11、MAPT、HLA-DRB5、GAK、GCH1、NUCKS1/RAB7L1、SLC41A1、BST1、SIPA1L2、ACMSD/TMEM163、STK39、MCCC1、TMEM175/GAK/DGKQ、FAM47E/SCARB2、GPNMB、FGF20、INPP5F、MIR4697、CCDC62、GCH1、VPS13C、BCKDK/STX1B、SREBF/RAI1、RIT2及DDRGK1 (Nails等人. (2014) Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. Nature Genetics 46(9): 989-993)。因此，在防治性應

用中，以有效降低疾病之風險、減輕疾病之嚴重程度或延遲疾病之至少一種病症或症狀發作的方案(劑量、頻率及投藥途徑)向易患疾病或以其他方式處於疾病風險下之患者投與本文所描述之抗體或包含其之醫藥組合物。在一些防治性應用中，該方案有效抑制或延遲大腦中α-突觸核蛋白之聚積，及/或抑制或延遲其毒性影響及/或抑制或延遲患者之行為缺陷的發展。

【0413】 在一些實施例中，上文所描述之方法在個體中產生有益的治療反應(例如，減少大腦中之α-突觸核蛋白聚集體、改善認知功能，及/或逆轉、治療或預防認知減退)。因此，在一些實施例中，以有效減輕或至少抑制疾病之至少一種病症或症狀之進一步惡化的方案(劑量、頻率及投藥途徑)向懷疑或已經患有特徵在於存在α-突觸核蛋白之路易體或病理學聚集體之疾病的患者投與本文所描述之化合物或醫藥組合物。在一些治療性應用中，該方案有效降低α-突觸核蛋白、相關毒性及/或行為缺陷之水準或至少抑制其進一步增加。在某些實施例中，相對於開始治療之前或相較於未治療對照患者群，該治療可引起例如大腦中α-突觸核蛋白聚集體減少10%或更多、20%或更多、30%或更多、40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多、80%或更多、或90%或更多。

【0414】 在一些實施例中，特徵在於大腦中存在α-突觸核蛋白之路易體或病理學聚集體的疾病為帕金森氏病(包括特發性帕金森氏病)、DLB、DLBD、LBVAD、單純性自主神經衰竭、路易體吞咽困難、偶發性LBD、遺傳性LBD (例如，SNCA (PARK1)、LRRK2 (PARK8)、VPS35 (PARK17)、PINK1 (PARK6)、DJ-1 (PARK7)、帕金蛋白(PARK2)、ATP13A2 (PARK9)、FBXO7 (PARK15)及PLA2 GB (PARK14)之突變)或

多發性系統萎縮症(MSA；例如橄欖體腦橋小腦萎縮、紋狀體黑質退化及Shy-Drageri症候群)。

【0415】亦提供用於保持或增加突觸密度及/或樹突密度之方法，使用突觸形成之標記(突觸素)及/或樹突(MAP2)所量測。因此，在一些實施例中，相對於開始治療之前或相較於未治療對照患者群，用本文所描述之化合物或組合物治療之個體展現出突觸或樹突密度升高10%或更多、20%或更多、30%或更多、40%或更多、或50%或更多。

A. **投藥**

【0416】在以所需劑量用適當醫藥學上可接受之賦形劑調配之後，本發明之醫藥組合物可視所治療之疾病或病狀而經口、非經腸、腦池內、腹膜內、鞘內、腦室內、局部、經頰或其類似方式向人類及其他動物投與。

【0417】在某些實施例中，包含本發明之化合物的醫藥組合物以足以遞送約0.001 mg/kg至約200 mg/kg之劑量水準經口或非經腸投與一或多個劑量持續一天或若干天。在一些實施例中，每劑之有效量在以下範圍內變化：約0.001 mg/kg至約200 mg/kg、約0.001 mg/kg至約100 mg/kg、約0.01 mg/kg至約100 mg/kg、約0.01 mg/kg至約50 mg/kg、約0.1 mg/kg至約40 mg/kg、約0.5 mg/kg至約30 mg/kg、約0.01 mg/kg至約10 mg/kg、約0.1 mg/kg至約10 mg/kg個體體重/天，一天一或多次，以獲得所要治療及/或預防功效。在一些實施例中，本文所描述之化合物呈足以遞送約0.001 mg/kg至約200 mg/kg、約0.001 mg/kg至約100 mg/kg、約0.01 mg/kg至約100 mg/kg、約0.01 mg/kg至約50 mg/kg、約0.1 mg/kg至約40 mg/kg、約0.5 mg/kg至約30 mg/kg、約0.01 mg/kg至約10 mg/kg、約0.1

mg/kg至約10 mg/kg或約1 mg/kg至約25 mg/kg個體體重/天之劑量，一天一或多次，以獲得所要治療及/或防治性功效。所需劑量可一天三次、一天兩次、一天一次、每隔一天、每三天、每週、每兩週、每三週或每四週遞送。在一些實施例中，使用多次投與(例如兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次、十一次、十二次、十三次、十四次或更多次投與)遞送劑量。在一些實施例中，本文中所描述之組合物以低於試劑會引起非特異性作用之劑量的劑量投與。

B. 組合物

【0418】 本文所述之醫藥組合物可藉由藥理學技術中通常已知之方法製備。一般而言，此類方法包括以下步驟：組合本發明化合物與載劑及/或一或多種其他附屬成分，且隨後將產物成型及/或封裝成所要單劑量或多劑量單元。

【0419】 醫藥組合物可以批量、作為單一單位劑量及/或作為複數個單一單位劑量製備、封裝及/或出售。如本文中所使用，「單位劑量」為包含預定量之活性成分之醫藥組合物的個別量。活性成分之量通常等於將向個體投與之活性成分之劑量及/或此劑量之適宜分數，諸如此類劑量之一半或三分之一。

【0420】 用於製造醫藥組合物之醫藥學上可接受之賦形劑包括惰性稀釋劑、分散劑及/或成粒劑、界面活性劑及/或乳化劑、崩解劑、黏合劑、防腐劑、穩定劑、緩衝液、潤滑劑及/或油。賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟、著色劑、塗佈劑、甜味劑、調味劑及芳香劑亦可存在於組合物中。

【0421】 適合的稀釋劑包括碳酸鈣、碳酸鈉、磷酸鈣、磷酸鈣、硫

酸鈣、磷酸氫鈣、磷酸鈉乳糖、蔗糖、纖維素、微晶纖維素、高嶺土、甘露糖醇、山梨糖醇、肌醇、氯化鈉、乾澱粉、玉米澱粉、粉糖及其混合物。

【0422】 適合之成粒劑及/或分散劑包括馬鈴薯澱粉、玉米澱粉、木薯澱粉、羥基乙酸澱粉鈉、黏土、褐藻酸、瓜爾膠、柑桔渣、瓊脂、膨潤土、纖維素及木製品、天然海綿、陽離子交換樹脂、碳酸鈣、矽酸鹽、碳酸鈉、交聯聚(乙烯基吡咯啶酮) (交聯聚維酮)、羧甲基澱粉鈉(羥基乙酸澱粉鈉)、羧甲基纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉(交聯羧甲纖維素)、甲基纖維素、預膠凝化澱粉(澱粉1500)、微晶澱粉、水不溶性澱粉、羧甲基纖維素鈣、矽酸鎂鋁。

【0423】 本發明中所提及之所有公開案及專利申請案均以引用方式併入本文中，其引用的程度如同各個別公開案或專利申請案經特定及個別指示以引用方式併入一般。

【0424】 未承認本文所引用之任何參考文獻構成先前技術。參考文獻之論述陳述其作者斷言之內容，且本發明人保留挑戰所引用文獻之準確性及相關性的權利。將清楚地理解，儘管本文中參考多種資訊來源，包括科學雜誌文章、專利文獻及教科書；但此參考不構成承認此等文獻中之任一者形成此項技術中公共常識之部分。

【0425】 本文所給出之通用方法之論述僅意欲用於說明之目的。其他替代方法及替代方案對於熟習此項技術者在檢閱本發明後將為顯而易見的，且應包括於本申請案之精神及範疇內。

實例

【0426】 提供以下實例作為對於一般熟習此項技術者之進一步指

導，且並不意欲以任何方式限制所主張之本發明之範疇。

【0427】一般而言，在以下實例中，化學物質係購自Sinopharm Chemical Reagent Co. (SCRC)，Sigma-Aldrich，Alfa或其他供應商。在Bruker AVIII 400或Bruker AVIII 500光譜儀上記錄^{1}H NMR及^{19}F NMR光譜。

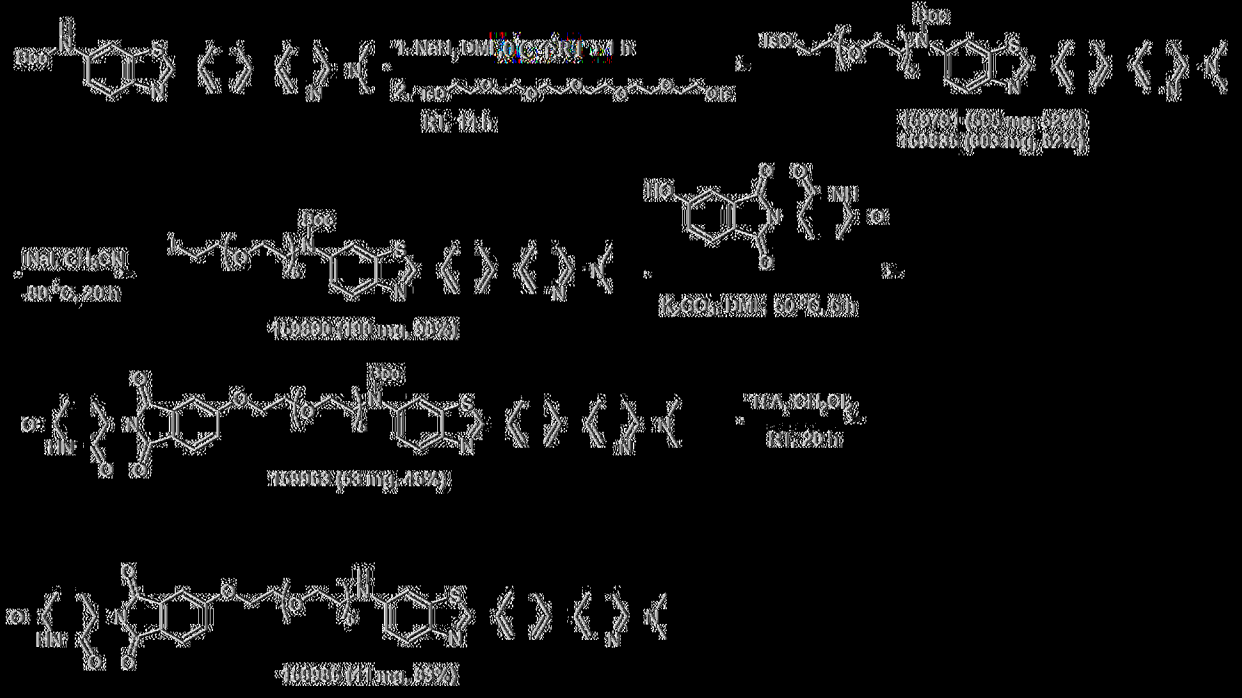
【0428】LCMS量測在Agilent 1200 HPLC/6100 SQ系統上使用以下條件進行：方法A：移動相：A：水(0.01% TFA) B：CAN (0.01% TFA)；梯度階段：在1.4 min內5%B遞增至95%B，在1.6 min內95%B (總運行時間：3 min)；流速：2.3 mL/min；管柱：SunFire C18，4.6×50 mm，3.5 μm；管柱溫度：50℃。偵測器：ADC ELSD，DAD (214 nm及254 nm)，ES-API。方法B：移動相：A：水(10 mM NH_4HCO_3) B：乙腈；梯度階段：在1.5 min內5%至95%B，95%B 1.5 min(總運行時間：3 min)；流速：2.0 mL/min；管柱：XBridge C18，4.6×50 mm，3.5 μm；管柱溫度：40℃。偵測器：ADC ELSD，DAD (214 nm及254 nm)、MSD (ES-API)。方法C：移動相：A：水(10 mM NH_4HCO_3) B：乙腈；梯度階段：在1.5 min內5%至95%B，95%B 1.5 min(總運行時間：3 min)；流速：2.0 mL/min；管柱：XBridge C18，4.6×50mm，3.5 μm；管柱溫度：40℃。偵測器：ADC ELSD，DAD (214 nm及254 nm)，MSD (ES-API)。

【0429】縮寫：THF-四氫呋喃；DMF- N,N-二甲基甲醯胺；EtOAc-乙酸乙酯；DCM-二氯甲烷；MeOH-甲醇；EtOH-乙醇；TEA-三乙醇胺；TFA-三氟乙酸；RT-室溫。

【0430】額外實施例進一步詳細揭示於以下實例中，其以說明方式提供且不意欲以任何方式限制本發明或申請專利範圍之範疇。儘管已揭示

本發明之特定替代方案，但應理解，各種修改及組合為可能的且涵蓋在隨附申請專利範圍之真實精神及範疇內。因此，不意圖限制本文中呈現之確切摘要及揭示內容。

實例1：化合物159985之合成



[0431] (A) 4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酯：在0℃下向N-[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸三級丁酯(500 mg，1.12 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加NaH (107.49 mg，4.48 mmol)且在RT下攪拌1 h。將含4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-[2-(4-甲基苯基)磺醯基氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酯(2.65 g，4.48 mmol)之DMF (10 mL)添加至反應混合物中，且在RT下攪拌14 h。藉由在0℃下添加水淬滅混合物且接著用EtOAc (200 mL)萃取。有機層用水(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由管柱層析(DCM:MeOH 10:1，Rf 0.7)純化，得到呈淡黃色固體狀之4-甲基苯磺酸

2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酯(化合物159835，603 mg，0.70 mmol，產率62%)。

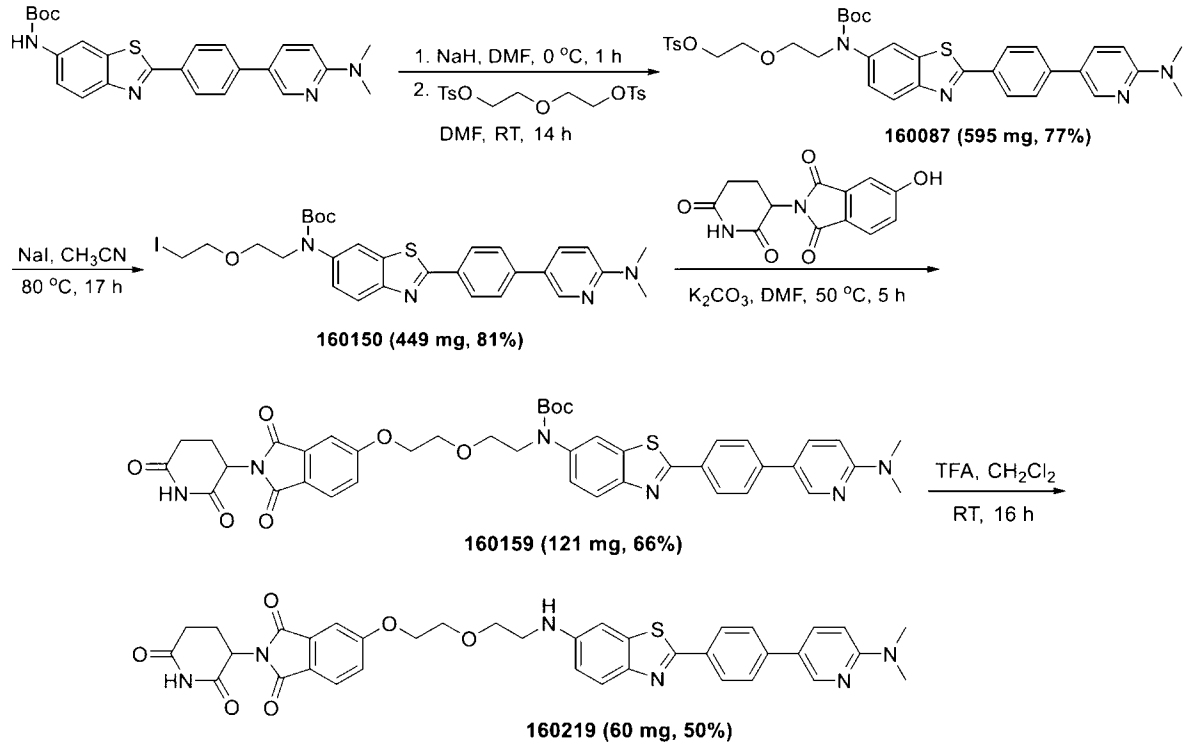
【0432】 (B) **N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-碘基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯**：將4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酯(200 mg，0.23 mmol)及NaI (42 mg，0.28 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在80℃下加熱20 h。將殘餘物溶解於DCM (50 mL)及水(50 mL)中。有機層用水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈黃色固體狀之N-[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-碘基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯(化合物159890，185.1 mg，0.23 mmol，產率98%)。

【0433】 (C) **N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-雙(側 氧 基)哌 啶-3-基]-1,3-雙(側氧基)異吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸三級丁酯**：將2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-5-羥基-異吲哚-1,3-二酮(67 mg，0.24 mmol)、K_2CO_3 (51 mg，0.37 mmol)及N-[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-碘基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯(100 mg，0.12 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在50℃下加熱5 h。混合物用水淬滅，接著用DCM (200 mL)萃取。有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮，且藉由矽膠管柱層析

(DCM:MeOH=20:1，Rf=0.52)純化，得到呈淡黃色固體狀之N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1,3-雙(側氧基)異吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸三級丁酯(53 mg，0.05 mmol，產率45%)。

【0434】 (D) **2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]異吲哚-1,3-二酮**：向N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1,3-雙(側氧基)異吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸三級丁酯(52 mg，0.05 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TFA (0.08 mL，1.08 mmol)且在RT下攪拌20 h。將混合物傾入冰水中且用飽和$NaHCO_3$溶液中和至pH 8。將殘餘物溶解於DCM (20 mL)及水(10 mL)中。有機層用水(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮至乾燥，得到呈黃色固體狀之2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]異吲哚-1,3-二酮(化合物159985，41 mg，0.05 mmol，產率83%)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d_6). MS (ESI) m/z 867 $(M+H)^+$。

實例2：化合物160219之合成



【0435】 (A)**化合物160087**：在0℃下向N-[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸三級丁酯(500 mg，1.12 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加NaH (107 mg，4.48 mmol)且在室溫下攪拌1 h。將含4-甲基苯磺酸2-[2-(4-甲基苯基)磺醯基氧基乙氧基]乙酯(1.86 g，4.48 mmol)之DMF (10 mL)添加至反應混合物中且在室溫下攪拌14 h。將混合物冷卻至0℃且用水淬滅。藉由過濾收集沈澱物，用水洗滌且藉由管柱層析(DCM:MeOH=20:1，Rf=0.68)純化，得到呈黃色固體狀之4-甲基苯磺酸2-[2-[[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙酯(595 mg，0.86 mmol，產率77%)。

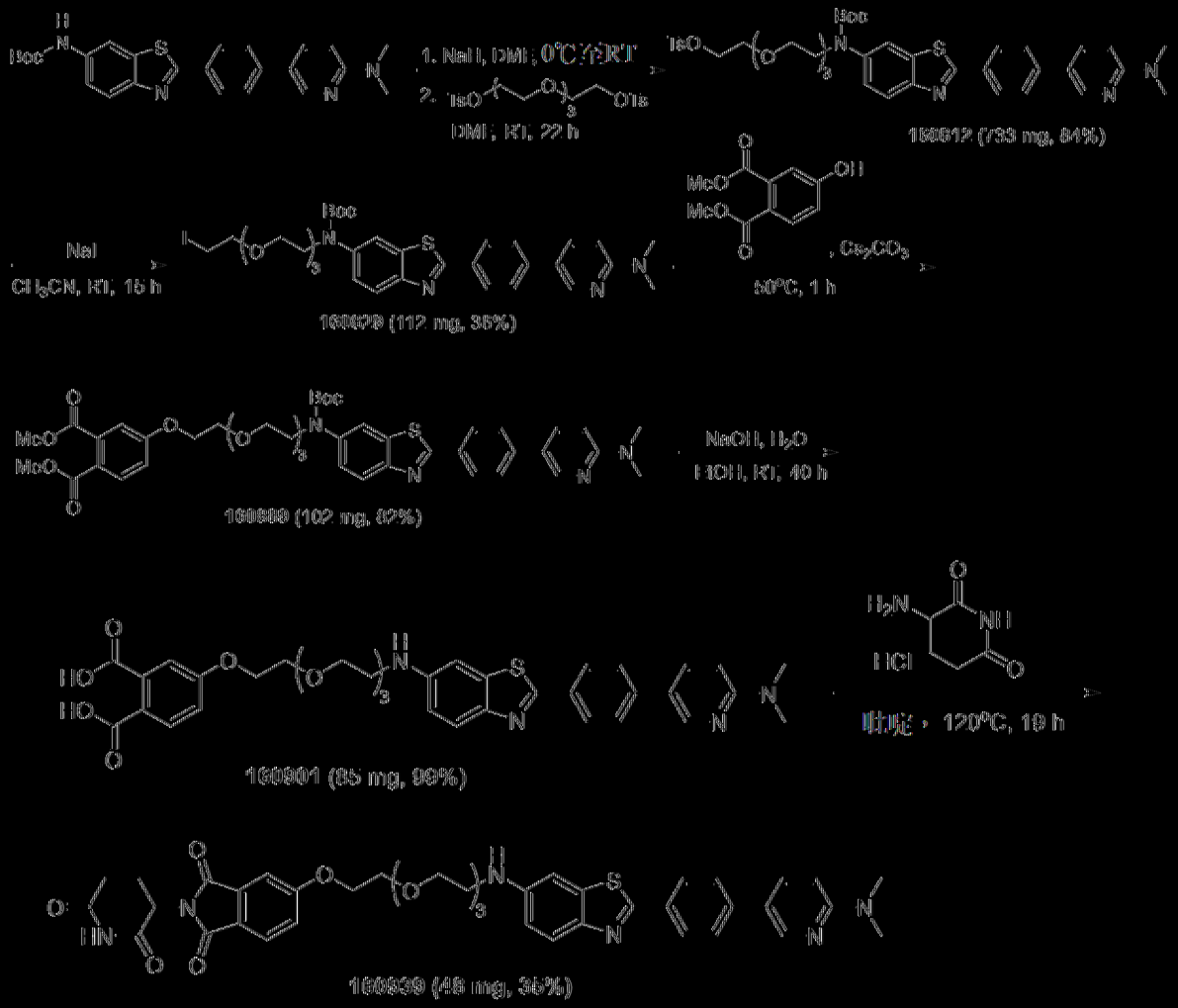
【0436】 (B)**化合物160150**：將4-甲基苯磺酸2-[2-[[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙酯(595 mg，0.86 mmol)、NaI (156 mg，1.04 mmol)於MeCN (15 mL)中之混合物在80℃下加熱17 h。將殘餘物溶解於DCM (50 mL)及

水(50 mL)中。有機層用水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈黃色固體狀之N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-(2-碘基乙氧基)乙基]胺基甲酸三級丁基酯(449 mg，0.70 mmol，產率81%)。

【0437】 (C)**化合物160159**：將2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-5-羥基-異吲哚-1,3-二酮(96 mg，0.35 mmol)、K_2CO_3 (96 mg，0.70 mmol)、N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-(2-碘基乙氧基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(150 mg，0.23 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在50℃下加熱5 h。將水(10 mL)添加至混合物中且藉由過濾收集所得沈澱物。殘餘物藉由管柱層析(DCM:EtOAc=5:2，Rf=0.32)純化，得到呈黃色固體狀之N-[2-[2-[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1,3-雙(側氧基)異吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸三級丁酯(121 mg，0.15 mmol，產率66%)。

【0438】 (D)**化合物160219**：向N-[2-[2-[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1,3-雙(側氧基)異吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸三級丁酯(120 mg，0.15 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TFA (0.23 mL，3.03 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌20 h。將混合物傾入冰水中且用飽和$NaHCO_3$中和至pH 8。將殘餘物溶解於DCM (20 mL)及水(10 mL)中。有機層用水(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且濃縮至乾燥，得到呈黃色固體狀之2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-5-[2-[2-[[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]異吲哚-1,3-二酮(21 mg，0.03 mmol，產率18%)。

實例3：化合物160939之合成



[0439] (A)化合物160812： 在0℃下向N-[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸[三級丁]酯(500 mg，1.12 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加NaH (107 mg，4.48 mmol)且在RT下攪拌1 h。將含4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-(4-甲基苯基)磺醯基氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酯(1125 mg，2.24 mmol)之DMF (5 mL)添加至反應混合物中，且在RT下攪拌22 h。將混合物溶解於水(50 mL)及DCM (50 mL)中。有機相用水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析(EtOAc:DCM 1:5，Rf 0.13)純化，得到呈黃色固體狀之4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑

-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酯(733 mg，0.94 mmol，產率84%)。

【0440】 (B)**化合物160829**：將4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酯(333 mg，0.43 mmol)及NaI (109 mg，0.73 mmol)於CH_3CN (10 mL)中之混合物在80℃下加熱15 h。藉由真空移除溶劑且將殘餘物再溶解於EtOAc中。混合物用水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮，得到呈黃色固體狀之N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-[2-[2-(2-碘基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯(112 mg，0.15 mmol，產率36%)。

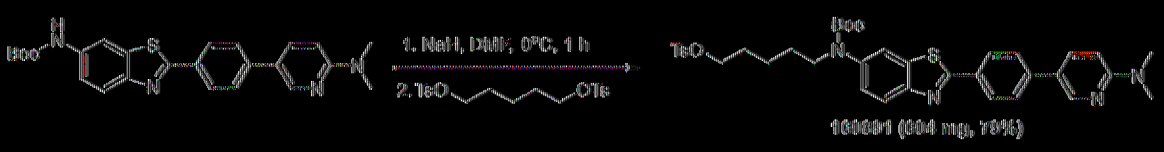
【0441】 (C)**化合物160889**：將N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-3a,7a-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-[2-[2-(2-碘基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸三級丁基酯(112 mg，0.15 mmol)、Cs_2CO_3 (149.09 mg，0.46 mmol)及4-羥基苯-1,2-二甲酸二甲酯(64 mg，0.30 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物在50℃下攪拌1 h。將混合物冷卻至室溫且添加水。藉由過濾收集沈澱物，且隨後藉由管柱層析(EtOAc:DCM=1:1，Rf=0.33)純化，得到呈黃色固體狀之4-[2-[2-[2-[2-[[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]苯-1,2-二甲酸二甲基酯(102 mg，0.13 mmol，產率82%)。

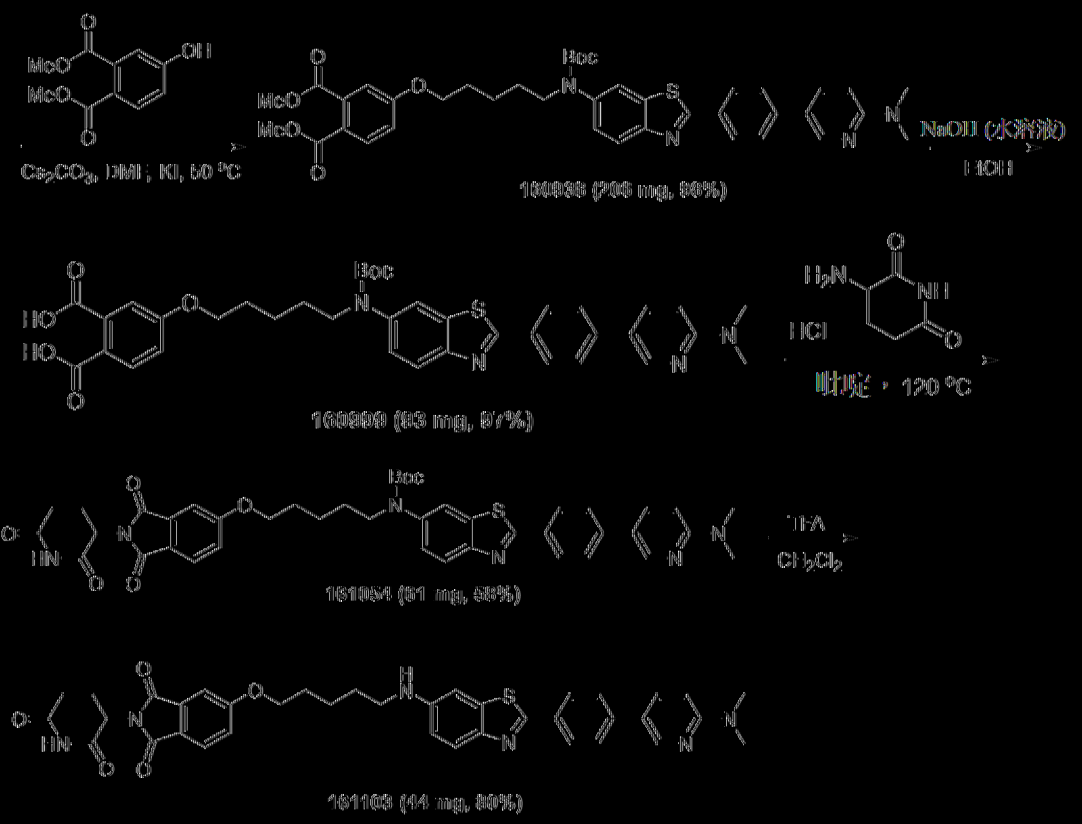
【0442】 (D)**化合物160901**：向4-[2-[2-[2-[2-[[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]

乙氧基|乙氧基|乙氧基|乙氧基|苯-1,2-二甲酸二甲酯(102 mg，0.13 mmol)於EtOH (2 mL)中之溶液中添加含NaOH (40 mg，1 mmol)之水(2 mL)。將所得混合物在RT下攪拌40 h。將反應物用EtOAc (10 mL)稀釋且用1N HCl溶液酸化至pH 1。有機層用水(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮至乾燥，得到呈橙色固體狀之4-[2-[2-[2-[2-[[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]鄰苯二甲酸(86 mg，0.13 mmol，產率99.9%)。

[0443] (E)化合物160939：將4-[2-[2-[2-[2-[[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]鄰苯二甲酸(122 mg，0.18 mmol)及3-胺基哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(32 mg，0.20 mmol)於吡啶(5 mL)中之混合物在120℃下加熱19 h。將混合物冷卻至RT，用DCM (100 mL)稀釋且用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。收集有機層，經Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由管柱層析(MeOH：DCM 1:10，Rf 0.73)純化，得到呈黃色固體狀之2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-5-[2-[2-[2-[2-[[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]異吲哚-1,3-二酮(49 mg，0.06 mmol，產率35%)。

實例4：化合物161103之合成





[0444] (A)化合物160891：在0℃下向N-[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸三級丁酯(500 mg，1.12 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加NaH (107 mg，4.48 mmol)且在RT下攪拌1 h。將含4-甲基苯磺酸5-(4-甲基苯基)磺醯基氧基戊酯(1.85 g，4.48 mmol)之DMF (10 mL)添加至反應混合物中，且在RT下攪拌17 h。將混合物冷卻至0℃且用水淬滅。所得沈澱物藉由過濾收集且藉由管柱層析(DCM:EtOAc 4:1，Rf 0.7)純化，得到呈黃色固體狀之4-甲基苯磺酸5-[[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]戊酯(604 mg，0.88 mmol，產率79%)。

[0445] (B)化合物160938：將4-溴基苯-1,2-二甲酸二甲酯(122 mg，0.58 mmol)、Cs_2CO_3 (285 mg，0.87 mmol)、KI (5 mg，0.03 mmol)及4-甲基苯磺酸5-[[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]戊酯(200 mg，0.29 mmol)於DMF

(2 mL)中之混合物在50℃下加熱2 h。將反應物用水淬滅。所得固體藉由過濾收集且用水洗滌，得到呈黃色固體狀之4-[5-[[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]戊氧基]苯-1,2-二甲酸二甲酯(206 mg，0.28 mmol，產率98%)。

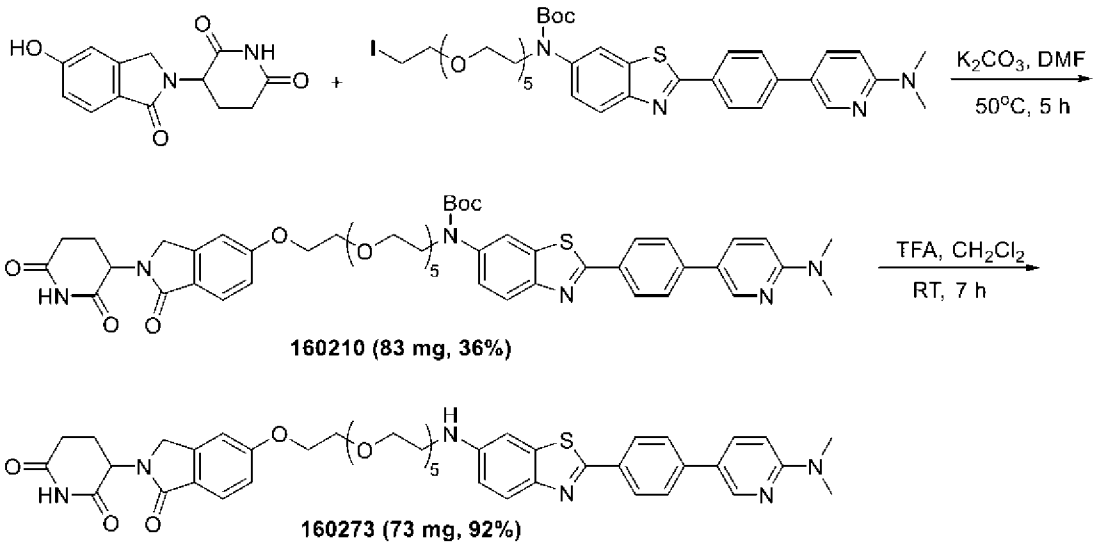
【0446】 (C)**化合物160999**：向4-[5-[[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]戊氧基]苯-1,2-二甲酸二甲酯(100 mg，0.14 mmol)於EtOH (2 mL)中之溶液中添加含NaOH (110 mg，2.76 mmol)之水(2 mL)，且在RT下攪拌40 h。用1 N HCl溶液將反應物中和至pH 1。藉由過濾收集沈澱物且用水洗滌，得到呈黃色固體狀之4-[5-[[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]戊氧基]鄰苯二甲酸(93 mg，0.13 mmol，產率97%)。

【0447】 (D)**化合物161054**：將4-[5-[[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]戊氧基]鄰苯二甲酸(93 mg，0.13 mmol)及3-胺基哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(48 mg，0.29 mmol)於吡啶(3 mL)中之混合物在120℃下加熱40 h。接著將水添加至混合物中。藉由過濾收集沈澱物且藉由管柱層析(DCM:EtOAc=4:1，Rf=0.28)純化，得到呈黃色固體狀之N-[5-[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1,3-雙(側氧基)異吲哚-5-基]氧基戊基]-N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸三級丁酯(61 mg，0.08 mmol，產率58%)。

【0448】 (E)**化合物161103**：向N-[5-[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1,3-雙(側氧基)異吲哚-5-基]氧基戊基]-N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-

基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸三級丁酯(61 mg，0.08 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TFA (0.12 mL，1.55 mmol)，且在RT下攪拌6 h。將混合物傾入冰水中且用飽和$NaHCO_3$溶液中和至pH 8。將殘餘物溶解於DCM (20 mL)及水(10 mL)中。有機層用水(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且濃縮至乾燥，得到呈黃色固體狀之2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-5-[5-[[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]戊氧基]異吲哚-1,3-二酮(44 mg，0.06 mmol，產率80%)。

實例5：化合物160273之合成

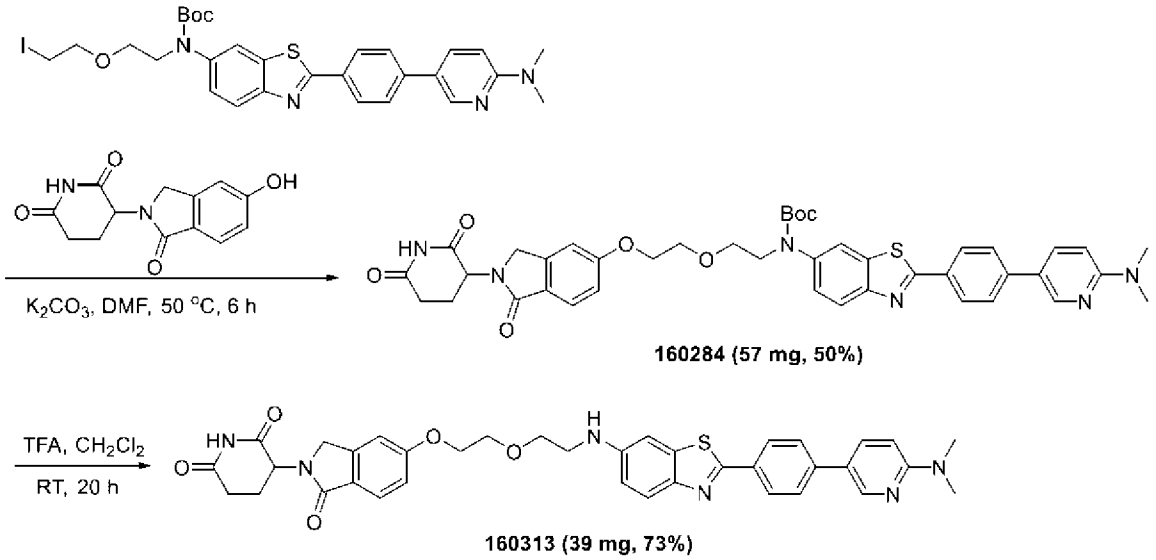


【0449】(A)**化合物160210**：將3-(6-羥基-3-側氧基-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(95 mg，0.37 mmol)、K_2CO_3 (101 mg，0.73 mmol)、N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑- 6-基]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-碘基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯(200 mg，0.24 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在50℃下加熱5 h。混合物用水淬滅且用DCM (200 mL)萃取。收集有機層，經Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由管柱層析(DCM:MeOH=20:1，Rf=0.48)純化，得到呈淡黃色固體狀之N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1-側氧

基-3H-異吲哚-5-基]-氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸三級丁酯(83 mg，0.09 mmol，產率36%)。

【0450】 (B)**化合物160273**： 向N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]-乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸三級丁酯(83 mg，0.09 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TFA (0.13 mL，1.74 mmol)，且在RT下攪拌7 h。將混合物傾入冰水中且用飽和$NaHCO_3$溶液中和至pH 8。將殘餘物溶解於DCM (20 mL)及水(10 mL)中。有機層用水(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮至乾燥，得到呈黃色固體狀之3-[6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]-3-側氧基-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(73 mg，0.08 mmol，產率92%)。

實例6：化合物160313之合成

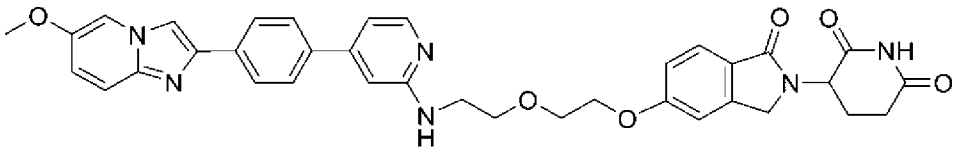


【0451】 (A)**化合物160284**： 將3-(6-羥基-3-側氧基-1H-異吲哚-2-

基)哌啶-2,6-二酮(58 mg，0.22 mmol)、K_2CO_3 (61 mg，0.44 mmol)、N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-(2-碘基乙氧基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(95 mg，0.15 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物在50℃下加熱5 h。將水(10 mL)添加至混合物中。所得沈澱物藉由過濾收集且接著藉由管柱層析(DCM:MeOH=20:1，Rf=0.52)純化，得到呈黃色固體狀之N-[2-[2-[[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]氧基]乙氧基]-乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸三級丁酯(57 mg，0.07 mmol，產率50%)。

【0452】 (B)**化合物160313**：向N-[2-[2-[[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]氧基]乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸三級丁酯(54 mg，0.07 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TFA (0.11 mL，1.39 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌20 h。將混合物傾入冰水中且用飽和$NaHCO_3$溶液中和至pH 8。將殘餘物溶解於DCM (20 mL)及水(10 mL)中。有機層用水(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮至乾燥，得到呈黃色固體狀之3-[6-[2-[2-[[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]-3-側氧基-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(39 mg，0.05 mmol，產率77%)。

實例7：化合物162640之合成



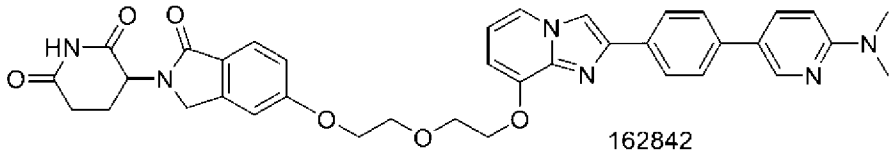
162640

【0453】 化合物162640係根據類似於實例6之方法合成。

【0454】 ^1H NMR (600 MHz，DMSO-d6) δ 10.97 (s，1H)，8.36

(s，1H)，8.24 (d，*J* = 2.3 Hz，1H)，8.01-8.05 (m，4H)，7.72 (d，*J* = 8.4 Hz，2H)，7.62 (d，*J* = 8.4 Hz，1H)，7.52 (d，*J* = 9.7 Hz，1H)，7.17 (d，*J* = 1.7 Hz，1H)，7.05-7.09 (m，2H)，6.81-6.85 (m，2H)，6.61 (t，*J* = 5.8 Hz，1H)，5.07 (dd，*J* = 13.2，5.1 Hz，1H)，4.36 (d，*J* = 17.2 Hz，1H)，4.19-4.27 (m，4H)，3.79-3.85 (m，7H)，3.66 (t，*J* = 5.8 Hz，3H)，3.48-3.54 (m，3H)，2.85-2.93 (m，1H)，1.92-1.99 (m，1H)。

實例8：化合物162842之合成

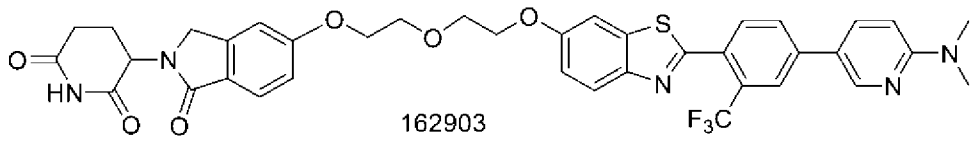


162842

【0455】 化合物162842係根據類似於實例6之方法合成。

【0456】 ^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d6) δ 10.96 (s，1H)，8.50 (d，*J* = 2.5 Hz，1H)，8.40 (s，1H)，8.13 (d，*J* = 6.6 Hz，1H)，7.99 (d，*J* = 8.2 Hz，2H)，7.89 (dd，*J* = 8.9，2.5 Hz，1H)，7.68 (d，*J* = 8.2 Hz，2H)，7.60 (d，*J* = 8.4 Hz，1H)，7.19 (s，1H)，7.08 (d，*J* = 8.4 Hz，1H)，6.79 (t，*J* = 7.4 Hz，1H)，6.75 (d，*J* = 8.9 Hz，1H)，6.70 (d，*J* = 7.4 Hz，1H)，5.06 (dd，*J* = 13.2，5.1 Hz，1H)，4.35-4.38 (m，2H)，4.32 (d，*J* = 17.2 Hz，1H)，4.28 (dd，*J* = 8.2，4.5 Hz，2H)，4.20 (d，*J* = 17.2 Hz，1H)，3.96-3.99 (m，2H)，3.92-3.95 (m，2H)，3.08 (s，7H)，2.85-2.93 (m，1H)，2.26-2.37 (m，2H)，1.91-1.98 (m，2H)。

實例9：化合物162903之合成

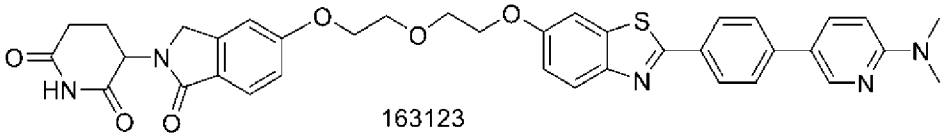


162903

【0457】 化合物162903係根據類似於實例6之方法合成。

【0458】 ^{1}H NMR (600 MHz，DMS-d6) δ 10.97 (s，1H)，8.63 (d，*J* = 2.4 Hz，1H)，8.12 (s，1H)，8.08 (d，*J* = 8.0 Hz，1H)，8.03 (dd，*J* = 8.9，2.6 Hz，1H)，7.99 (d，*J* = 8.9 Hz，1H)，7.87 (d，*J* = 8.0 Hz，1H)，7.78 (d，*J* = 2.4 Hz，1H)，7.63 (d，*J* = 8.4 Hz，1H)，7.18-7.21 (m，1H)，7.08 (dd，*J* = 8.4，2.4 Hz，1H)，6.79 (d，*J* = 8.8 Hz，1H)，5.08 (dd，*J* = 13.4，5.1 Hz，1H)，4.38 (d，*J* = 17.2 Hz，1H)，4.22-4.29 (m，4H)，3.89 (dd，*J* = 9.2，5.0 Hz，3H)，3.11 (s，3H)，2.56-2.63 (m，1H)，2.33-2.40 (m，1H)。

實例10：化合物163123之合成

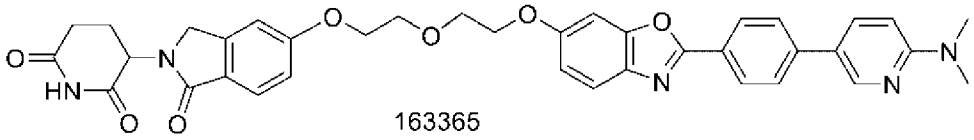


163123

【0459】 化合物163123係根據類似於實例6之方法合成。

【0460】 ^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d6) δ 10.97 (s，1H)，8.56 (d，*J* = 2.5 Hz，1H)，8.06 (d，*J* = 8.4 Hz，2H)，7.92-7.96 (m，2H)，7.82 (d，*J* = 8.4 Hz，2H)，7.74 (d，*J* = 2.5 Hz，1H)，7.62 (d，*J* = 8.4 Hz，1H)，7.13-7.18 (m，2H)，7.07 (dd，*J* = 8.4，2.1 Hz，1H)，6.77 (d，*J* = 9.0 Hz，1H)，5.07 (dd，*J* = 13.4，5.2 Hz，1H)，4.35 (d，*J* = 17.1 Hz，1H)，4.22-4.27 (m，6H)，3.85-3.91 (m，5H)，3.10 (s，7H)，2.85-2.96 (m，1H)，2.55-2.63 (m，2H)，2.31-2.42 (m，2H)。

