



(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 201518286 A

(43)公開日：中華民國 104 (2015) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：103108889

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 13 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/04 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

C07D405/04 (2006.01)

C07D413/04 (2006.01)

A61K31/4155(2006.01)

A61K31/443 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61K31/454 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61P7/06 (2006.01)

(30)優先權：2013/03/15 美國

13/815,776

2013/11/18 美國

61/905,802

(71)申請人：全球血液治療公司 (美國) GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：哈里斯 傑森 R HARRIS, JASON R. (US)；徐清 XU, QING (US)；李哲 LI, ZHE

(US)；麥考夫 布萊恩 W METCALF, BRIAN W. (US)；葛特妮 史蒂芬 L

GWALTNEY, STEPHEN L. (US)；奕 凱文 W YEE, CALVIN W. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 86 頁

(54)名稱

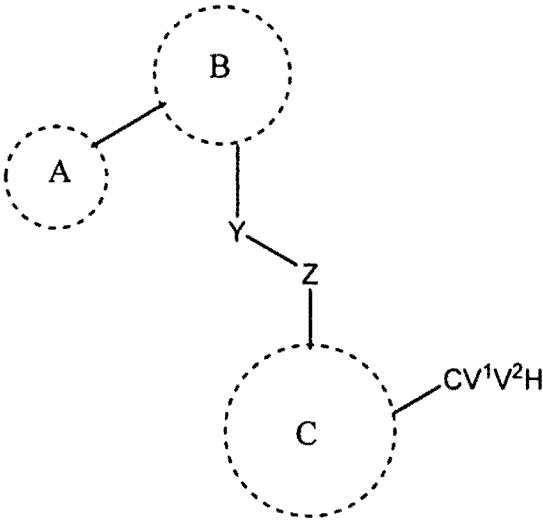
化合物及其調節血紅素之用途

COMPOUNDS AND USES THEREOF FOR THE MODULATION OF HEMOGLOBIN

(57)摘要

本發明提供適用作血紅素之調節劑的化合物及醫藥組合物，其製備之方法及中間物，及其用於治療由血紅素介導之病症及可因組織及/或細胞氧化而受益之病症的方法。

Provide herein are compounds and pharmaceutical compositions suitable as modulators of hemoglobin, methods and intermediates for their preparation, and methods for their use in treating disorders mediated by hemoglobin and disorders that would benefit from tissue and/or cellular oxygenation.



(A)

發明摘要

※ 申請案號：103108089

※ 申請日：103.3.13

※IPC 分類：

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61K 31/443 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K31/5377 (2006.01)

A61P7/06 (2006.01)

【發明名稱】

化合物及其調節血紅素之用途

COMPOUNDS AND USES THEREOF FOR THE MODULATION
OF HEMOGLOBIN

【中文】

本發明提供適用作血紅素之調節劑的化合物及醫藥組合物，其製備之方法及中間物，及其用於治療由血紅素介導之病症及可因組織及/或細胞氧化而受益之病症的方法。

【英文】

Provide herein are compounds and pharmaceutical compositions suitable as modulators of hemoglobin, methods and intermediates for their preparation, and methods for their use in treating disorders mediated by hemoglobin and disorders that would benefit from tissue and/or cellular oxygenation.

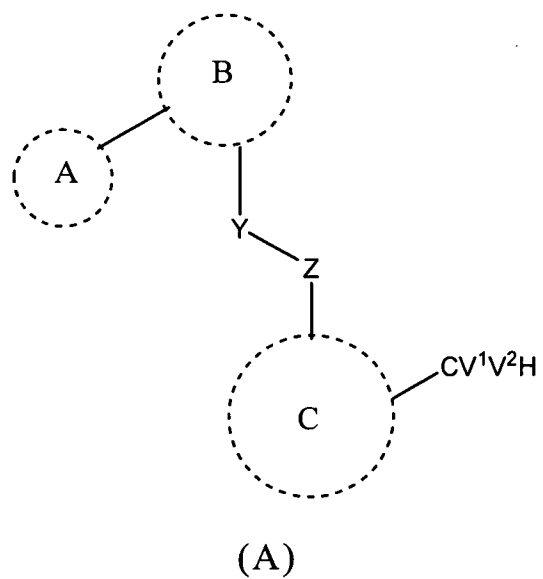
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