實例11：化合物163365之合成

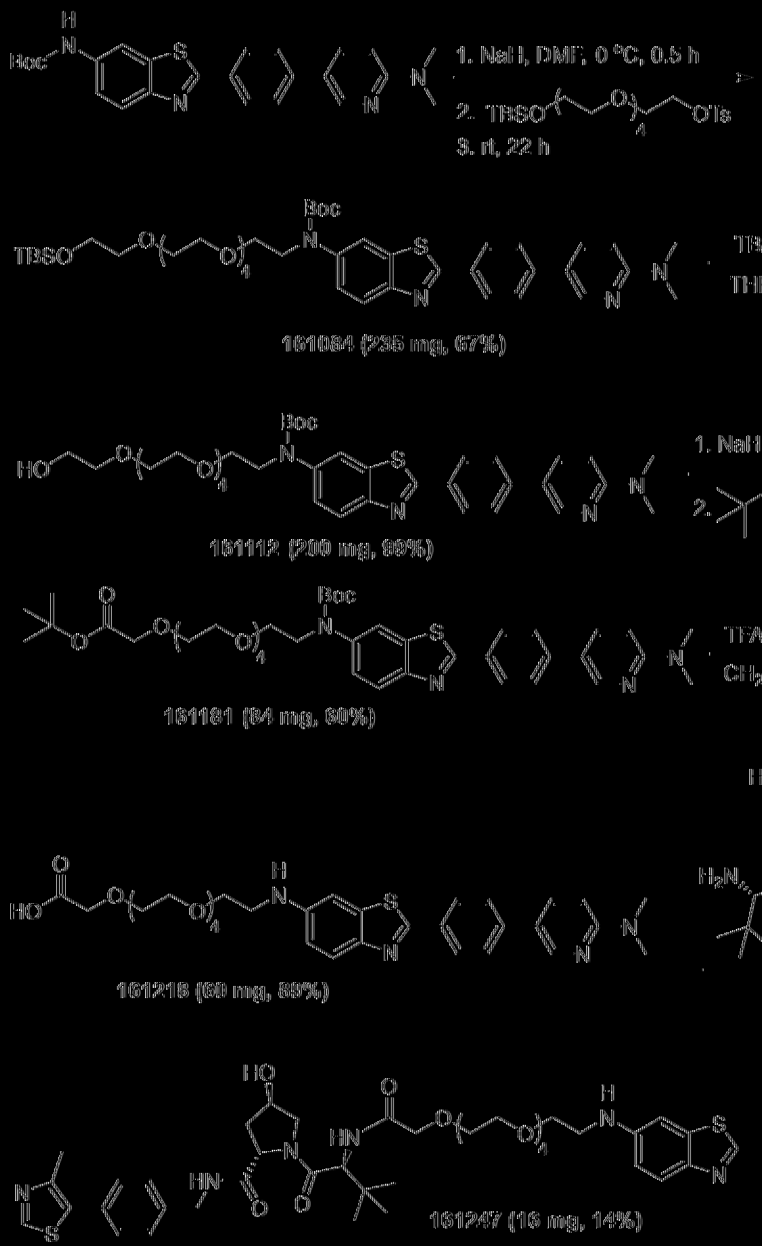


163365

【0461】 化合物163365係根據類似於實例6之方法合成。

【0462】 ^{1}H NMR (600 MHz，DMSO-d6) δ 10.96 (s，1H)，8.57 (d，*J* = 2.5 Hz，1H)，8.16 (d，*J* = 8.4 Hz，2H)，8.09 (s，1H)，7.96 (dd，*J* = 8.9，2.4 Hz，1H)，7.86 (d，*J* = 8.4 Hz，2H)，7.68 (d，*J* = 8.7 Hz，1H)，7.62 (d，*J* = 8.4 Hz，1H)，7.45 (d，*J* = 2.1 Hz，1H)，7.18 (s，1H)，7.08 (d，*J* = 8.3 Hz，1H)，7.02 (dd，*J* = 8.7，2.2 Hz，1H)，6.77 (d，*J* = 8.9 Hz，1H)，5.07 (dd，*J* = 13.3，5.2 Hz，1H)，4.36 (d，*J* = 17.2 Hz，1H)，4.22-4.28 (m，5H)，3.86-3.91 (m，3H)，3.10 (s，5H)，2.84-2.94 (m，2H)。

實例12：化合物161247之合成



[0463] (A)化合物161084：在0℃下向N-[2-[4-[6-(二-三級-丁氧羰基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸三級-丁酯(200 mg，0.45 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加NaH (32 mg，1.34 mmol)。將所得混合物在RT下攪拌1 h。將4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-三級-丁氧(二-三級-丁氧羰基)吡啶-3-基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酯(454 mg，0.90 mmol)添加至反應混合物中且在RT下攪拌22 h。混合物用水淬滅。藉由過濾收集沈澱物且藉由管柱層析(EtOAc:DCM=2:3，Rf=0.48)純化，得到呈黃色固體狀

之N-[2-[2-[2-[2-[2-[三級丁基(二甲基)矽基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸三級丁酯(235 mg，0.30 mmol，產率67%)。

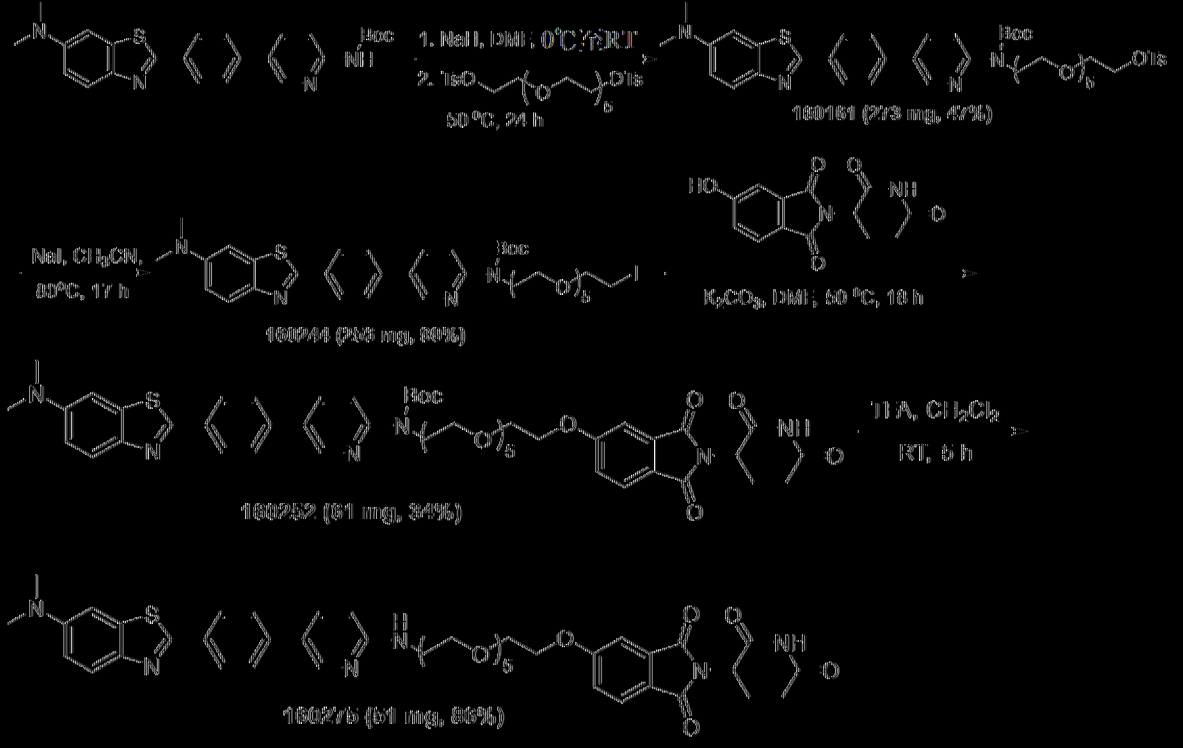
【0464】 (B)**化合物161112**：向N-[2-[2-[2-[2-[2-[三級丁基-(二甲基)矽基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸三級丁酯(235 mg，0.30 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中逐滴添加1 M TBAF於THF中的溶液(1.81 mL，1.81 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌7 h。將反應混合物濃縮至乾燥且將殘餘物溶解於EtOAc (100 mL)中。混合物用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌。收集有機層，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈黃色固體狀之N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-[2-[2-[2-(2-羥基乙基氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯(200 mg，0.30 mmol，產率99.7%)。

【0465】 (C)**化合物161181**：在0℃下向N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-[2-[2-[2-(2-羥基乙基氧基)乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯(120 mg，0.18 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中添加NaH (9 mg，0.36 mmol)且攪拌30 min。接著添加2-溴乙酸三級丁酯(0.08 mL，0.54 mmol)且將混合物在50℃下加熱8 h。藉由真空移除溶劑。殘餘物藉由管柱層析(EtOAc:DCM=2:3，Rf=0.35)純化，得到呈黃色固體狀之2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酸三級丁酯(84 mg，0.11 mmol，產率60%)。

【0466】 (D)**化合物161218**：將2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酸三級丁酯(84 mg，0.11 mmol)及TFA (0.12 mL，1.61 mmol)於DCM (2 mL)中之混合物在RT下攪拌23 h。用1 N HCl溶液將混合物酸化至pH 1。混合物用DCM萃取。有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮至乾燥，得到呈黃色固體狀之2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酸(60 mg，0.10 mmol，產率89%)。

【0467】 (E)**化合物161247**：將(2S,4R)-1-[(2S)-2-胺基-3,3-二甲基-丁醯基]-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]-4-羥基-吡咯啶-2-甲醯胺(45 mg，0.11 mmol)、2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酸(60 mg，0.10 mmol)、DIPEA (0.03 mL，0.14 mmol)及HATU (73 mg，0.19 mmol)於無水DMF (3 mL)中之混合物在RT下攪拌18 h。混合物用DCM稀釋，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由NH矽膠管柱層析(MeOH:DCM=97:3，Rf=0.48)純化，得到呈黃色固體狀之外消旋-(2R,4S)-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]-4-羥基-1-[外消旋-(2R)-2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙醯基胺基]-3,3-二甲基-丁醯基]吡咯啶-2-甲醯胺(16 mg，0.01 mmol，產率14%)。

實例13：化合物160275之合成



[0468] (A)化合物160161：在0℃下向NaH (81 mg，2.02 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸[三級丁]酯(300 mg，0.67 mmol)於DMF (6 mL)中之溶液，且在25℃下攪拌30 min。將4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-[2-(4-甲基苯基)磺醯基氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酯(794 mg，1.34 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液添加至反應混合物中，且在50℃下加熱2 h。混合物用飽和NH_4Cl溶液淬滅，且用DCM萃取。有機物用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，濃縮，且藉由管柱層析(MeOH:DCM 3:97，Rf 0.3)純化，得到呈黃色油狀之4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-[2-[[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酯(273 mg，0.32 mmol，產率47%)。

[0469] (B)化合物160244：將4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-[2-[[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-(2-甲基丙-2-基)

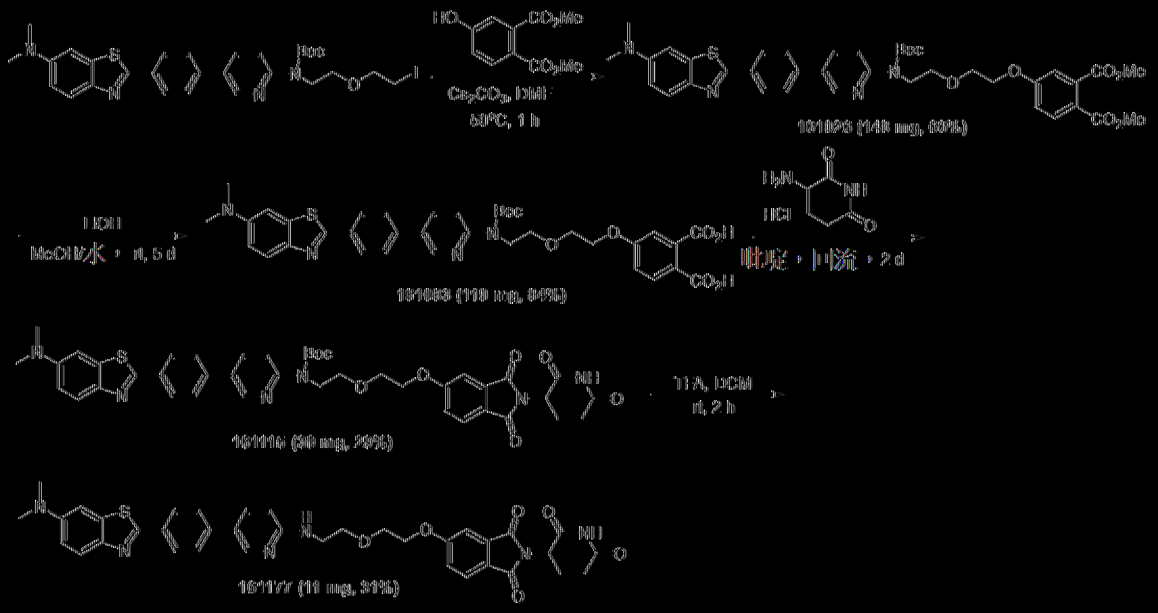
氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酯(270 mg，0.31 mmol)及NaI (56.18 mg，0.37 mmol)於CH_3CN (5 mL)中之混合物在80℃下加熱19 h。混合物用DCM稀釋且用水(50 mL)及鹽水(50 mL)萃取。有機層經MgSO4乾燥且濃縮至乾燥，得到呈橙色油狀之N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-碘基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯(256 mg，0.31 mmol，產率99.9%)。

【0470】 (C)**化合物160252**：將2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-5-羥基-異吲哚-1,3-二酮(102 mg，0.37 mmol)、K_2CO_3 (77 mg，0.56 mmol)及N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-碘基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯(153 mg，0.19 mmol)於DMF (4 mL)中之混合物在50℃下加熱18 h。混合物用DCM (200 mL)稀釋且用水萃取。收集有機層，經MgSO4乾燥，濃縮且藉由管柱層析(MeOH:DCM=5:95，Rf=0.3)純化，得到呈黃色固體狀之N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1,3-雙(側氧基)異吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯(61 mg，0.06 mmol，產率34%)。

【0471】 (D)**化 合 物160275**： 在0℃ 下 向N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1,3-雙(側氧基)異吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯(61 mg，0.06 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA (0.5 mL，6.53 mmol)。將所得混合物在RT下攪

拌5 h。溶液在0℃下用飽和$NaHCO_3$溶液中和且用DCM萃取。有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，濃縮且藉由NH矽膠管柱層析(MeOH:DCM 99:1，Rf 0.3)純化，得到呈黃色固體狀之2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]異吲哚-1,3-二酮(51 mg，0.05 mmol，產率86%)。

實例14：化合物161177之合成



[0472] (A)化合物161026：將4-羥基鄰苯二甲酸二甲酯(139 mg，0.62 mmol)、Cs_2CO_3 (303 mg，0.93 mmol)、N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-N-[2-(2-碘基乙氧基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(200 mg，0.31 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在50℃下加熱1 h。混合物用水淬滅且用DCM萃取。有機層經$MgSO_4$乾燥，濃縮且藉由管柱層析(EtOAc:Hex 1:1，Rf 0.4)純化，得到呈黃色固體狀之4-[2-[2-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]苯-1,2-二甲酸二甲酯(148 mg，0.20

mmol，產率66%)。

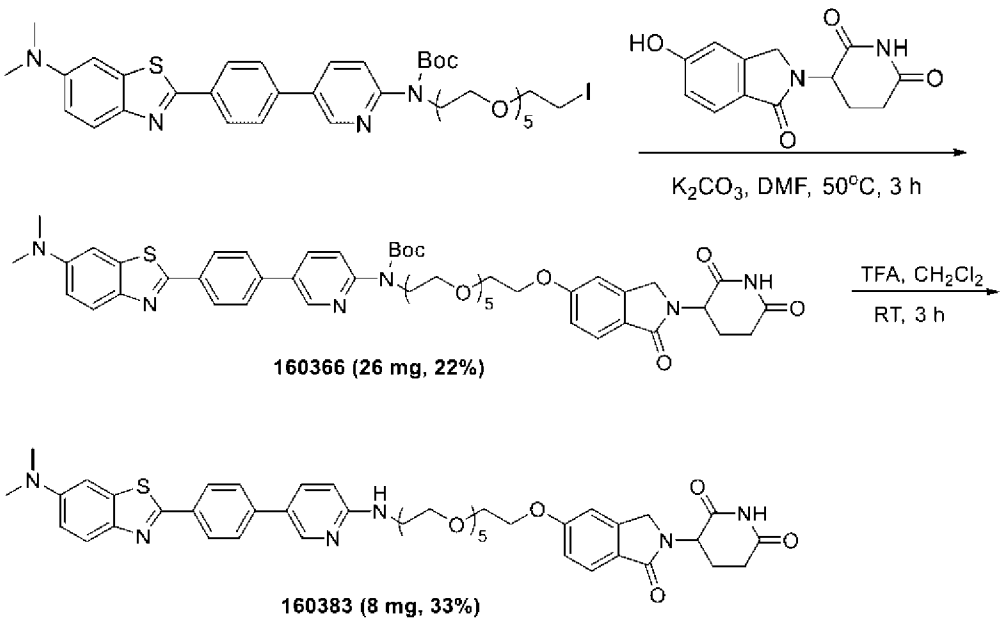
【0473】 (B)**化合物161083**：向4-[2-[2-[[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]苯-1,2-二甲酸二甲酯(148 mg，0.20 mmol)於MeOH (1 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (39 mg，1.63 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌5天。用1 N HCl將溶液酸化至pH 4至5。所得沈澱物藉由過濾收集，用水洗滌且經真空乾燥，得到呈黃色固體狀之4-[2-[2-[[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]鄰苯二甲酸(119 mg，0.17 mmol，產率84%)。

【0474】 (C)**化合物161115**：將4-[2-[2-[[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]鄰苯二甲酸(119 mg，0.17 mmol)及3-胺基哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(31 mg，0.19 mmol)於吡啶(2 mL)中之混合物在120℃下加熱2天。將混合物濃縮至乾燥且藉由管柱層析(MeOH:DCM=5:95，Rf=0.3)純化，得到呈黃色固體狀之N-[2-[2-[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1,3-雙(側氧基)異吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙基]-N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯(39 mg，0.05 mmol，產率29%)。

【0475】 (D)**化合物161177**：在0℃下向N-[2-[2-[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1,3-雙(側氧基)異吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙基]-N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯(39 mg，0.05 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL，13.06 mmol)。將所得混合物在RT下攪拌2 h。溶液用飽和$NaHCO_3$溶液中和且用DCM萃取。有機層用鹽水洗滌，經MgSO4乾燥，濃縮且藉由層析

(MeOH:DCM=1:99，Rf=0.1)純化，得到呈黃色固體狀之2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-5-[2-[2-[[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]異吲哚-1,3-二酮(11 mg，0.02 mmol，產率31%)。

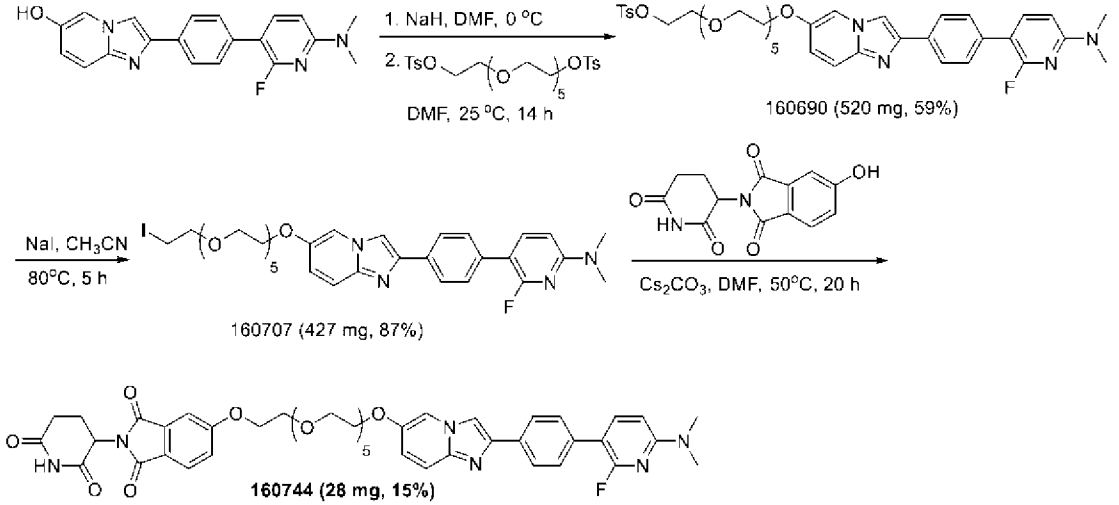
實例15：化合物160383之合成



【0476】(A)**化合物160366**：將3-(6-羥基-3-側氧基-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(63 mg，0.24 mmol)、K_2CO_3 (51 mg，0.37 mmol)、N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-碘基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯(100 mg，0.12 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物在50℃下加熱3 h。混合物用水淬滅，用DCM (200 mL)萃取，經$MgSO_4$乾燥，濃縮且藉由層析(MeOH:DCM=5:95，Rf=0.3)純化，得到呈黃色固體狀之N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯(26 mg，0.03 mmol，產率22%)。

【0477】 (B)**化合物160383**：在0℃下向N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁基酯(26 mg，0.03 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA (0.5 mL，6.53 mmol)，且將混合物在RT下攪拌3 h。溶液在0℃下用飽和$NaHCO_3$溶液中和且隨後用DCM萃取。有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，濃縮且藉由NH矽膠管柱層析(MeOH:DCM=5:95，Rf=0.2)純化，得到呈黃色固體狀之3-[6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]-3-側氧基-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(9 mg，0.01 mmol，產率33%)。

實例16：化合物160744之合成



【0478】 (A)**化合物160690**：在0℃下向2-[4-[6-(二甲胺基)-2-氟-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-醇(400 mg，1.15 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加NaH (184 mg，4.59 mmol)且在RT下攪拌1 h。將4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-[2-(4-甲基苯基)磺醯基氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酯(2 mL，4.13 mmol)添加至混合物中且在氬氣下在

RT下攪拌14 h。混合物用DCM (10 mL)稀釋，用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。收集有機層，經Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由管柱層析(DCM:MeOH=50:1，Rf=0.29)純化，得到呈淡黃色固體狀之4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酯(520 mg，0.68 mmol，產率59%)。

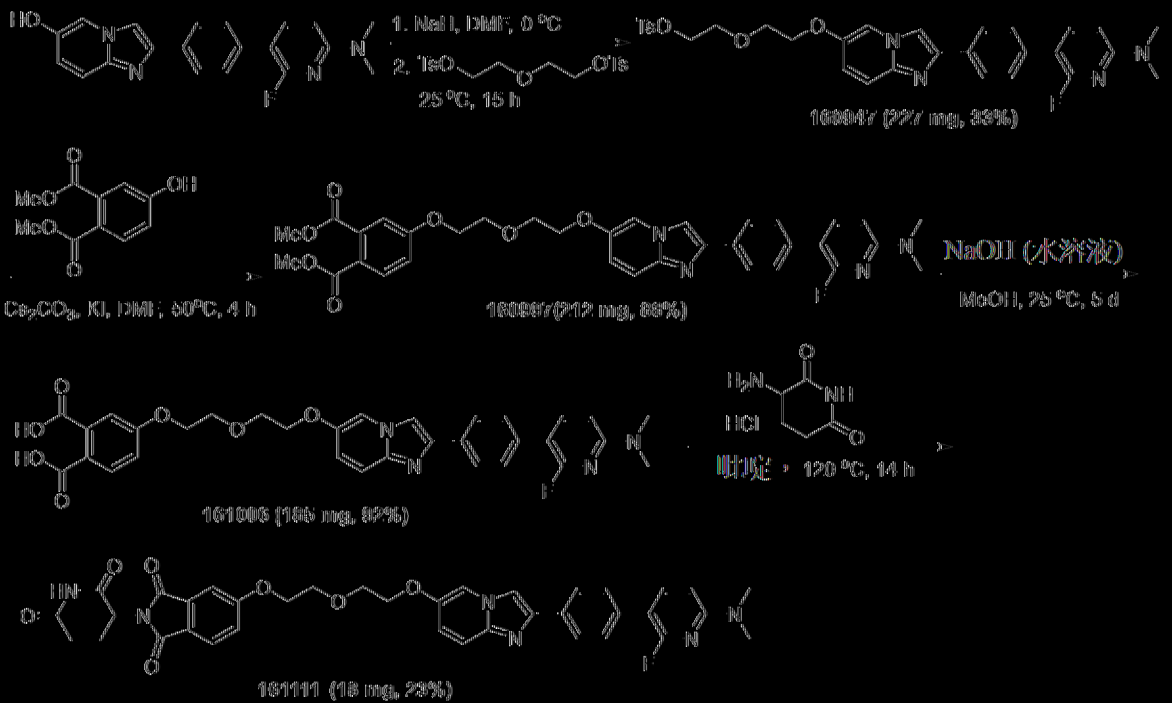
【0479】 (B)**化合物160707**：將4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲胺基)-2-氟-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酯(520 mg，0.68 mmol)及NaI (122 mg，0.81 mmol)於CH_3CN (6 mL)中之混合物在80℃下加熱5 h。向混合物中添加水且用DCM萃取。有機層用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由層析(MeOH:DCM=1:50，Rf=0.39)純化，得到呈淡黃色固體狀之6-氟-5-[4-[6-[2-[2-[2-[2-[2-(2-碘基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]苯基]-N,N-二甲基-吡啶-2-胺(427 mg，0.59 mmol，產率87%)。

【0480】 (C)**化合物160744**：將2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-5-羥基-異吲哚-1,3-二酮(114 mg，0.41 mmol)、Cs_2CO_3 (202 mg，0.62 mmol)及6-氟-5-[4-[6-[2-[2-[2-[2-[2-(2-碘基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]-3,8a-二氫咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]苯基]-N,N-二甲基-吡啶-2-胺(150 mg，0.21 mmol)於DMF (3 mL)中之混合物在50℃下加熱20 h。混合物用水淬滅且藉由過濾收集所得沈澱物。殘餘物藉由管柱層析(MeOH:DCM=1:20，Rf=0.34)純化，得到呈棕色固體狀之2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]

苯基|咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基|氧基乙氧基|乙氧基|乙氧基|乙氧基|乙氧基|乙氧基|乙氧基|異吲哚-1,3-二酮(28 mg，0.03 mmol，產率15%)。

|0481| ^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 11.09 (s，1H)，8.28 (s，1H)，8.23 (d，*J* = 2.3Hz，1H)，7.97 (d，*J* = 7.8，2H)，7.87 (dd，*J* = 10.8，8.4Hz，1H)，7.81 (d，*J* = 8.4Hz，1H)，7.57 (d，*J* = 7.8Hz，2H)，7.50 (d，*J* = 9.7 Hz，1H)，7.43 (d，*J* = 2.3Hz，1H)，7.34 (dd，*J* = 8.4，2.3 Hz，1H)，7.05 (dd，*J* = 9.7，2.3 Hz，1H)，6.63 (dd，*J* = 8.4，2.0 Hz，1H)，5.11 (dd，*J* = 12.9，5.5 Hz，1H)，4.25-4.32 (m，2H)，4.06-4.14 (m，2H)，3.74-3.79 (m，4H)，3.47-3.63 (m，18H)，3.06 (s，6H)，2.80-2.96 (m，2H)。

實例17：化合物161111之合成



|0482| (A)化合物160947：在0℃下向2-[4-[6-(二甲胺基)-2-氟-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-醇(400 mg，1.15 mmol)於無水DMF(8 mL)中之溶液中添加NaH (0.14 g，3.44 mmol)且在RT下攪拌1 h。將4-甲

基苯磺酸2-[2-(4-甲基苯基)磺醯基氧基乙氧基]乙酯(1.43 g，3.44 mmol)添加至混合物中且在同一溫度下攪拌16 h。反應物用水淬滅且用DCM萃取。有機層用水、鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析(EtOAc:DCM=1:5，Rf=0.33)純化，得到呈橙色固體狀之4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[4-[6-(二甲胺基)-2-氟-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氧基乙氧基]乙酯(227 mg，0.38 mmol，產率33%)。

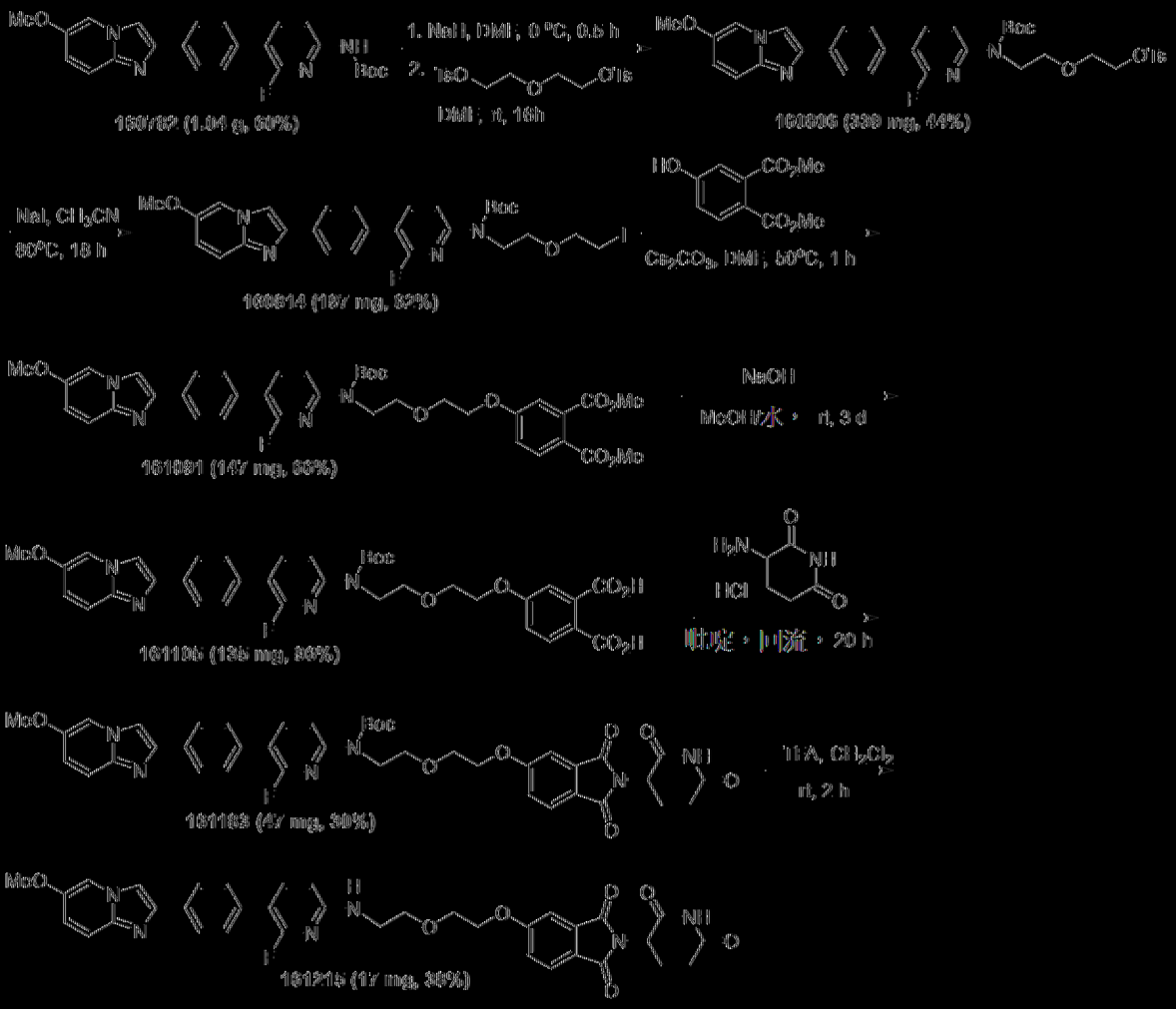
【0483】 (B)**化合物160997**：將4-羥基苯-1,2-二甲酸二甲酯(161 mg，0.77 mmol)、Cs_2CO_3 (374.2 mg，1.15 mmol)、KI (6 mg，0.04 mmol)及4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氧基乙氧基]乙酯(226 mg，0.38 mmol)於DMF (4 mL)中之混合物在50℃下加熱4 h。混合物用水淬滅且所得沈澱物藉由過濾收集且用水洗滌，得到呈橙色固體狀之4-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氧基乙氧基]乙氧基]苯-1,2-二甲酸二甲酯(212 mg，0.34 mmol，產率88%)。

【0484】 (C)**化合物161006**：向4-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氧基乙氧基]乙氧基]苯-1,2-二甲酸二甲酯(211 mg，0.34 mmol)於MeOH (2 mL)中之溶液中添加含NaOH (443 mg，11.08 mmol)之水(2 mL)，且在RT下攪拌5天。反應物用EtOAc (50 mL)稀釋且用1 N HCl溶液酸化至pH 1。有機層用水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈黃色固體狀之4-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氧基乙氧基]乙氧基]鄰苯二甲酸(185 mg，0.31 mmol，產率92%)。

【0485】 (D)**化合物161111**：將4-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)-2-氟-

吡啶-3-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)氧基乙氧基)乙氧基)鄰苯二甲酸(67 mg，0.11 mmol)及3-胺基哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(20 mg，0.15 mmol)於吡啶(3 mL)中之混合物在120℃下加熱14 h。藉由真空移除溶劑。將殘餘物再溶解於DCM中且添加水。所得沈澱物藉由過濾收集且藉由管柱層析(MeOH:DCM = 1:100，Rf = 0.19)純化，得到呈黃色固體狀之2-(2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基)-5-((2-(2-(4-((6-(二甲基胺基)-2-氟吡啶-3-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)氧基乙氧基)乙氧基)異吲哚-1,3-二酮(18 mg，0.02 mmol，產率22%)。

實例18：化合物161215之合成



[0486] (A)化合物160806：在0℃下向NaH (138 mg，3.45 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加N-(6-氟-5-(4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-

2-基)苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯(500 mg，1.15 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液。將所得混合物在室溫下攪拌30 min。將含4-甲基苯磺酸2-[2-(4-甲基苯基)磺醯基氧基乙氧基]乙酯(954 mg，2.30 mmol)之DMF (3 mL)添加至反應混合物中且在室溫下攪拌21 h。混合物用飽和NH_4Cl溶液淬滅且用EtOAc萃取。有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，濃縮且藉由管柱層析(MeOH:DCM=3:17，Rf=0.3)純化，得到呈黃色固體狀之4-甲基苯磺酸2-[2-[[6-氟-5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙酯(339 mg，0.50 mmol，產率44%)。

【0487】 (B)**化合物160814**：將4-甲基苯磺酸2-[2-[[6-氟-5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙酯(339 mg，0.50 mmol)及NaI (90 mg，0.60 mmol)於MeCN (10 mL)中之混合物在80℃下加熱19 h。將混合物添加至水中且用EtOAc萃取。有機層用水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，濃縮，且藉由管柱層析(EtOAc:DCM=1:9，Rf=0.3)純化，得到呈黃色固體狀之N-[6-氟-5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]-N-[2-(2-碘基乙氧基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(197 mg，0.31 mmol，產率62%)。

【0488】 (C)**化合物161091**：將4-側氧基苯-1,2-二甲酸二甲酯(131 mg，0.62 mmol)、Cs_2CO_3 (305 mg，0.93 mmol)、N-[6-氟-5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]-N-[2-(2-碘基乙氧基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(197 mg，0.31 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在50℃下加熱1 h。混合物用水淬滅，用DCM萃取，經$MgSO_4$乾燥，濃縮，且藉由

管柱層析(EtOAc:己烷=1:1，Rf=0.3)純化，得到呈黃色固體狀之4-[2-[2-[[6-氟-5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]苯-1,2-二甲酸二甲酯(147 mg，0.21 mmol，產率66%)。

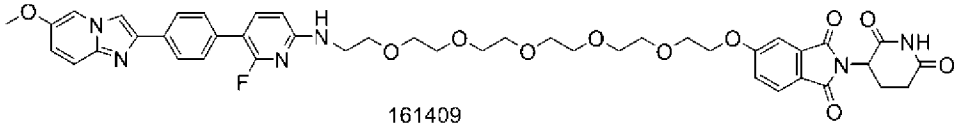
【0489】(D)**化合物161105**：向4-[2-[2-[[6-氟-5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]苯-1,2-二甲酸二甲酯(147 mg，0.21 mmol)於MeOH (2 mL)中之溶液中添加含NaOH (66 mg，1.65 mmol)之水(2 mL)，且將混合物在室溫下攪拌3天。反應物用1 N HCl溶液中和至pH 1。沈澱物藉由過濾收集且用水洗滌，得到呈白色固體狀之4-[2-[2-[[6-氟-5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]鄰苯二甲酸(135 mg，0.20 mmol，產率96%)。

【0490】(E)**化合物161183**：將4-[2-[2-[[6-氟-5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]鄰苯二甲酸(135 mg，0.20 mmol)及3-胺基哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(49 mg，0.29 mmol)於吡啶(2 mL)中之混合物在120℃下加熱20 h。將混合物濃縮至乾燥，且藉由NH矽膠管柱層析(MeOH:DCM=1:99，Rf=0.1)純化，得到呈黃色固體狀之N-[2-[2-[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1,3-雙(側氧基)異吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙基]-N-[6-氟-5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯(47 mg，0.06 mmol，產率30%)。

(F)**化合物161215**：在0℃下向N-[2-[2-[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1,3-雙(側氧基)異吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙基]-N-[6-氟-5-[4-(6-甲氧

基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯(47 mg，0.06 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL，13 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2 h。溶液用飽和$NaHCO_3$溶液中和且用DCM萃取。有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，濃縮且藉由NH矽膠管柱層析(MeOH:DCM=1:99，Rf=0.1)純化，得到呈黃色固體狀之2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-5-[2-[2-[[6-氟-5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]異吲哚-1,3-二酮(17 mg，0.02 mmol，產率38%)。^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 11.07 (s，1H)，8.28 (s，1H)，8.19 (d，*J* = 2.3 Hz，1H)，7.92 (d，*J* = 8.3 Hz，2H)，7.79 (d，*J* = 8.3 Hz，1H)，7.70 (dd，*J* = 10.3，8.2 Hz，1H)，7.46-7.52 (m，3H)，7.43 (d，*J* = 2.2 Hz，1H)，7.34 (dd，*J* = 8.2，2.3 Hz，1H)，7.14 (t，*J* = 5.7 Hz，1H)，7.01 (dd，*J* = 10.3，2.2 Hz，1H)，6.49 (d，*J* = 8.5 Hz，1H)，5.08 (dd，*J* = 13.1，5.3 Hz，1H)，4.34-4.28 (m，2H)，3.75-3.83 (m，5H)，3.62 (t，*J* = 5.5 Hz，2H)，3.39-3.44 (m，2H)，2.77-2.91 (m，1H)，2.49-2.66 (m，2)。

實例19：化合物161409之合成



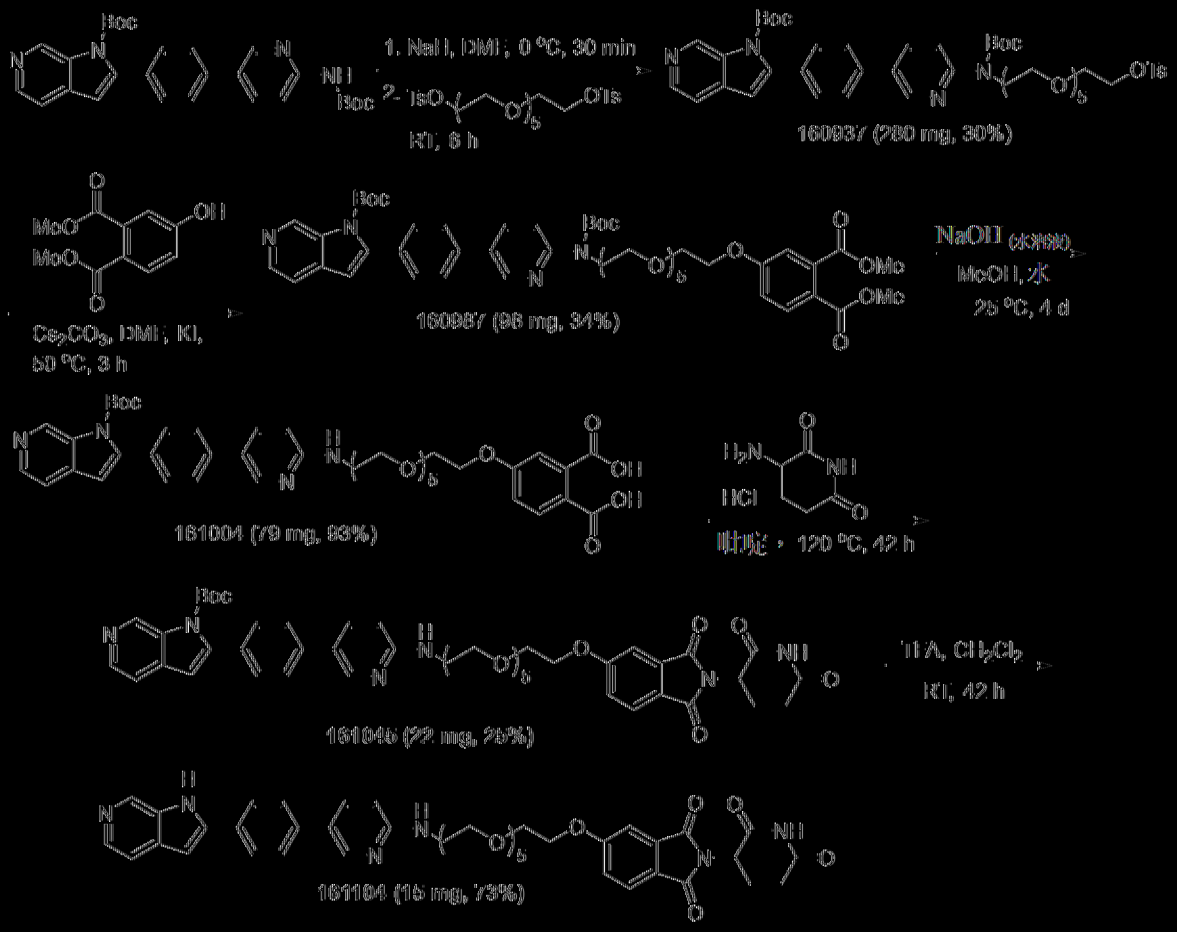
161409

化合物161409可藉由類似於實例19之方法合成。

^{1}H NMR (400 MHz，DMSO-d6) δ 11.09 (s，1H)，8.27 (s，1H)，8.19 (d，*J* = 2.5 Hz，1H)，7.92 (d，*J* = 8.0 Hz，2H)，7.78 (d，*J* = 8.4 Hz，1H)，7.71 (dd，*J* = 10.2，8.6 Hz，1H)，7.45-7.53 (m，3H)，7.41 (d，*J* = 2.0 Hz，1H)，7.32 (dd，*J* = 8.6，2.1 Hz，1H)，7.13 (t，*J* = 5.3

Hz，1H)，7.00 (dd，*J* = 9.7，1.6 Hz，1H)，6.49 (d，*J* = 9.2 Hz，1H)，5.07 (dd，*J* = 12.8，5.3 Hz，1H)，4.24-4.29 (m，2H)，3.77 (s，3H)，3.72-3.76 (m，2H)，3.44-3.58 (m，20H)，3.34-3.41 (m，3H)，2.77-2.91 (m，2H)。

實例20：化合物161104之合成



[0491] (A)化合物160937：在0℃下向2-[4-[6-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基胺基]吡啶-3-基]苯基]吡咯并[2,3-c]-吡啶-1-甲酸三級丁酯(500 mg，1.03 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加NaH (49 mg，1.23 mmol)，且在RT下攪拌30 min。將4-甲苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-[2-(4-甲基苯基)磺醯基氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酯(789 mg，1.34 mmol)添加至反應混合物中，且在RT下攪拌6 h。混合物用飽和

NH_4Cl溶液淬滅且用DCM萃取。有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，濃縮且藉由管柱層析(EtOAc:DCM=1:4，Rf=0.33)純化，得到呈淡黃色油狀之2-[4-[6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(4-甲基苯基)磺醯基氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]吡啶-3-基]苯基]吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸三級丁酯(280 mg，0.31 mmol，產率30%)。

【0492】 (B)**化合物160987**：將4-羥基苯-1,2-二甲酸二甲酯(130.05 mg，0.62 mmol)、Cs_2CO_3 (303 mg，0.93 mmol)及2-[4-[6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(4-甲基苯基)磺醯基氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]吡啶-3-基]苯基]吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸三級丁酯(280 mg，0.31 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液在50℃下加熱3 h。混合物用水淬滅且藉由過濾收集所得沈澱物。固體隨後藉由管柱層析(EtOAc:DCM=4:1，Rf=0.32)純化，得到呈淡黃色油狀之4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基-[5-[4-[1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]苯-1,2-二甲酸二甲酯(98 mg，0.10 mmol，產率34%)。

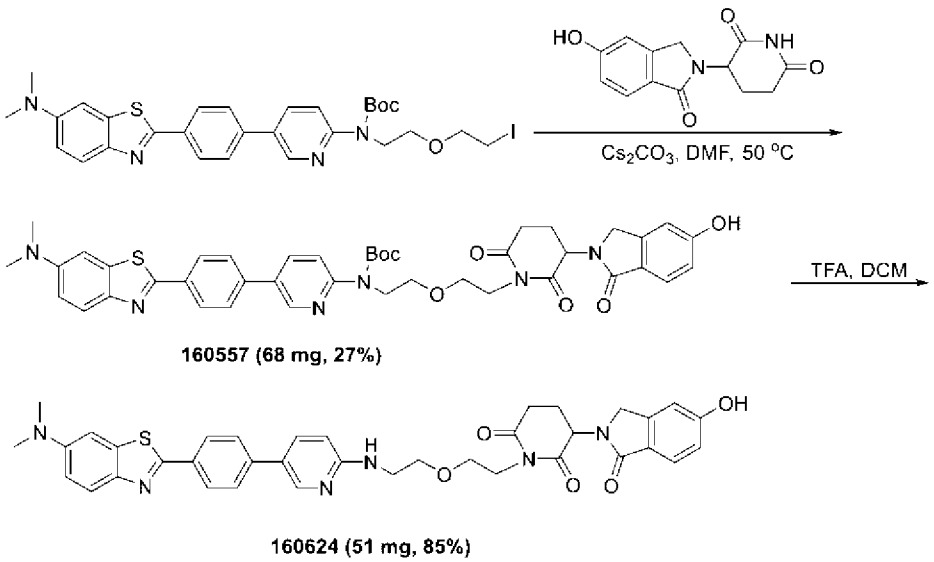
【0493】 (C)**化合物161004**：向4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基-[5-[4-[1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]苯-1,2-二甲酸二甲酯(98 mg，0.10 mmol)於EtOH (5 mL)中之溶液中添加含NaOH (33 mg，0.83 mmol)之水(5 mL)，且在RT下攪拌4天。反應物用DCM (10 mL)稀釋且用1 N HCl溶液酸化至pH 1。有機層用水(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮至乾燥，得到呈淡黃色固體狀之4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[5-[4-[1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]吡咯并[2,3-c]吡

啶-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]鄰苯二甲酸(79 mg，0.10 mmol，產率93%)。

【0494】 (D)**化合物161045**：將4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[5-[4-[1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]鄰苯二甲酸(79 mg，0.10 mmol)及3-胺基哌啶-2,6-二酮HCl (18 mg，0.11 mmol)於吡啶(3 mL)中之混合物在120℃下加熱42 h。真空移除溶劑。將殘餘物再溶解於DCM (10 mL)中，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由管柱層析(MeOH：DCM=1:19，Rf=0.3)純化，得到呈黃色固體狀之2-[4-[6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1,3-雙(側氧基)異吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基胺基]吡啶-3-基]苯基]吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸三級丁酯(22 mg，0.02 mmol，產率25%)。

【0495】 (E)**化合物161104**：向2-[4-[6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1,3-雙(側氧基)異吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基胺基]吡啶-3-基]苯基]吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸三級丁酯(22 mg，0.02 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (0.03 mL，0.36 mmol)，且將混合物在RT下攪拌42 h。混合物隨後用飽和$NaHCO_3$中和至pH 8且用DCM (10 mL)萃取。有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮至乾燥，得到呈黃色固體狀之2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[5-[4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]異吲哚-1,3-二酮(15 mg，0.02 mmol，產率73%)。

實例21：化合物160624之合成

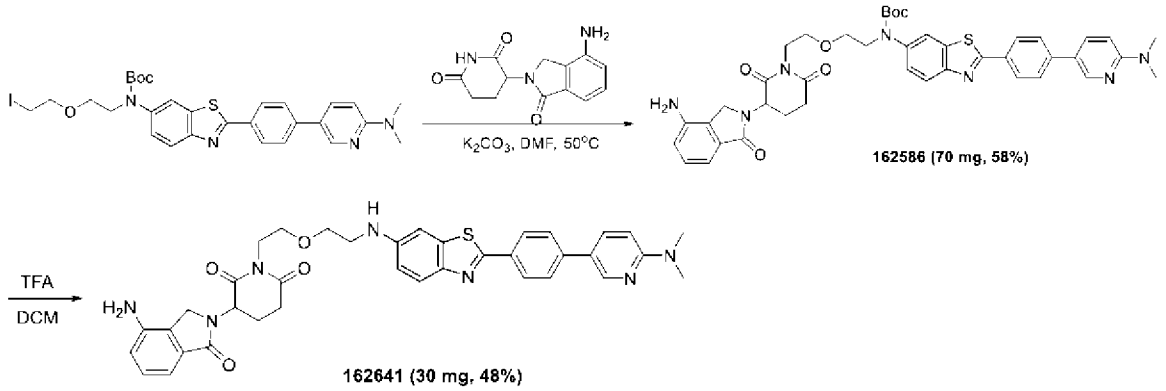


【0496】 **化合物160557**：將3-(6-氧烷基-3-亞氧烷基-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(169 mg，0.65 mmol)、Cs_2CO_3 (317 mg，0.97 mmol)、N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-N-[2-(2-碘烷基乙氧基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(209 mg，0.32 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在50℃下加熱1 h。混合物用水淬滅，用DCM萃取，經$MgSO_4$乾燥，濃縮且藉由管柱層析(溶劑梯度0%至3% MeOH/DCM，Rf=0.2)純化，得到呈黃色固體狀之(5-(4-(6-(二甲胺基)苯并[d]噻唑-2-基)苯基)吡啶-2-基)(2-(2-(3-(5-羥基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-2,6-二側氧基哌啶-1-基)乙氧基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(68 mg，0.09 mmol，產率27%)。

【0497】 **化合物160624**：在0℃下向(5-(4-(6-(二甲胺基)苯并[d]噻唑-2-基)苯基)吡啶-2-基)(2-(2-(3-(5-羥基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-2,6-二側氧基哌啶-1-基)乙氧基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(68 mg，0.09 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL，13.06 mmol)且在室溫下攪拌6 h。溶液在0℃下用飽和$NaHCO_3$溶液中和且用DCM萃取溶液。有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮至乾燥，得到呈黃色固體狀之1-(2-(2-((5-(4-(6-(二甲胺基)苯并[d]噻唑-2-基)苯基)吡啶-2-基)胺基)乙氧基)乙

基)-3-(5-羥基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(51 mg，0.07 mmol，產率85%)。

實例22：化合物162641之合成

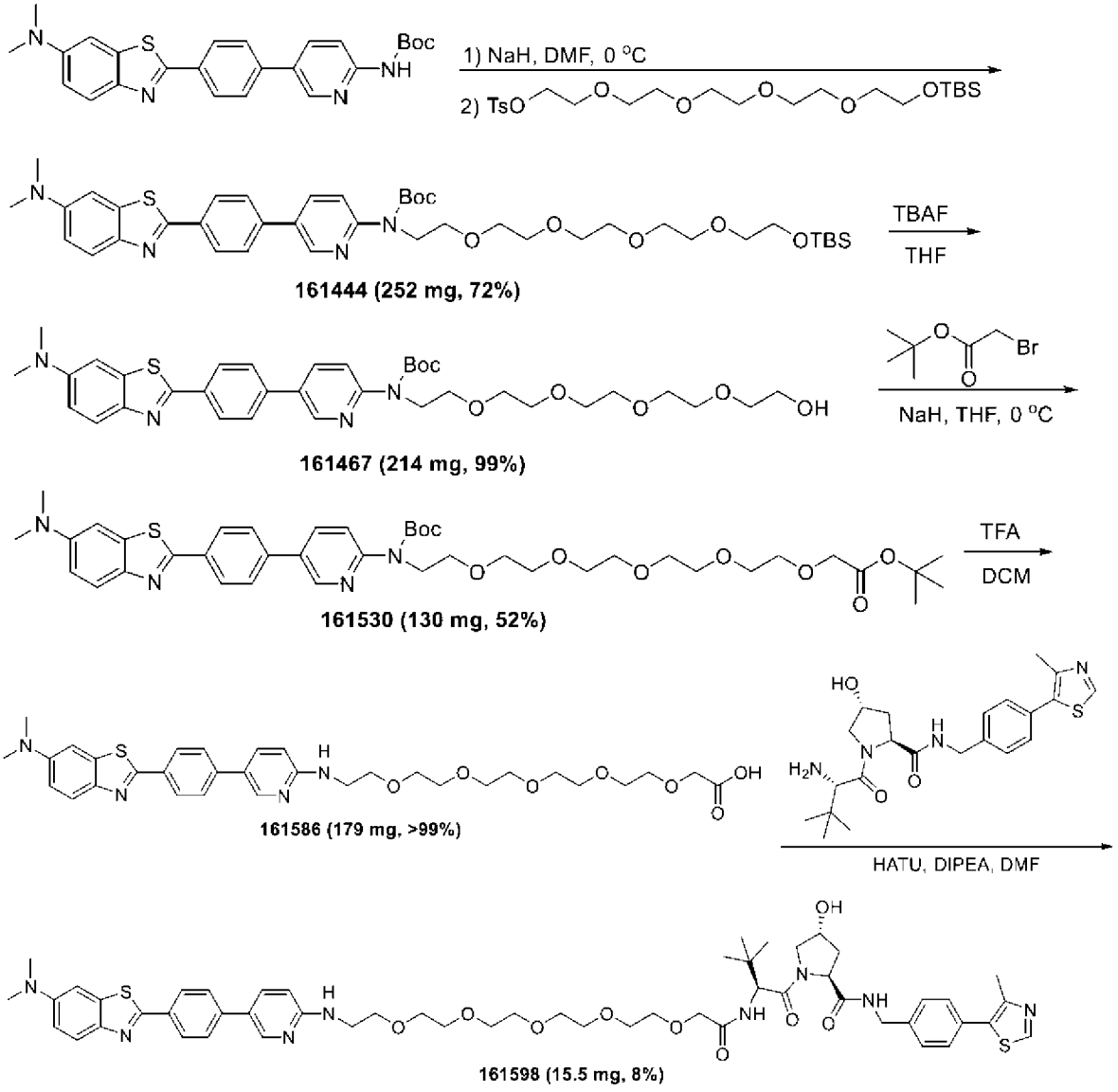


【0498】**化合物162586**：向N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-(2-碘烷基乙氧基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(100 mg，0.16 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加3-(7-氮烷基-3-亞氧烷基-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(48 mg，0.19 mmol)及K_2CO_3 (101 mg，0.31 mmol)，且在80℃下加熱3 h。混合物用DCM稀釋，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由管柱層析(MeOH:DCM=1:20，Rf=0.3)純化，得到呈黃色固體狀之N-[2-[2-[3-(7-氮烷基-3-亞氧烷基-1H-異吲哚-2-基)-2,6-雙(亞氧烷基)哌啶-1-基]乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸三級丁酯(70 mg，0.09 mmol，產率58%)。

【0499】**化合物162641**：向N-[2-[2-[3-(7-氮烷基-3-亞氧烷基-1H-異吲哚-2-基)-2,6-雙(亞氧烷基)哌啶-1-基]乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸三級丁酯(70 mg，0.09 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (0.1 mL，1.35 mmol)，且在室溫下攪拌20 h。混合物用飽和$NaHCO_3$溶液中和至pH 8。將殘餘物溶

解於DCM (20 mL)及水(10 mL)中。有機層用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈黃色固體狀之3-(7-氮烷基-3-亞氧烷基-1H-異吲哚-2-基)-1-[2-[2-[[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙基]哌啶-2,6-二酮(30 mg，0.04 mmol，產率46%)。

實例23：化合物161598之合成



【0500】化合物161444：在0℃下向N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯(200 mg，0.45 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加NaH (43 mg，1.79 mmol)且在室溫下攪拌

1 h。向混合物中添加4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-[三級丁基(二甲基)矽基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酯(681 mg，1.34 mmol)且在同一溫度下攪拌24 h。藉由添加水來淬滅反應物。所得固體藉由過濾收集且藉由管柱層析(EtOAc:DCM=7:3，Rf=0.4)純化，得到呈黃色油狀之N-[2-[2-[2-[2-[2-[三級丁基(二甲基)矽基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯(252 mg，0.32 mmol，產率72%)。

【0501】 化合物161467：向N-[2-[2-[2-[2-[2-[三級丁基(二甲基)矽基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯(252 mg，0.32 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中逐滴添加TBAF (1M於THF中，1.94 mL，1.94 mmol)且在室溫下攪拌19 h。將反應混合物濃縮至乾燥且使殘餘物溶解於EtOAc (50 mL)中。混合物用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥。且濃縮至乾燥，得到呈黃色油狀之N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-N-[2-[2-[2-[2-(2-羥基乙基氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯(214 mg，0.32 mmol，產率99%)。

【0502】 化合物161530：在0℃下向N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-N-[2-[2-[2-[2-(2-羥基乙基氧基)乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸三級丁酯(214 mg，0.32 mmol)及2-溴烷基乙酸三級丁酯(0.14 mL，0.96 mmol)於THF (3 mL)中之混合物中添加NaH (19 mg，0.80 mmol)且在室溫下攪拌42 h。藉由添加水來淬滅反應物。混合物用DCM (50 mL)稀釋，用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4

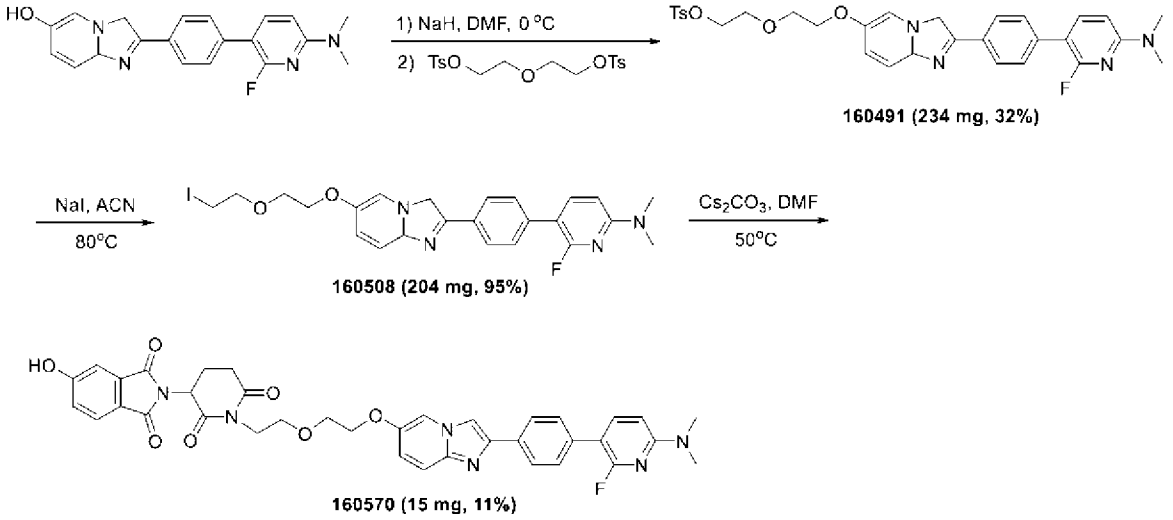
乾燥，濃縮至乾燥且藉由管柱層析(EtOAc:Hex=1:1，Rf=0.35)純化，得到呈黃色油狀之2-[2-[2-[2-[2-[2-[[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酸三級丁酯(130 mg，0.17 mmol，產率52%)。

【0503】化合物161586：向2-[2-[2-[2-[2-[2-[[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酸三級丁酯(130 mg，0.17 mmol)於DCM (2mL)中之溶液中添加TFA (0.38 mL，4.99 mmol)，且在室溫下攪拌22 h。將混合物濃縮至乾燥，得到呈橙色油狀之2-[2-[2-[2-[2-[2-[[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酸TFA鹽(179 mg，0.29 mmol，產率>99%)。

【0504】化合物161598：將(2S,4R)-1-[(2S)-2-氮烷基-3,3-二甲基-丁醯基]-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]-4-氧烷基-吡咯啶-2-甲醯胺(79 mg，0.18 mmol)、2-[2-[2-[2-[2-[2-[[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酸(104 mg，0.17 mmol)、DIPEA (0.04 mL，0.25 mmol)及HATU (127 mg，0.33 mmol)於無水DMF (3 mL)中之混合物在室溫下攪拌18 h。將混合物溶解於DCM中，用水及鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析(MeOH:DCM=3:100，Rf=0.32)純化，得到呈黃色固體狀之外消旋-(2R,4S)-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]-4-氧烷基-1-[外消旋-(2R)-2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙醯基

胺基]-3,3-二甲基-丁醯基]吡咯啶-2-甲醯胺(16 mg，0.01 mmol，產率8%)。

實例24：化合物160570之合成



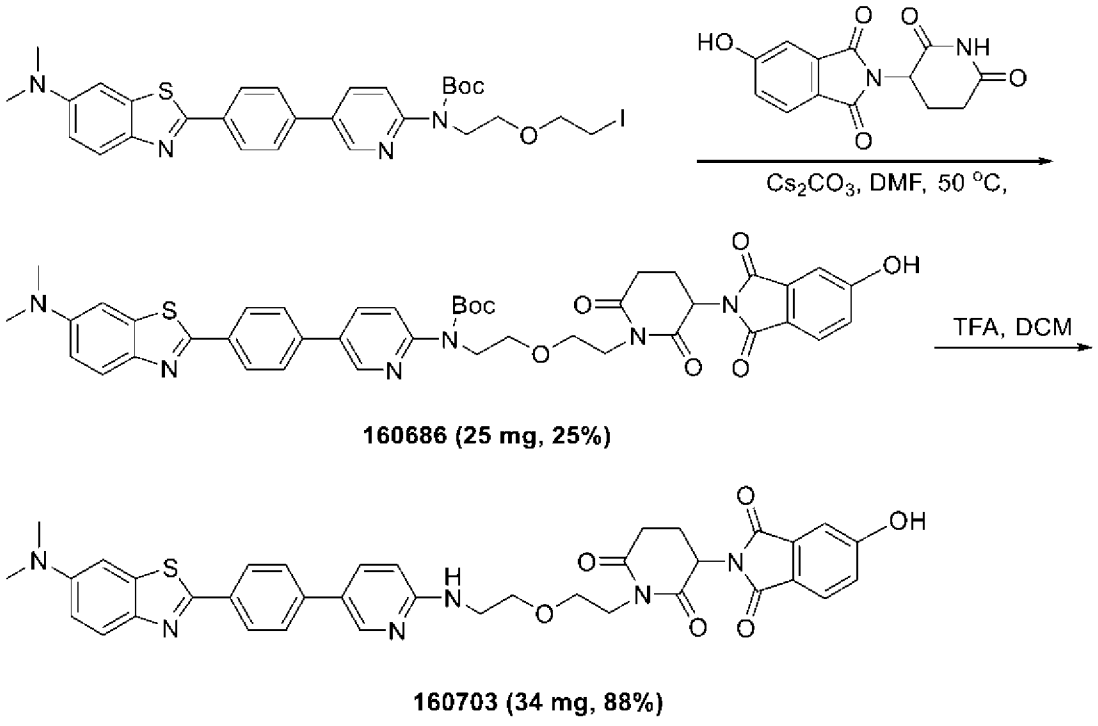
【0505】化合物160491：在0℃下向2-[4-[6-(二甲胺基)-2-氟烷基-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-醇(0.43 g，1.24 mmol)於無水DMF (4 mL)中之溶液中添加NaH (0.10 g，2.48 mmol)且在室溫下攪拌1 h。將含4-甲基苯磺酸2-[2-(4-甲基苯基)磺醯基氧基乙氧基]乙酯(1.54 g，3.72 mmol)之無水DMF (4 mL)添加至反應混合物中且在同一溫度下攪拌14 h。將混合物冷卻至0℃，用水(30 mL)淬滅且用DCM (30 mL)萃取。有機層用水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由管柱層析(EtOAc:DCM=1:5，Rf=0.33)純化，得到呈橙色固體狀之4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[4-[6-(二甲胺基)-2-氟烷基-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氧基乙氧基]乙酯(234 mg，0.40 mmol，產率32%)。

【0506】化合物160508：將4-甲基苯磺酸2-[2-[[2-[4-[6-(二甲胺基)-2-氟烷基-吡啶-3-基]苯基]-3,8a-二氫咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氧基]乙氧基]乙酯(232 mg，0.39 mmol)及NaI (70 mg，0.47 mmol)於ACN (2 mL)中之混合物在80℃下加熱14 h。向混合物中添加水且用DCM萃取。有機

層用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由層析(EtOAc:DCM=1:10，Rf=0.20)純化，得到呈淡黃色固體狀之6-氟烷基-5-[4-[6-[2-(2-碘烷基乙氧基)乙氧基]-3,8a-二氫咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]苯基]-N,N-二甲基-吡啶-2-胺(204 mg，0.37 mmol，產率95%)。

【0507】 化合物160570：將2-[2,6-雙(亞氧烷基)哌啶-3-基]-5-氧烷基-異吲哚-1,3-二酮(101 mg，0.37 mmol)、Cs_2CO_3 (180 mg，0.55 mmol)及6-氟烷基-5-[4-[6-[2-(2-碘烷基乙氧基)乙氧基]-3,8a-二氫咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]苯基]-N,N-二甲基-吡啶-2-胺(101 mg，0.18 mmol)於DMF (3 mL)中之混合物在50℃下加熱4 h，且隨後在室溫下攪拌3天。混合物用水濕磨且收集所得沈澱物且藉由管柱層析(EtOAc:DCM=1:4，Rf=0.05)純化，得到呈棕色固體狀之2-[1-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲胺基)-2-氟烷基-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氧基乙氧基]乙基]-2,6-雙(亞氧烷基)哌啶-3-基]-5-氧烷基-異吲哚-1,3-二酮(15 mg，0.02 mmol，產率11%)。

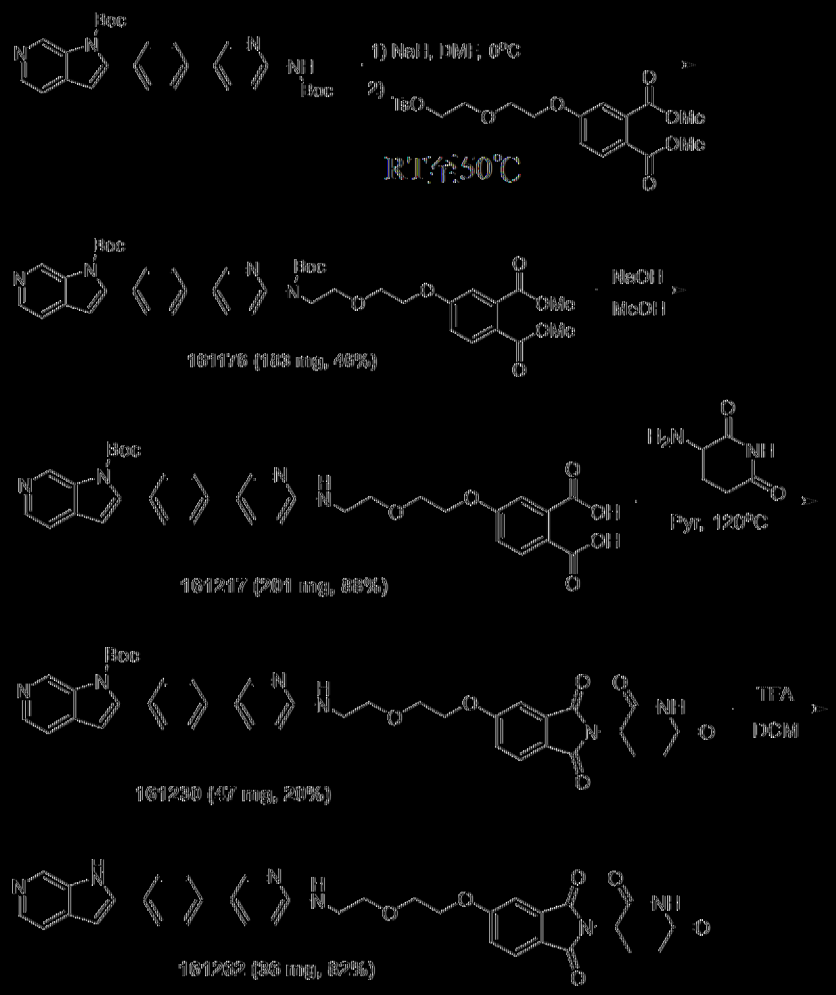
實例25：化合物160703之合成



【0508】 **化合物160686**：將2-[2,6-雙(亞氧烷基)哌啶-3-基]-5-氧烷基-異吲哚-1,3-二酮(68 mg，0.25 mmol)、Cs_2CO_3 (121 mg，0.37 mmol)及N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-N-[2-(2-碘烷基乙氧基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(80 mg，0.12 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在50℃下加熱3 h。混合物用DCM稀釋，用水萃取，經$MgSO_4$乾燥，濃縮且藉由NH矽膠管柱層析(MeOH:DCM=1:20，Rf=0.2)純化，得到呈黃色固體狀之N-[2-[2-[2-[2,6-雙(亞氧烷基)哌啶-3-基]-1,3-雙(亞氧烷基)異吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙基]-N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯(25 mg，0.03 mmol，產率25%)。

【0509】 **化合物160703**：在0℃下向N-[2-[2-[2-[2,6-雙(亞氧烷基)哌啶-3-基]-1,3-雙(亞氧烷基)異吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙基]-N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯(42 mg，0.05 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TFA (0.04 mL，0.53 mmol)，且在室溫下攪拌23 h。混合物用飽和$NaHCO_3$溶液中和至pH 8且用DCM萃取。有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮至乾燥，得到呈黃色固體狀之2-[1-[2-[2-[[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙基]-2,6-雙(亞氧烷基)哌啶-3-基]-5-氧烷基-異吲哚-1,3-二酮(34 mg，0.05 mmol，產率88%)。

實例26：化合物161262之合成



[0510] 化合物161176：將2-[4-[6-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基胺基]吡啶-3-基]苯基]吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸三級丁酯(250 mg，0.51 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液冷卻至0℃，添加NaH (37 mg，0.92 mmol)且在同一溫度下攪拌30 min。將4-[2-[2-(4-甲基苯基)磺醯基氧基乙氧基]乙氧基]苯-1,2-二甲酸二甲酯(302 mg，0.67 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下攪拌20 h且加熱至50℃持續20 h。混合物用水淬滅且用DCM萃取。有機層用鹽水洗滌，經MgSO4乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析(EtOAc:DCM 1:2.3，Rf 0.375)純化，得到呈黃色油狀之4-[2-[2-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]-5-[4-[1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]苯-1,2-二甲酸二甲酯(183 mg，0.24 mmol，產率46%)。

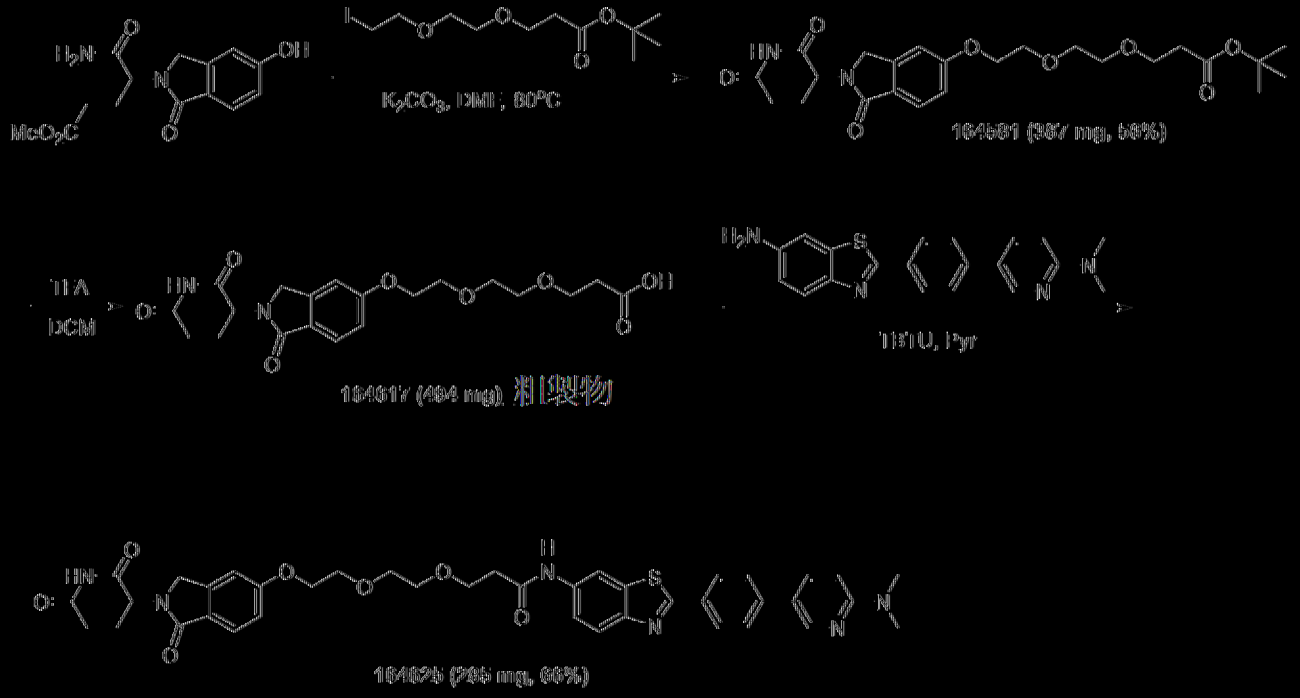
【0511】 **化合物161217**：向4-[2-[2-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基-[5-[4-[1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]苯-1,2-二甲酸二甲酯(273 mg，0.36 mmol)於EtOH (3 mL)中之溶液中添加含NaOH (228 mg，5.70 mmol)之水(3 mL)，且在室溫下攪拌4天。反應物用1 N HCl溶液中和至pH 1。所得沈澱物經收集，用水(10 mL)洗滌且真空乾燥，得到呈白色固體狀之4-[2-[2-[[5-[4-[1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]鄰苯二甲酸(201 mg，0.31 mmol，產率88%)。

【0512】 **化合物161230**：將將4-[2-[2-[[5-[4-[1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]鄰苯二甲酸(201 mg，0.31 mmol)及3-氮烷基哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(78 mg，0.47 mmol)於吡啶(3 mL)中之混合物在120℃下加熱19 h。藉由真空移除溶劑且所得殘餘物用水濕磨。沈澱物經收集且藉由NH矽膠管柱層析(MeOH:DCM=3:100，Rf=0.25)純化，得到呈黃色固體狀之2-[4-[6-[2-[2-[2-[2,6-雙(亞氧烷基)哌啶-3-基]-1,3-雙(亞氧烷基)異吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙基胺基]吡啶-3-基]苯基]吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸三級丁酯(47 mg，0.06 mmol，產率20%)。

【0513】 **化合物161262**：向2-[4-[6-[2-[2-[2-[2,6-雙(亞氧烷基)哌啶-3-基]-1,3-雙(亞氧烷基)異吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙基胺基]吡啶-3-基]苯基]吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸三級丁酯(47 mg，0.06 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (0.07 mL，0.96 mmol)，且在室溫下攪拌23 h。混合物用飽和$NaHCO_3$溶液中和至pH 8。所得沈澱物經收集，用水洗滌且經真空乾燥，得到呈黃色固體狀之2-[2,6-雙(亞氧烷基)哌啶-3-基]-5-[2-

[2-[[5-[4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]異吲哚-1,3-二酮(36 mg，0.05 mmol，產率82%)。

實例27：化合物164625之合成



粗製物

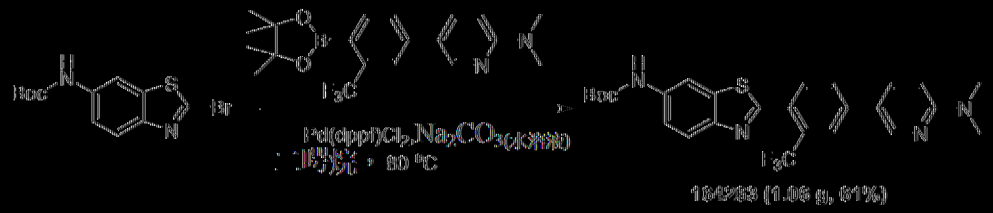
[0514] 化合物164581：將3-[2-(2-碘烷基乙氧基)乙氧基]內酸[三級]酯(500 mg，1.45 mmol)、K_2CO_3 (602 mg，4.36 mmol)及5-氨烷基-5-氧氧烷基-4-(6-氧烷基-3-氧氧烷基-1H-異吲哚-2-基)戊酸甲酯(467 mg，1.60 mmol)於DMF (15 mL)中之混合物在80℃下加熱7 h。混合物用EtOAc稀釋，用鹽水萃取，經$MgSO_4$乾燥，濃縮且藉由管柱層析(MeOH:DCM 1:20，Rf 0.48)純化，得到呈白色固體狀之3-[2-[2-[[2-[2,6-雙(氧烷基)哌啶-3-基]-1-氧烷基-3H-異吲哚-5-基]氧基]乙氧基]乙氧基]內酸[三級]酯(387 mg，0.81 mmol，產率56%)。

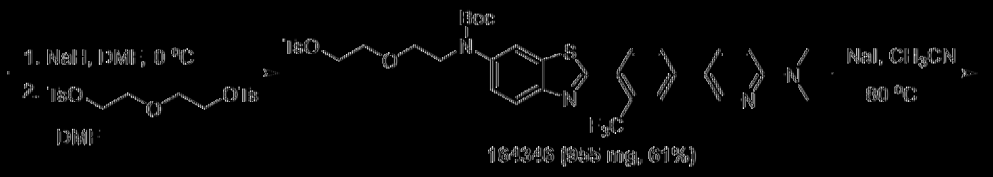
[0515] 化合物164617：向3-[2-[2-[[2-[2,6-雙(氧烷基)哌啶-3-基]-1-氧烷基-3H-異吲哚-5-基]氧基]乙氧基]乙氧基]內酸[三級]酯(387 mg，0.81 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TFA (0.62 mL，8.12

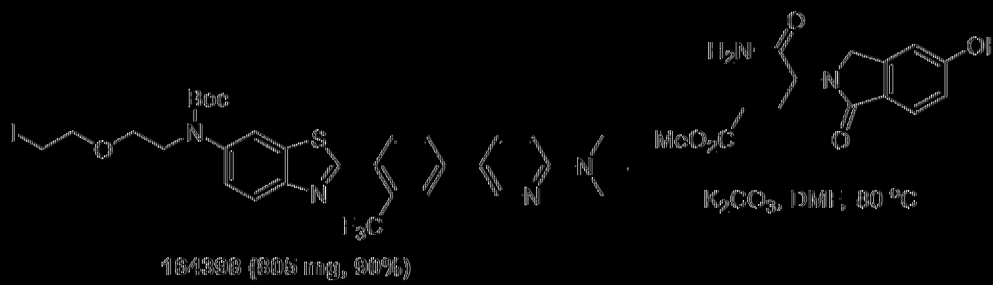
mmol)且在室溫下攪拌15 h。混合物經濃縮至乾燥，得到成白色油狀之3-[2-[2-[[2-[2,6-雙(亞氧烷基)哌啶-3-基]-1-亞氧烷基-3H-異吲哚-5-基]氧基]乙氧基]乙氧基]丙酸TFA鹽(494 mg，1.18 mmol)。

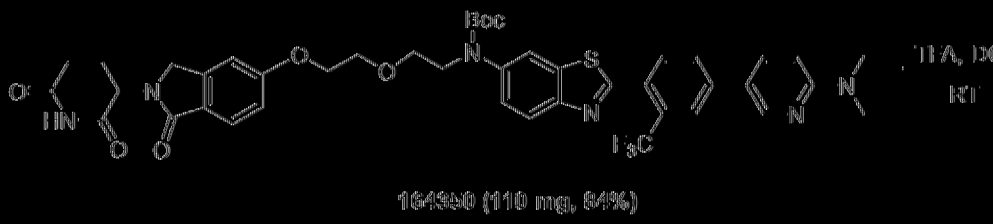
【0516】 **化合物164625**：將3-[2-[2-[[2-[2,6-雙(亞氧烷基)哌啶-3-基]-1-亞氧烷基-3H-異吲哚-5-基]氧基]乙氧基]乙氧基]丙酸(346 mg，0.82 mmol)、TBTU (352 mg，1.10 mmol)及2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-胺(190 mg，0.55 mmol)於吡啶(3 mL)中之混合物在室溫下攪拌17 h。向混合物中添加水且所得沈澱物藉由過濾收集且藉由管柱層析(MeOH:DCM=1:19，Rf=0.3)純化，得到呈黃色固體狀之3-[2-[2-[[2-[2,6-雙(亞氧烷基)哌啶-3-基]-1-亞氧烷基-3H-異吲哚-5-基]氧基]乙氧基]乙氧基]-N-[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]丙醯胺(285 mg，0.36 mmol，產率66%)。

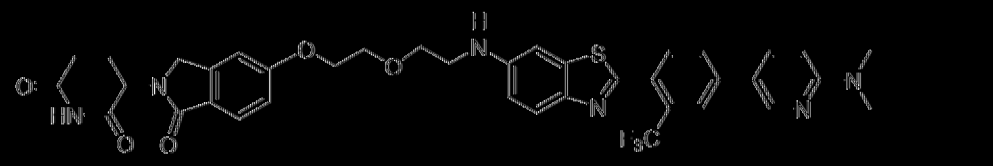
實例28：化合物164657之合成











[0517] 化合物164263：將N-(2-溴烷基-1,3-苯并噻唑-6-基)胺基甲酸[三級]丁酯(1100 mg，3.34 mmol)、N,N-二甲基-5-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-3-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-胺(1704 mg，4.34 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (247 mg，0.33 mmol)及2M Na_2CO_3(水性)溶液(5 mL，10.02 mmol)於二㗁烷(35 mL)中之混合物在氮氣下在80℃下加熱16 h。混合物經矽藻土墊過濾且將殘餘物溶解於EtOAc (100 mL)及水(50 mL)中。有機相用水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮至乾燥。殘餘物藉由管柱層析(EtOAc:Hex 1:4，Rf 0.15)純化，得到呈黃

色油狀之N-[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸三級丁酯(1.06 g，2.05 mmol，產率61%)。

【0518】 **化合物164346**：在0℃下向N-[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸三級丁酯(1056 mg，2.05 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加NaH (148 mg，6.16 mmol)且在25℃下攪拌1 h。將含4-甲基苯磺酸2-[2-(4-甲基苯基)磺醯基氧基乙氧基]乙酯(2.55 g，6.16 mmol)之DMF (20 mL)添加至反應混合物中且在室溫下攪拌14 h。混合物在0℃下用水淬滅。將殘餘物溶解於EtOAc (50 mL)及水(50 mL)中。有機層用水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮至乾燥。殘餘物藉由管柱層析(EtOAc:Hex=1:1，Rf=0.4)純化，得到呈黃色油狀之4-甲基苯磺酸2-[2-[[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙酯(955 mg，1.26 mmol，產率61%)。

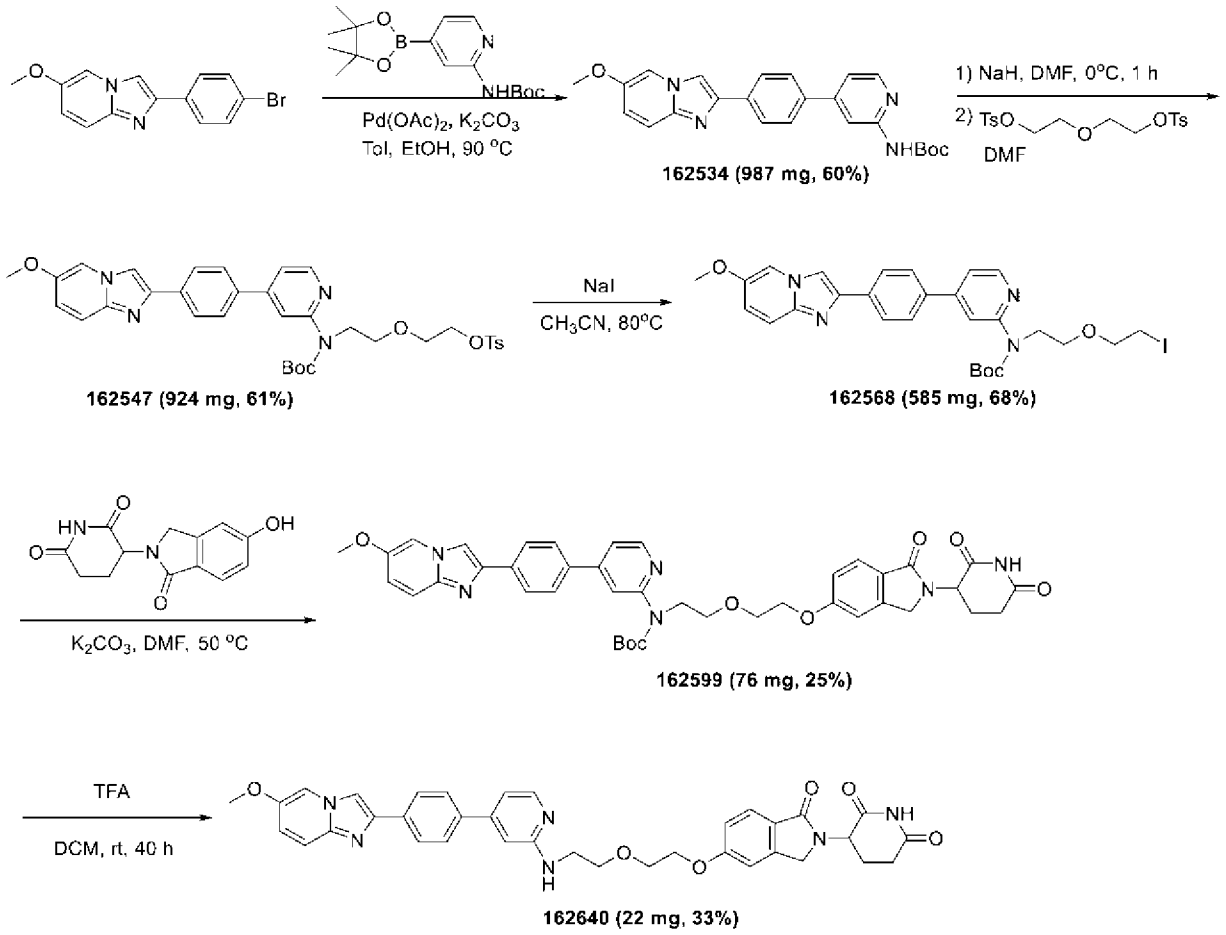
【0519】 **化合物164398**：將4-甲基苯磺酸2-[2-[[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙酯(955 mg，1.26 mmol)、NaI (378 mg，2.52 mmol)於MeCN (20 mL)中之混合物在80℃下加熱17 h。將殘餘物溶解於EtOAc (50 mL)及水(50 mL)中。有機層用水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。殘餘物藉由管柱層析(EtOAc:Hex=1:1，Rf=0.7)純化，得到呈黃色油狀之N-[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-(2-碘烷基乙氧基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(805 mg，1.13 mmol，產率90%)。

【0520】 **化合物164350**：將N-[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-2-(三

氟甲基)苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-(2-碘烷基乙氧基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(110 mg，0.15 mmol)、K_2CO_3 (64 mg，0.46 mmol)及5-氮烷基-5-亞氧烷基-4-(6-氧烷基-3-亞氧烷基-1H-異吲哚-2-基)戊酸甲酯(50 mg，0.17 mmol)於DMF (2.5 mL)中之混合物在80℃下加熱8 h。向混合物中添加水，用DCM萃取，經$MgSO_4$乾燥且濃縮至乾燥。殘餘物藉由管柱層析(MeOH:DCM= 1:20，Rf = 0.4)純化，得到呈黃色固體狀之N-[2-[2-[[2-[2,6-雙(亞氧烷基)哌啶-3-基]-1-亞氧烷基-3H-異吲哚-5-基]氧基]乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸三級丁酯(110 mg，0.13 mmol，產率84%)。

【0521】化合物164657：在25℃下向N-[2-[2-[[2-[2,6-雙(亞氧烷基)哌啶-3-基]-1-亞氧烷基-3H-異吲哚-5-基]氧基]乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸三級丁酯(550 mg，0.65 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TFA (0.75 mL，9.76 mmol)且攪拌15 h。將混合物傾入冰水中且用飽和$NaHCO_3$溶液中和至pH 8。將殘餘物溶解於DCM (20 mL)及水(10 mL)中。有機層用水(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮至乾燥。殘餘物藉由管柱層析(DCM:MeOH= 10:1，Rf = 0.58)純化，得到呈黃色固體狀之3-[6-[2-[2-[[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]-3-亞氧烷基-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(254 mg，0.34 mmol，產率52%)。

實例29：化合物162640之合成



【0522】 **化合物162534**：將N-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.52 g，4.75 mmol)、2-(4-溴苯基)-6-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶(1.2 g，3.96 mmol)及三苯膦(34.6 mg，0.13 mmol)於EtOH (4 mL)及甲苯(2.8 mL)中之溶液用氬氣淨化，且隨後逐滴添加K_2CO_3溶液(1.75M，7.92 mL，13.85 mmol)。在氬氣下向混合物中添加$Pd(OAc)_2$ (87 mg，0.40 mmol)且在90℃下加熱4 h。混合物經由矽藻土墊過濾，傾入飽和$NaHCO_3$溶液中且用EtOAc萃取。有機層經$MgSO_4$乾燥，濃縮且藉由管柱層析(EtOAc:DCM = 1:4，Rf = 0.3)純化，得到呈淡棕色固體狀之N-[4-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯(987 mg，2.37 mmol，產率60%)。

【0523】 **化合物162547**：在0℃下向4-甲基苯磺酸2-[2-(4-甲基苯基)磺醯基氧基乙氧基]乙酯(2.86 g，6.90 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液

中添加NaH (368 mg，9.20 mmol)且在室溫下攪拌1 h。向混合物中添加含4-甲基苯磺酸2-[2-(4-甲基苯基)磺醯基氧基乙氧基]乙酯(2.86 g，6.90 mmol)之DMF (10 mL)且在室溫下攪拌19 h。將混合物冷卻至0℃，藉由添加水淬滅且用DCM稀釋。所得混合物用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由管柱層析(EtOAc:DCM= 4:1，Rf = 0.4)純化，得到呈橙色油狀之4-甲基苯磺酸2-[2-[[4-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙酯(924 mg，1.40 mmol，產率61%)。

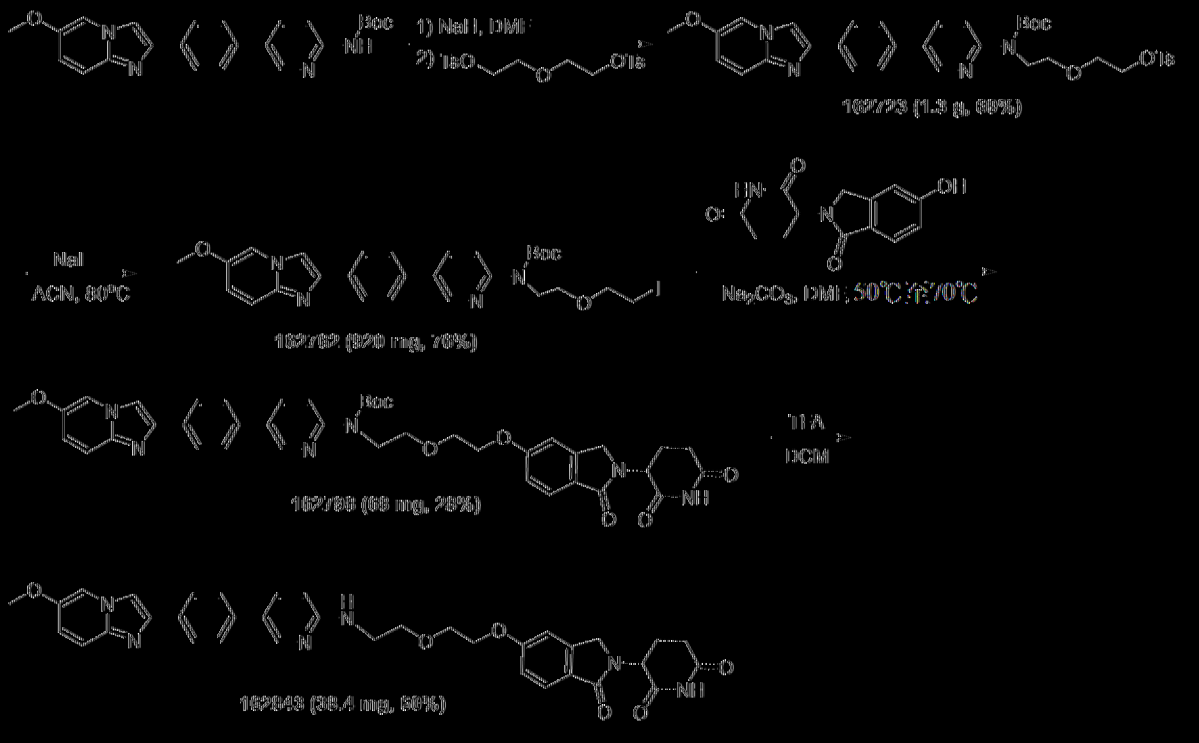
【0524】化合物162568：將4-甲基苯磺酸2-[2-[[4-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙酯(924 mg，1.40 mmol)及NaI (421 mg，2.81 mmol)於CH_3CN (20 mL)中之混合物在80℃下加熱17 h。混合物用DCM稀釋，用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由管柱層析(MeOH:DCM = 1:100，Rf = 0.19)純化，得到呈橙色固體狀之N-[2-(2-碘烷基乙氧基)乙基]-N-[4-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯(585 mg，0.95 mmol，產率68%)。

【0525】化合物162599：將N-[2-(2-碘烷基乙氧基)乙基]-N-[4-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯(250 mg，0.41 mmol)、3-(6-氧烷基-3-亞氧烷基-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(212 mg，0.81 mmol)及K_2CO_3 (169 mg，1.22 mmol)於DMF (4 mL)中之溶液在50℃下加熱3 h。混合物用水淬滅，且藉由過濾收集所得固體。固體用水洗滌且殘餘物藉由NH凝膠管柱層析(MeOH:DCM = 3:100，Rf = 0.33)純化，得到呈白色固體狀之N-[2-[2-[[2-[2,6-雙(亞氧烷基)哌啶-3-

基|-1-甲氧烷基-3H-異吲哚-5-基|氧基|乙氧基|乙基|-N-[4-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯(76 mg，0.10 mmol，產率25%)。

[0526] 化合物162640向N-[2-[2-[[2-[2,6-雙(甲氧烷基)哌啶-3-基]-1-甲氧烷基-3H-異吲哚-5-基]氧基]乙氧基]乙基]-N-[4-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯(76 mg，0.10 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (0.12 mL，1.53 mmol)，且攪拌38 h。將混合物傾入冰水中，用飽和$NaHCO_3$溶液中和至pH 8。將殘餘物溶解於DCM (20 mL)及水(10 mL)中。有機層用水(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由管柱層析(DCM:MeOH = 100:3，Rf = 0.35)純化，得到呈淺棕色固體狀之3-[6-[2-[2-[[4-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]-3-甲氧烷基-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(22 mg，0.03 mmol，產率33%)。

實例30：化合物162843之合成



【0527】 **化合物162723**：在0℃下向4-甲基苯磺酸2-[2-(4-甲基苯基)磺醯基氧基乙氧基]乙酯(4.72 g，11.38 mmol)於DMF (30 mL)中之溶液中添加NaH (455 mg，11.38 mmol)且在室溫下攪拌1 h。將含4-甲基苯磺酸2-[2-(4-甲基苯基)磺醯基氧基乙氧基]乙酯(4.72 g，11.38 mmol)之DMF (30 mL)添加至反應混合物中且在室溫下再攪拌16 h。將混合物冷卻至0℃且用水淬滅。混合物用DCM稀釋，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由管柱層析(EtOAc:Hex = 1:1，Rf = 0.23)純化，得到呈橙色固體狀之4-甲基苯磺酸2-[2-[[5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙酯(1.3 g，1.97 mmol，產率69%)。

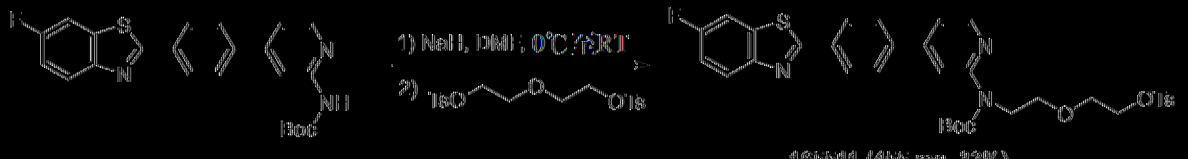
【0528】 **化合物162762**：將4-甲基苯磺酸2-[2-[[5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙酯(1.3 g，1.97 mmol)及NaI (592 mg，3.95 mmol)於ACN (10 mL)中之混合物在80℃下加熱15 h。向混合物中添加水且用DCM萃取。有機層用水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮至乾且藉由層析(MeOH:DCM = 1:100，Rf = 0.19)純化，得到呈黃色固體狀之N-[2-(2-碘烷基乙氧基)乙基]-N-[5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯(920 mg，1.50 mmol，產率76%)。