化合物及其調節血紅素之用途

COMPOUNDS AND USES THEREOF FOR THE MODULATION
OF HEMOGLOBIN

【技術領域】

本發明提供適用作血紅素之異位調節劑的化合物及醫藥組合物，其製備之方法及中間物，及其用於治療由血紅素介導之病症及可因組織及/或細胞氧化而受益之病症的方法。

【先前技術】

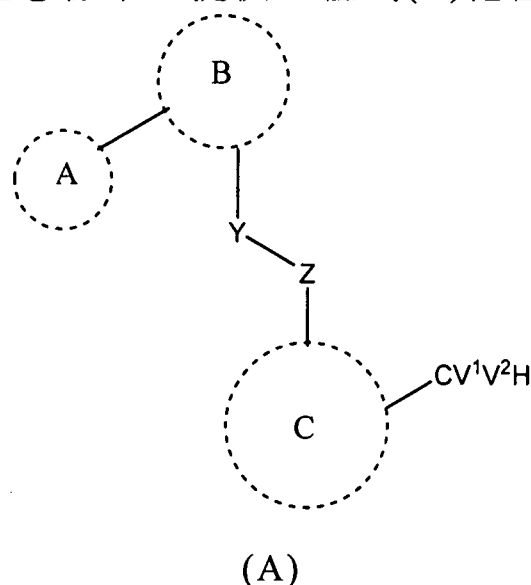
鎌狀細胞病為一種紅血球病症，其尤其在具有非洲及地中海血統者中發現。鎌狀細胞病之原理存在於鎌狀血紅素(HbS)中，相對於血紅素(Hb)之普通肽序列其含有點突變。

血紅素(Hb)自肺輸送氧分子至身體之各種組織及器官。血紅素經由構形變化結合且釋放氧。鎌狀血紅素(HbS)含有點突變，其中麩胺酸經纈胺酸置換，從而使得HbS變得易於聚合而賦予含HbS紅血球其特徵性鐮刀形狀。鎌狀細胞亦比正常紅血球堅硬且其可撓性缺乏可造成血管阻塞。US 7,160,910揭示作為血紅素之異位調節劑的化合物。然而，需要可治療由Hb或異常Hb(諸如HbS)介導之病症的其他治療劑。

【發明內容】

本發明大體上係關於適用作血紅素之異位調節劑的化合物及醫藥組合物。在一些態樣中，本發明係關於治療由血紅素介導之病症及可因組織及/或細胞氧化而受益之病症的方法。

在本發明之某些態樣中，提供一種式(A)化合物：



或其互變異構體或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中

環A為視情況經取代之5-10員雜芳基，其含有至多3個環N、O與/或S原子、及N與/或S原子之氧化形式；

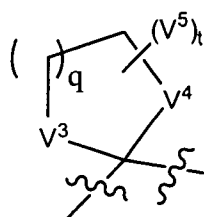
其中環A相對於Y取代基經 α 或 β 取代；

環B為視情況經取代之 C_6 - C_{10} 芳基或含有至多5個環雜原子之4-10員雜環，其中該等雜原子選自由O、N、S、及N與S之氧化形式組成之群；

各Y及Z獨立地為 $CR^{10}R^{11}$ 、O、S、SO、 SO_2 或 NR^{12} ；各 R^{10} 及 R^{11} 獨立地為氫或視情況經鹵基、OH或烷氧基取代之 C_1 - C_3 烷基，或 $CR^{10}R^{11}$ 為C=O； R^{12} 為氫或 C_1 - C_6 烷基；其限制條件為若Y及Z中之一者為O、S、SO、 SO_2 ，則另一者不為CO，且其限制條件為Y及Z均不為雜原子或其氧化形式；

環C為視情況經取代之 C_6 - C_{10} 芳基；

V^1 及 V^2 獨立地為 C_1 - C_6 烷氧基；或 V^1 及 V^2 與其所連接之碳原子一起形成下式之環：



其中各 V^3 及 V^4 獨立地為O、S或NH，其限制條件為當 V^3 及 V^4 中之一者為S時，另一者為NH，且其限制條件為 V^3 及 V^4 均不為NH； q 為1或2；各 V^5 獨立地為 C_1 - C_6 烷基或 CO_2R^{60} ，其中各 R^{60} 獨立地為 C_1 - C_6 烷基或氫； t 為0、1、2或4；或 CV^1V^2 為 $C=V$ ，其中 V 為O、 NOR^{80} 或 $NNR^{81}R^{82}$ ；

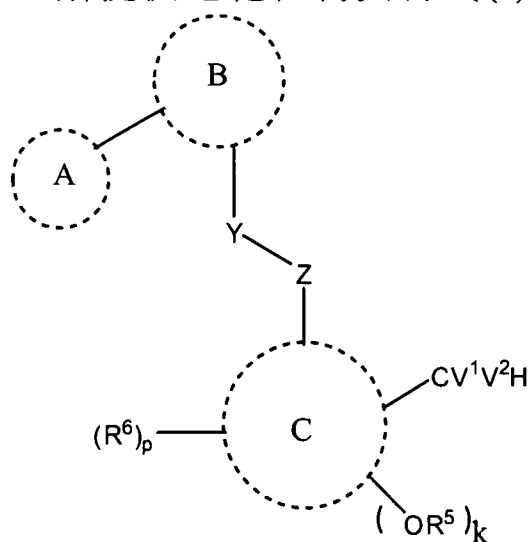
R^{80} 為視情況經取代之 C_1 - C_6 烷基；

R^{81} 及 R^{82} 獨立地選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之 C_1 - C_6 烷基、 COR^{83} 或 CO_2R^{84} ；

R^{83} 為氫或視情況經取代之 C_1 - C_6 烷基；且

R^{84} 為視情況經取代之 C_1 - C_6 烷基。

在一個實施例中，所提供之化合物具有式(I)：



(I)