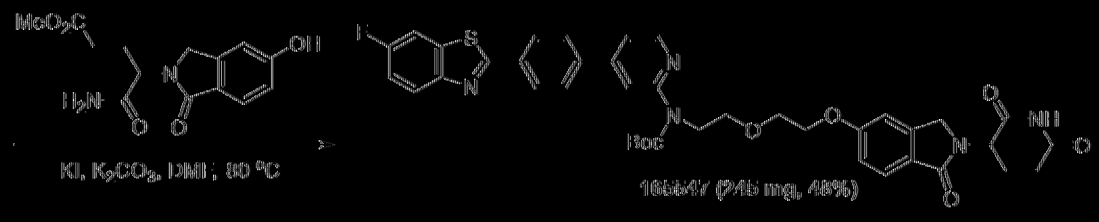
【0529】 **化合物162798**：將N-[2-(2-碘烷基乙氧基)乙基]-N-[5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯(200 mg，0.33 mmol)、3-(6-氧烷基-3-亞氧烷基-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(169 mg，0.65 mmol)及Na_2CO_3 (103 mg，0.98 mmol)於DMF (4 mL)中之混合物在50℃下加熱37 h。向混合物中添加水且所得沈澱物藉由過濾收

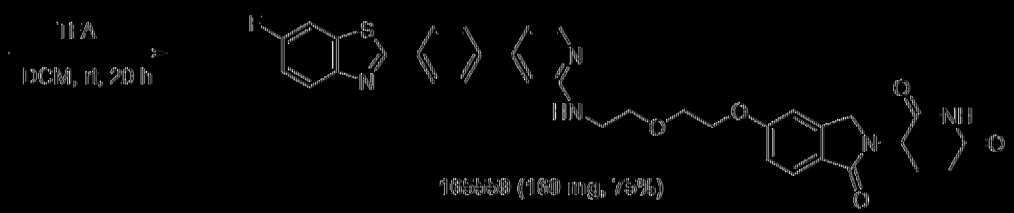
集，用水洗滌且藉由NH凝膠管柱層析(MeOH:DCM = 1:100，Rf 0.21)純化，得到呈黃色固體狀之N-[2-[2-[[2-[2,6-雙(氘氧烷基)哌啶-3-基]-1-氘氧烷基-3H-異吲哚-5-基]氧基]乙氧基]乙基]-N-[5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯(68 mg，0.09 mmol，產率28%)。

[0530] 化合物162843：向N-[2-[2-[[2-[2,6-雙(氘氧烷基)哌啶-3-基]-1-氘氧烷基-3H-異吲哚-5-基]氧基]乙氧基]乙基]-N-[5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯(68 mg，0.09 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (0.07 mL，0.9100 mmol)，且在室溫下攪拌48 h。混合物用DCM (3 mL)稀釋且用飽和$NaHCO_3$(水性)溶液中和至pH 8。沈澱物經收集且用DCM洗滌，得到呈黃色固體狀之3-[6-[2-[2-[[5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]-3-氘氧烷基-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(38 mg，0.05 mmol，產率59%)。

實例31：化合物165559之合成







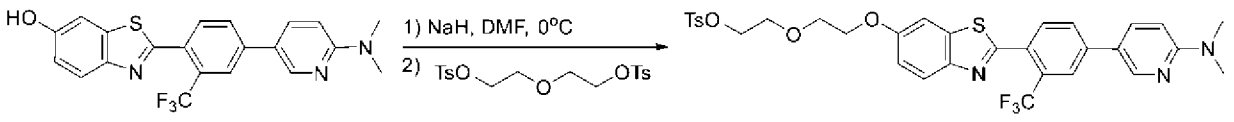
【0531】 **化合物165511**：將4-甲基苯磺酸2-[2-(4-甲基苯基)磺醯基氧基乙氧基]乙酯(2567 mg，6.19 mmol)於DMF (10 mL)這種溶液冷卻至0℃，添加NaH (248 mg，6.19 mmol)，且隨後在室溫下攪拌1 h。將4-甲基苯磺酸2-[2-(4-甲基苯基)磺醯基氧基乙氧基]乙酯(2567 mg，6.19 mmol)添加至反應混合物中且在室溫下攪拌17 h。將反應物冷卻至0℃且藉由添加水淬滅。混合物用DCM稀釋，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由管柱層析(DCM:EtOAc = 10:1，Rf = 0.3)純化，得到呈白色固體狀之4-甲基苯磺酸2-[2-[[4-[4-(6-氟烷基-1,3-苯并噻唑-2-基)苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙酯(455 mg，0.68 mmol，產率33%)。

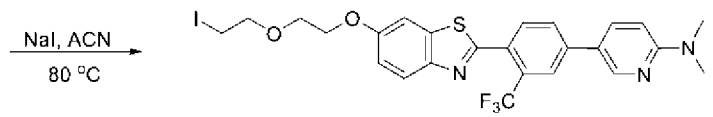
【0532】 **化合物165547**：將5-氮烷基-5-亞氧烷基-4-(6-氧烷基-3-亞氧烷基-1H-異吲哚-2-基)戊酸甲酯(220 mg，0.75 mmol)、K_2CO_3 (284 mg，2.06 mmol)、KI (11 mg，0.07 mmol)及4-甲基苯磺酸2-[2-[[4-[4-(6-氟烷基-1,3-苯并噻唑-2-基)苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙酯(455 mg，0.69 mmol)於DMF (6 mL)中之混合物在80℃下加熱7 h。混合物用EtOAc (20 mL)稀釋，用水(10 mL)及鹽水(10 mL)萃取，經Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由管柱層析(MeOH:DCM= 1:20，Rf = 0.4)純化，得到呈白色固體之N-[2-[2-[[2-2,6-雙(亞氧烷基)哌啶-3-基]-1-亞氧烷基-3H-異吲哚-5-基]氧基]乙氧基]乙基]-N-[4-[4-(6-氟烷基-1,3-苯并噻唑-2-基)苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯(245 mg，0.33 mmol，產率48%)。

【0533】 **化合物165559**：向N-[2-[2-[[2-[2,6-雙(亞氧烷基)哌啶-3-基]-1-亞氧烷基-3H-異吲哚-5-基]氧基]乙氧基]乙基]-N-[4-[4-(6-氟烷基-

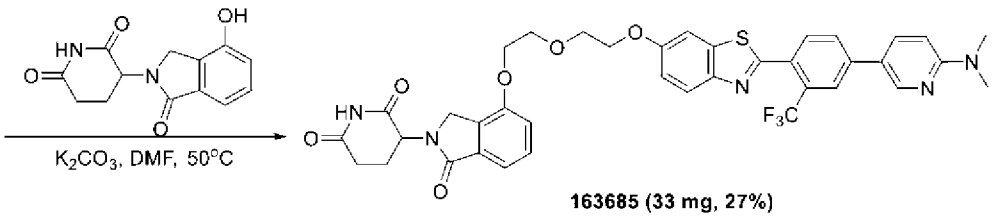
1,3-苯并噻唑-2-基)苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯(245 mg，0.33 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TFA (0.38 mL，4.89 mmol)，且在室溫下攪拌20 h。混合物用DCM (20 mL)稀釋且用飽和$NaHCO_3$溶液中和至pH 8。混合物用水萃取，經$MgSO_4$乾燥，濃縮且藉由管柱層析(DCM:MeOH = 20:1，Rf = 0.3)純化，得到呈白色固體狀之3-[6-[2-[2-[[4-[4-(6-氟烷基-1,3-苯并噻唑-2-基)苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]-3-亞氧烷基-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(160 mg，0.24 mmol，產率75%)。

實例32：化合物163685之合成





162891 (540 mg, 92%)



163685 (33 mg, 27%)

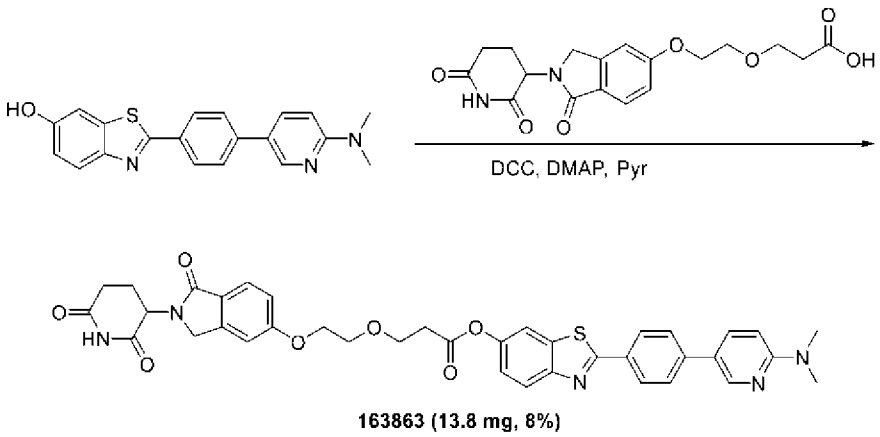
【0534】 **化合物162862**：在0℃下向2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯基]-1,3-苯并噻唑-6-醇(516 mg，1.24 mmol)於無水DMF (12 mL)中之溶液中添加NaH (149 mg，3.72 mmol)且在室溫下攪拌1 h。將含4-甲基苯磺酸2-[2-(4-甲基苯基)磺醯基氧基乙氧基]乙酯(1543 mg，3.72 mmol)之無水DMF (12 mL)添加至反應混合物中且在同一溫度下攪拌

18 h。將混合物傾入水(50 mL)中且用DCM (50 mL)萃取。有機層用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由管柱層析(Rf = 0.51，EtOAc:DCM = 1:9)純化，得到呈淡黃色固體狀之4-甲基苯磺酸2-[2-[[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基]乙氧基]乙酯(627 mg，0.95 mmol，產率77%)。

【0535】 化合物162891：將4-甲基苯磺酸2-[2-[[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基]乙氧基]乙酯(627 mg，0.95 mmol)及NaI (286 mg，1.91 mmol)於ACN (10 mL)中之混合物在80℃下加熱17 h。向混合物中添加水(20 mL)且用EtOAc萃取。有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮至乾燥，得到呈黃色固體狀之5-[4-[6-[2-(2-碘烷基乙氧基)乙氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-(三氟甲基)苯基]-N,N-二甲基-吡啶-2-胺(540 mg，0.88 mmol，產率92%)。

【0536】 化合物163685：將5-[4-[6-[2-(2-碘烷基乙氧基)乙氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-(三氟甲基)苯基]-N,N-二甲基-吡啶-2-胺(100 mg，0.16 mmol)、3-(7-氧烷基-3-亞氧烷基-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(85 mg，0.33 mmol)及K_2CO_3 (68 mg，0.49 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在50℃下加熱18 h。向混合物中添加水且用DCM萃取。有機層用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，濃縮且藉由管柱層析(MeOH:DCM= 1:20，Rf= 0.45)純化，得到呈黃色固體狀之3-[7-[2-[2-[[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基]乙氧基]乙氧基]-3-亞氧烷基-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(33 mg，0.04 mmol，產率25%)。

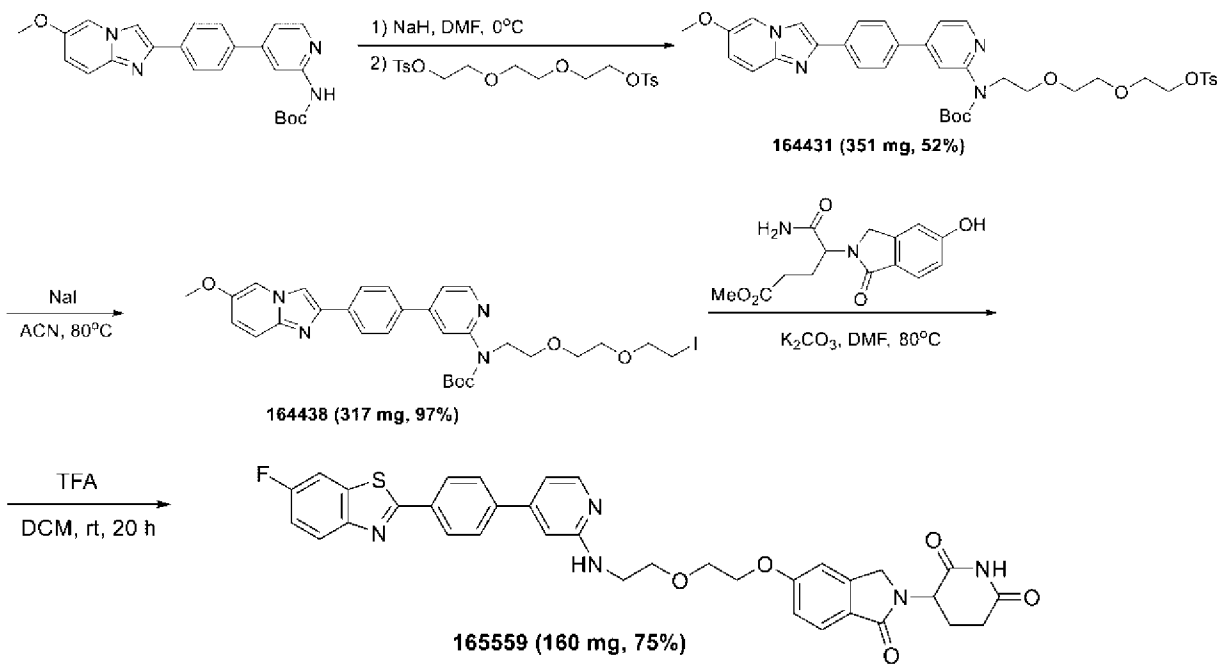
實例33：化合物163863之合成



163863 (13.8 mg, 8%)

【0537】 **化合物163863**：將2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-醇(166 mg，0.48 mmol)、3-[2-[[2-[2,6-雙(亞氧烷基)哌啶-3-基]-1-亞氧烷基-3H-異吲哚-5-基]氧基]乙氧基]丙酸(90 mg，0.24 mmol)、DMAP (3 mg，0.02 mmol)及DCC (52 mg，0.25 mmol)於吡啶(2 mL)中之混合物在室溫下攪拌15 h。藉由減壓移除溶劑。將殘餘物再溶解於DCM (10 mL)中，用水(5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，濃縮且藉由管柱層析(MeOH:DCM = 5:100，Rf = 0.14)純化，得到呈黃色固體狀之3-[2-[[2-[2,6-雙(亞氧烷基)哌啶-3-基]-1-亞氧烷基-3H-異吲哚-5-基]氧基]乙氧基]丙酸[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]酯(14 mg，0.02 mmol，產率8%)。

實例34：化合物164484之合成



【0538】 **化合物164431**：將N-[4-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯(400 mg，0.96 mmol)於無水DMF(10 mL)中之溶液冷卻至0℃且添加NaH (115 mg，2.88 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌1 h。將含4-甲基苯磺酸2-[2-[2-(4-甲基苯基)磺醯基氧基乙氧基]乙氧基]乙酯(1321 mg，2.88 mmol)之無水DMF(10 mL)添加至反應混合物中且在同一溫度下攪拌17 h。混合物用水(30 mL)淬滅且用DCM (30 mL)萃取。有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由管柱層析(EtOAc:DCM = 1:4，Rf = 0.4)純化，得到呈黃色固體狀之4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[[4-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酯(350 mg，0.50 mmol，產率52%)。

【0539】 **化合物164438**：將4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[[4-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酯(350 mg，0.50 mmol)及NaI (149 mg，1.00 mmol)於ACN (10 mL)中之混合物在80℃下加熱6 h。向混合物中添加水且用

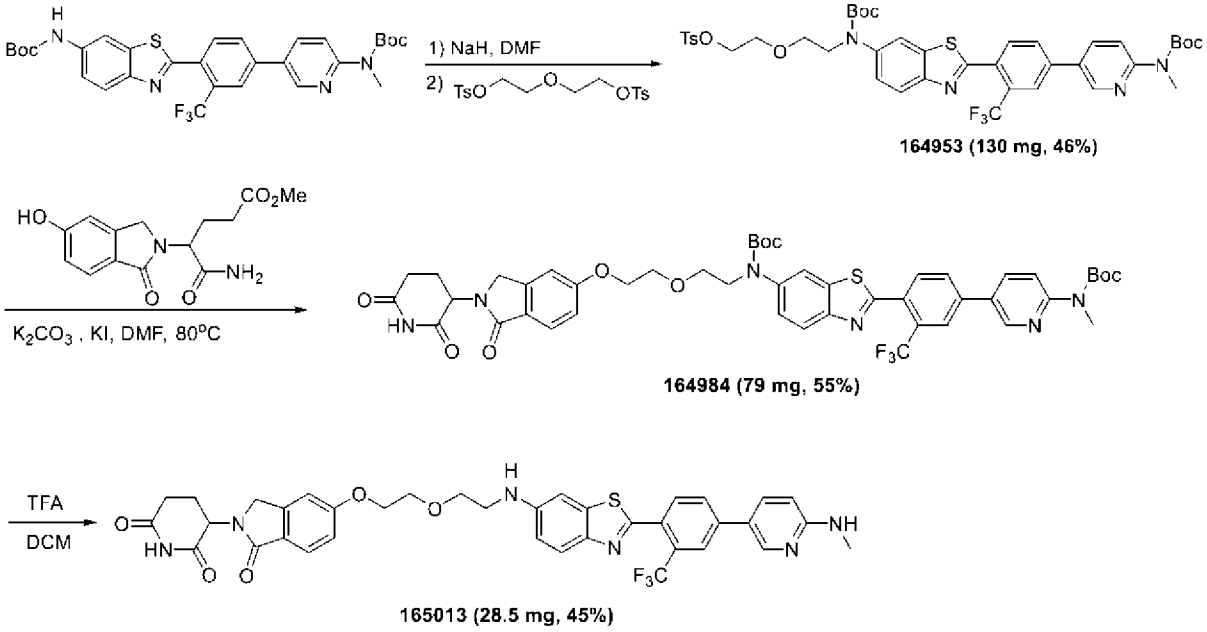
DCM萃取。有機層用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮至乾燥，得到呈黃色固體狀之N-[2-[2-(2-碘烷基乙氧基)乙氧基]乙基]-N-[4-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯(317 mg，0.48 mmol，產率97%)。

【0540】 化合物164465：將N-[2-[2-(2-碘烷基乙氧基)乙氧基]乙基]-N-[4-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯(100 mg，0.15 mmol)、K_2CO_3 (63 mg，0.46 mmol)及5-氮烷基-5-亞氧烷基-4-(6-氧烷基-3-亞氧烷基-1H-異吲哚-2-基)戊酸甲酯(49 mg，0.17 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在80℃下加熱6 h。向混合物中添加水且用DCM萃取。有機層經$MgSO_4$乾燥，濃縮且藉由管柱層析(MeOH:DCM = 3:100，Rf = 0.3)純化，得到呈白色固體狀之N-[2-[2-[2-[[2-[2,6-雙(亞氧烷基)哌啶-3-基]-1-亞氧烷基-3H-異吲哚-5-基]氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[4-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯(63 mg，0.08 mmol，產率52%)。

【0541】 化合物164484：向N-[2-[2-[2-[[2-[2,6-雙(亞氧烷基)哌啶-3-基]-1-亞氧烷基-3H-異吲哚-5-基]氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[4-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯(63 mg，0.08 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TFA (0.09 mL，1.19 mmol)，且在室溫下攪拌14 h。將混合物傾入冰水中且用飽和$NaHCO_3$溶液中和至pH 8。混合物用DCM (20 mL)稀釋且用水(10 mL)及鹽水(10 mL)萃取，經Na_2SO_4乾燥且濃縮至乾燥，得到呈淺棕色固體狀之3-[6-[2-[2-[2-[[4-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]-3-亞氧烷基-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(52 mg，0.07

mmol，產率89%)。

實例35：化合物165013之合成



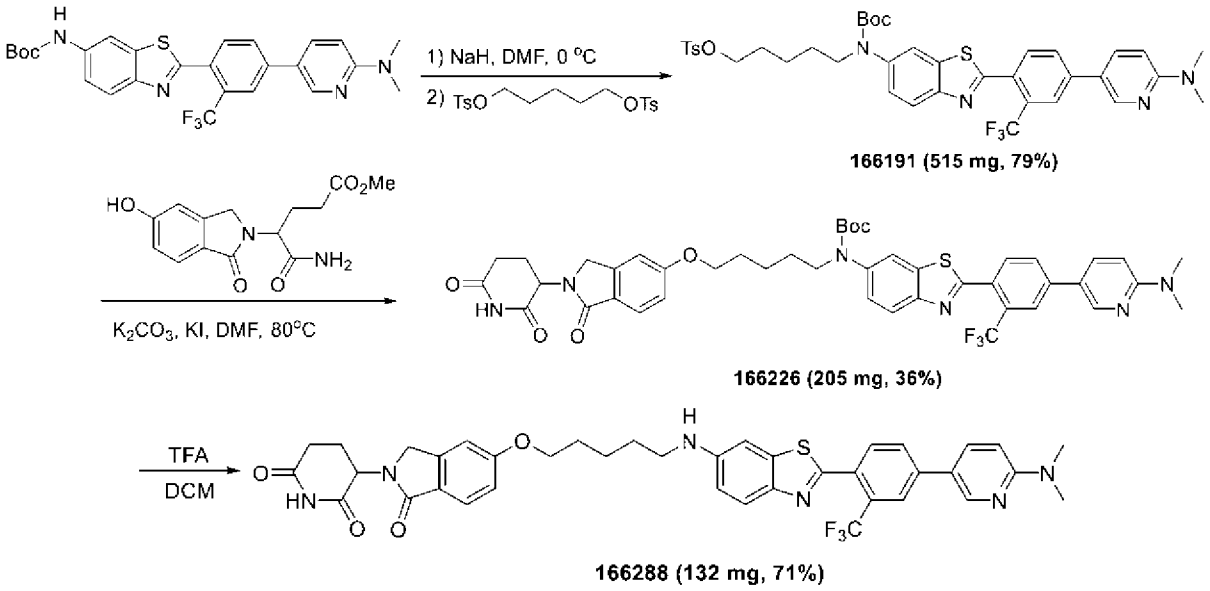
【0542】 **化合物164953**：在0℃下向N-甲基-N-[5-[4-[6-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基胺基]-1,3-苯并噻唑-2-基]-3-(三氟甲基)苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸三級丁酯(200 mg，0.33 mmol)於無水DMF(5 mL)中之溶液中添加NaH (40 mg，1.00 mmol)且在室溫下攪拌1 h。將含4-甲基苯磺酸2-[2-(4-甲基苯基)磺醯基氧基乙氧基]乙酯(414 mg，1.00 mmol)之無水DMF(5 mL)添加至反應混合物中且在同一溫度下攪拌14 h。混合物用水(30 mL)淬滅且用DCM (30 mL)萃取。有機層用水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由管柱層析(EtOAc:DCM = 1:9，Rf = 0.4)純化，得到呈黃色固體狀之4-甲基苯磺酸2-[2-[[2-[4-[6-[甲基-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙酯(130 mg，0.15 mmol，產率46%)。

【0543】 **化合物164984**：將5-氮烷基-5-亞氧烷基-4-(6-氧烷基-3-亞

氧烷基-1H-異吲哚-2-基)戊酸甲酯(50 mg，0.17 mmol)、K_2CO_3 (64 mg，0.46 mmol)、KI (2.56 mg，0.02 mmol)及4-甲基苯磺酸2-[2-[[2-[4-[6-[甲基-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙酯(130 mg，0.15 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在80℃下加熱6 h。混合物用DCM (5 mL)稀釋，冷卻至0℃且逐滴添加水(5 mL)。混合物用水(10 mL)及鹽水(10 mL)萃取，經Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由管柱層析(MeOH:DCM= 3:100，Rf = 0.3)純化，得到呈無色油狀之N-[2-[2-[[2-[2,6-雙(亞氧烷基)哌啶-3-基]-1-亞氧烷基-3H-異吲哚-5-基]氧基]乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-[甲基-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸三級丁酯(79 mg，0.08 mmol，產率55%)。

【0544】 化合物165013：向N-[2-[2-[[2-[2,6-雙(亞氧烷基)哌啶-3-基]-1-亞氧烷基-3H-異吲哚-5-基]氧基]乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-[甲基-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸三級丁酯(79 mg，0.08 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (0.1 mL，1.27 mmol)，且在室溫下攪拌14 h。將混合物傾入冰水中且用飽和$NaHCO_3$溶液中和至pH 8。混合物用DCM (20 mL)稀釋且用水(10 mL)及鹽水(10 mL)萃取。有機層經收集，經Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析(MeOH:DCM= 3:100，Rf= 0.2)純化，得到呈黃色固體狀之3-[6-[2-[2-[[2-[4-[6-(甲胺基)吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]-3-亞氧烷基-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(29 mg，0.04 mmol，產率45%)。

實例36：化合物166288之合成



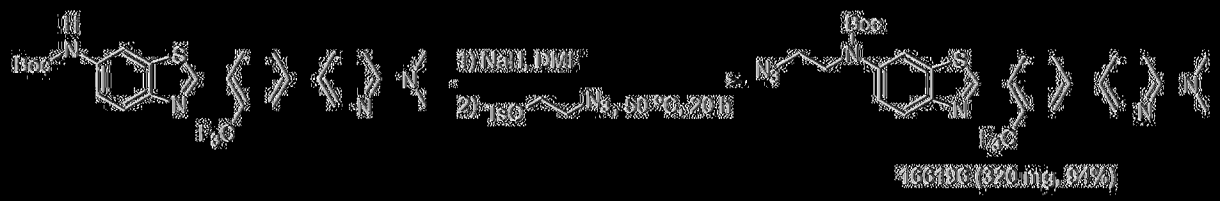
【0545】 **化合物166191**：在0℃下向N-[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸三級丁酯(447 mg，0.87 mmol)於DMF (8 mL)中之溶液中添加NaH (63 mg，2.61 mmol)，在室溫下攪拌1 h，且隨後添加含4-甲基苯磺酸5-(4-甲基苯基)磺醯基氧基戊酯(1075 mg，2.61 mmol)之DMF (8 mL)。將所得混合物在室溫下再攪拌16 h，冷卻至0℃且藉由添加水淬滅。將殘餘物溶解於DCM (50 mL)及水(50 mL)中。有機層用水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且藉由矽膠管柱層析(DCM:EtOAc = 9:1，Rf = 0.52)純化，得到呈黃色固體狀之4-甲基苯磺酸5-[[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]戊酯(515 mg，0.68 mmol，產率79%)。

【0546】 **化合物166226**：將4-甲基苯磺酸5-[[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]戊酯(514 mg，0.68 mmol)、K_2CO_3 (282 mg，2.04 mmol)、KI (11 mg，0.07 mmol)及5-氮烷基-5-亞氧烷基-4-(6-氧烷基-3-亞氧烷基-1H-異吲哚-2-基)戊酸甲酯(219 mg，0.75 mmol)於DMF (8 mL)中之混合物在

室溫下攪拌22 h，且隨後加熱至80℃持續6 h。混合物用DCM (5 mL)稀釋，冷卻至0℃且逐滴添加水(5 mL)。混合物用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析(MeOH:DCM = 1:20，Rf = 0.55)純化，得到呈黃色固體狀之N-[5-[[2-[2,6-雙(亞氧烷基)哌啶-3-基]-1-亞氧烷基-3H-異吲哚-5-基]氧基]戊基]-N-[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸三級丁酯(205 mg，0.24 mmol，產率36%)。

【0547】 化合物166288：向N-[5-[[2-[2,6-雙(亞氧烷基)哌啶-3-基]-1-亞氧烷基-3H-異吲哚-5-基]氧基]戊基]-N-[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸三級丁酯(205 mg，0.24 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (0.28 mL，3.65 mmol)且在室溫下攪拌16 h。將混合物傾入冰水中且用飽和$NaHCO_3$溶液中和至pH 8。將殘餘物溶解於DCM (20 mL)及水(10 mL)中。有機層用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮至乾燥，得到呈黃色固體狀之3-[6-[5-[[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]戊氧基]-3-亞氧烷基-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(132 mg，0.17 mmol，產率71%)。

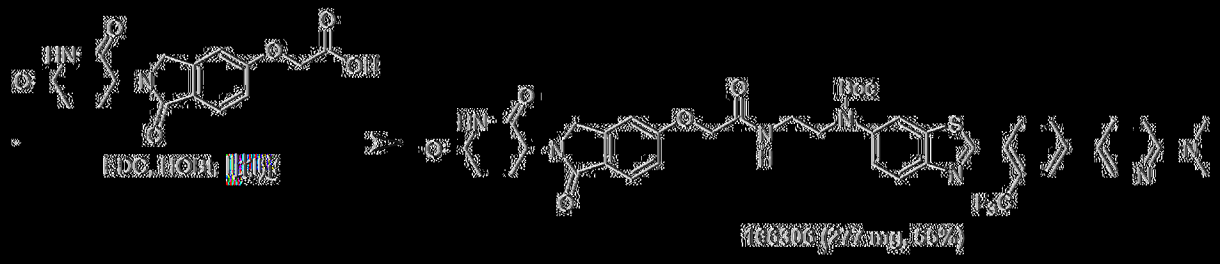
實例37：化合物166399之合成



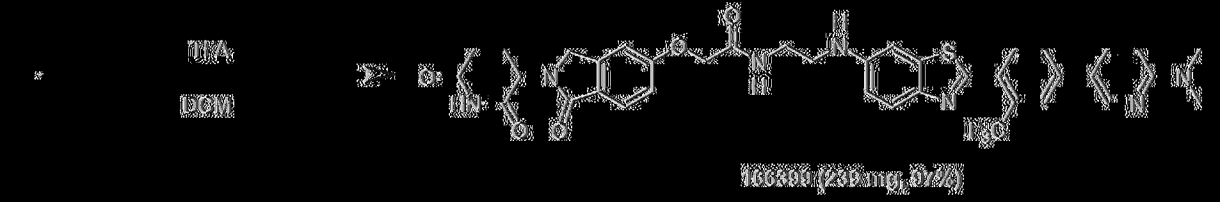
166196 (320 mg, 94%)



166264 (286 mg, 60%)



166306 (277 mg, 66%)



166300 (230 mg, 97%)

[0548] 化合物166196：將N-[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸三級丁酯(300 mg，0.58 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液冷卻至0℃且添加NaH (56 mg，2.33 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1 h，添加含4-甲基苯磺酸2-疊氮基乙酯(281 mg，1.17 mmol)之DMF (5 mL)且在50℃下加熱20 h。將混合物冷卻至0℃且添加水(5 mL)。將所得沈澱物藉由過濾收集，用水洗滌且經真空乾燥。殘餘物藉由矽膠管柱層析(EtOAc:DCM = 1:20, Rf = 0.6)純化，得到呈黃色固體狀之N-(2-疊氮基乙基)-N-[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸三級丁酯(320 mg，0.55 mmol，94%產率)。

[0549] 化合物166264：向N-(2-疊氮基乙基)-N-[2-[4-[6-(二甲胺

基)吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸三級丁酯(341 mg，0.58 mmol)於THF (5mL)/EtOH (5 mL)中之溶液中添加$Pd(OH)_2$(1701 mg，1.61 mmol)且在1個H_2大氣壓下攪拌4 h。混合物經由矽藻土墊過濾，且使濾液濃縮至乾燥。殘餘物藉由管柱層析(DCM:EtOAc = 20:1，Rf = 0.15)純化，得到呈淺黃色固體狀之N-(2-氮烷基乙基)-N-[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸三級丁酯(226 mg，0.41 mmol，產率69%)。

【0550】 化合物166306：將N-(2-氮烷基乙基)-N-[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸三級丁酯(326 mg，0.59 mmol)、2-[[2-[2,6-雙(亞氧烷基)哌啶-3-基]-1-亞氧烷基-3H-異吲哚-5-基]氧基]乙酸(372 mg，1.17 mmol)、EDC (280 mg，1.46 mmol)及HOBt (198 mg，1.46 mmol)於吡啶(6 mL)中之混合物在室溫下攪拌16 h。藉由真空移除溶劑且將所得殘餘物再溶解於EtOAc (100 mL)中且用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析(MeOH:DCM = 1:20，Rf = 0.3)純化，得到呈黃色固體狀之N-[2-[2-[[2-[2,6-雙(亞氧烷基)哌啶-3-基]-1-亞氧烷基-3H-異吲哚-5-基]氧基]乙醯基胺基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸三級丁酯(277 mg，0.32 mmol，產率55%)。

【0551】 化合物166399：向N-[2-[2-[[2-[2,6-雙(亞氧烷基)哌啶-3-基]-1-亞氧烷基-3H-異吲哚-5-基]氧基]乙醯基胺基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸三級丁酯(277 mg，0.32 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (0.37 mL，

4.85 mmol)且在室溫下攪拌23 h。將混合物傾入冰水中且用飽和$NaHCO_3$溶液中和至pH 8。將殘餘物溶解於DCM (20 mL)及水(10 mL)中。有機層用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到呈黃色固體狀之2-[[2-[2,6-雙(亞氧烷基)哌啶-3-基]-1-亞氧烷基-3H-異吲哚-5-基]氧基]-N-[2-[[2-[4-[6-(二甲胺基)吡啶-3-基]-2-(三氟甲基)苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙基]乙醯胺(239 mg，0.30 mmol，產率93%)。

實例38：α-突觸核蛋白競爭性結合分析

【0552】(A)重組野生型人類α-突觸核蛋白之表現及純化：使用0.5 mM IPTG誘導藉由用全長α-突觸核蛋白表現質體轉化之細菌產生野生型人類α-突觸核蛋白。在16℃下振盪20小時之後，將細胞沈澱物再懸浮於溶解緩衝液(10 mM Tris、1 mM EGTA、0.75 mM NaCl、1 mM PMSF，pH 7.5)中且藉由音波處理接著離心(6000 g，30 min，4℃)來溶解。接著將上清液在95℃下在手動攪拌每5分鐘下沸騰15 min，接著離心(6000g，30 min，4℃)。上清液用(10 mM Tris、1 mM EGTA、50 mM NaCl，pH 7.5)緩衝液透析且用濃縮器濃縮。將收集之樣本負載於Superdex200管柱上，隨後將流通部分負載於Q-HP管柱上。將收集之具有α-突觸核蛋白溶離液之級分合併、濃縮且儲存於-80℃下。

【0553】(B)製備聚集之α-突觸核蛋白：將含5 mg/mL α-突觸核蛋白之PBS緩衝液(pH 7.4)於管中在37℃下在振盪(700 rpm)之情況下培育5至10天。

【0554】(C)活體外螢光α-突觸核蛋白結合分析：將2 μM α-突觸核蛋白與連續稀釋之化合物(三倍連續稀釋液，10至0.001 μM)在96孔盤中在37℃下培育1小時。藉由微量盤光譜儀讀取螢光強度。化合物Kd值使用以

下等式計算：$Y = B_{max} \times X/(Kd+X)$，其中X為化合物濃度；Y為(化合物+α-突觸核蛋白)-(化合物+DMSO)之螢光信號；且B_{max}為最大信號。

【0555】(D)PBB5競爭分析：將2 μM α-突觸核蛋白與0.26 μM 2-(4-(2-(甲胺基)吡啶-5-基)-1,3-丁二烯-1-基)苯并噻唑-6-醇(PBB5)及連續稀釋之化合物(三倍連續稀釋液，10至0.001 μM)在96孔盤中在37℃下培育1小時。PBB5之螢光強度(激發/發射=530/690 nm)藉由微量盤光譜儀讀取。競爭百分比使用以下等式計算：(Max-僅化合物孔)/(Max-Min)×100%，其中Max=(α-突觸核蛋白+PBB5)信號-(緩衝液+PBB5)信號；且Min=(緩衝液+PBB5)信號-(緩衝液+PBB5)信號。各化合物之IC_{50}值使用GraphPad Prism軟體使用「4參數邏輯模型或S形劑量-反應模型」計算：Y=底部值+(頂部值-底部值)/(1+(IC50/X)^希爾斜率)

表2：與PBB5之競爭分析

化合物	Ex/Em (nm)	Kd (μM)	PBB5 (μM)
165825	340/480	ND	>10
166099	350/500	5.63	0.04
165802	335/435	2.44	>10
166124	345/545	0.34	0.03
166330	370/500	0.59	2.6
177032	350/480	0.06	ND
177033	350/480	0.65	0.63
180944	345/475	0.43	0.61
163123	340/480	0.26	>10
166965	305/485	0.22	10
166123	340/480	0.48	0.41

實例39：用於降解α-突觸核蛋白聚集體之活體外分析

【0556】ReNcell VM α-突觸核蛋白聚集分析係在Charles River Laboratories (CRL)進行。ReNcell VM為源自大腦之腹側中腦區域的永生化人類神經先驅細胞株。ReNcell VM細胞基於其生長特徵、分化成末端分化神經元之潛能及對腺病毒轉導之順應能力而選擇為用於α-突觸核蛋白

聚集分析之活體外細胞模型。聚集之人類野生型α-突觸核蛋白經由腺病毒遞送而過度表現。聚集之α-突觸核蛋白使用免疫細胞化學用聚集體選擇性抗α-突觸核蛋白抗體MJFR14偵測；總α-突觸核蛋白含量用Syn205 (α/β-突觸核蛋白特異性抗體)偵測。

【0557】 ReNcell VM α-突觸核蛋白聚集分析應用於化合物篩選以鑑別能夠降解α-突觸核蛋白聚集體之化合物。特定言之，經腺病毒轉導之ReNcell VM細胞用測試化合物(連續稀釋)處理24小時，接著固定，且隨後藉由用Syn205及MJFR14染色進行處理以用於ReNcell免疫細胞化學。針對聚集(MJFR14)及總α-突觸核蛋白(Syn205)之免疫反應性使用免疫細胞化學影像(用IN Cell 2200(GE Healthcare)執行)中基於高含量之免疫活性區域分段來定量，接著進行免疫螢光強度之定量(藉由CRL研發之演算法使用IN Cell Developer Toolbox軟體執行)。

【0558】 測試一組超過100種化合物對MJFR14免疫反應性之抑制。圖1展示聚集之α-突觸核蛋白物種之基於高含量之定量以及測定分化ReNcell VM細胞中之細胞核計數(剩餘細胞%)。結果顯示分別用測試化合物166362、170357、162640及180948處理24小時誘導MJFR14免疫反應性之濃度依賴性抑制，從而指示α-突觸核蛋白聚集減少。各組圖顯示百分比效應(PE)及剩餘細胞(%)之標準化資料。

【0559】 百分比效應(PE)：相較於空白組(0.1% DMSO)之抑制。

【0560】 PE = 100-(化合物之信號/空白組之平均信號)×100

【0561】 化合物誘導之細胞毒性(剩餘細胞%)

【0562】 剩餘細胞% = (化合物之細胞核計數/空白組之平均細胞核計數)×100

【0563】 圖2A至圖2D展示用媒劑(0.1% DMSO)及測試化合物132168、166362及170357處理且用MJFR14進行免疫染色的細胞之代表性免疫細胞化學影像，其示出在用化合物132168及166362處理之後α-突觸核蛋白表現減少。結果顯示分別用化合物132168及166362處理6天誘導對MJFR14免疫反應性之明顯抑制，從而指示化合物132168及166362有效地減少α-突觸核蛋白聚集。

【0564】 在ReNcell VM α-突觸核蛋白聚集分析中評估化合物之一些實施例。結果彙總於下表3中。

表3.

化合物	活性
159985	A
160273	C
160313	A
170350	B
161177	A
160219	A
170351	B
170352	A
161103	A
161111	A
170353	A
170354	C
170355	A
170356	A
170357	C
160624	A
170358	A
170450	A
170451	A
162641	A
162640	C
177031	A
177032	A
177033	A
177036	A
177037	B
177038	A
177039	A
170742	A
163123	A

184605	A
163365	C
180948	D
189149	A
180950	A
174251	A
175552	A
190753	A
137955	A
132560	A
185563	A
133065	A
138266	A
132168	C
129071	A
127973	C
123374	A
129975	A
138876	B
130177	A
133678	A
161247	A
161598	A
178884	A
177685	A
180187	A
165554	A
165802	A
165824	A
165810	A
165950	A
165954	A
165952	A
166099	A
166330	A
166362	B

註釋：

A指示DC_{50} > 10 μM

B指示DC_{50}在0.9與10 μM之間

C指示DC_{50}在0.01與0.9 μM之間

D指示DC_{50} < 0.01 μM

DC_{50}指示已降解50% α-突觸核蛋白聚集體時之濃度。

實例40：用於降解α-突觸核蛋白聚集體之活體內分析

【0565】 將三月齡之雄性轉殖基因Line61小鼠用於研究。小鼠經由靜脈內注射化合物132168 (25 mpk)處理一次。在處理後0.25、0.5、1、2、4、8及24 h收集血漿及大腦樣本。經由心臟穿刺將血液樣本收集在MiniCollect® 0.5 mL K2EDTA (乙二胺四乙酸鉀)試管中。將血液樣本在室溫(22℃)下在3000×g下離心10分鐘。將血漿轉移至預先標記之1.5 ml LoBind埃彭道夫管(2個等分試樣，各約75 µl)中，冷凍於乾冰上且儲存於-80℃下直至分析。對於腦樣本，在收集之前進行0.9%鹽水之灌注。將大腦稱重，在冷卻表面上切成對半，稱重且速凍。將半腦用於對可溶及不可溶級分中之人類α-突觸核蛋白進行WES系統分析。在化合物132168處理之後，不可溶α-突觸核蛋白級分相較於DMSO媒劑對照減小30%，從而反映不可溶α-突觸核蛋白聚集體減少。結果展示於圖3中。

實例41：活體內藥物動力學研究

【0566】 為確定本發明化合物是否能夠跨越血腦屏障(BBB)，在藥物動力學研究中向小鼠投與實例化合物132168 (10及25 mg/kg，靜脈內)。

【0567】 動物飼養：小鼠在動物房環境下圈養，通風15次/小時，照明12小時/天，溫度20℃至24℃且濕度40%至70%。研究房間在開始研究之前經殺菌及清潔，且在研究進行期間各給藥或取樣之後清潔操作區域。所有動物在研究期間能夠自由獲取食物及水。動物能夠任意獲取經認證嚙齒動物飼料(Certified Rodent Diet)及水。由第三方組織監測飼料之營養組成及污染物含量以及水之雜質及污染物。根據公認動物飼養程序評價動物之健康狀況且認為適合於實驗用途。

【0568】 樣本收集及處理：在給藥後0.25、0.5、1、2、4、8及24小時，在異氟醚麻醉下經由面部或心臟穿刺，自所有動物收集大約110 μL全血至含有乙二胺四乙酸鉀(K_2EDTA)之試管中。給藥後0.25、0.5、1、2、4、8及24小時收集腦樣本。將在腦收集之前經由心臟穿刺進行預冷鹽水之灌注。將血液樣本在2000 g下在4℃下離心5分鐘以藉由將上清液轉移至新管中來獲得血漿樣本。所有血漿及腦樣本均儲存於大約-70℃下直至分析。

【0569】 生物分析方法建立：使用基於液相層析以及聯合質譜分析(LC-MS/MS)之方法測定血漿及腦樣本中化合物之濃度。

結果：PK參數彙總於表4中。化合物132168能夠在短時間段內穿透BBB。

表4.化合物132168之活體內藥物動力學概況

	血漿		大腦	
劑量(mg/kg)	10	25	10	25
AUC_{last} (hr*ng/mL)	17780	48660	1330	4069
$T_{1/2}$ (h)	2.87	2.12	5.88	NA
C_{max} (ng/mL)	-	-	319	581
T_{max} (h)	-	-	0.5	4

【0570】 某些實施例如下：

【0571】 實施例1.一種治療有需要個體之突觸核蛋白病的方法，該方法包含向該個體投與有效量之式A化合物，

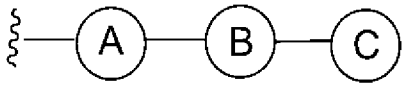
EBM-L-SBM (式A)

其中

EBM為E3泛蛋白連接酶結合部分；

L為共價連接至EBM及SBM之連接子；且

SBM為下式之α-突觸核蛋白結合部分：



或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物、前驅藥，

其中

Ⓐ共價連接至L；且

(i) Ⓐ為含有至少1個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之雙環稠合芳族環；Ⓑ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；且Ⓒ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；或

(ii) Ⓐ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；Ⓑ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；且Ⓒ為含有至少1個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之雙環稠合芳族環。

【0572】 實施例2.一種減少有需要個體之α-突觸核蛋白聚集的方法，該方法包含向該個體投與有效量之式A化合物，

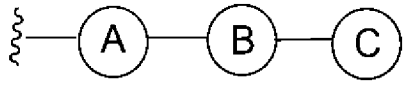
EBM-L-SBM (式A)

其中

EBM為E3泛蛋白連接酶結合部分；

L為共價連接至EBM及SBM之連接子；且

SBM為下式之α-突觸核蛋白結合部分：



或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物、前驅藥，

其中

Ⓐ共價連接至L；且

(i) Ⓐ為含有至少1個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之雙環稠合芳族環；Ⓑ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；且Ⓒ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；或

(ii) Ⓐ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；Ⓑ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；且Ⓒ為含有至少1個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之雙環稠合芳族環。

【0573】 實施例3.一種減少有需要個體之路易體的方法，該方法包含向該個體投與有效量之式A化合物，

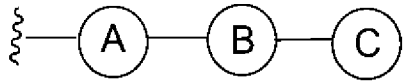
EBM-L-SBM （式A)

其中

EBM為E3泛蛋白連接酶結合部分；

L為共價連接至EBM及SBM之連接子；且

SBM為下式之α-突觸核蛋白結合部分：



或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物、前驅藥，

其中

Ⓐ共價連接至L；且

(i) Ⓐ為含有至少1個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代

之雙環稠合芳族環；Ⓑ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；且Ⓒ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；或

(ii) Ⓐ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；Ⓑ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；且Ⓒ為含有至少1個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之雙環稠合芳族環。

【0574】 實施例4.一種式A化合物：

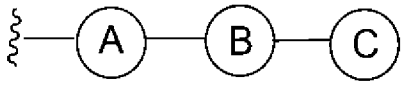
EBM-L-SBM (式A)

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥之用途，其用於製造用於治療突觸核蛋白病之藥劑，其中

EBM為E3泛蛋白連接酶結合部分；

L為共價連接至EBM及SBM之連接子；且

SBM為下式之α-突觸核蛋白結合部分：



其中

Ⓐ共價連接至L；且

(i) Ⓐ為含有至少1個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之雙環稠合芳族環；Ⓑ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；且Ⓒ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；或

(ii) Ⓐ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代

之單環芳族環；Ⓑ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；且Ⓒ為含有至少1個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之雙環稠合芳族環。

【0575】 實施例5.一種式A化合物：

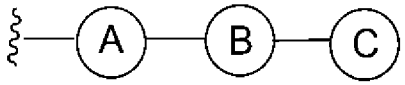
EBM-L-SBM (式A)

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥之用途，其用於製造用於減少α-突觸核蛋白聚集之藥劑，其中

EBM為E3泛蛋白連接酶結合部分；

L為共價連接至EBM及SBM之連接子；且

SBM為下式之α-突觸核蛋白結合部分：



其中

Ⓐ共價連接至L；且

(i) Ⓐ為含有至少1個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之雙環稠合芳族環；Ⓑ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；且Ⓒ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；或

(ii) Ⓐ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；Ⓑ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；且Ⓒ為含有至少1個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之雙環稠合芳族環。

【0576】 實施例6.一種式A化合物：

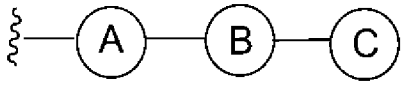
EBM-L-SBM (式A)

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥之用途，其用於製造用於減少路易體之藥劑，其中

EBM為E3泛蛋白連接酶結合部分；

L為共價連接至EBM及SBM之連接子；且

SBM為下式之α-突觸核蛋白結合部分：



其中

Ⓐ共價連接至L；且

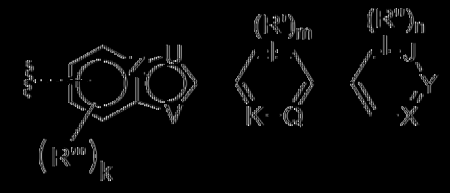
(i) Ⓐ為含有至少1個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之雙環稠合芳族環；Ⓑ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；且Ⓒ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；或

(ii) Ⓐ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；Ⓑ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；且Ⓒ為含有至少1個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之雙環稠合芳族環。

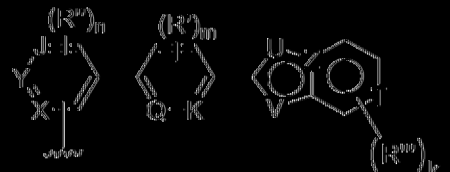
【0577】 實施例7.如實施例1之方法或如實施例4之用途，其中該突觸核蛋白病為帕金森氏病(PD)、路易體失智症(DLB)、多發性系統萎縮症(MSA)或其兩者或更多者之組合。

【0578】 實施例8.如實施例1至7中任一項之方法或用途，其中該經取代或未經取代之雙環稠合芳族環為經取代或未經取代之雙環5至6系統。

[0579] 實施例9.如實施例1至8中任一項之方法或用途，其中SBM具有式B或式C



(式B)



(式C)；

其中

Z為C或N；U為O、S或CH；V為N或NH；

K為CH或N；Q為CH或N；其中K及Q不同時為N；

R'''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{1-6}烷氧基及鹵素；k為0、1、2或3；

R'在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基及C_{1-6}烷氧基；m為0、1、2、3或4；

R''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{3-6}環烷胺基、C_{3-6}環烷基及C_{3-6}雜環烷基；n為0、1或2；

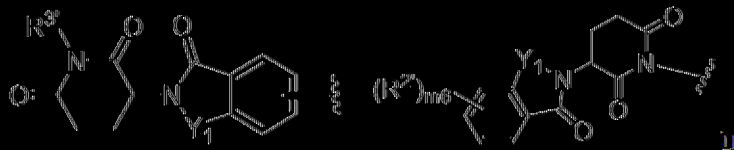
J為CR^6或N；X為CR^6或N；Y為CR^6或N；其中J、X及Y中之至少一者為N，但J及Y不同時為N，X及Y不同時為N；

R^6獨立地選自由以下組成之群：H、NH_2、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基，其中NH_2、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基視情況經C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基及/或鹵基中之1至3者取代；且

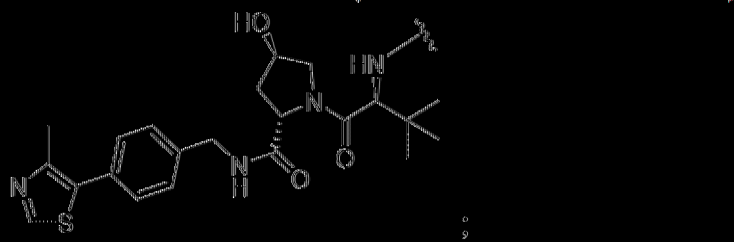
在式B中，V為N，其中Z及U不同時為雜原子；且

在式C中，V為N或NH；T為CH或N；其中U、Z、V及T中之至多兩者含有雜原子。

[0580] 實施例10.如實施例1至9中任一項之方法或用途，其中EBM為



、



或

；

其中

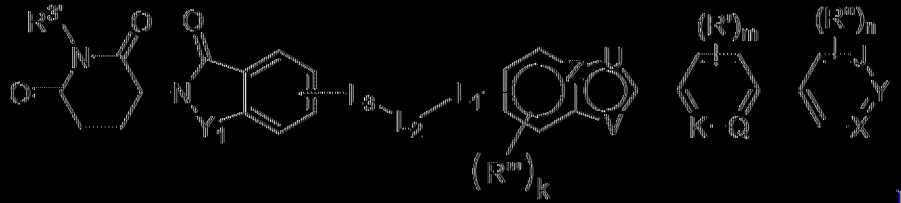
$R^{3'}$為H或C_{1-6}烷基；

$R^{2'}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷胺基及NH_2；

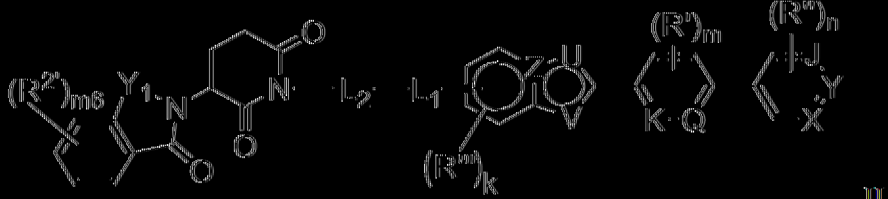
m6為0、1、2、3或4；且

Y_1為CH_2或  。

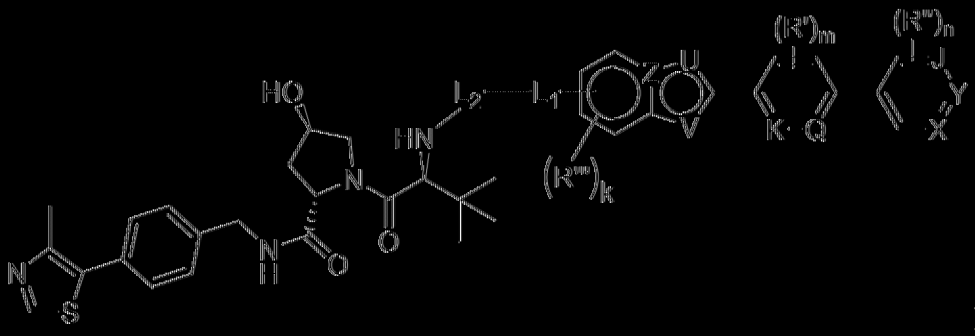
[0581] 實施例11.如實施例1至10中任一項之方法或用途，其中該化合物具有式I至式VI中之任一者，



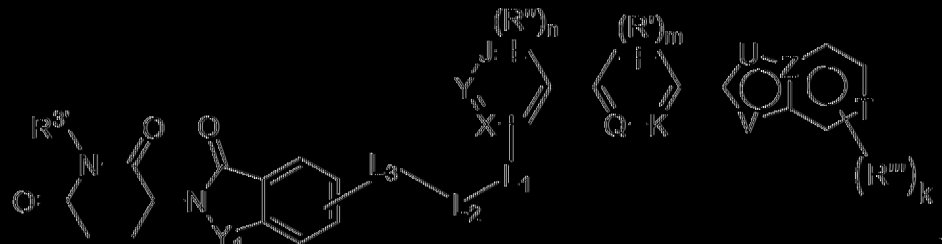
I



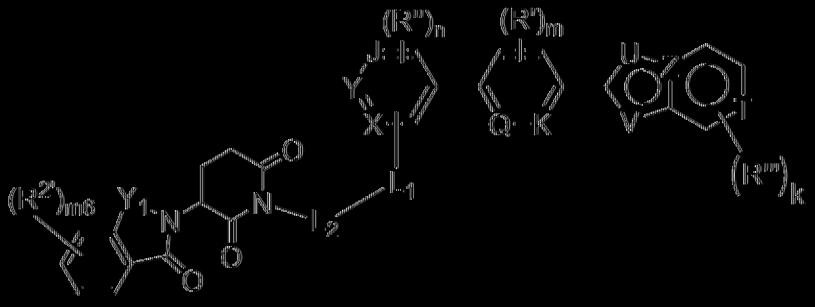
II



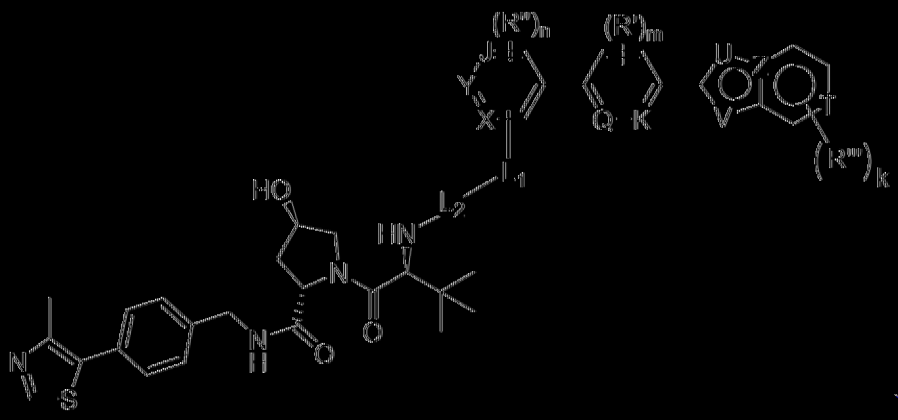
III



IV



V



VI

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥；

其中

L_1為一鍵、C(=O)、NR、O或S，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基；

L_2為經取代或未經取代之C_{1-50}烴鏈，視情況其中該烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-或環狀部分置換，其中R^{a1}獨立地為氫、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基或氮保護基；及

Z為C或N；U為O、S或CH；

K為CH或N；Q為CH或N；其中K及Q不同時為N；

R'''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{1-6}烷氧基及鹵素；k為0、1、2或3；

R'在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基及C_{1-6}烷氧基；m為0、1、2、3或4；

R''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{3-6}環烷胺基、C_{3-6}環烷基及C_{3-6}雜環烷基；n為0、1或2；

J為CR^6或N；X為CR^6或N；Y為CR^6或N；其中J、X及Y中之至少一者為N，但J及Y不同時為N，X及Y不同時為N；

R^6獨立地選自由以下組成之群：H、NH_2、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基，其中NH_2、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基視情況經C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基及/或鹵基中之1至3者取代；

在式I中，L_3為鍵、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基；$R^{3'}$為H或C_{1-6}烷基；Y_1為CH_2或  ；V為N，其中Z及U不同時為雜原子；

在式II中，$R^{2'}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷胺基及NH_2；m6為0、1、2、3或4；Y_1為CH_2或  ；V為N，其中Z及U不同時為雜原子；

在式III中，V為N，其中Z及U不同時為雜原子；

在式IV中，L_3為鍵、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基；$R^{3'}$為H或C_{1-6}烷基；Y_1為CH_2或  ；V為N或NH；T為CH或N；其中U、Z、V及T中之至多兩者含有雜原子；

在式V中，$R^{2'}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷胺基及NH_2；m6為0、1、2、3或4；Y_1為CH_2或  ；V為N或NH；T為CH或N；其中U、Z、V及T中之至多兩者含有雜原子；

在式VI中，V為N；T為CH或N；其中U、Z、V及T中之至多兩者含有雜原子。

【0582】 實施例12.如實施例11之方法或用途，其中L_2為視情況經取代之C_{1-45}烴鏈，視情況其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-或環狀部分置換，其中R^{a1}獨立地為氫、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基或氮保護基；

較佳地，L_2為經取代或未經取代之C_{5-40}烴鏈；

較佳地，L_2為經取代或未經取代之C_{1-30}、C_{1-24}或C_{1-20}烴鏈，視情況其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-或環狀部分置換，其中R^{a1}獨立地為氫、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基或氮保護基；

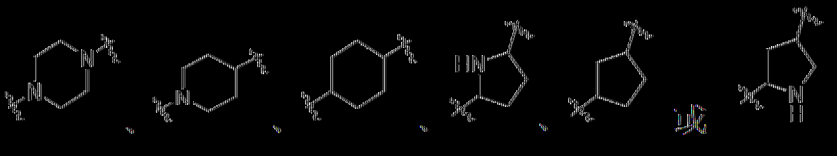
較佳地，L_2為未經取代之C_{1-26}、C_{5-26}、C_{5-20}、C_{5-15}、C_{15-20}或C_{20-25}烴鏈，其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-或-NR^{a1}-置換，其中R^{a1}獨立地為氫、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基或氮保護基。

〔0583〕 實施例13.如實施例11之方法或用途，其中L_2為視情況經取代之C_{1-30}烴鏈，其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-O-或-NR^{a1}-置換，其中R^{a1}獨立地為氫、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基或氮保護基；

較佳地，L_2之烴鏈之至少一個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-、-S-、-NR^{a1}-、-N=或=N-置換，其中R^{a1}獨立地為氫、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基或氮保護基；較佳經-O-置換。

〔0584〕 實施例14.如實施例11之方法或用途，其中L_2係選自由以下組成之群：經取代或未經取代之伸碳環基、經取代或未經取代之伸雜環基、經取代或未經取代之伸芳基、經取代或未經取代之伸雜芳基、或經取代或未經取代之伸雜烷基，及其組合；

較佳地，L_2係選自由以下組成之群：經取代及未經取代之伸烷基、經取代及未經取代之伸烯基、經取代及未經取代之伸炔基、經取代及未經取代之伸雜烷基、經取代及未經取代之伸雜烯基、經取代及未經取代之伸雜炔基、經取代及未經取代之伸雜環基、經取代及未經取代之伸碳環基、經取代及未經取代之伸芳基、經取代及未經取代之伸雜芳基，及其組合。

〔0585〕 實施例15.如實施例14之方法或用途，其中該伸碳環基或該伸雜環基為  、、、、或。

〔0586〕 實施例16.如實施例14之方法或用途，其中L_2包含至少一個選自由以下組成之群的實例：經取代或未經取代之C_{1-6}伸烷基、經取代或未經取代之C_{2-6}伸烯基、經取代或未經取代之C_{2-6}伸炔基、經取代或未經取代之雜C_{1-6}伸烷基、經取代或未經取代之雜C_{2-6}伸烯基、經取代或未經取代之雜C_{2-6}伸炔基、經取代或未經取代之C_{3-6}伸碳環基、經取代或未

經取代之3至6員伸雜環基、經取代或未經取代之伸苯基及經取代或未經取代之5至6員伸雜芳基。

【0587】 實施例17.如實施例14之方法或用途，其中L_2包含至少一個選自由以下組成之群的實例：經取代或未經取代之亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸正丁基、伸正戊基、伸正己基、$-(CH_2)_2-O(CH_2)_2-$、$-OCH_2-$、$-CH_2O-$、$-O(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_2O-$、$-O(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_3O-$、$-O(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_4O-$、$-O(CH_2)_5-$、$-(CH_2)_5O-$、$-O(CH_2)_6-$、$-O(CH_2)_6O-$、$-C(=O)O-$、$-O-C(=O)-$、$-NH-C(=O)-$及$-C(=O)NH-$。

【0588】 實施例18.如實施例14之方法或用途，其中L_2之烴鏈之至少一個鏈原子獨立地經具有1至3個選自由氮及氧組成之群之環雜原子的6員雜環基置換；

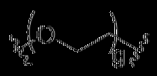
較佳地，L_2之烴鏈之至少一個鏈原子獨立地經哌啶、哌啉或味啉置換；

較佳地，L_2之烴鏈之至少一個鏈原子獨立地經視情況經取代之苯基置換。

【0589】 實施例19.如實施例14之方法或用途，其中L_2為未經取代之烴鏈，視情況其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經$-NR^{a1}-$置換，且R^{a1}之各實例獨立地為氫、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基或氮保護基；或視情況R^{a1}之兩個實例與其插入原子一起形成經取代或未經取代之雜環或經取代或未經取代之雜芳基環。

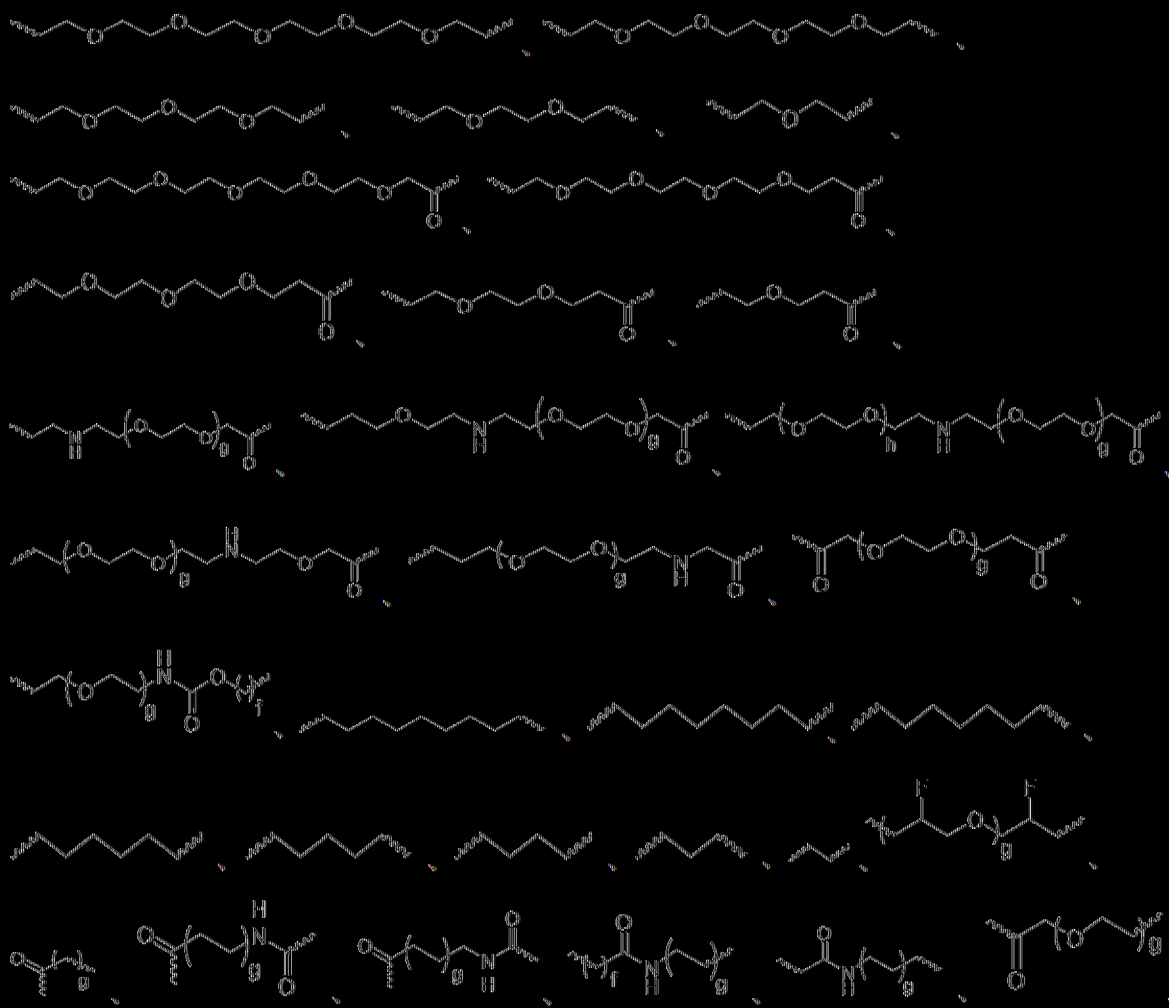
【0590】 實施例20.如實施例19之方法或用途，其中R^{a1}之至少一個實例為氫、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基(例如，經取代或未經取代之甲基或乙基)或氮保護基(例如，苯甲基、碳酸三級丁酯、胺基甲酸苯甲酯、碳

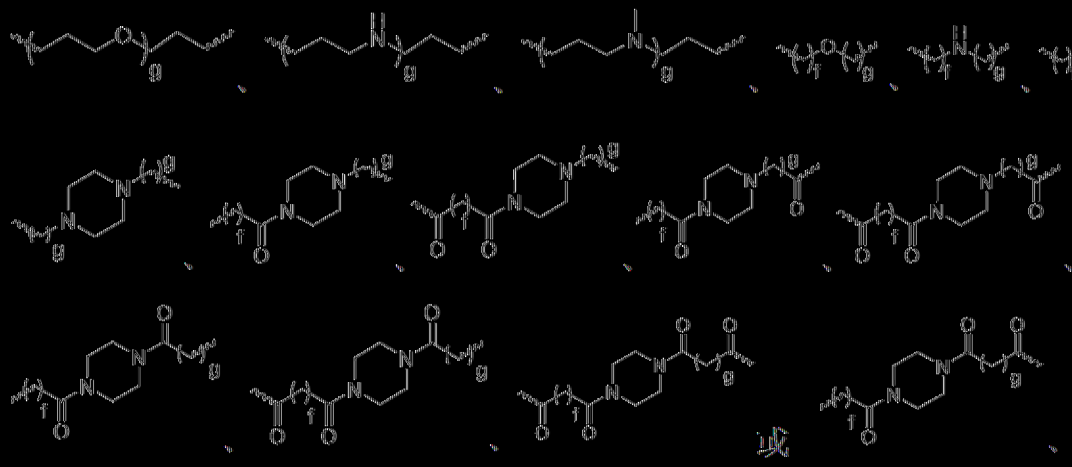
酸9-芴基甲酯、三氟乙醯基、三苯基甲基、乙醯基或對甲苯磺醯胺)。

[0591] 實施例21. 如實施例11之方法或用途，其中L_2為  ，其中g為1、2、3、4、5或6。

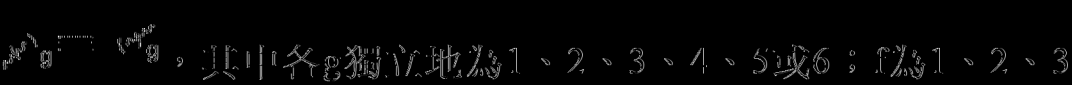
[0592] 實施例22. 如實施例11之方法或用途，其中L_2包括部分-O-、  、-NHC(=O)-或-NH-。

[0593] 實施例23. 如實施例11之方法或用途，其中L_2係選自由以下組成之群：



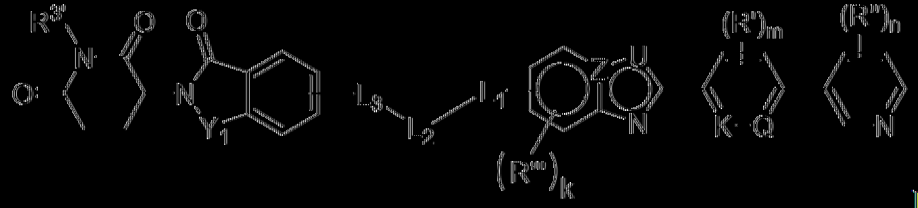


或



，其中各g獨立地為1、2、3、4、5或6；f為1、2、3、4、5或6，且h為1、2、3、4、5或6。

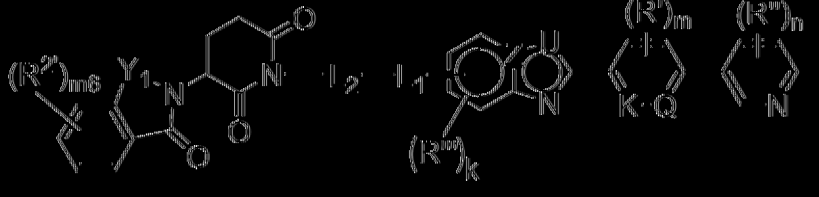
[0594] 實施例24.如實施例11之方法或用途，其中該式I化合物具有式I-1：



I-1

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥。

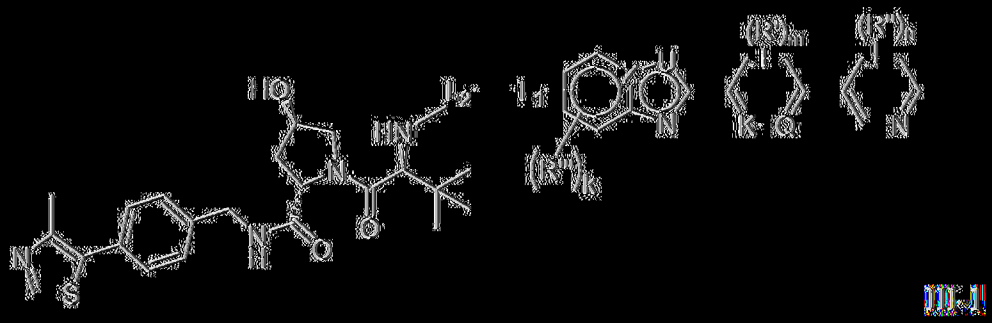
[0595] 實施例25.如實施例11之方法或用途，其中該式II化合物具有式II-1：



II-1

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥。

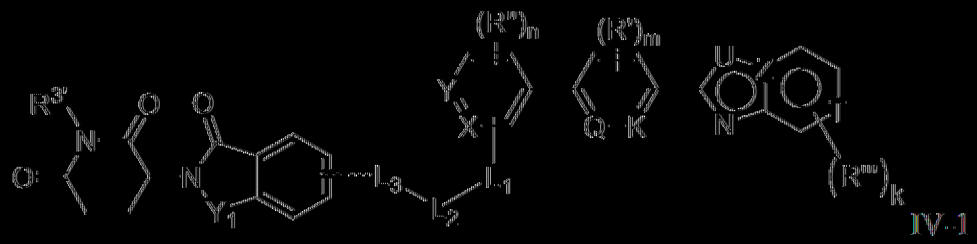
[0596] 實施例26.如實施例11之方法或用途，其中該式III化合物具有式III-1：



IV-1

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥。

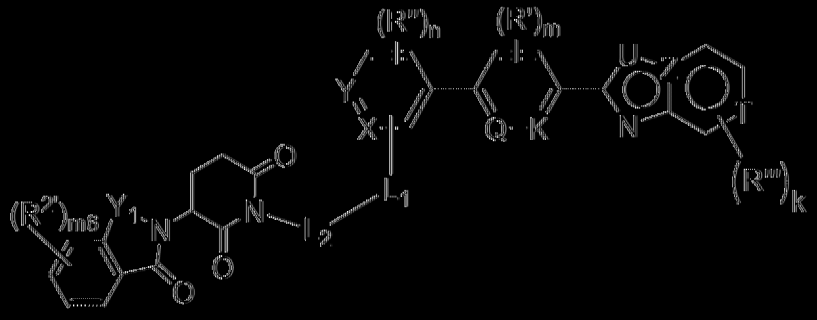
〔0597〕實施例27.如實施例11之方法或用途，其中該式IV化合物具有式IV-1：



IV-1

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥。

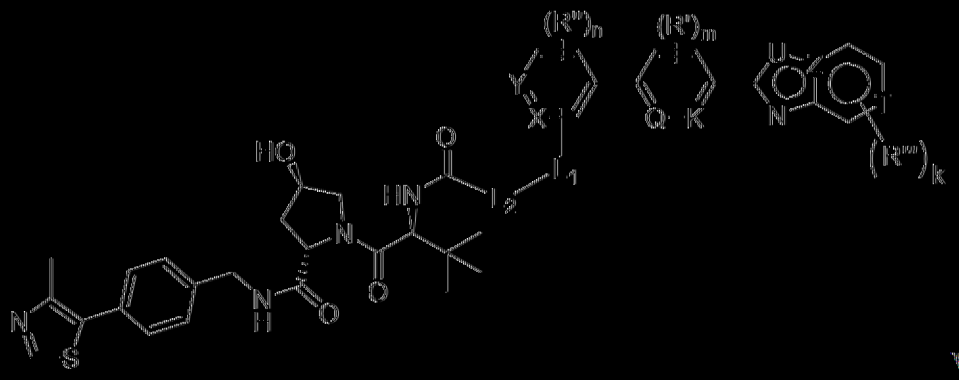
〔0598〕實施例28.如實施例11之方法或用途，其中該式V化合物具有式V-1：



V-1

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥。

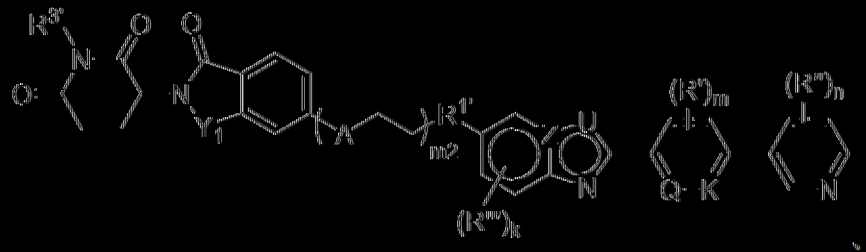
〔0599〕實施例29.如實施例11之方法或用途，其中該式VI化合物具有式VI-1：



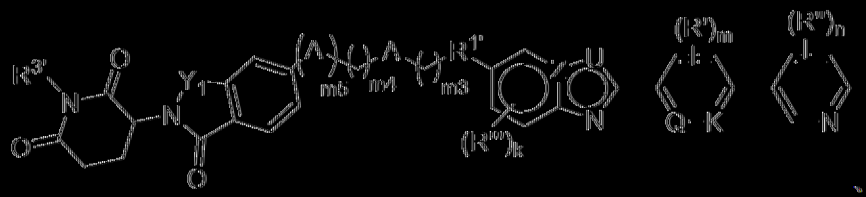
VI-1

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥。

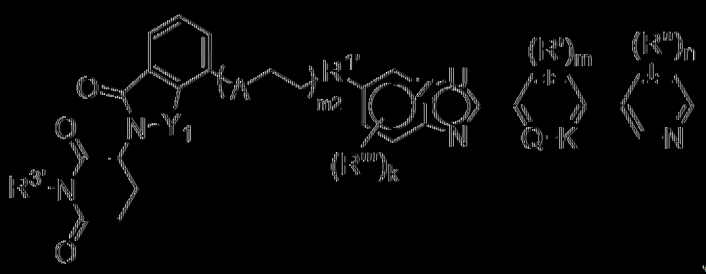
〔0600〕實施例30.如實施例24之方法或用途，其中該式I-1化合物具有式1、5、6、8、10或13：



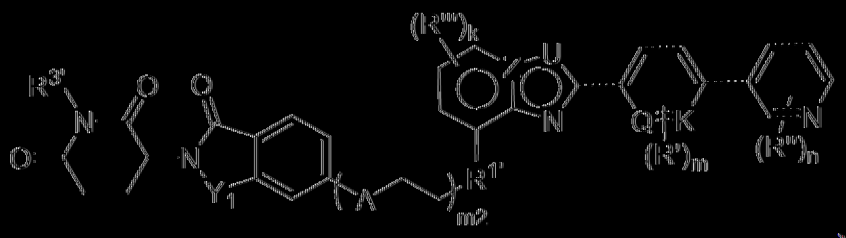
式1



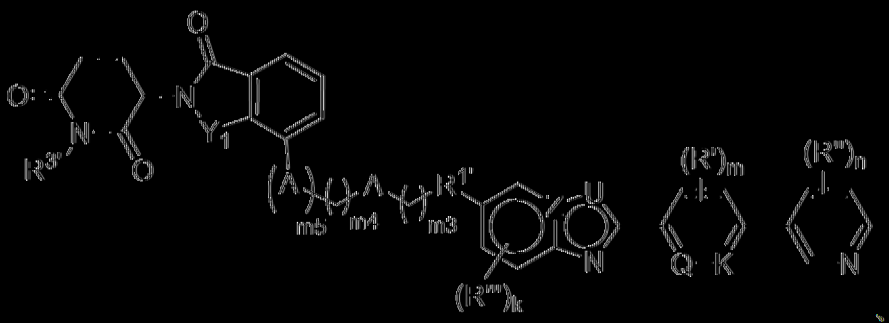
式5



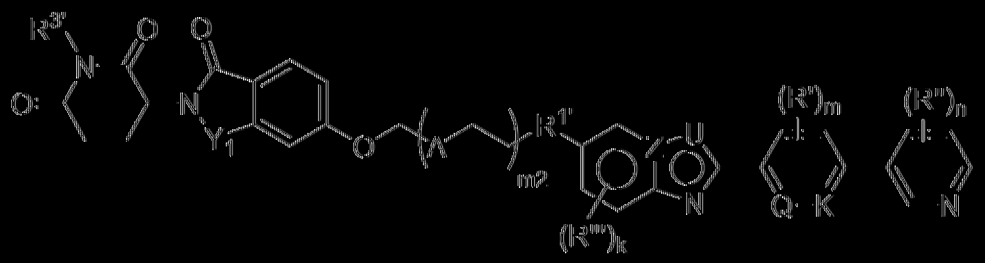
式6



式8



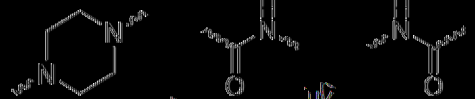
式10



式13

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥；

其中

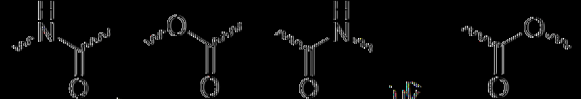
各A獨立地為O、NH、  ；

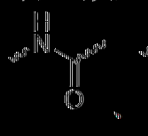
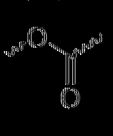
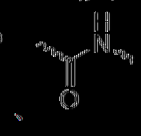
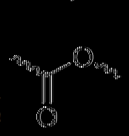
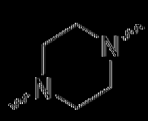
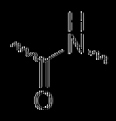
m2為1、2、3、4、5、6或7；

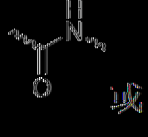
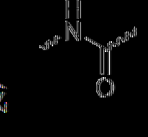
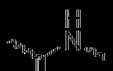
m3為1、2、3、4、5或6；

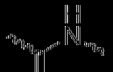
m4為0、1、2或3；

m5為0、1、2或3；且

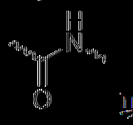
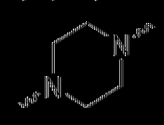
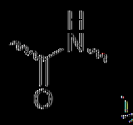
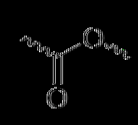
R1'為O、NH、  。

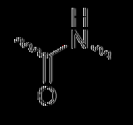
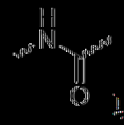
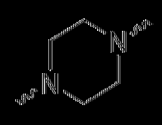
〔0601〕實施例31.如實施例30之方法或用途，其中該化合物具有式1，且其中R'為H、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基；及/或R''為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷胺基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基及C_{3-5}雜環烷基；及/或R'''為H、OH或鹵素；及/或R^1為O、NH、  、  、  或  ；及/或  ，A為O、NH、或  ；及/或，m2為2、3、4或6；及/或R^3'為H或C_{1-3}烷基；或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥。

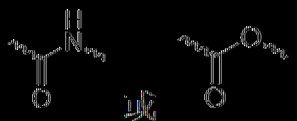
〔0602〕實施例32.如實施例30之方法或用途，其中該化合物具有式5，且其中R^3'為H或C_{1-3}烷基；及/或各A獨立地為O、NH、  或  ；及/或，m4為0、1、2或3；及/或，m5為0、1、2或3；及/或，m3為1、2、3、4、5或6；及/或，R^1為O、NH或  ；及/或，R'''為H、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基或鹵素；及/或，R'為H、鹵素、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基；及/或，m為0、1、2或3；及/或，R''為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基或C_{3-5}雜環烷基；或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥。

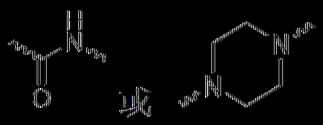
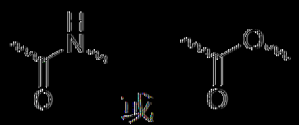
〔0603〕實施例33.如實施例30之方法或用途，其中該化合物具有式6，且其中R^3'為H或C_{1-3}烷基；及/或各A獨立地為O、NH或  ；及/

或，m2為1、2、3、4、5、6或7；及/或，R^1為O、NH或  ；及/或，R'''為H、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基或鹵素；及/或，R'為H、鹵素、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基；及/或，m為0、1、2或3；及/或，R''為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基或C_{3-5}雜環烷基；及/或，n為0或1；或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥。

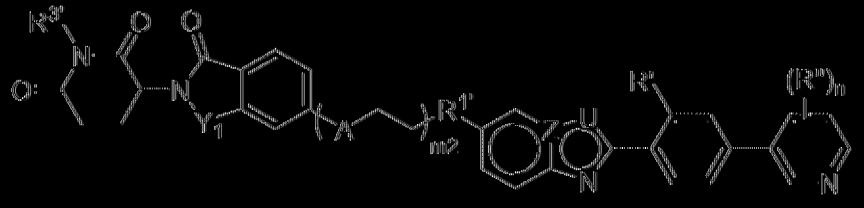
〔0604〕實施例34.如實施例30之方法或用途，其中該化合物具有式8，且其中R^3'為H或C_{1-3}烷基；及/或，各A獨立地為O、NH、  或  ；及/或，m2為1、2、3或4；及/或，R^1為O、NH、  或  ；及/或，R'''為H、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基或鹵素；及/或，k為0或1；及/或，R'為H、鹵素、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基；及/或，m為0、1或2；及/或，R''為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基或C_{3-5}雜環烷基；及/或，n為0、1或2；或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥。

〔0605〕實施例35.如實施例30之方法或用途，其中該化合物具有式10，且其中R^3'為H或C_{1-3}烷基；及/或，各A獨立地為O、NH、  、  或  ；及/或，m5為0或1；及/或，m4為0或1；及/

或  ，m3為1、2、3、4或5；及/或R^1'為O、NH、或；及/或，R'''為H、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基或鹵素；及/或，k為0或1；及/或，R'為H、鹵素、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基；及/或，m為0或1；及/或，R''為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基或C_{3-5}雜環烷基；及/或，n為0或1；或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥。

〔0606〕實施例36.如實施例30之方法或用途，其中該化合物具有式13，且其中R^3'為H或C_{1-3}烷基；及/或，各A獨立地為O、NH、  或；及/或，m2為1、2、3或4；及/或，R^1'為O、NH、  或；及/或，R'''為H、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基或鹵素；及/或，R'為H、鹵素、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基；及/或，m為0、1、2或3；及/或，R''為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基或C_{3-5}雜環烷基；或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥。

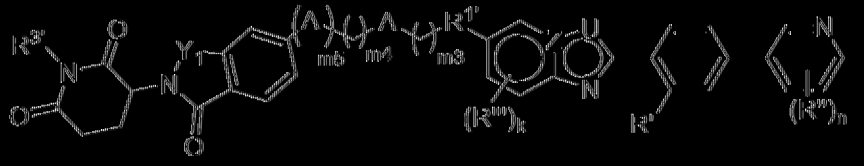
〔0607〕實施例37.如實施例30之方法或用途，其中該式1化合物具有式1-1：



式1-1

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥。

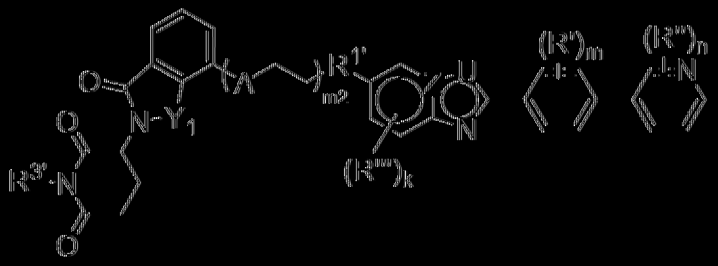
〔0608〕實施例38.如實施例30之方法或用途，其中該式5化合物具有式5-1：



式5-1

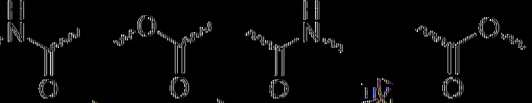
或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥。

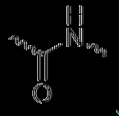
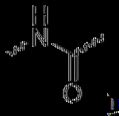
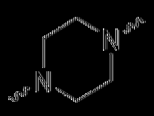
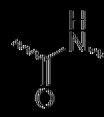
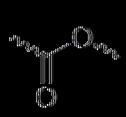
〔0609〕實施例39.如實施例30之方法或用途，其中該式6化合物具有式6-1：

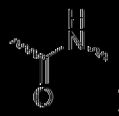
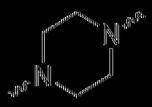
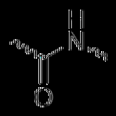
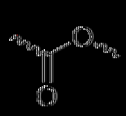


式6-1

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥。

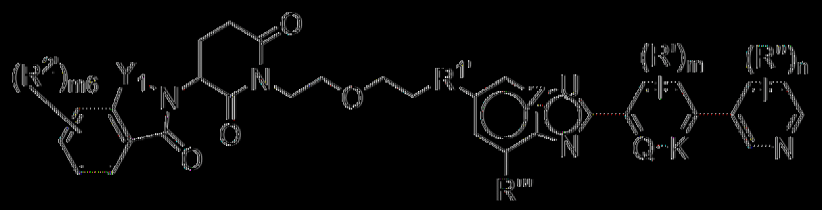
〔0610〕實施例40.如實施例37之方法或用途，其中$R^{3'}$為H或C_{1-3}烷基；A為O、NH、  或；m2為1、2、3、4、5、6及7；$R^{1'}$為O、NH、  或；R'為H、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基；R''為H、F、Cl、OH、NH_2、C_{1-3}烷氧基、甲胺基、二甲胺基、二乙胺基或環內胺基。

[0611] 實施例41.如實施例38之方法或用途，其中R^3'為H或C_{1-3}烷基；A為O、NH、  、  或  ；m5為0或1；m4為0、1、2、3或4；m3為1、2、3、4、5或6；R^1'為O、NH、  或  ；R'''為H、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基或鹵素；R'為H、鹵素、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基；R''為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基及C_{3-5}雜環烷基。

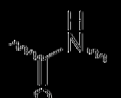
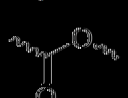
[0612] 實施例42.如實施例39之方法或用途，其中R^3'為H或C_{1-3}烷基；A為O、NH、  或  ；m2為1、2、3、4、5、6或7；R^1'為O、NH、  或  ；R'''為H、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基或鹵素；R'為H、鹵素、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基；m為0、1、2或3；R''為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基或C_{3-5}雜環烷基。

[0613] 實施例43.如實施例30之方法或用途，其中該化合物具有式1、5、6、8、10或13，且其中K為CH且Q為N，或K為N且Q為CH，或K及Q之兩者均為CH；或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥。

[0614] 實施例44.如實施例25之方法或用途，其中該化合物具有式3；



式3

其中R1'為O、NH、  或  ；

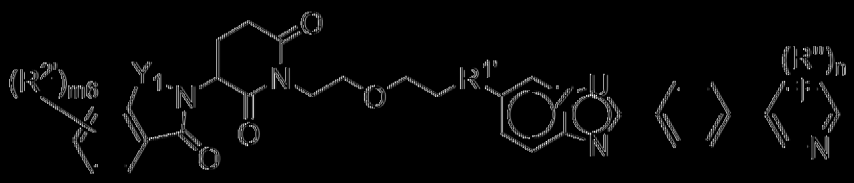
或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥。

[0615] 實施例45.如實施例44之方法或用途，其中R2'為H、OH、C1-3烷基、C1-3烷氧基、C1-3烷胺基或NH2；及/或，m6為0、1、2或3；及/或，R1'為O或NH；及/或，R'為H、鹵素、OH、C1-3烷基、C1-3鹵烷基或C1-3烷氧基；及/或，R''為H、鹵基、OH、NH2、C1-3烷氧基、C3-5環烷基、C3-5環烷胺基或C1-3烷胺基；及/或，R'''為H、OH、C1-3烷基、C1-3烷氧基或鹵素。

[0616] 實施例46.如實施例44之方法或用途，其中Z為CH且U為O或S；或Z為N且U為CH；

及/或，K為CH且Q為N，或K為N且Q為CH，或K及Q之兩者均為CH。

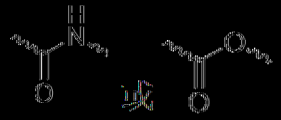
[0617] 實施例47.如實施例44之方法或用途，其中該化合物具有式3-1：



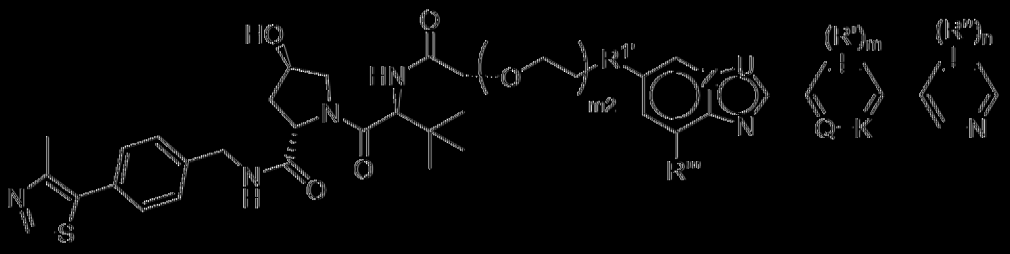
式3-1

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構

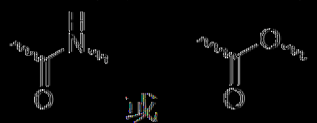
物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥。

〔0618〕實施例48.如實施例47之方法或用途，其中$R^{2'}$為H、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷胺基或NH_2；m6為0、1、2或3；$R^{1'}$為O、NH、  ；R''為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基或C_{1-3}烷胺基。

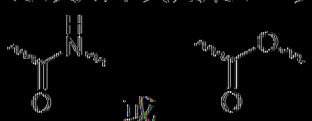
〔0619〕實施例49.如實施例26之方法或用途，其中該化合物具有式15；



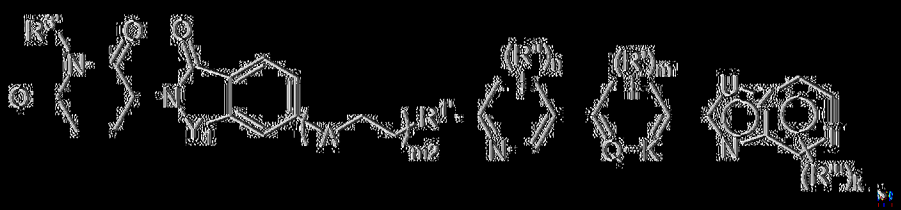
式15

其中m2為1、2、3、4、5、6或7；且$R^{1'}$為O、NH、  ；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥。

〔0620〕實施例50.如實施例49之方法或用途，其中m2為1、2、3、4、5、6或7；及/或，$R^{1'}$為O、NH、  ；及/或，R'''為H、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基或鹵素；及/或，R'為H、鹵素、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基；m為0、1、2或3；及/或，R''為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷氧基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基或C_{1-3}烷胺基。

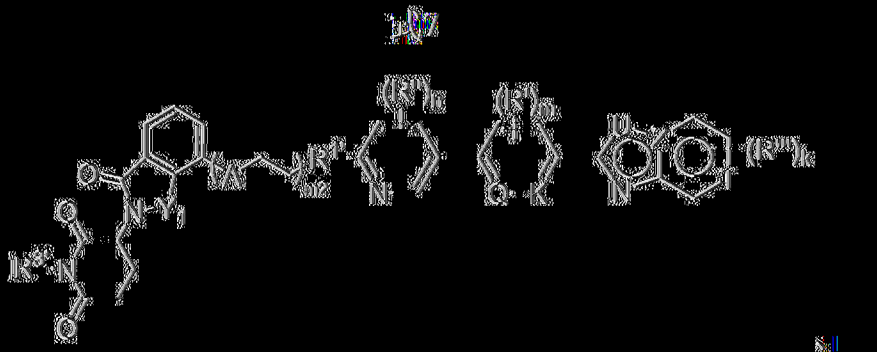
〔0621〕實施例51.如實施例27之方法或用途，其中該化合物具有式2、7、9、11、12或14；



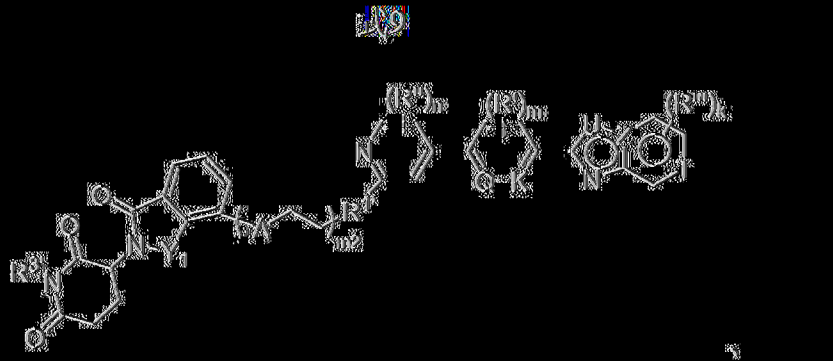
式(I)



式(I-1)



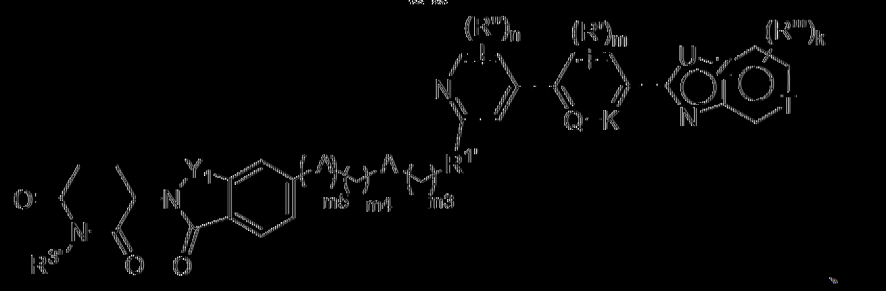
式(I-2)



式(I-3)



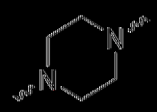
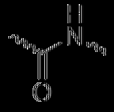
式(I-4)



式(I-5)

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥；

其中

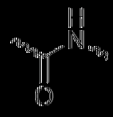
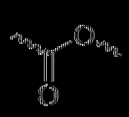
各A獨立地為O、NH、  或  ；

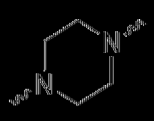
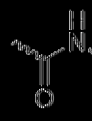
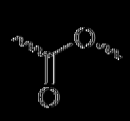
m2為2、3、4、5或6；

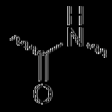
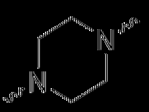
m3為1、2、3、4、5或6；

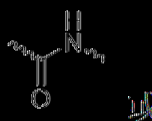
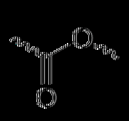
m4為0、1、2、3或4；

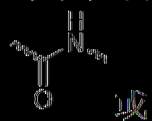
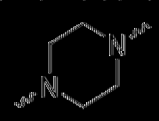
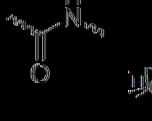
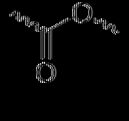
m5為0、1、2或3；且

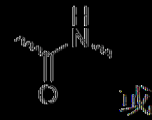
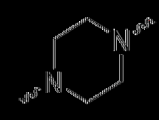
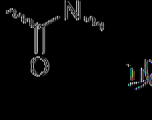
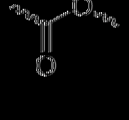
R^1為O、NH、  或  。

〔0622〕實施例52.如實施例51之方法或用途，其中該化合物具有式2，且其中R^3為H或C_{1-3}烷基；及/或，A為O、NH、  或  ；及/或，m2為2、3、4、5或6；及/或，R^1為O、NH、  或  ；及/或，R''為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基或C_{3-5}雜環烷基；及/或，R'為H、鹵素、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基；及/或，m為0、1、2或3；及/或，R'''為H、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{1-3}烷氧基或鹵素；或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥。

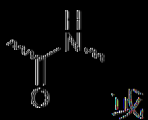
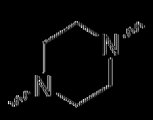
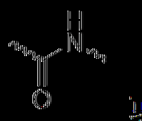
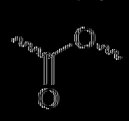
〔0623〕實施例53.如實施例51之方法或用途，其中該化合物具有式7，且其中R^3為H或C_{1-3}烷基；及/或A為O、NH、  或  ；

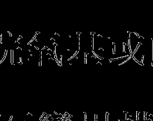
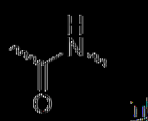
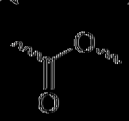
及/或，m2為2、3、4、5或6；及/或，R1'為O、NH、  或  ；及/或，R''為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基或C_{3-5}雜環烷基；及/或，R'為H、鹵素、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基；及/或，m為0、1、2或3；或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥。

〔0624〕實施例54.如實施例51之方法或用途，其中該化合物具有式9，且其中$R^{3'}$為H或C_{1-3}烷基；及/或A為O、NH、  或  ；及/或，m2為2、3、4、5或6；及/或，R1'為O、NH、  或  ；及/或，R''為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基或C_{3-5}雜環烷基；及/或，R'為H、鹵素、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基；及/或，m為0、1、2或3；及/或，R'''為H、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{1-3}烷氧基或鹵素；或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥。

〔0625〕實施例55.如實施例51之方法或用途，其中該化合物具有式11，且其中$R^{3'}$為H或C_{1-3}烷基；及/或A為O、NH、  或  ；及/或，m2為2、3、4、5或6；及/或，R1'為O、NH、  或  ；及/或，R''為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基或C_{3-5}雜環烷基；及/或，R'為H、

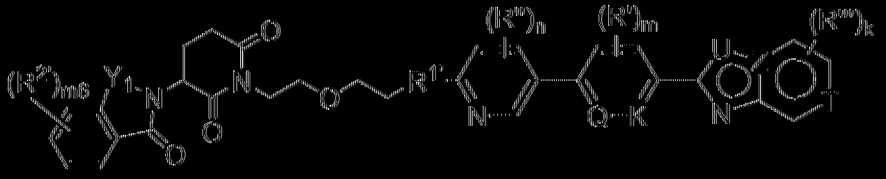
鹵素、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基；及/或，m為0、1、2或3；及/或，R'''為H、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{1-3}烷氧基或鹵素；或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥。

[0626] 實施例56.如實施例51之方法或用途，其中該化合物具有式12，且其中R^3'為H或C_{1-3}烷基；各A獨立地為O、NH、  或  ；m3為1、2、3、4、5或6；m4為0或1、2或3；m5為0或1、2或3；R^1'為O、NH、  或  ；R''為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基或C_{3-5}雜環烷基；R'為H、鹵素、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基；m為0、1、2或3；R'''為H、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{1-3}烷氧基或鹵素；或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥。

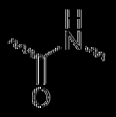
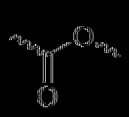
[0627] 實施例57.如實施例51之方法或用途，其中該化合物具有式14，且其中R^3'為H或C_{1-3}烷基；及/或，各A獨立地為O、NH、  或  ；及/或，m3為1、2、3、4、5或6；及/或，m4為0、1、2、3或4；及/或，m5為0或1、2或3；及/或，R^1'為O、NH、  或  ；及/或，R''為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基或C_{3-5}雜環烷基；及/或，R'為H、鹵素、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基；m為0、1、2或3；及/或，R'''為H、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{1-3}烷

氧基或鹵素；或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥。

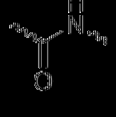
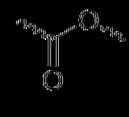
[0628] 實施例58.如實施例28之方法或用途，其中該化合物具有式4：



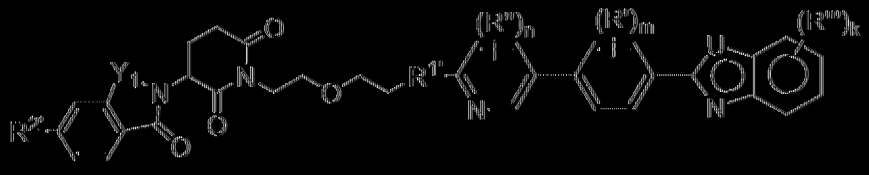
式4

其中R1'為O、NH、  或  ；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥。

[0629] 實施例59.如實施例58之方法或用途，其中R2'為H、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷胺基或NH_2；及/或，m6為0、1、2或3；及/或，R1'為O、NH、  及  ；及/或，R'為H、鹵素、OH、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}烷氧基；R''為H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-3}烷氧基、C_{3-5}環烷基、C_{3-5}環烷胺基及C_{1-3}烷胺基；及/或，R'''為H、OH、NH_2、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷胺基、C_{1-3}烷氧基或鹵素。

[0630] 實施例60.如實施例58之方法或用途，其中該化合物具有式4-1：

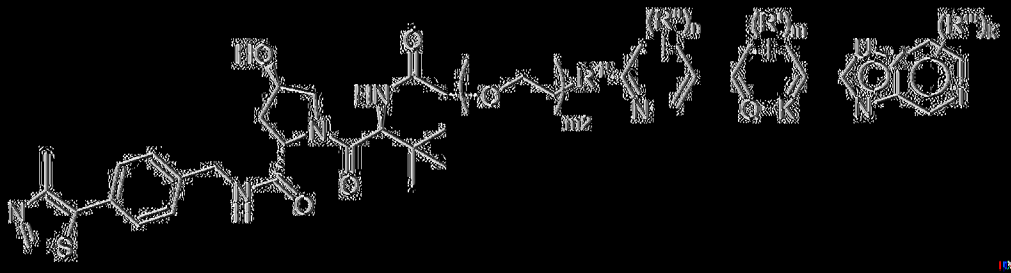


式4-1

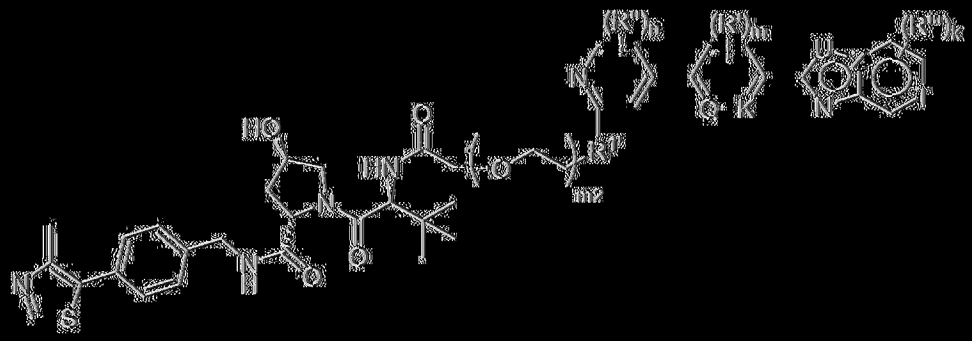
或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構

物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥。

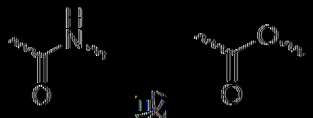
〔0631〕實施例61.如實施例29之方法或用途，其中該化合物具有式16或17；



式16



式17

其中m2為1、2、3、4、5、6或7；且R^{1}為O、NH、  ；

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥。

〔0632〕實施例62.如實施例61之方法或用途，其中該化合物具有式16，且其中Z為C，U為O或S且T為CH；或Z為N，U為CH且T為CH；Z為C，T為N且U為CH；或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥。

〔0633〕實施例63.如實施例61之方法或用途，其中該化合物具有式17，且其中Z為C，U為O或S且T為CH；或，Z為N，U為CH且T為

CH；Z為C，T為N且U為CH；或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥。

【0634】 實施例64.如實施例1至7中任一項之方法或用途，其中該化合物係選自表2中所列出之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥。

【0635】 實施例65.一種式A化合物：

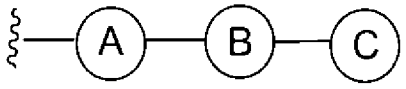
EBM-L-SBM (式A)

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥，其用於治療突觸核蛋白病，其中

EBM為E3泛蛋白連接酶結合部分；

L為共價連接至EBM及SBM之連接子；且

SBM為下式之α-突觸核蛋白結合部分：



或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物、前驅藥，

其中

Ⓐ共價連接至L；且

(i) Ⓐ為含有至少1個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之雙環稠合芳族環；Ⓑ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；且Ⓒ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原

子的經取代或未經取代之單環芳族環；或

(ii) Ⓐ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；Ⓑ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；且Ⓒ為含有至少1個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之雙環稠合芳族環。

【0636】 實施例66.一種式A化合物：

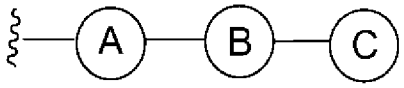
EBM-L-SBM (式A)

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥，其用於減少α-突觸核蛋白聚集，其中

EBM為E3泛蛋白連接酶結合部分；

L為共價連接至EBM及SBM之連接子；且

SBM為下式之α-突觸核蛋白結合部分：



或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物、前驅藥，

其中

Ⓐ共價連接至L；且

(i) Ⓐ為含有至少1個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之雙環稠合芳族環；Ⓑ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；且Ⓒ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；或

(ii) Ⓐ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代

之單環芳族環；Ⓑ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；且Ⓒ為含有至少1個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之雙環稠合芳族環。

【0637】 實施例67.一種式A化合物：

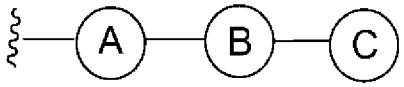
EBM-L-SBM (式A)

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物或前驅藥，其用於減少路易體，其中

EBM為E3泛蛋白連接酶結合部分；

L為共價連接至EBM及SBM之連接子；且

SBM為下式之α-突觸核蛋白結合部分：



或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、非鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物、代謝前驅物、前驅藥，

其中

Ⓐ共價連接至L；且

(i) Ⓐ為含有至少1個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之雙環稠合芳族環；Ⓑ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；且Ⓒ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；或

(ii) Ⓐ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；Ⓑ為含有0至2個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之單環芳族環；且Ⓒ為含有至少1個選自O、S及N之環雜原子的經取代或未經取代之雙環稠合芳族環。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

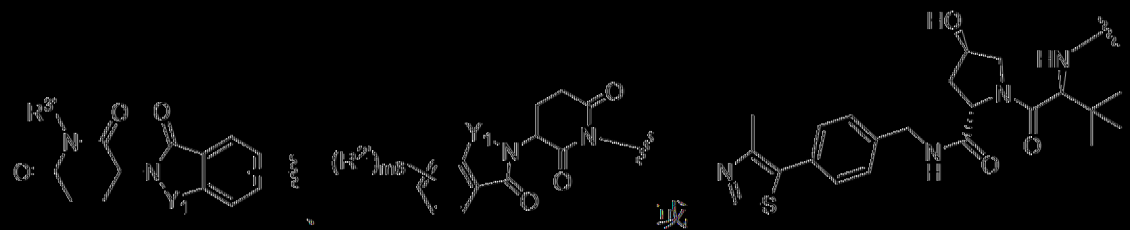
一種式A化合物

EBM-L-SBM（式A）

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物之用途，其用於製造用於治療突觸核蛋白病之藥劑，

其中

EBM為具有以下化學結構之E3泛蛋白連接酶結合部分：



；

其中

$R^{3'}$為H或C_{1-6}烷基；

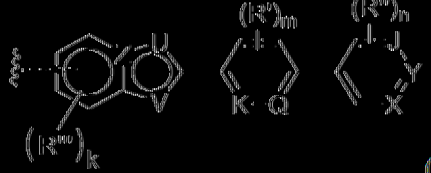
$R^{2'}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷胺基及NH_2；

m6為0、1、2、3或4；且

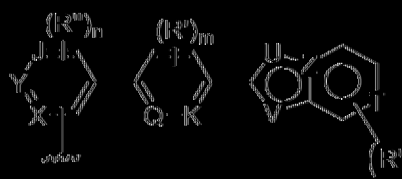
Y_1為CH_2或  ；

L為共價連接EBM及SBM之連接子；且

SBM為式B或式C之α-突觸核蛋白結合部分：



（式B）



(式C)；

其中

Z為C或N；U為O、S或CH；V為N；T為CH；Z及U不同時為雜原子；

K為CH或N；Q為CH或N；其中K及Q不同時為N；

R'''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{1-6}烷氧基及鹵素；k為0、1、2或3；

R''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基及C_{1-6}烷氧基；m為0、1、2、3或4；

R'在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{3-6}環烷胺基、C_{3-6}環烷基及C_{3-6}雜環烷基；n為0、1或2；

J為CR^6或N；X為CR^6或N；Y為CR^6或N；其中J、X及Y中之至少一者為N，但J及Y不同時為N，X及Y不同時為N；且

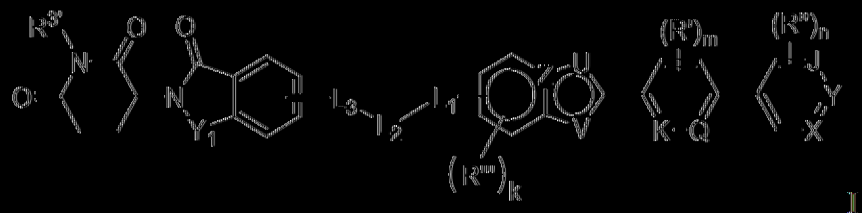
R^6獨立地選自由以下組成之群：H、NH_2、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基，其中NH_2、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基視情況經C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基及/或鹵基中之1至3者取代。

|(請求項2)|

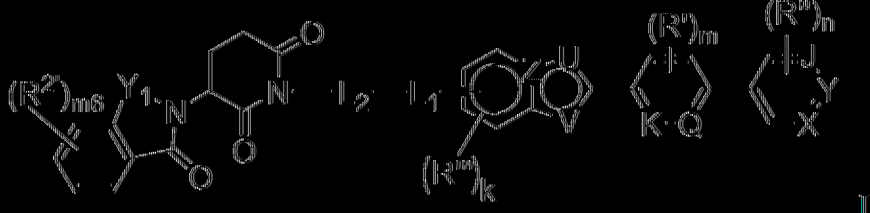
如請求項1之用途，其中該突觸核蛋白病為帕金森氏病(Parkinson's Disease；PD)、路易體失智症(dementia with Lewy bodies；DLB)、多發性系統萎縮症(MSA)或其兩者或更多者之組合。

|(請求項3)|

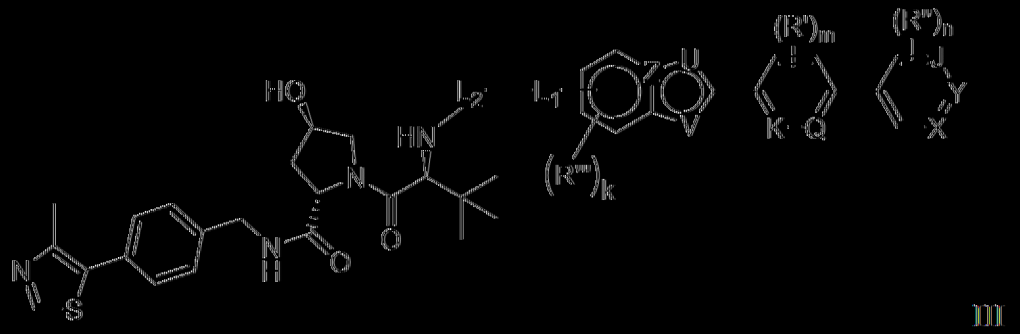
如請求項1之用途，其中該化合物具有式I至式VI中之任一者，



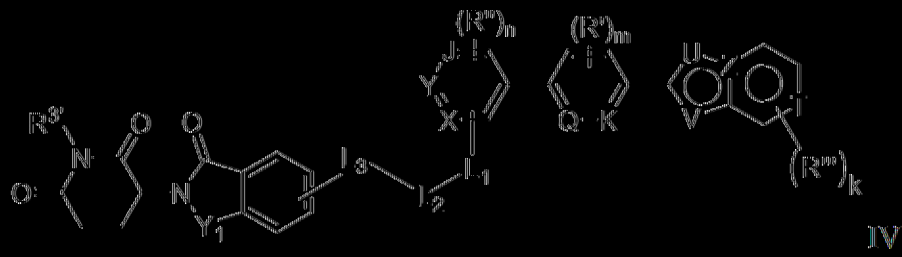
I



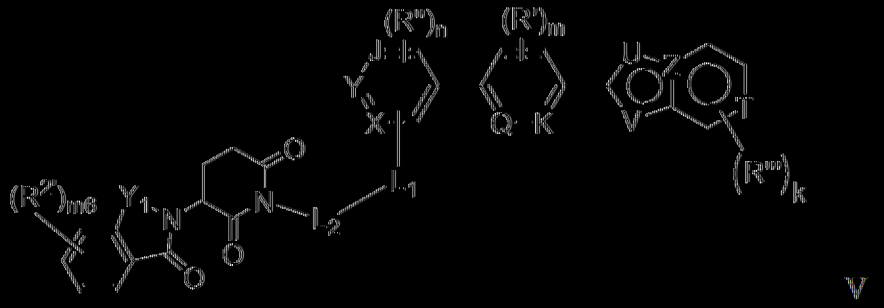
II



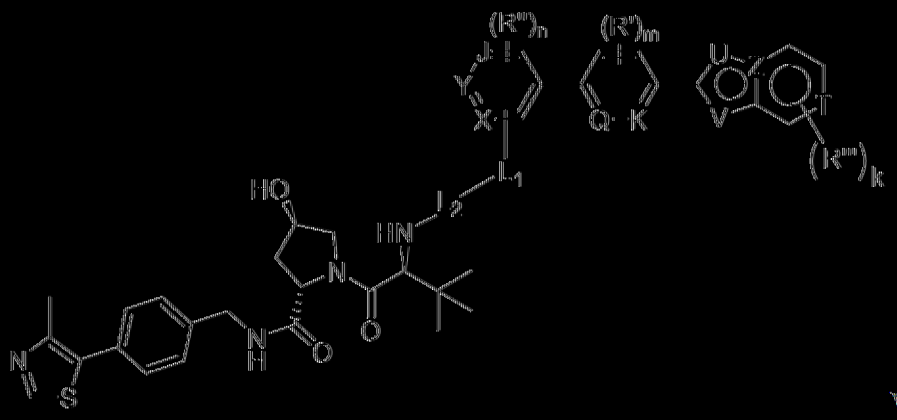
III



IV



V



VI

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、互變異構物、外消旋物或溶劑合物；

其中

L_1為一鍵、C(=O)、NR、O或S，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基；

L_2為經取代或未經取代之C_{1-50}烴鏈，視情況其中該烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經C(=O)、O、NR^{a1}、S或環狀部分置換，其中R^{a1}獨立地為氫、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基或氮保護基；且

L_3為一鍵、NR、O或S，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基。

[請求項4]

如請求項3之用途，其中L_2為視情況經取代之C_{1-45}烴鏈，視情況其中該烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經C(=O)、O、NR^{a1}、S或環狀部分置換，其中R^{a1}獨立地為氫、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基或氮保護基。

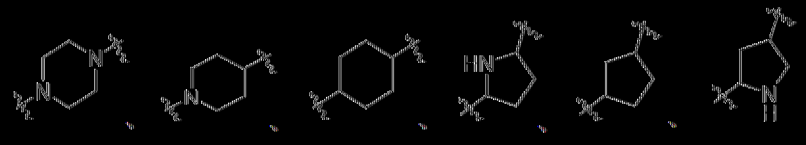
[請求項5]

如請求項3之用途，其中L_2係選自由以下組成之群：經取代或未經取代之伸碳環基、經取代或未經取代之伸雜環基、經取代或未經取代之伸芳基、經取代或未經取代之伸雜芳基、或經取代或未經取代之伸雜烷基，及

其組合。

【請求項6】

如請求項5之用途，其中該伸碳環基或該伸雜環基為



或其組合。

【請求項7】

如請求項4之用途，其中L_2包含至少一個選自由以下組成之群的實例：經取代或未經取代之亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸正丁基、伸正戊基、伸正己基、$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$、$-OCH_2-$、$-CH_2O-$、$-O(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_2O-$、$-O(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_3O-$、$-O(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_4O-$、$-O(CH_2)_5-$、$-(CH_2)_5O-$、$-O(CH_2)_6-$、$-O(CH_2)_6O-$、$-C(=O)O-$、$-OC(=O)-$、$-NHC(=O)-$及$-C(=O)NH-$。

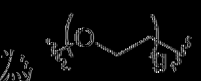
【請求項8】

如請求項4之用途，其中L_2之該烴鏈之至少一個鏈原子獨立地經具有1至3個選自由氮及氧組成之群的環雜原子的6員雜環基置換。

【請求項9】

如請求項4之用途，其中L_2為未經取代之烴鏈，視情況其中該烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經NR^{a1}置換，且R^{a1}之各實例獨立地為氫、經取代或未經取代之C_{1-6}烷基或氮保護基，或視情況R^{a1}中之兩個實例與其插入原子一起形成經取代或未經取代之雜環或經取代或未經取代之雜芳基環。

【請求項10】

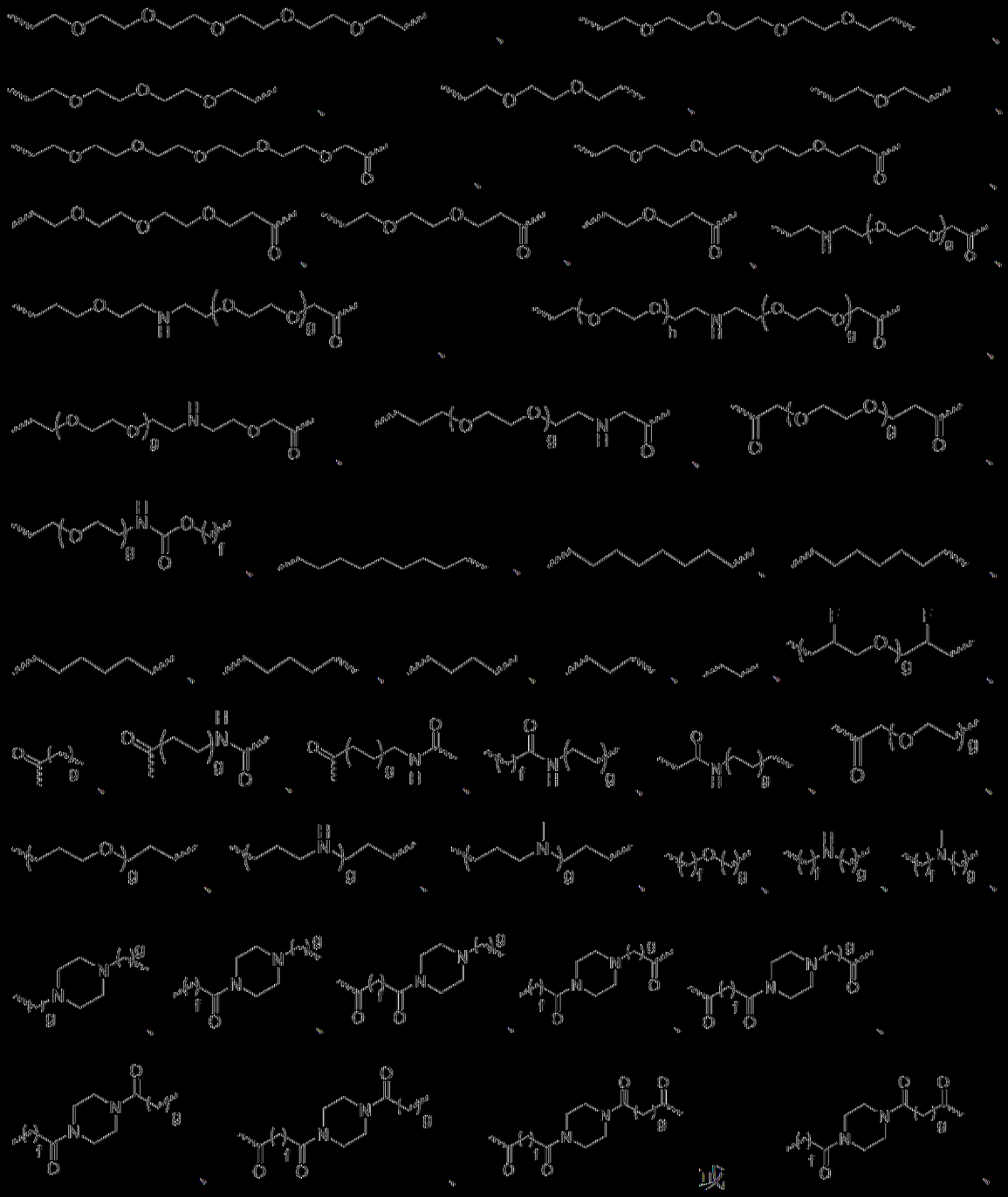
如請求項3之用途，其中L_2為  ，其中g為1、2、3、4、5或6。

[請求項11]

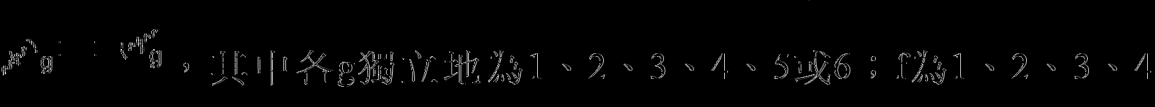
如請求項3之用途，其中L_2包括部分-O-、  、-NHC(=O)-或-NH-。

[請求項12]

如請求項3之用途，其中L_2係選自由以下組成之群：



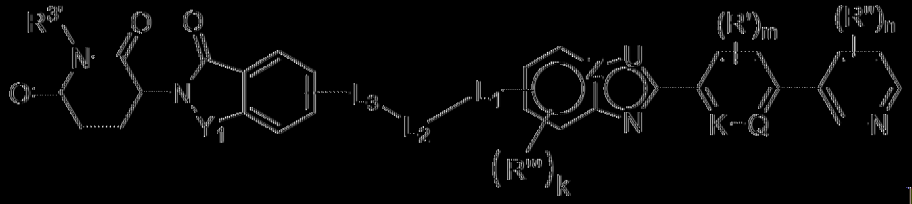
或

 ，其中各g獨立地為1、2、3、4、5或6；f為1、2、3、4、

5或6，且h為1、2、3、4、5或6。

[請求項13]

如請求項3之用途，其中該式I化合物具有式I-1：

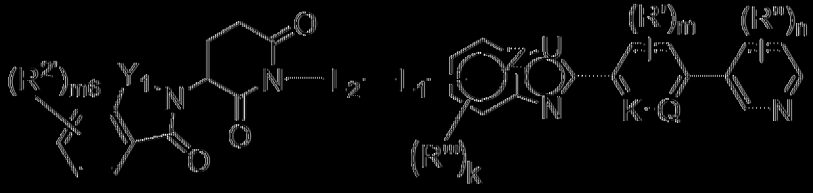


I-1

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、互變異構物、外消旋物或溶劑合物。

[請求項14]

如請求項3之用途，其中該式II化合物具有式II-1：

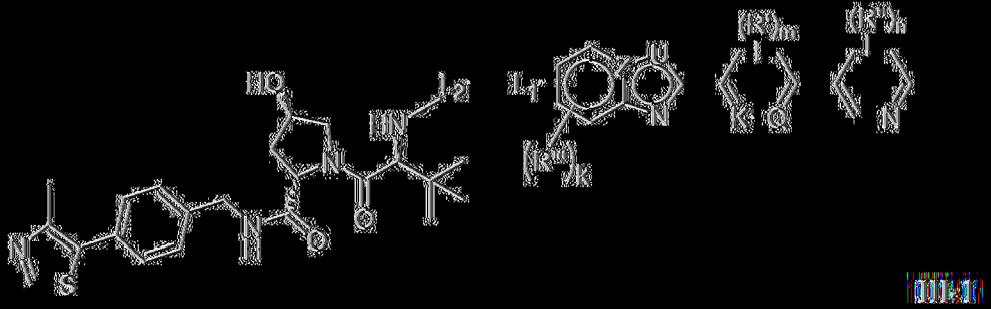


II-1

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、互變異構物、外消旋物或溶劑合物。

[請求項15]

如請求項3之用途，其中該式III化合物具有式III-1：

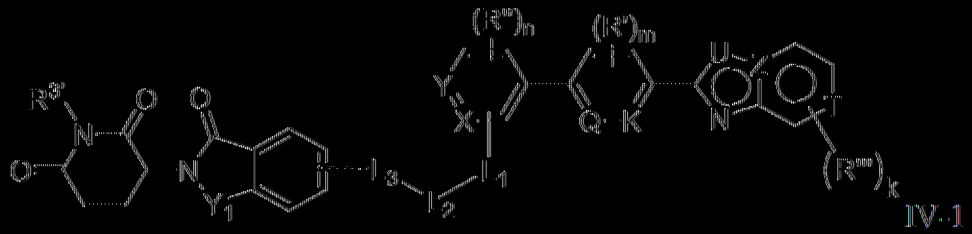


III-1

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、互變異構物、外消旋物或溶劑合物。

[請求項16]

如請求項3之用途，其中該式IV化合物具有式IV-1：

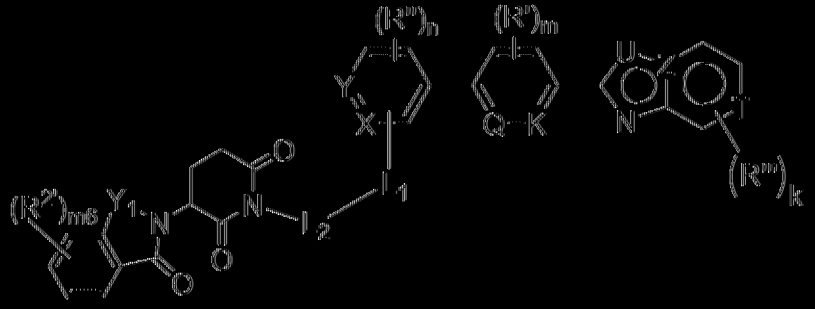


IV-1

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、互變異構物、外消旋物或溶劑合物。

[請求項17]

如請求項3之用途，其中該式V化合物具有式V-1：

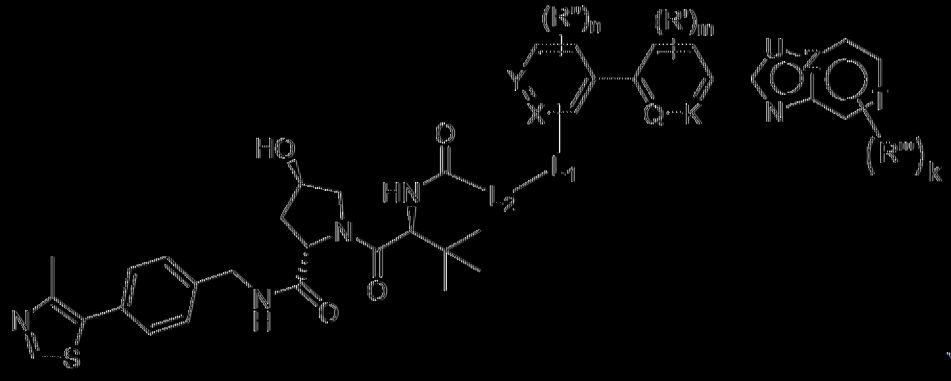


V-1

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、互變異構物、外消旋物或溶劑合物。

[請求項18]

如請求項3之用途，其中該式VI化合物具有式VI-1：

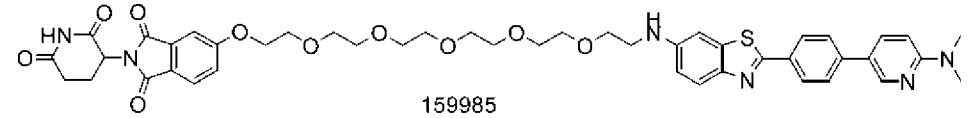


VI-1

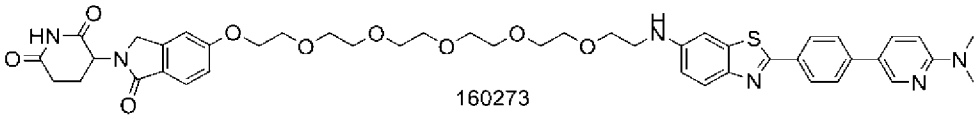
或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、互變異構物、外消旋物或溶劑合物。

【請求項19】

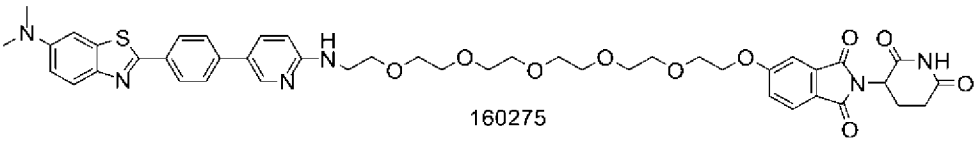
如請求項1之用途，其中該化合物係選自：



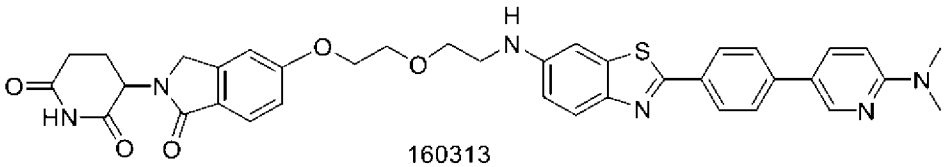
159985



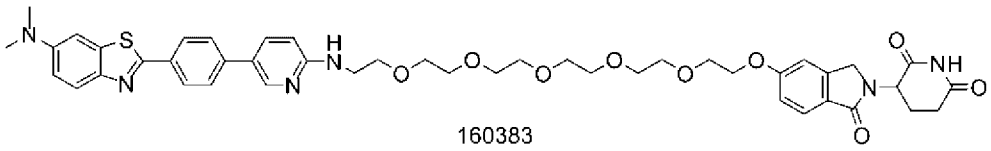
160273



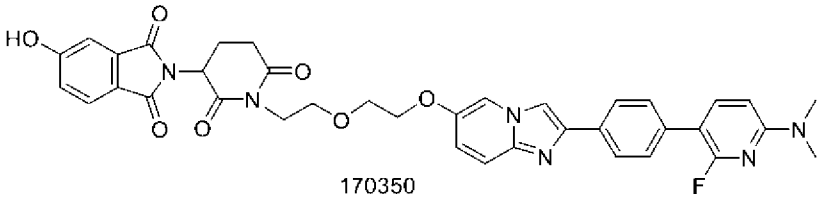
160275



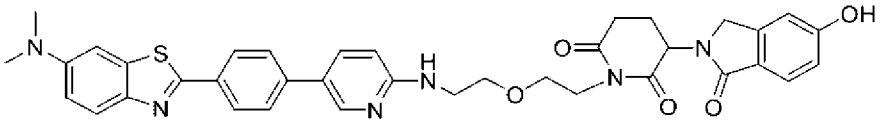
160313



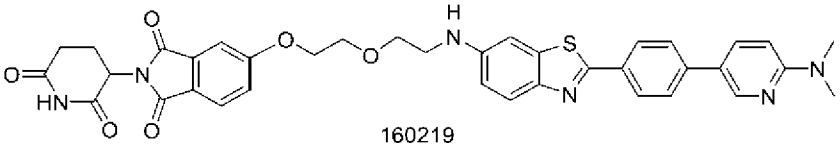
160383



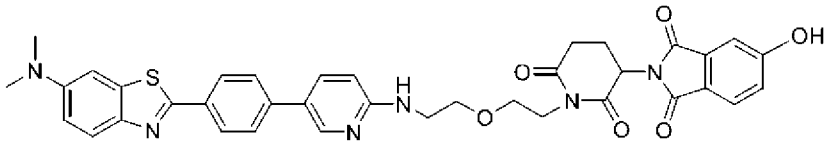
170350



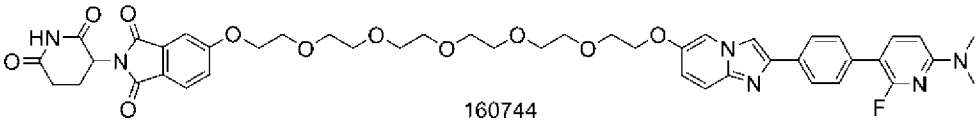
161177



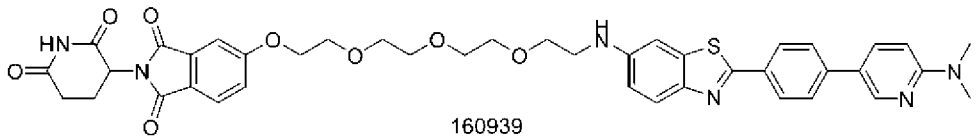
160219



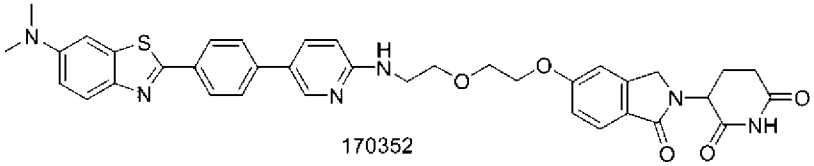
170351



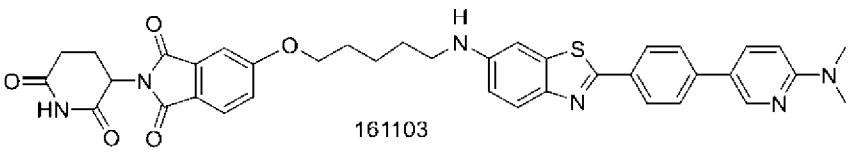
160744



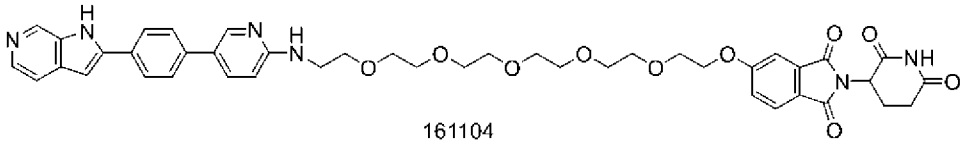
160939



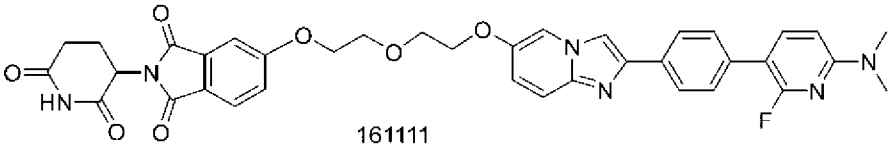
170352



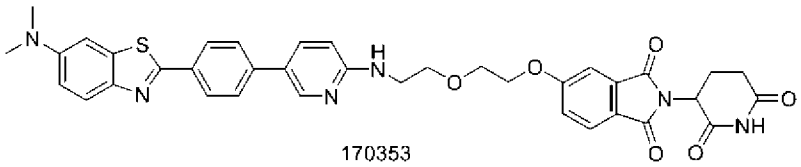
161103



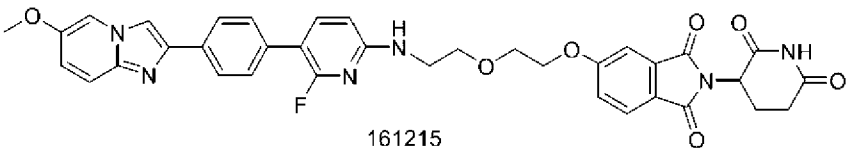
161104



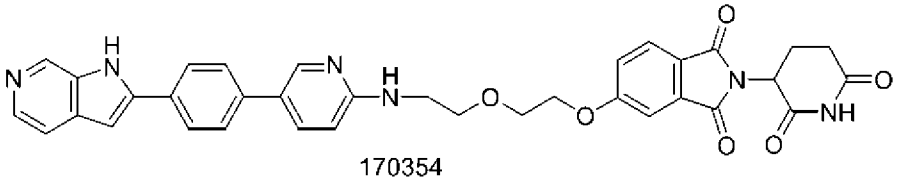
161111



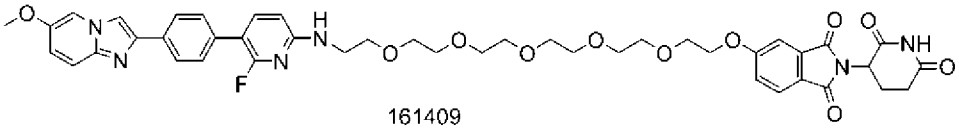
170353



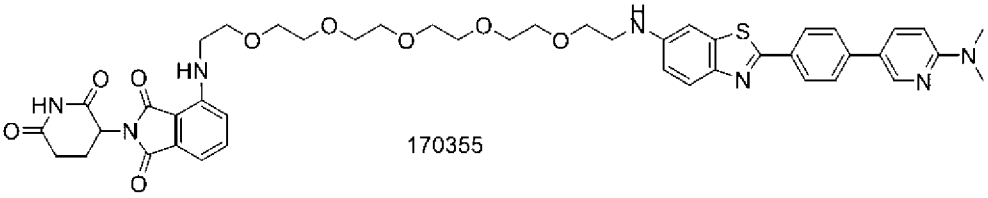
161215



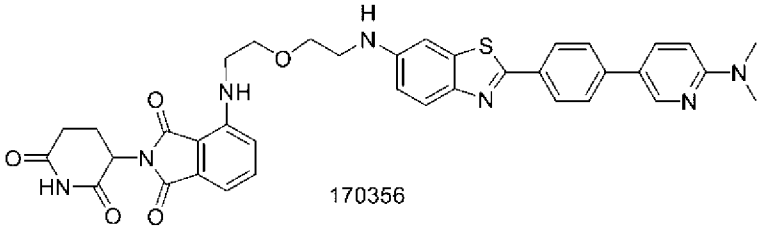
170354



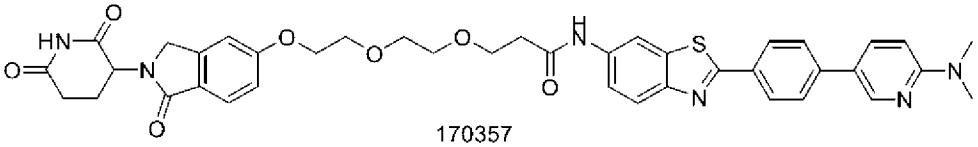
161409



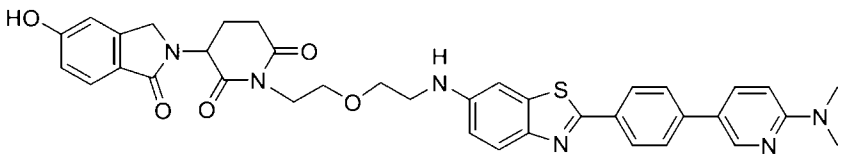
170355



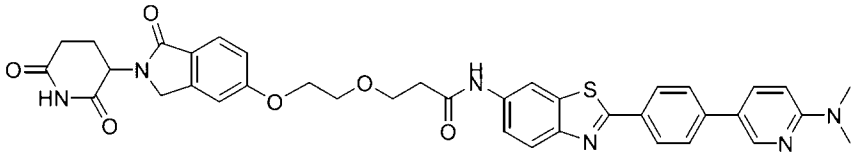
170356



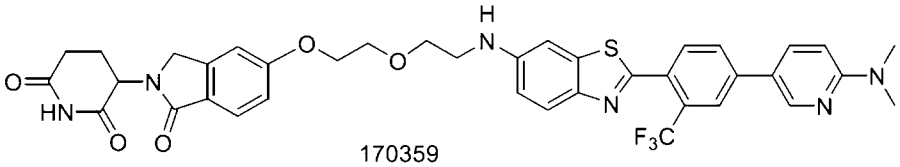
170357



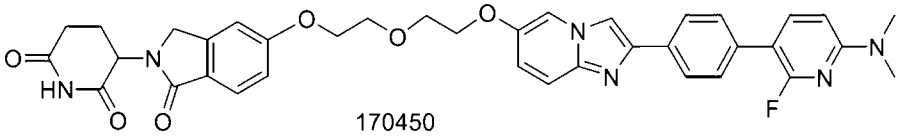
160624



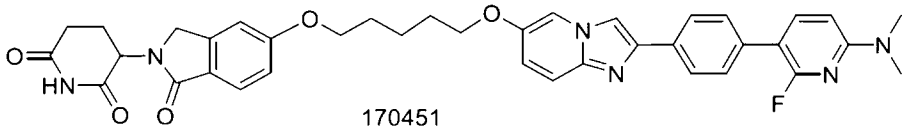
170358



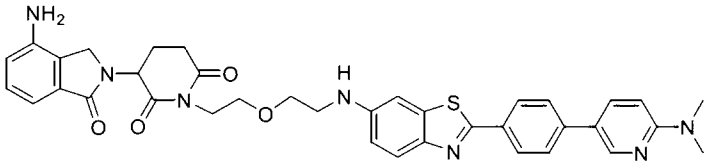
170359



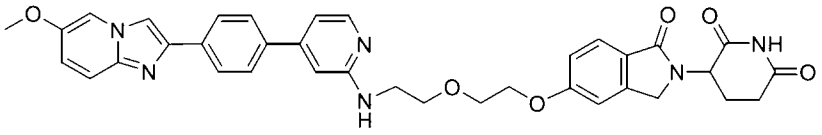
170450



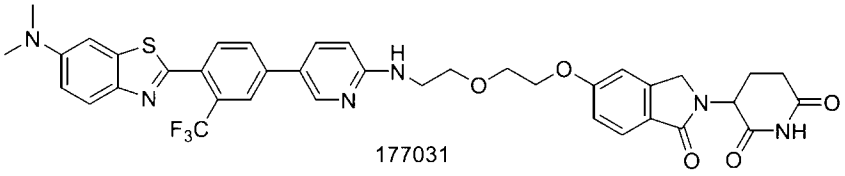
170451



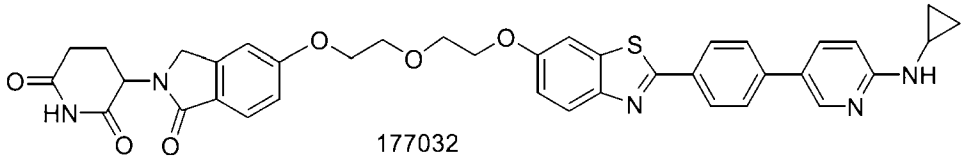
162641



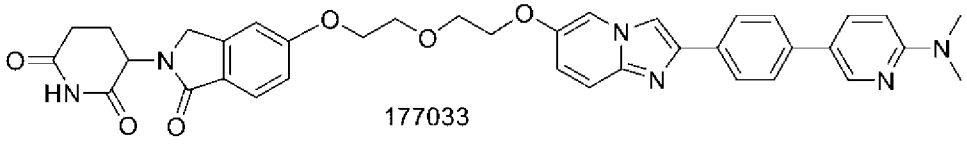
162640



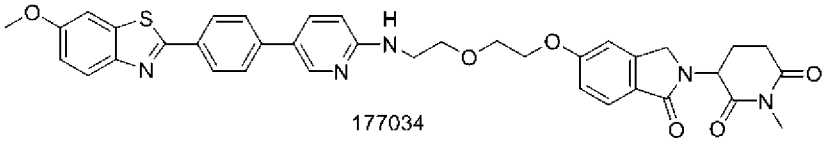
177031



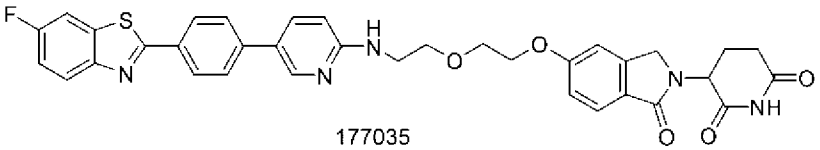
177032



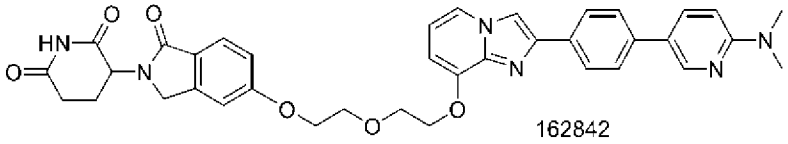
177033



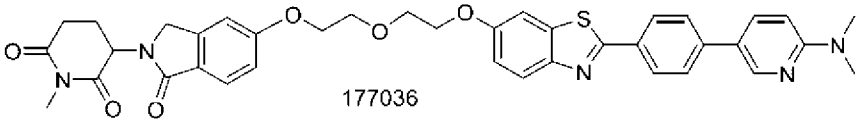
177034



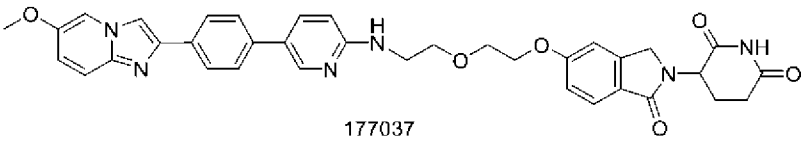
177035



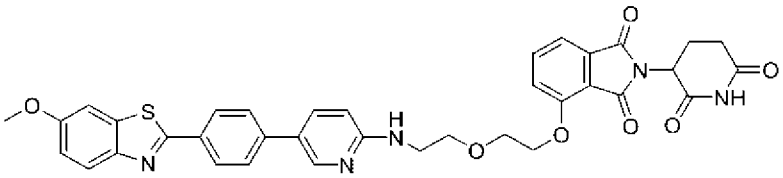
162842



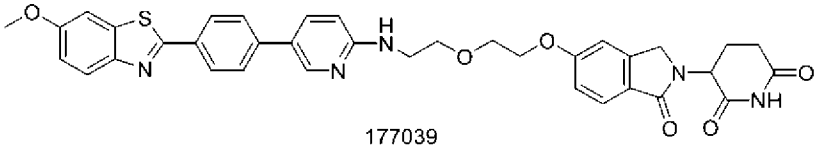
177036



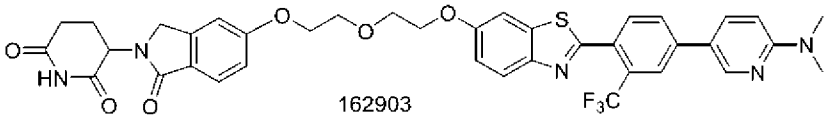
177037



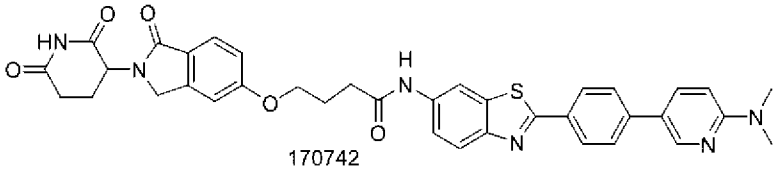
177038



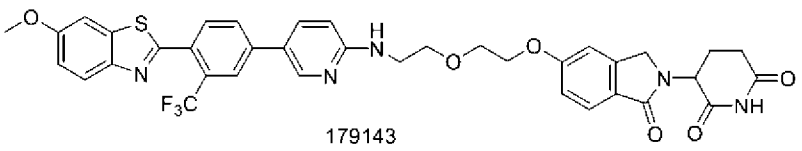
177039



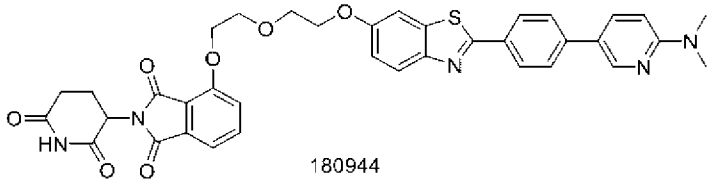
162903



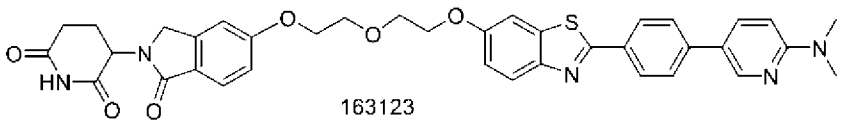
170742



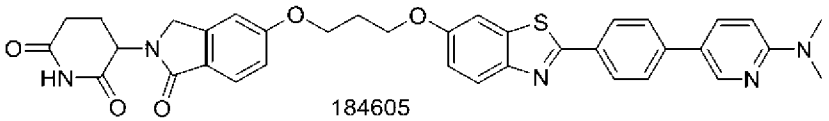
179143



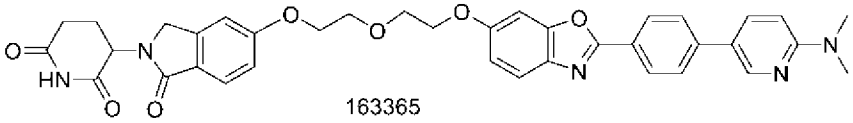
180944



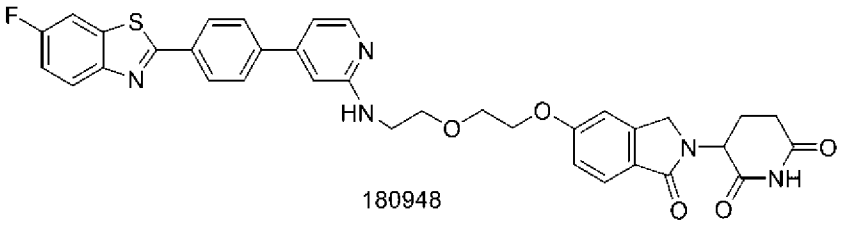
163123



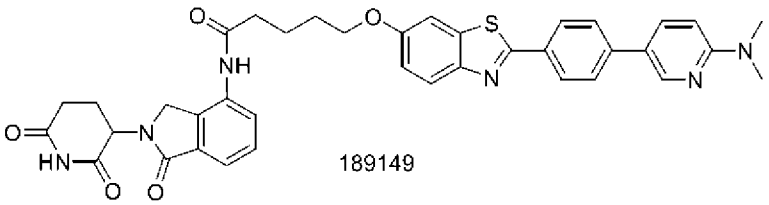
184605



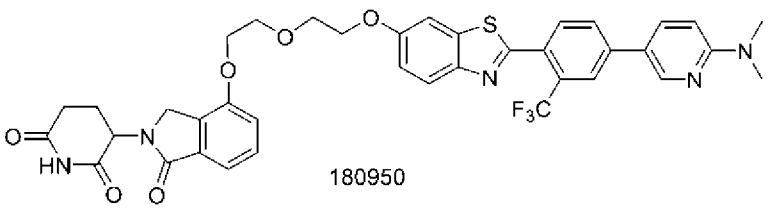
163365



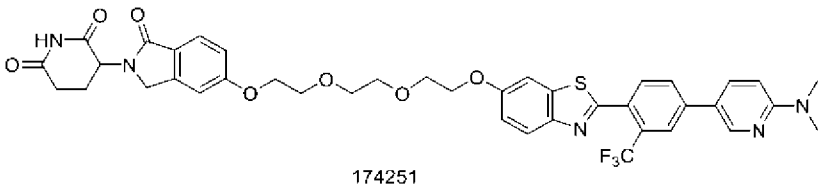
180948



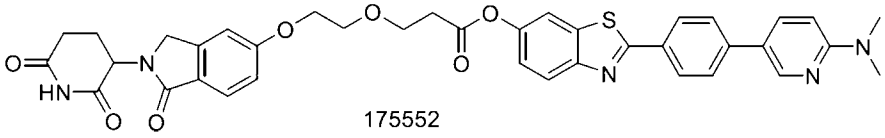
189149



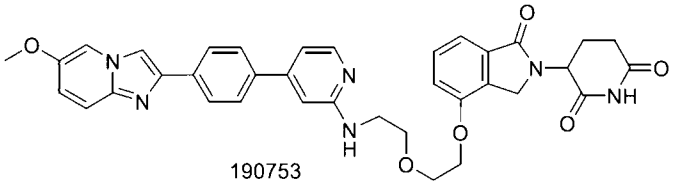
180950



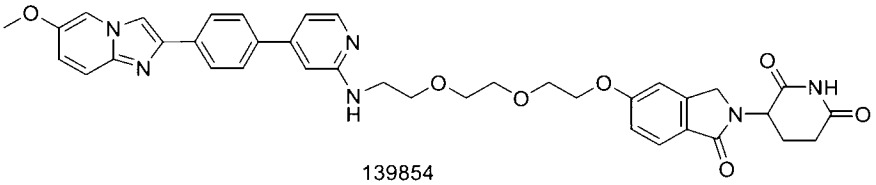
174251



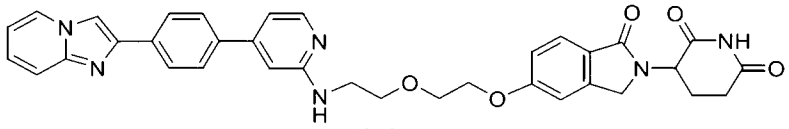
175552



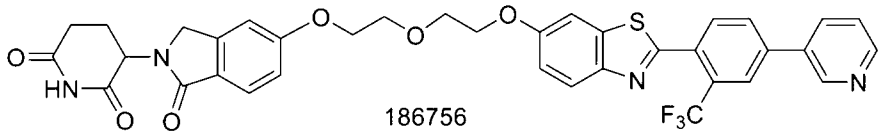
190753



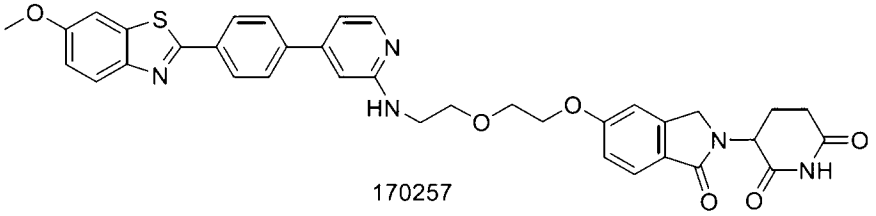
139854



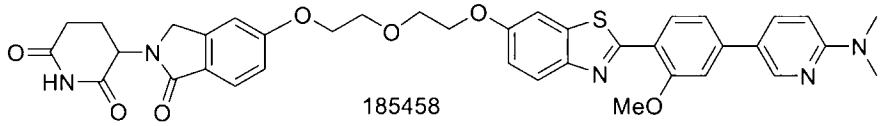
137955



186756

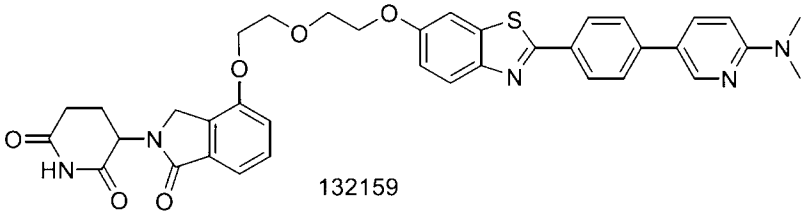


170257

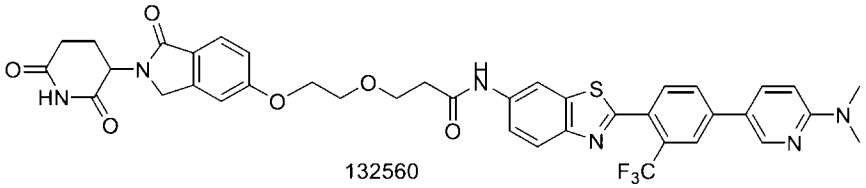


185458

MeO

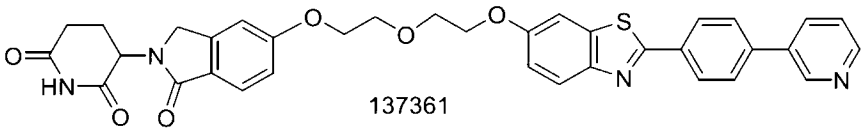


132159

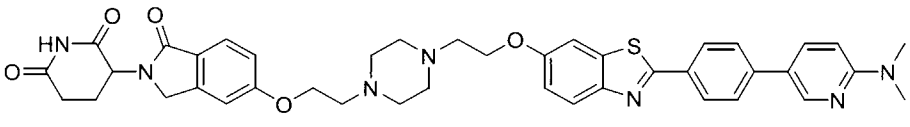


132560

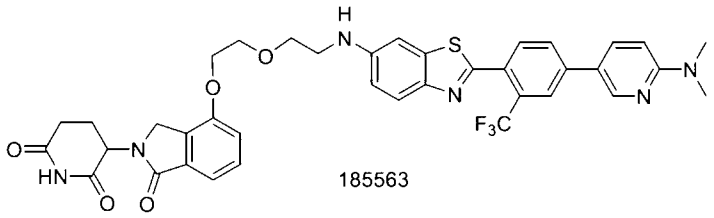
F_3C



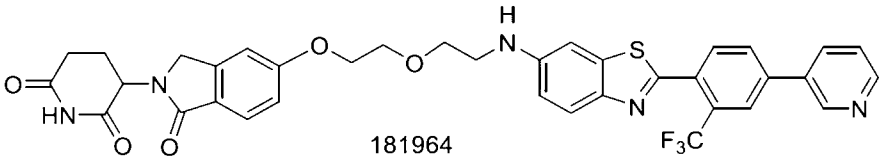
137361



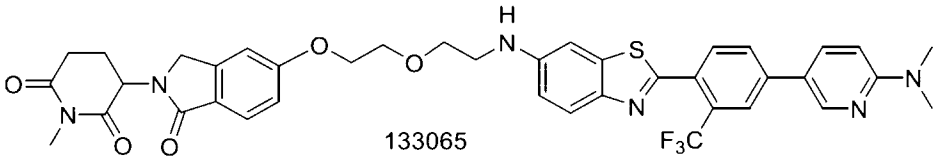
180262



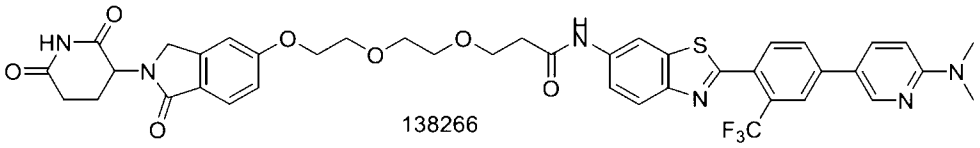
185563



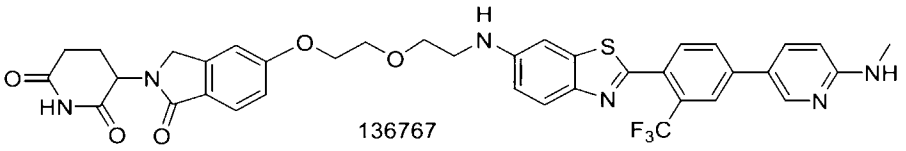
181964



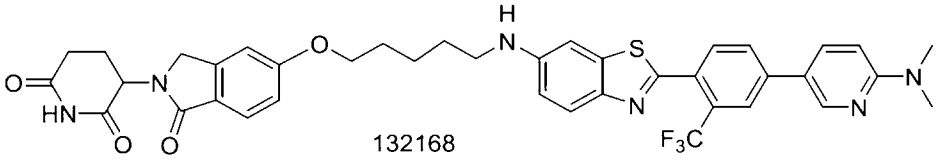
133065



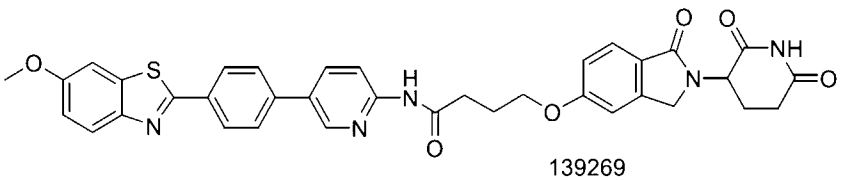
138266



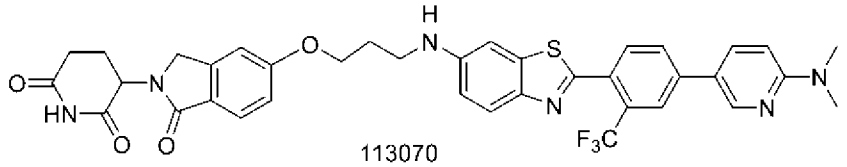
136767



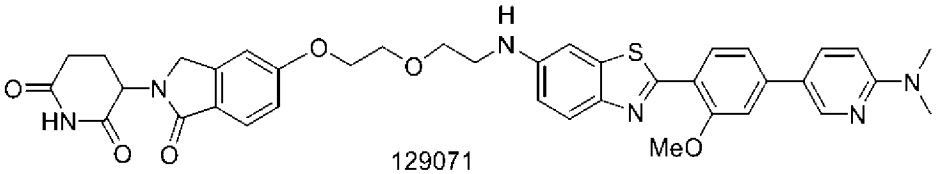
132168



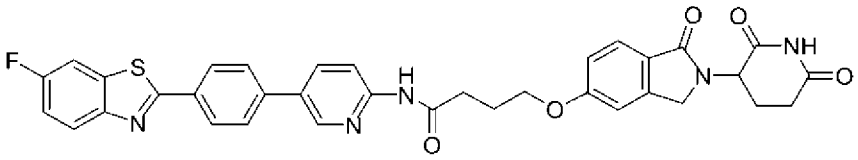
139269



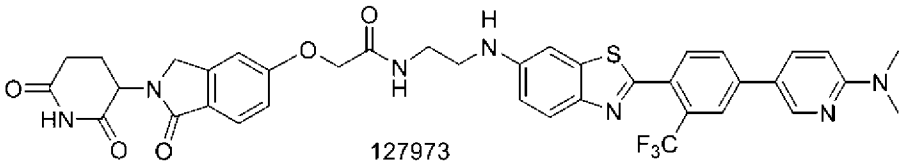
113070



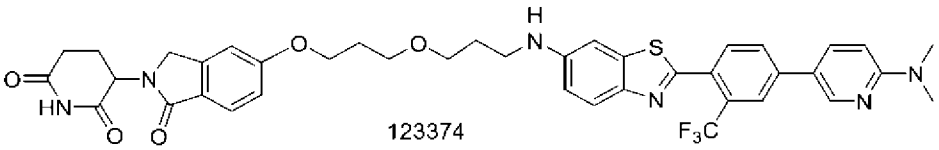
129071



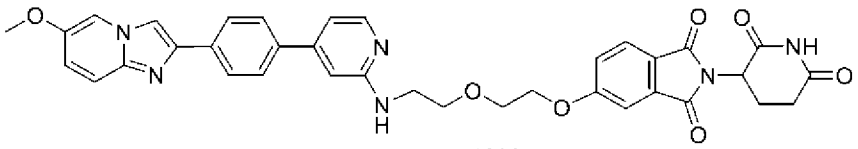
112772



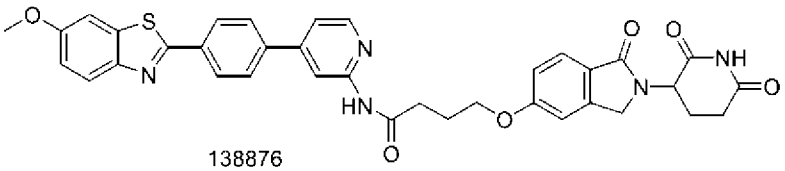
127973



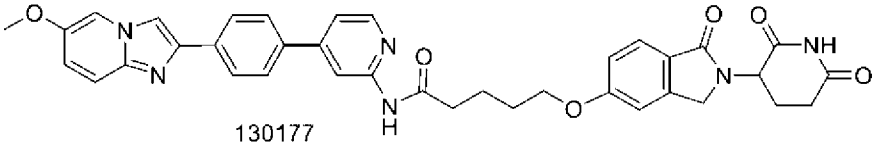
123374



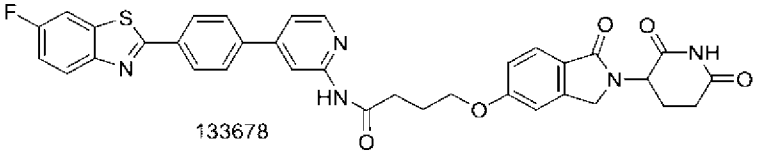
129975



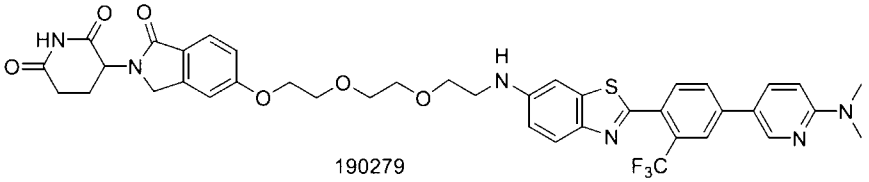
138876



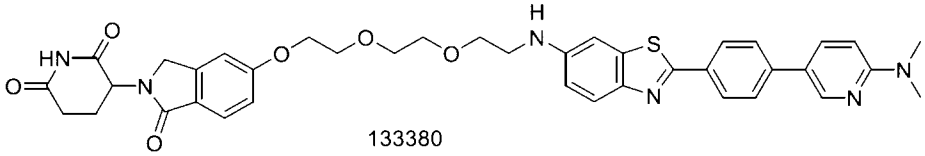
130177



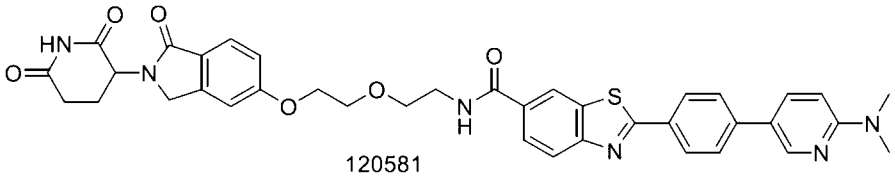
133678



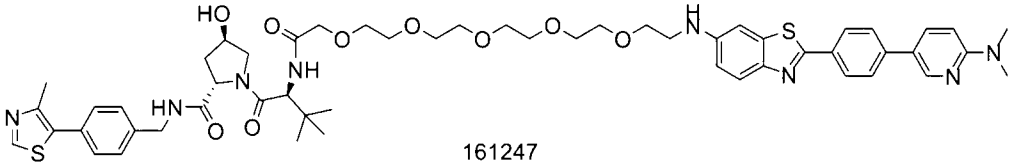
190279



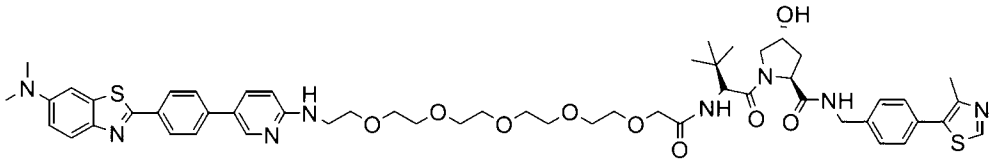
133380



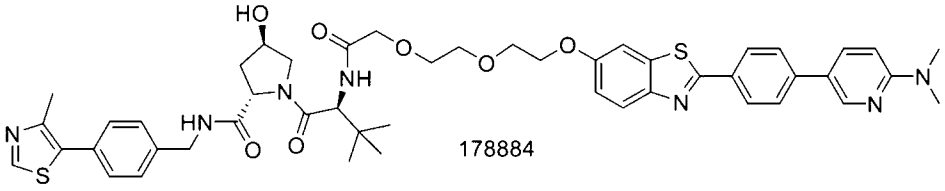
120581



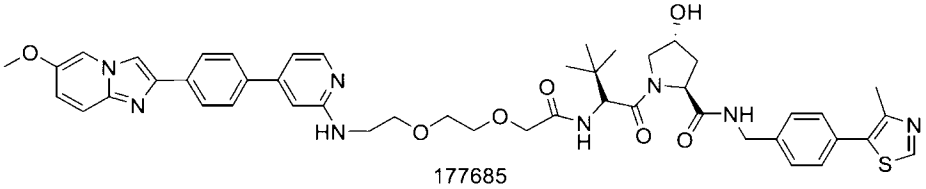
161247



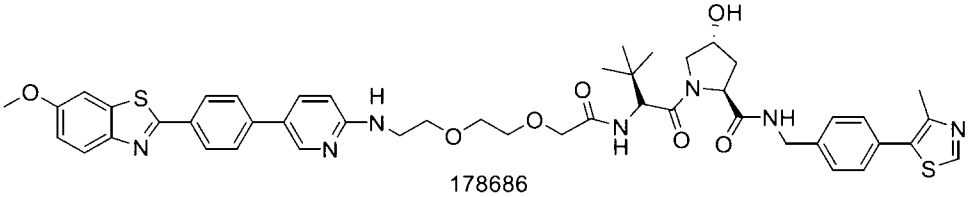
161598



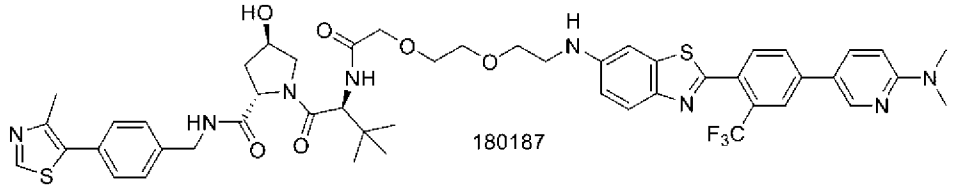
178884



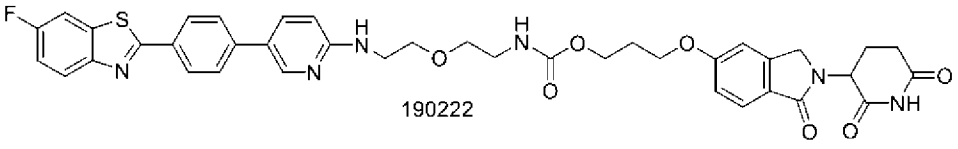
177685



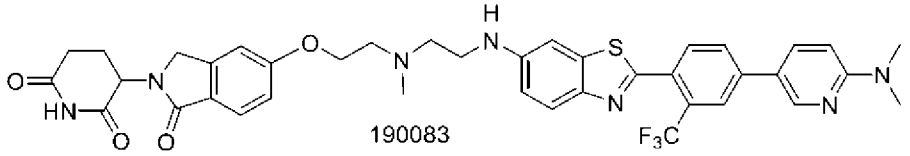
178686



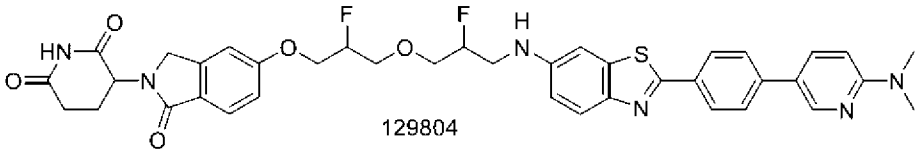
180187



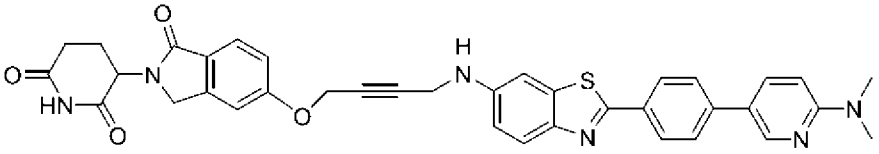
190222



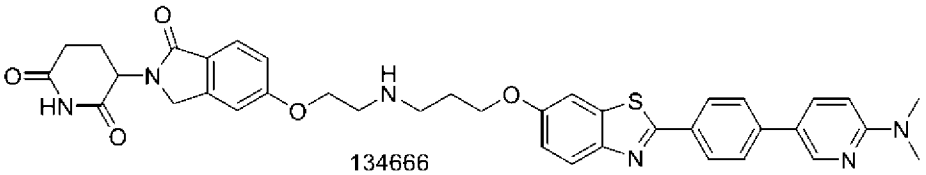
190083



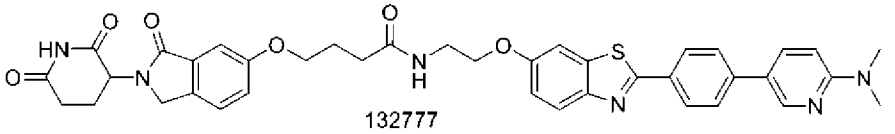
129804



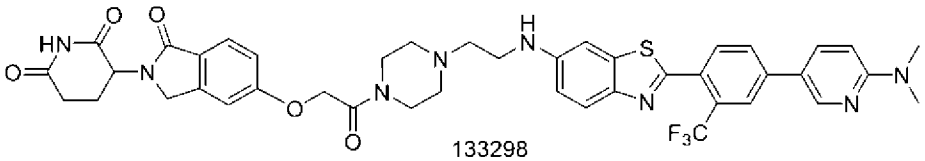
134555



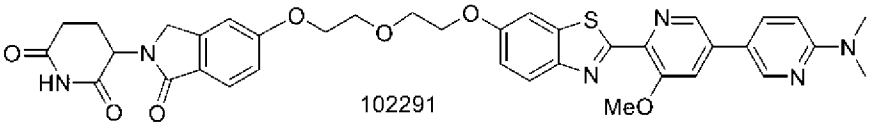
134666



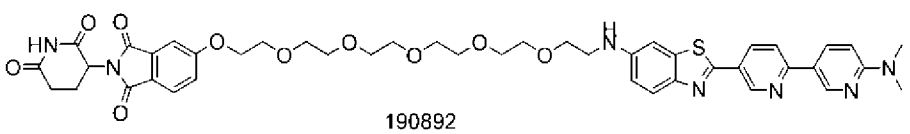
132777



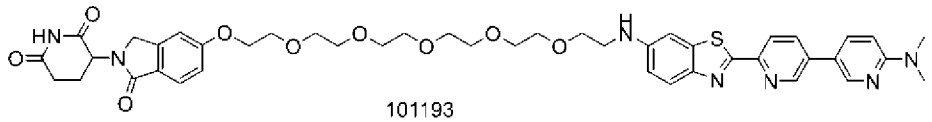
133298



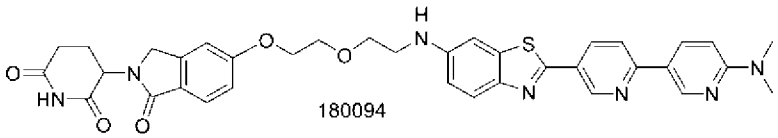
102291



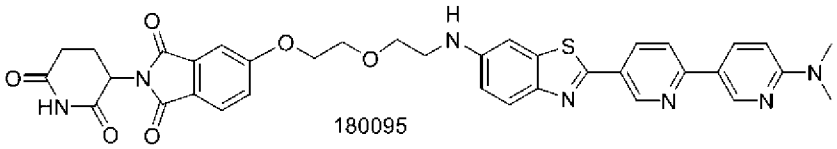
190892



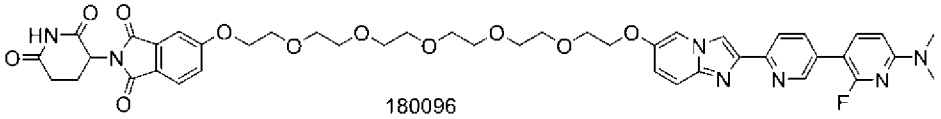
101193



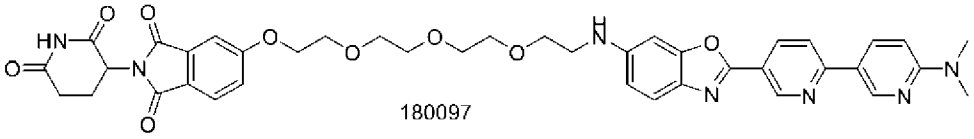
180094



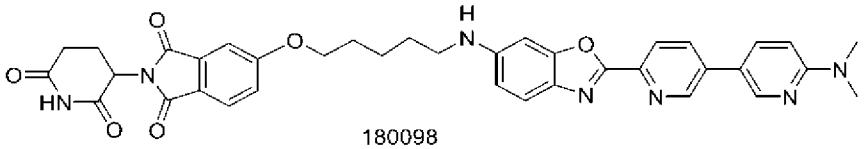
180095



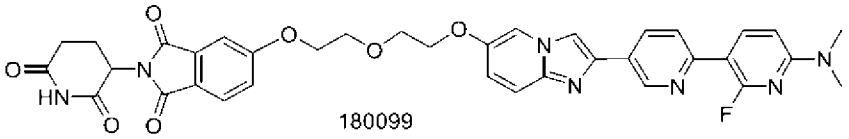
180096



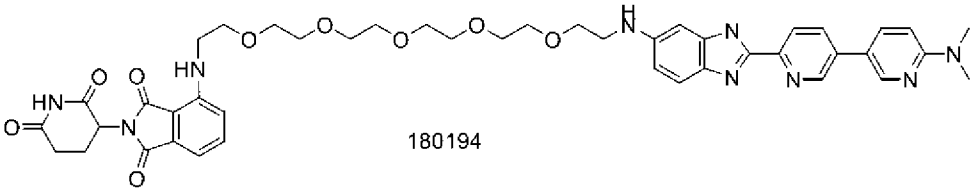
180097



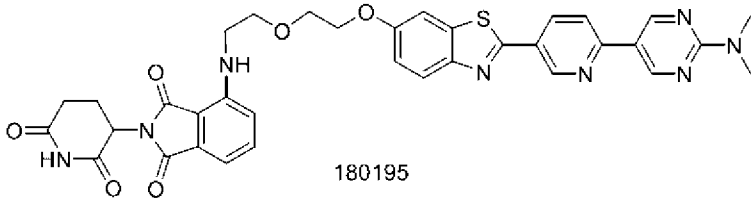
180098



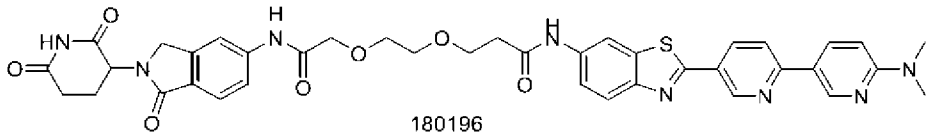
180099



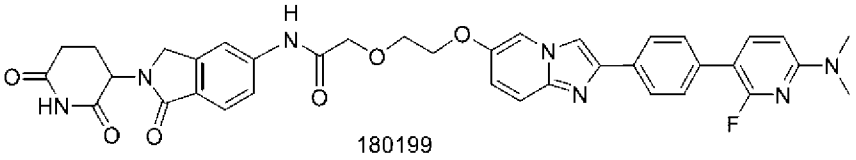
180194



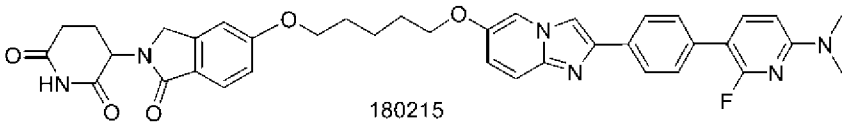
180195



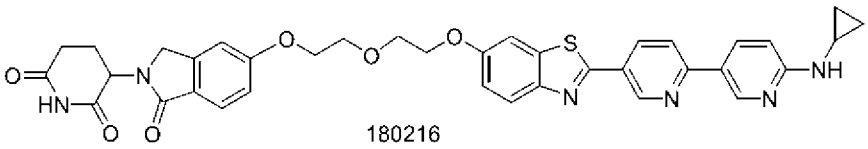
180196



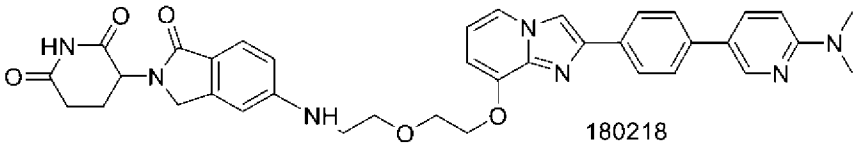
180199



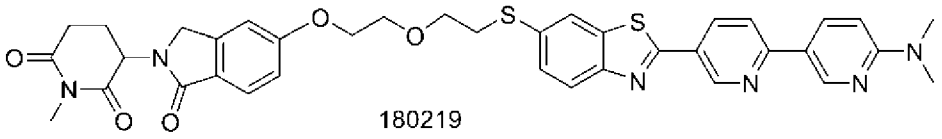
180215



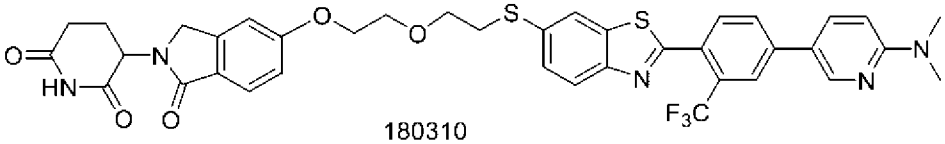
180216



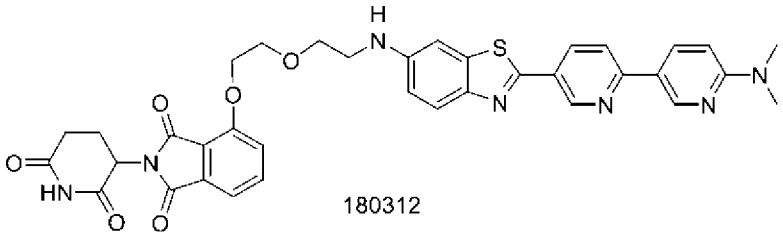
180218



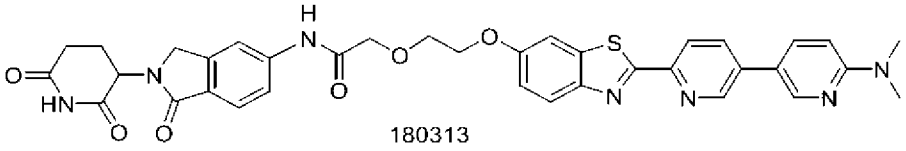
180219



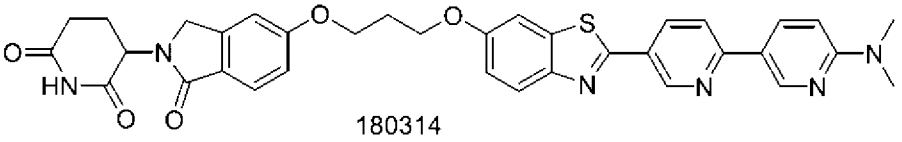
180310



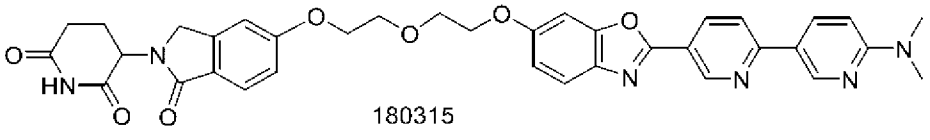
180312



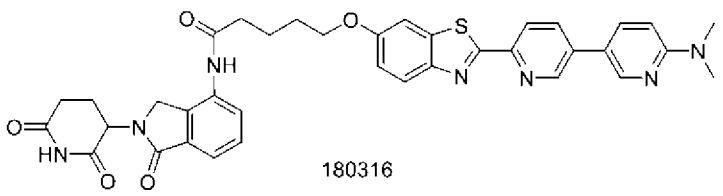
180313



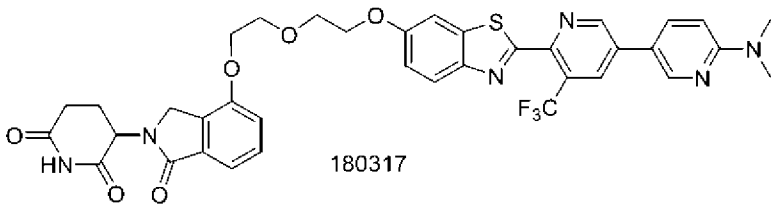
180314



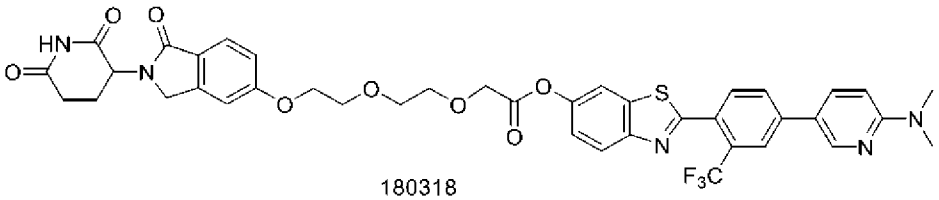
180315



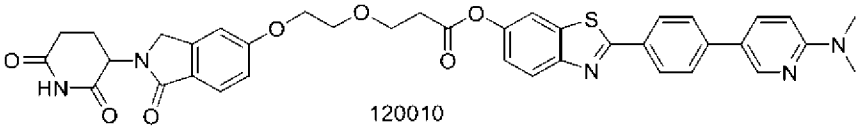
180316



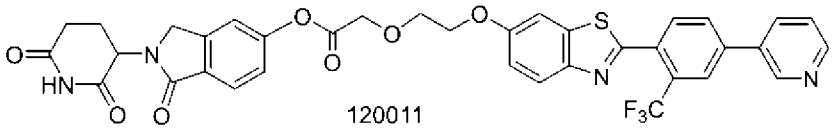
180317



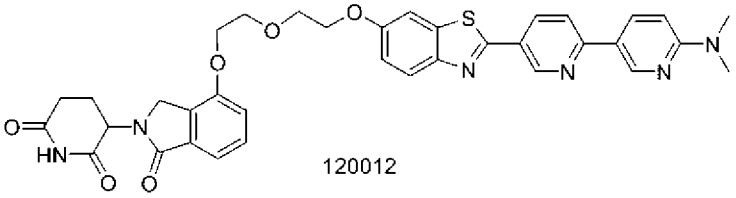
180318



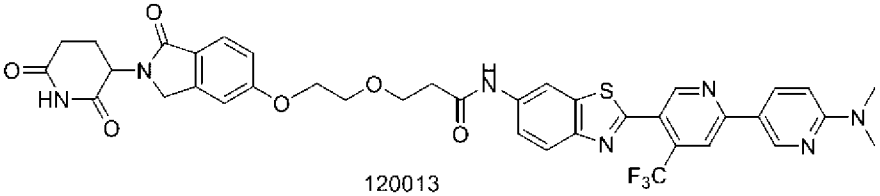
120010



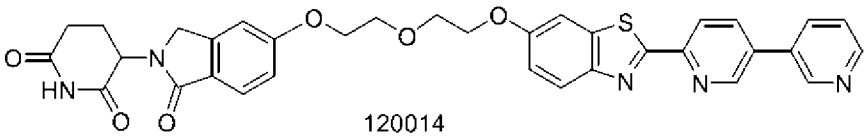
120011



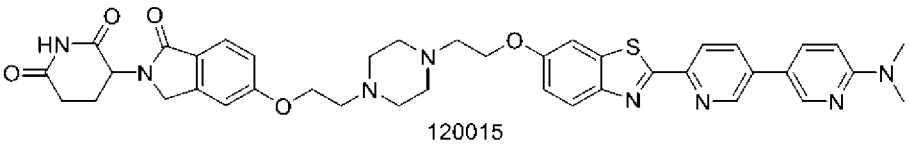
120012



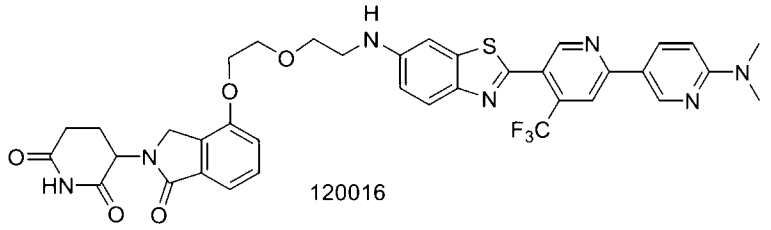
120013



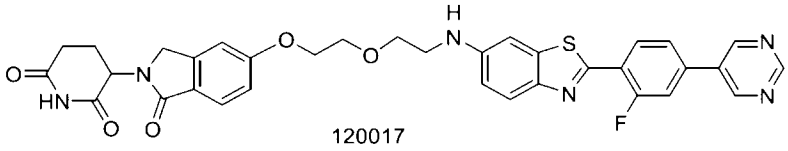
120014



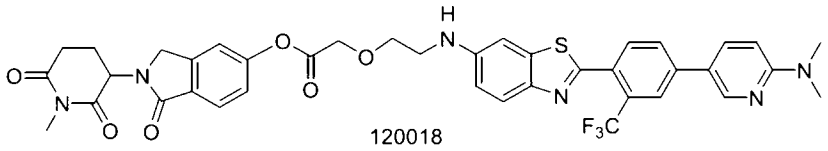
120015



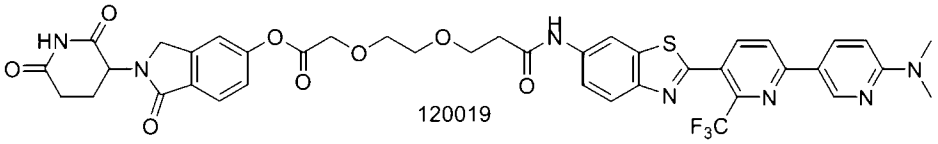
120016



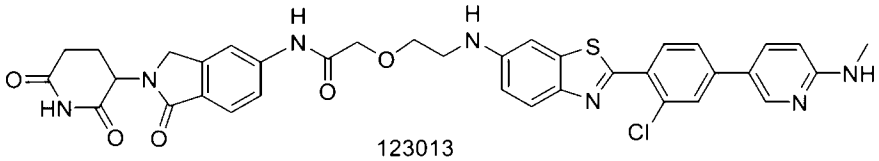
120017



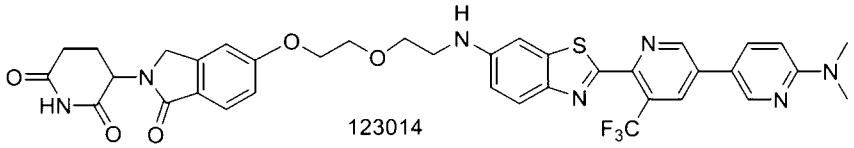
120018



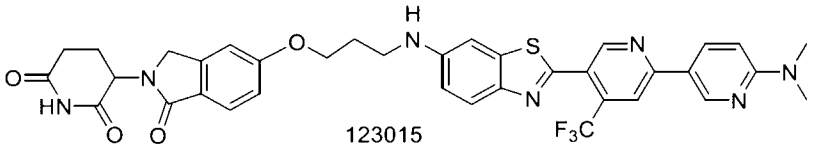
120019



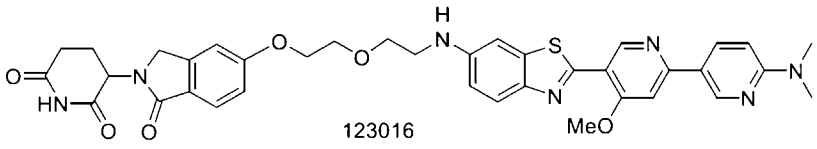
123013



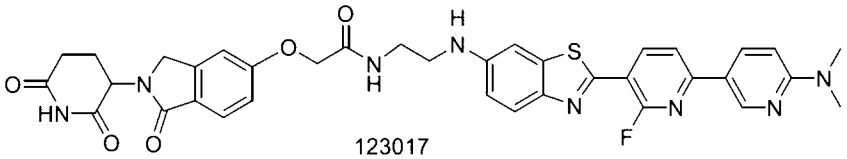
123014



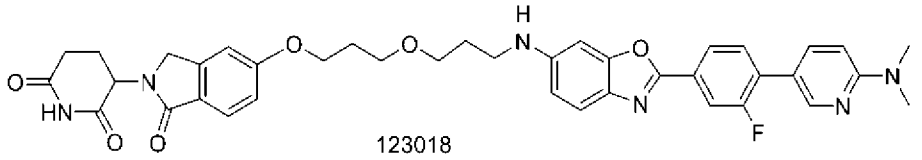
123015



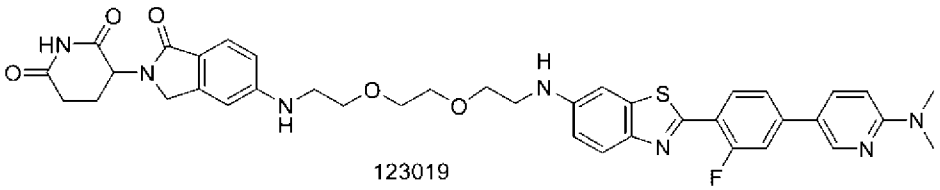
123016



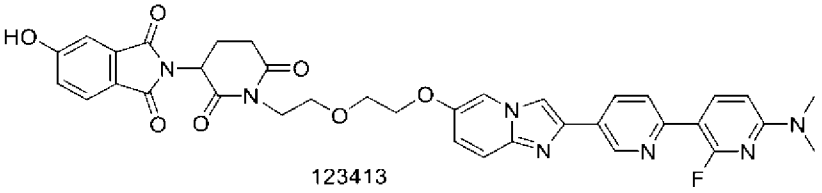
123017



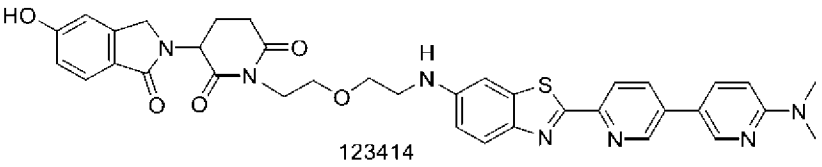
123018



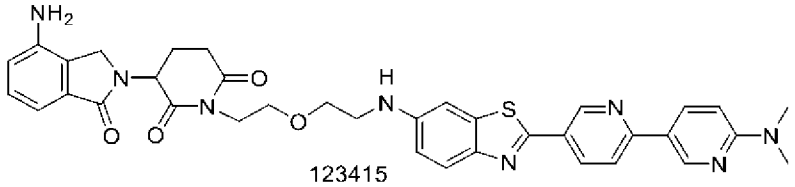
123019



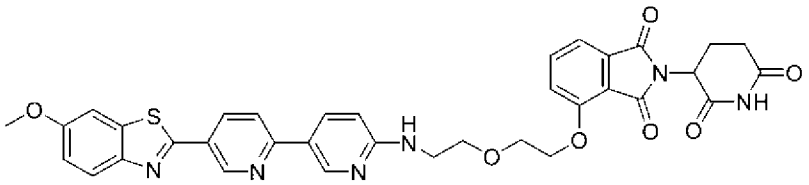
123413



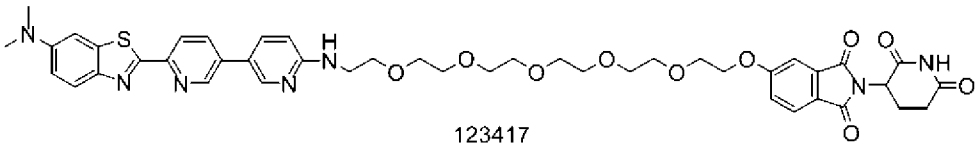
123414



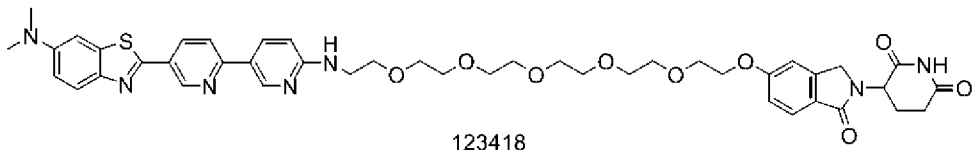
123415



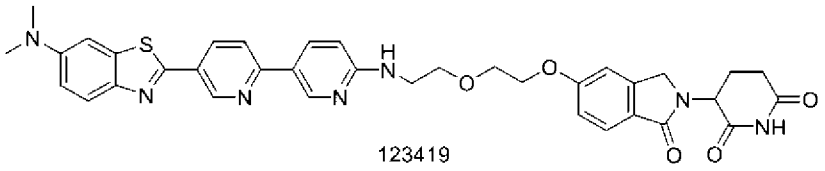
123416



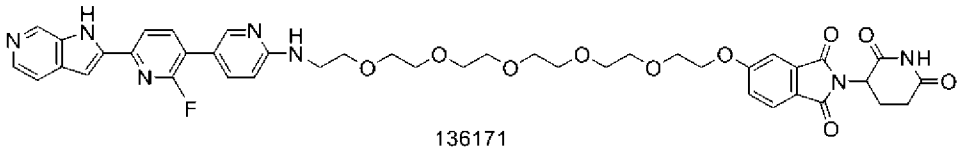
123417



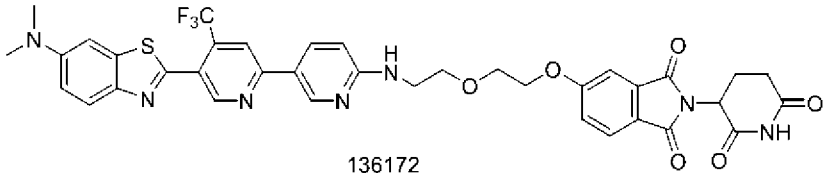
123418



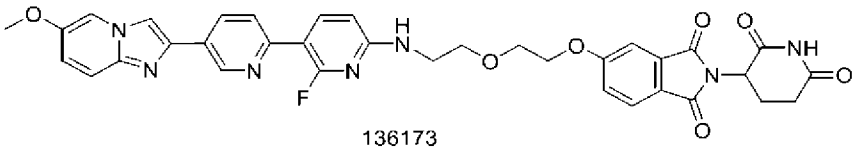
123419



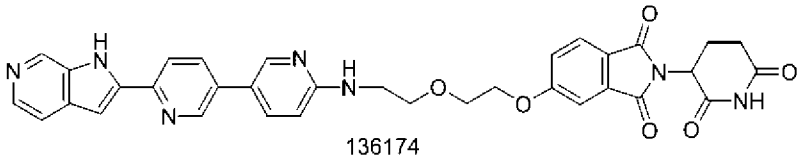
136171



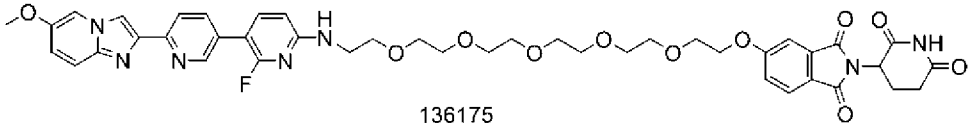
136172



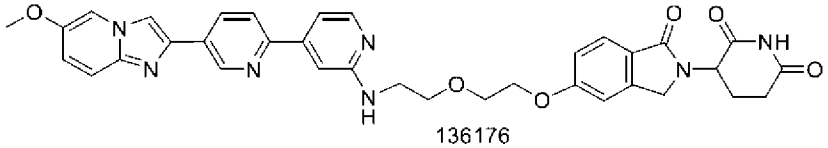
136173



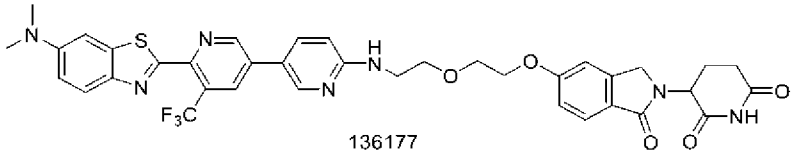
136174



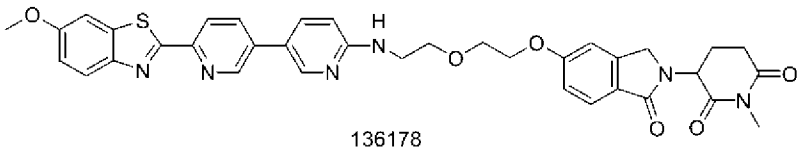
136175



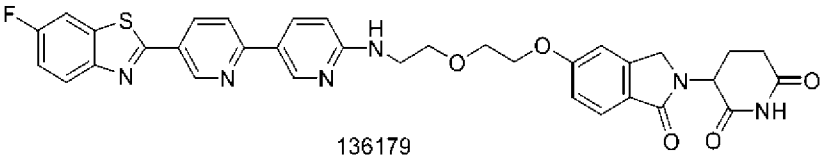
136176



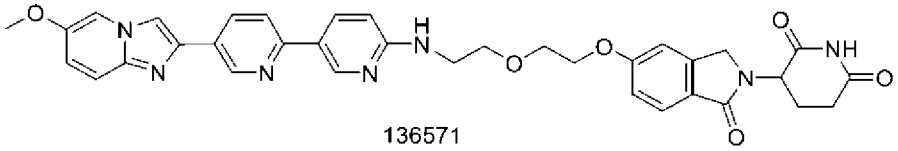
136177



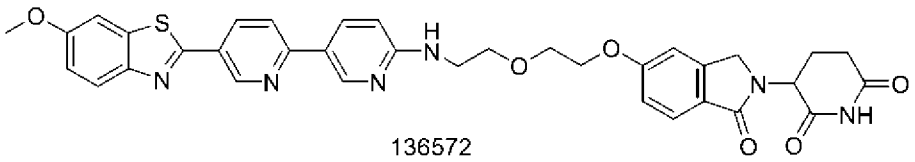
136178



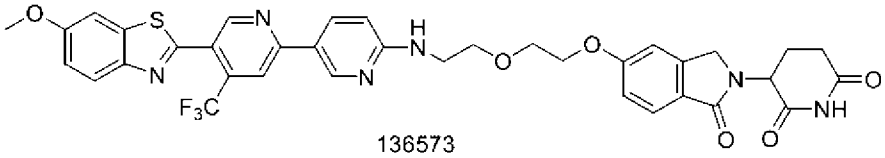
136179



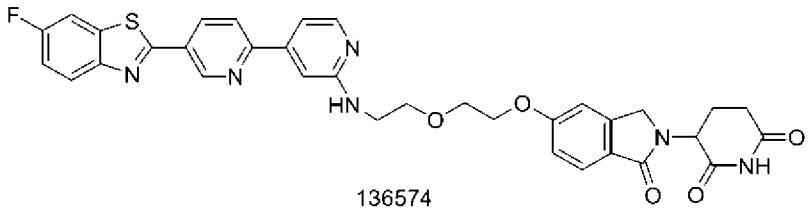
136571



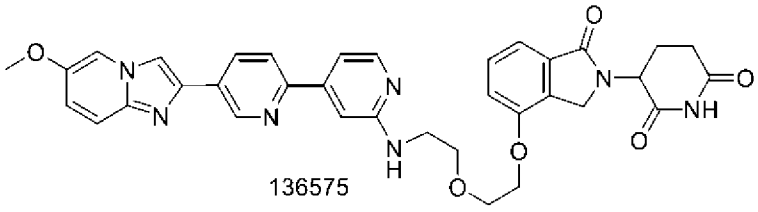
136572



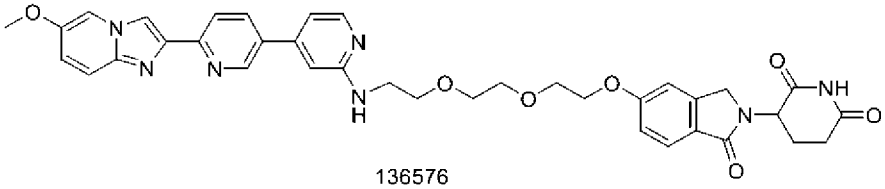
136573



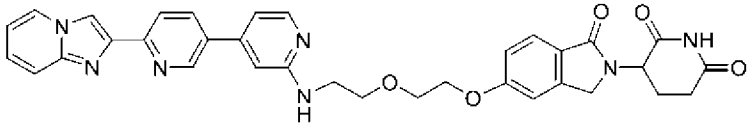
136574



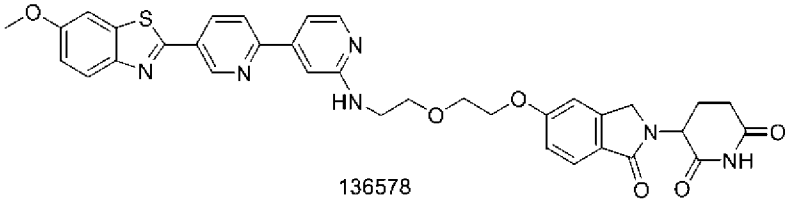
136575



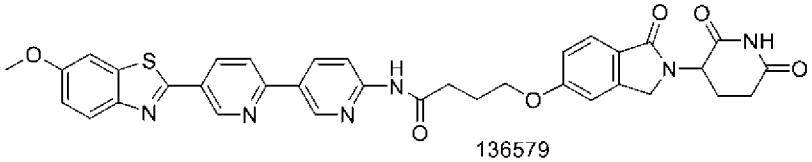
136576



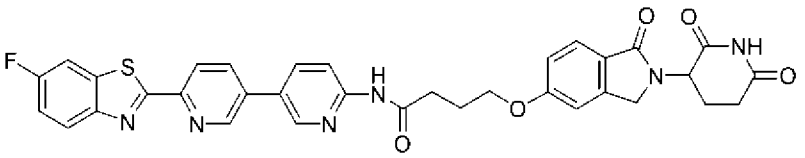
136577



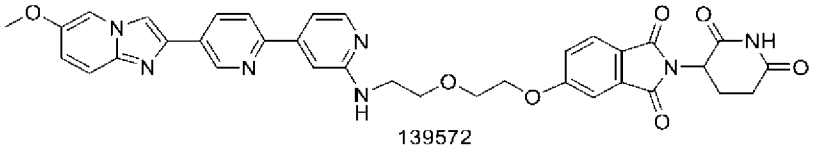
136578



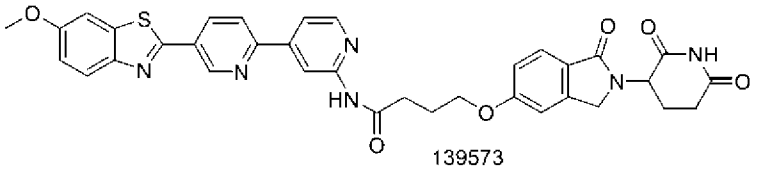
136579



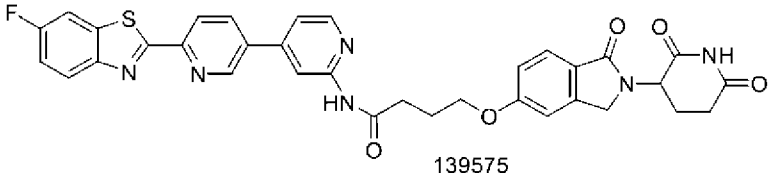
139571



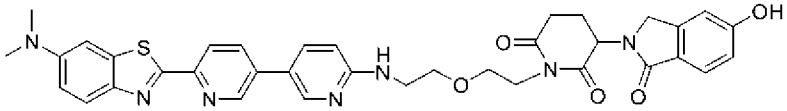
139572



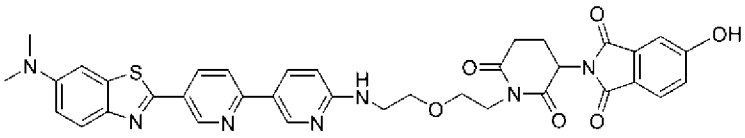
139573



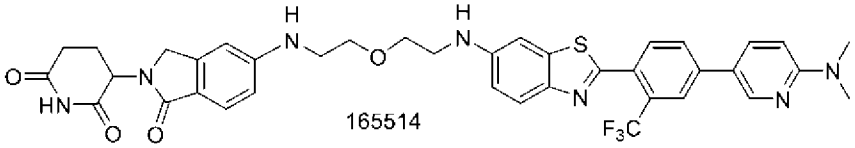
139575



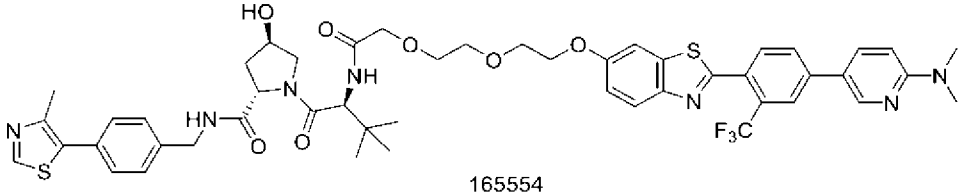
139576



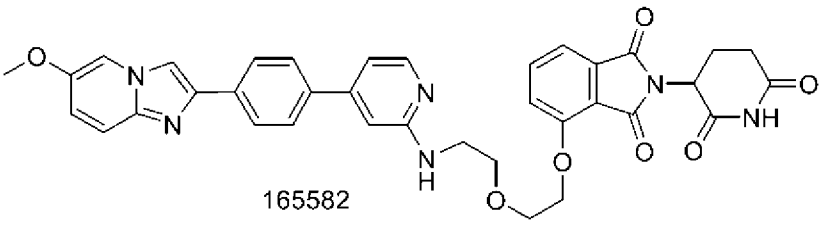
139577



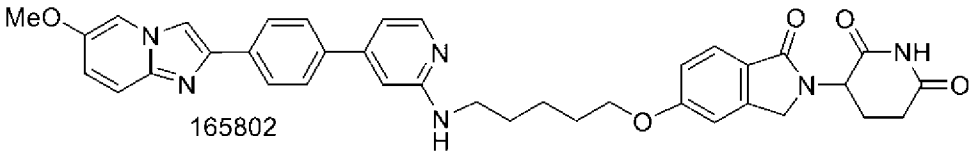
165514



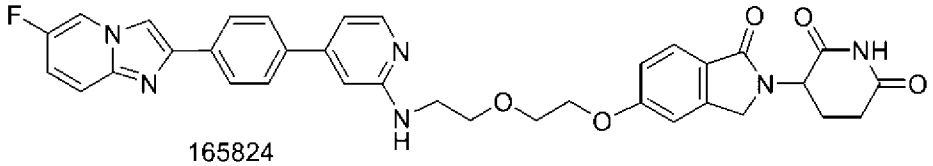
165554



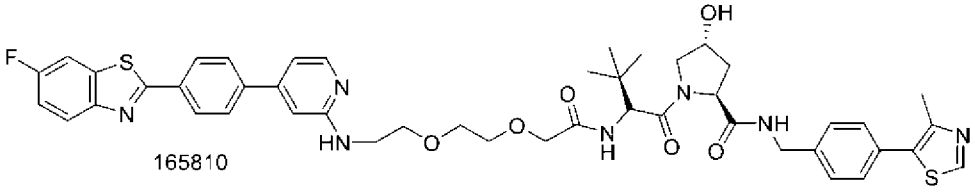
165582



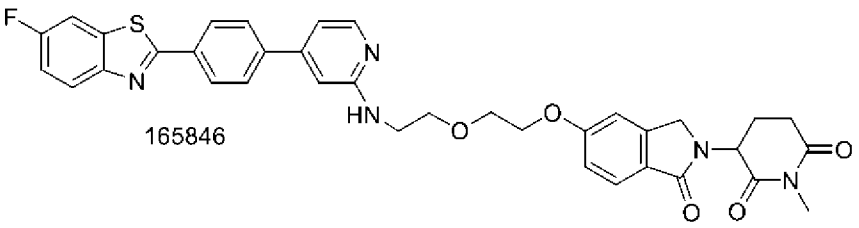
165802



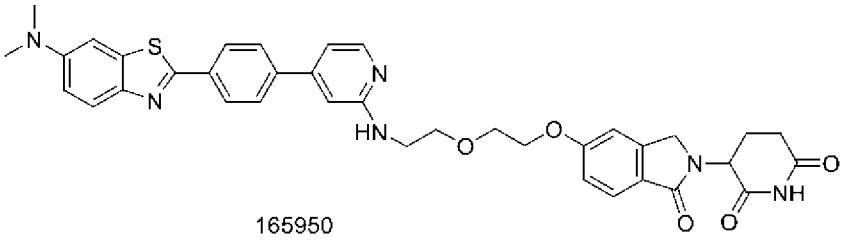
165824



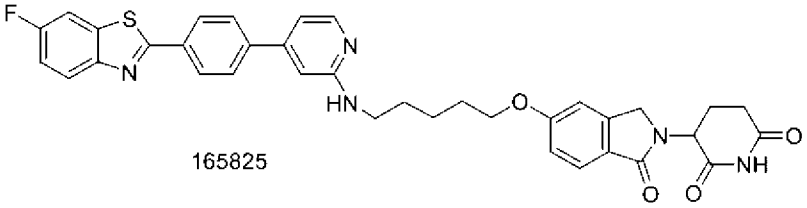
165810



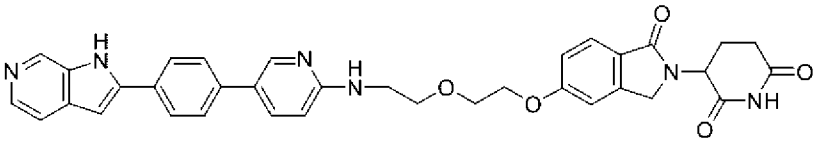
165846



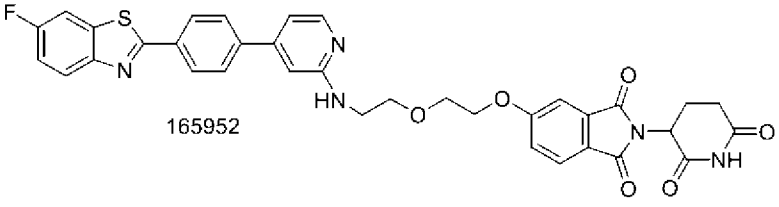
165950



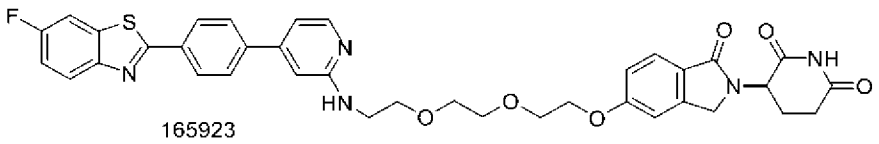
165825



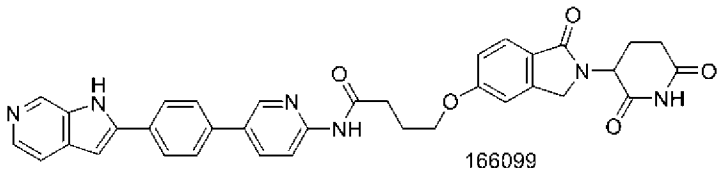
165954



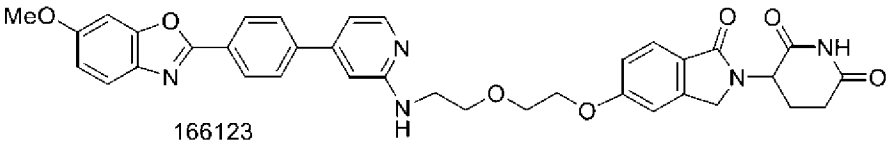
165952



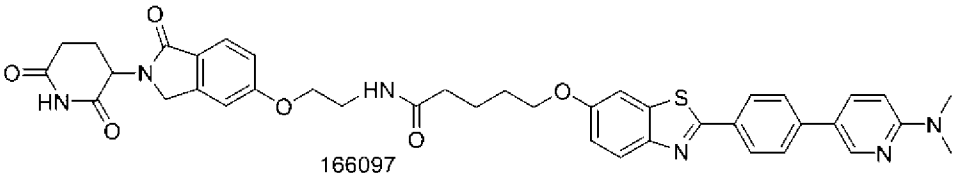
165923



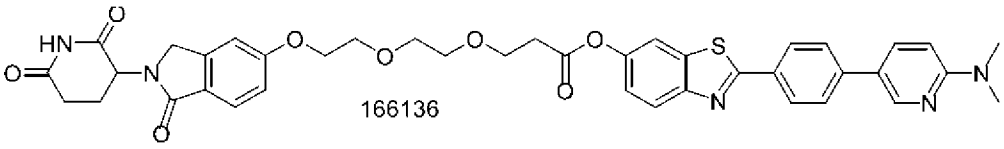
166099



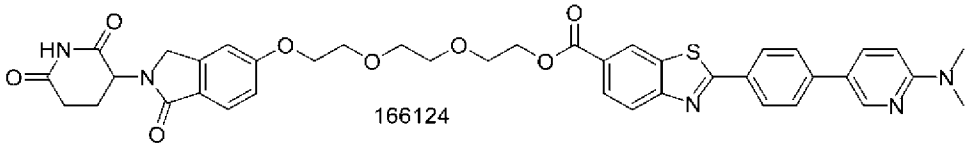
166123



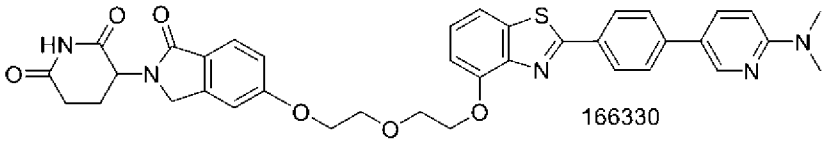
166097



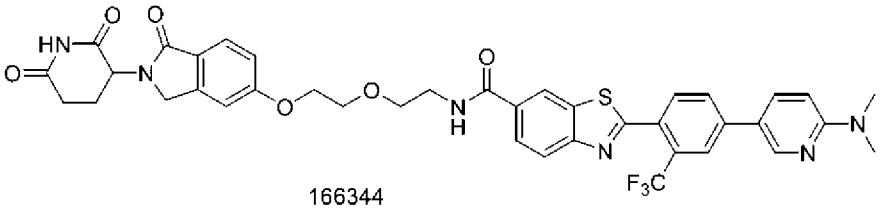
166136



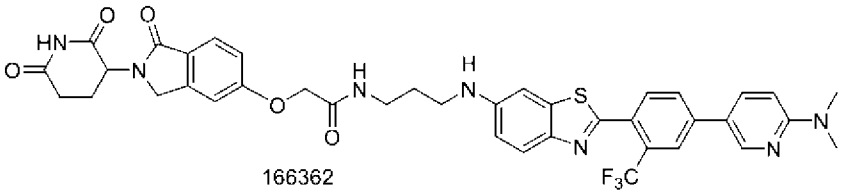
166124



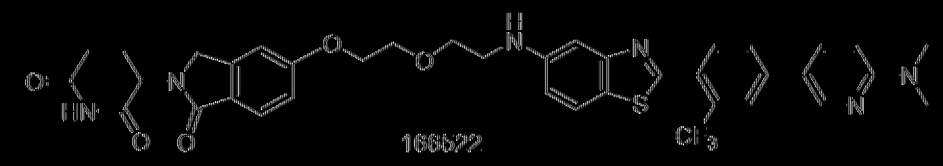
166330



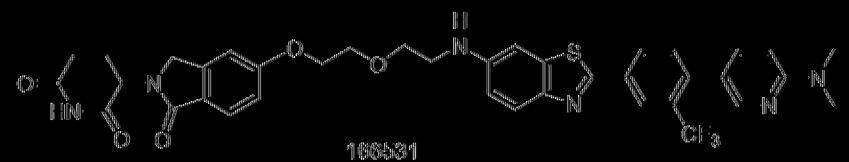
166344



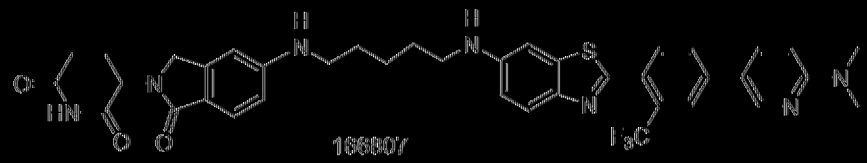
166362



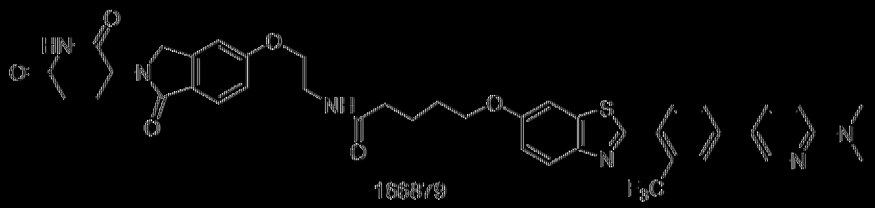
166522



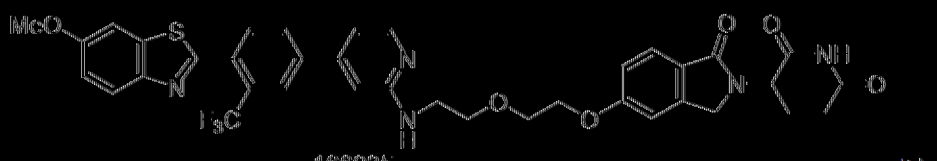
166531



166807

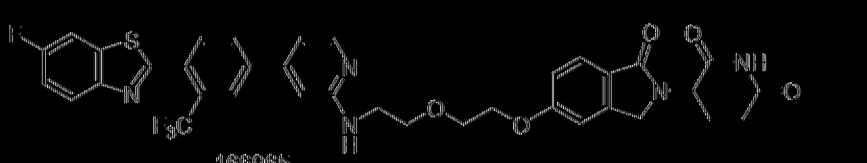


166879



166935

及



166965

，

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、互變異構物、外消旋物或溶劑合物。

[請求項20]

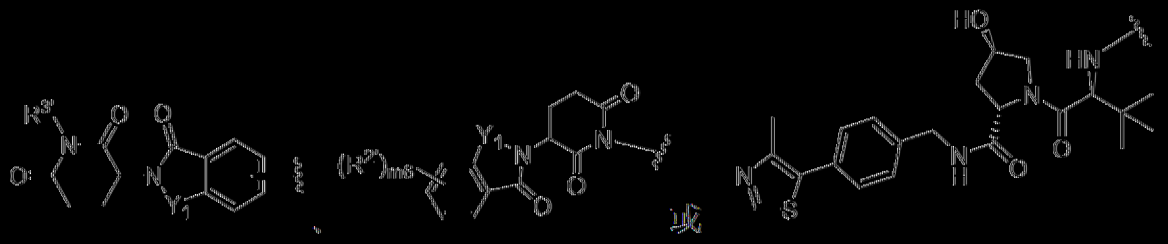
一種式A化合物

EBM-L-SBM（式A）

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物之用途，其用於製造用於減少α突觸核蛋白聚集之藥劑，

其中

EBM為具有以下化學結構之E3泛蛋白連接酶結合部分：


、

或

；

其中

$R^{3'}$為H或C_{1-6}烷基；

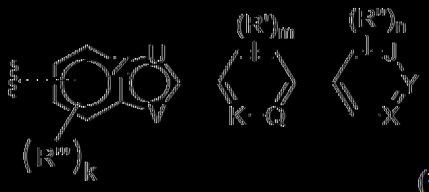
$R^{2'}$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷胺基及NH_2；

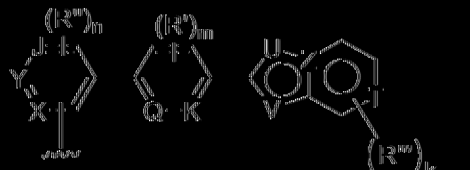
m6為0、1、2、3或4；且

Y_1為CH_2或  ；

L為共價連接至EBM及SBM之連接子；且

SBM為式B或式C之α-突觸核蛋白結合部分：


(式B)


(式C)；

其中

Z為C或N；U為O、S或CH；V為N；T為CH；Z及U不同時為雜原子；

K為CH或N；Q為CH或N；其中K及Q不同時為N；

R'''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、NH_2、C_{1-6}

烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{1-6}烷氧基及鹵素；k為0、1、2或3；

R'在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基及C_{1-6}烷氧基；m為0、1、2、3或4；

R''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{3-6}環烷胺基、C_{3-6}環烷基及C_{3-6}雜環烷基；n為0、1或2；

J為CR^6或N；X為CR^6或N；Y為CR^6或N；其中J、X及Y中之至少一者為N，但J及Y不同時為N，X及Y不同時為N；且

R^6獨立地選自由以下組成之群：H、NH_2、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基，其中NH_2、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基視情況經C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基及/或鹵基中之1至3者取代。

[請求項21]

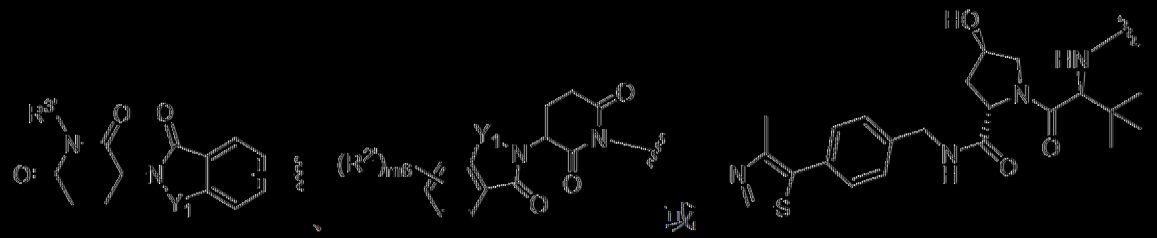
一種式A化合物

EBM-L-SBM（式A）

或其醫藥學上可接受之鹽、鏡像異構物、互變異構物、外消旋物、溶劑合物之用途，其用於製造用於減少路易體之藥劑，

其中

EBM為具有以下化學結構之E3泛蛋白連接酶結合部分：



；

其中

R^3'為H或C_{1-6}烷基；

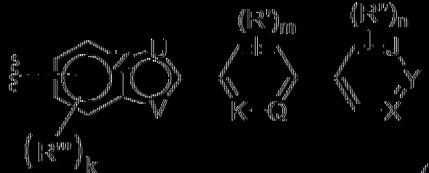
R^2'在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷胺基及NH_2；

m6為0、1、2、3或4；且

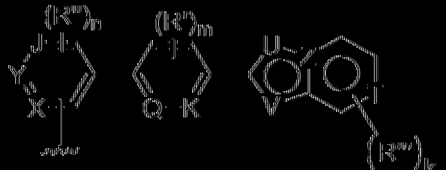
Y_1為CH_2或  ；

L為共價連接至EBM及SBM之連接子；且

SBM為式B或式C之α突觸核蛋白結合部分：



(式B)



(式C)；

其中

Z為C或N；U為O、S或CH；V為N；T為CH；Z及U不同時為雜原子；

K為CH或N；Q為CH或N；其中K及Q不同時為N；

R'''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{1-6}烷氧基及鹵素；k為0、1、2或3；

R'在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、C_{1-6}烷基、C_{1-6}鹵烷基及C_{1-6}烷氧基；m為0、1、2、3或4；

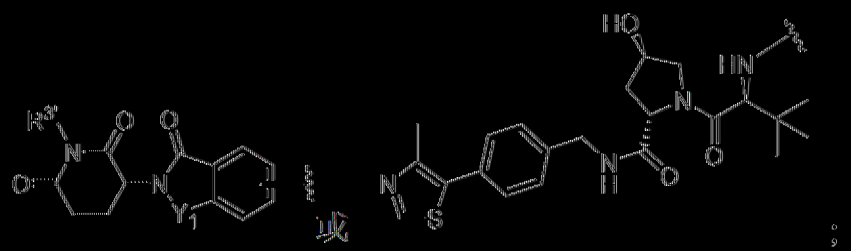
R''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、OH、NH_2、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷胺基、C_{3-6}環烷胺基、C_{3-6}環烷基及C_{3-6}雜環烷基；n為0、1或2；

J為CR^6或N；X為CR^6或N；Y為CR^6或N；其中J、X及Y中之至少一者為N，但J及Y不同時為N，X及Y不同時為N；且

R^6獨立地選自由以下組成之群：H、NH_2、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基，其中NH_2、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基視情況經C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基及/或鹵基中之1至3者取代。

[請求項22]

如請求項1之用途，其中EBM為具有以下化學結構之E3泛蛋白連接酶結合部分：



；

其中

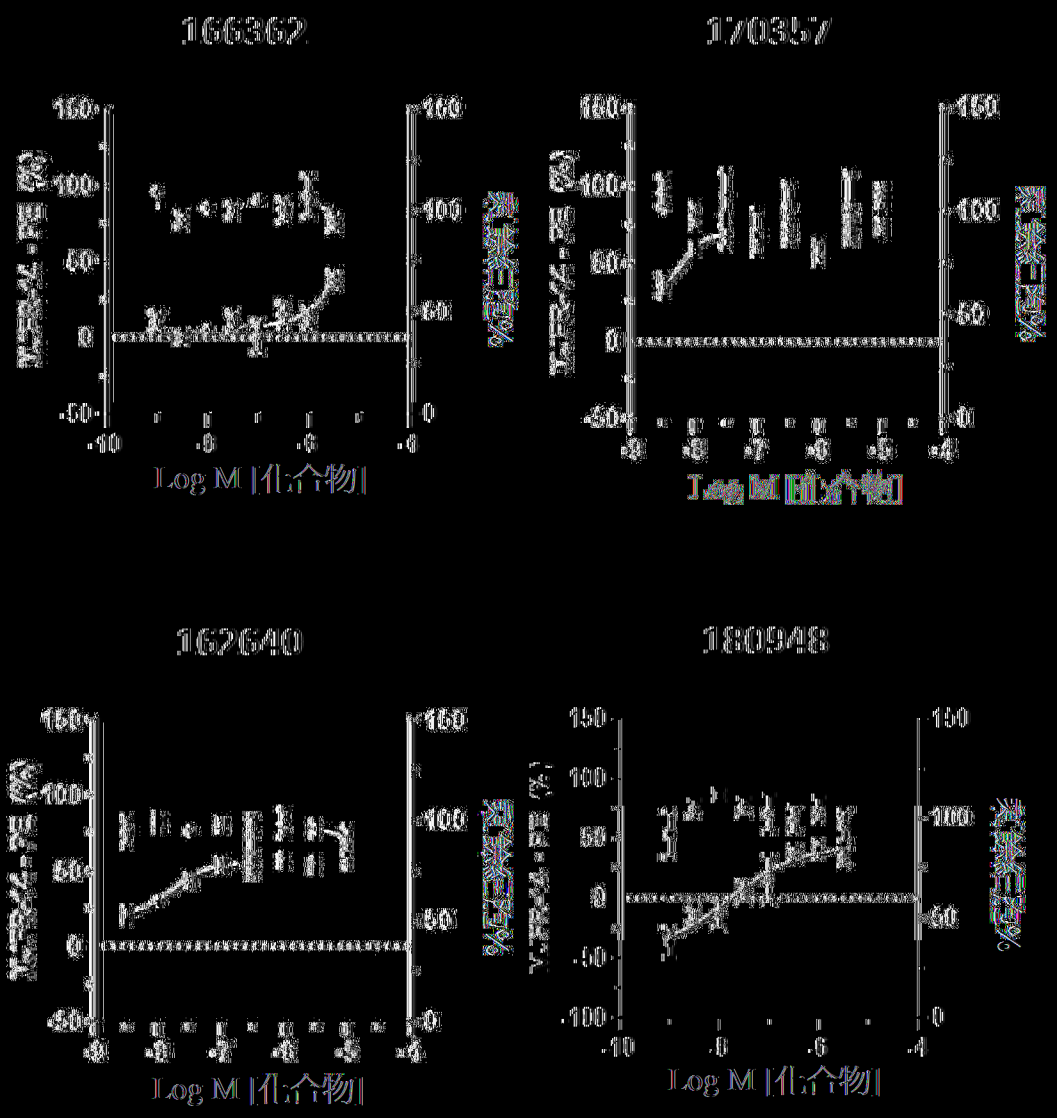
$R^{3'}$為H或C_{1-6}烷基；且Y_1為CH_2或  。

[請求項23]

如請求項1之用途，其中SBM為該式B之α-突觸核蛋白結合部分。

[請求項24]

如請求項1之用途，其中SBM為該式C之α-突觸核蛋白結合部分。


166362
170357
162640
180948
Log M (化合物)
Log M (化合物)
Log M (化合物)
Log M (化合物)

(圖1)

圖2A

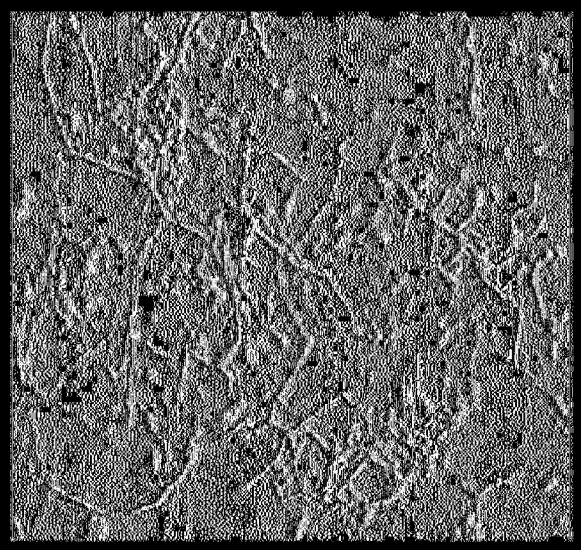


圖2B

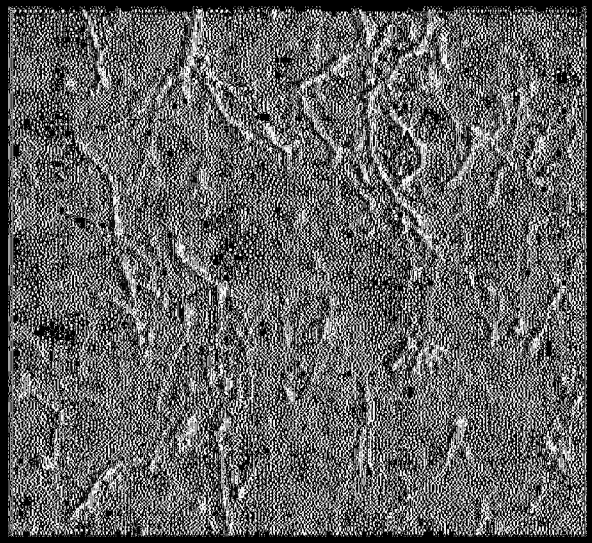


圖2C

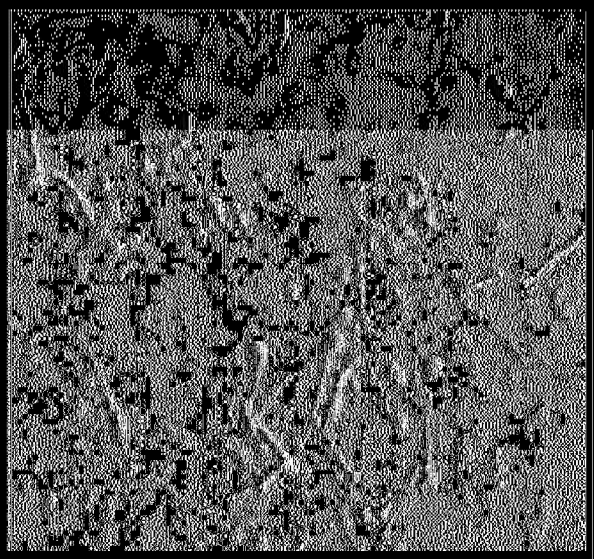
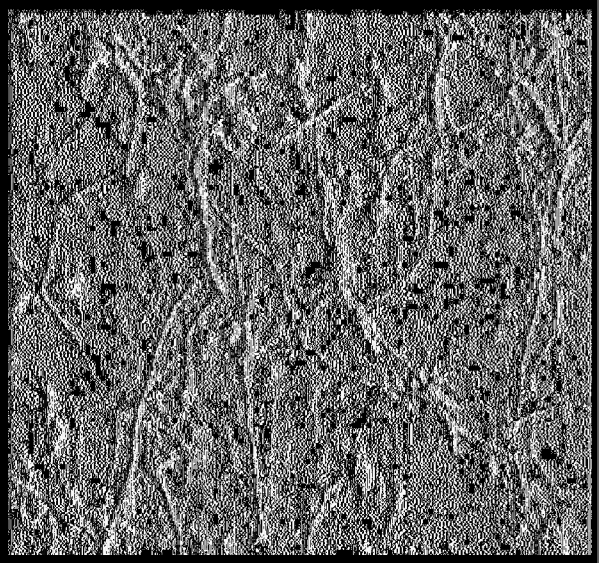
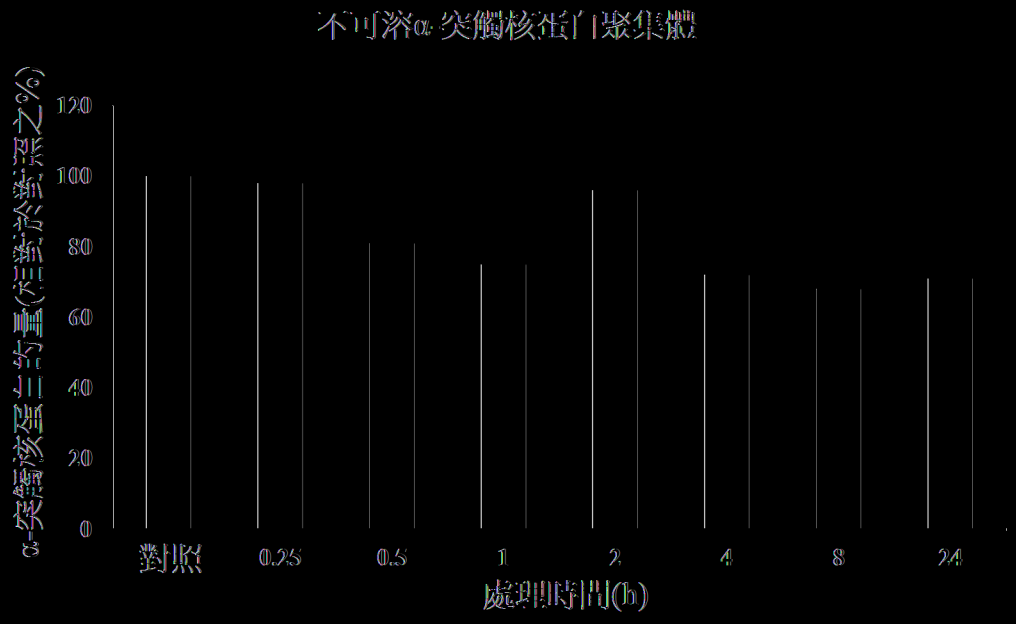


圖2D




不可溶α突觸核蛋白聚集體
S-探測波段訊號強度(佔對照組百分比%)
120
100
80
60
40
20
0
對照
0.25
0.5
1
2
4
8
24
處理時間(h)

圖(圖3)