其中

R^5 為氫、 C_1 - C_6 烷基或前藥部分R，其中該 C_1 - C_6 烷基視情況經1-5個鹵基取代；

R^6 為取代基，其為鹵基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基硫

基、 $C_1-C_6 S(O)-$ 、 $C_1-C_6 S(O)_2-$ ，其中該 C_1-C_6 烷基視情況經1-5個鹵基取代；或

R^6 為經 $R'R'N$ -部分基團取代之4-10員環烷基或雜環，其中各 R' 獨立地為 C_1-C_6 烷基或氫；

k 為0或1；且

p 為0、1、2或3。

且其餘變數如上文所定義。

在本發明之其他態樣中，提供一種組合物，其包含任何本文所述化合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

在本發明之其他態樣中，提供一種提高個體之血紅素S之氧親和力的方法，該方法包括為有需要之個體投與治療有效量之本文所述化合物或組合物中之任一者。

在本發明之其他態樣中，提供一種治療與鐮狀細胞貧血有關之缺氧的方法，該方法包括為有需要之個體投與治療有效量之本文所述化合物或組合物中之任一者。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

定義

除非上下文另外明確規定，否則必須注意如本文及隨附申請專利範圍中所用之單數形式「一(a)」、「一(an)」及「該(the)」包括複數指示物。由此，例如，提及「溶劑」包括複數種該等溶劑。

如本文所用之術語「包含(comprising)」或「包含(comprise)」欲意謂組合物及方法包括所述要素，但不排除其他要素。出於所述目的，「基本上由...組成(Consisting essentially of)」在用於定義組合物及方法時應意謂排除對組合具有任何必需顯著性之其他要素。由此，

基本上由如本文所定義之要素組成的組合物或製程不排除不會實質上影響本發明所主張之基本及新穎特徵的其他物質或步驟。「由...組成(Consisting of)」應意謂排除超過痕量的具有其他成分及大量方法步驟的要素。由各此等轉換術語定義之實施例屬於本發明之範疇。

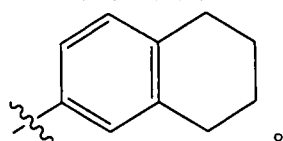
除非另外指明，否則本說明書及申請專利範圍中所用之表示成分數量、反應條件等之所有數字應理解為在所有情況下均由術語「約」修飾。因此，除非相反地指明，否則以下說明書及隨附申請專利範圍中所述之數值參數為近似值。各數值參數至少應根據所報導之有效數位之數字且藉由應用一般捨入技術來分析。術語「約」在用於數字標識(例如溫度、時間、量及濃度，包括範圍)前時表明近似值，其可變化(+)或(-)10%、5%或1%。

如本文所用之 C_m-C_n (諸如 C_1-C_{12} 、 C_1-C_8 或 C_1-C_6)在用於基團前時指此基團含有m至n個碳原子。

術語「烷氧基」指-O-烷基。術語烷基硫基指-S-烷基。

術語「烷基」指具有1至30個碳原子(亦即 C_1-C_{30} 烷基)或1至22個碳原子(亦即 C_1-C_{22} 烷基)、1至8個碳原子(亦即 C_1-C_8 烷基)或1至4個碳原子之單價飽和脂族烴基。此術語包括例如直鏈及分支鏈烴基，諸如甲基(CH_3-)、乙基(CH_3CH_2-)、正丙基($CH_3CH_2CH_2-$)、異丙基($(CH_3)_2CH-$)、正丁基($CH_3CH_2CH_2CH_2-$)、異丁基($(CH_3)_2CHCH_2-$)、第二丁基($(CH_3)(CH_3CH_2)CH-$)、第三丁基($(CH_3)_3C-$)、正戊基($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2-$)及新戊基($(CH_3)_3CCH_2-$)。

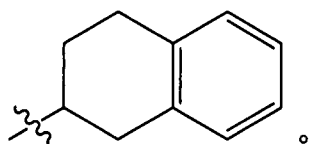
術語「芳基」指具有6-10個環碳原子之單價芳族單環或雙環。芳基之實例包括苯基及萘基。縮合環可能或可能不為芳族，其限制條件為連接點位於芳族碳原子處。舉例而言且非限制性地，以下為芳基：



術語「 $-\text{CO}_2\text{H}$ 酯」指在 $-\text{CO}_2\text{H}$ 基團與醇、較佳脂族醇之間形成的酯。較佳實例包括 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{E}}$ ，其中 R^{E} 為視情況經胺基取代之烷基或芳基。

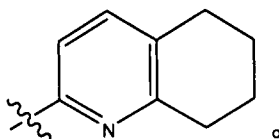
術語「對掌性部分」指具有對掌性之部分。該部分可具有一或多個不對稱中心。較佳地，對掌性部分經對映異構性增濃，且更佳為單一對映異構體。對掌性部分之非限制性實例包括對掌性羧酸、對掌性胺、對掌性胺基酸(諸如天然存在之胺基酸)、對掌性醇(包括對掌性類固醇)及其類似物。

術語「環烷基」指具有3-12個環碳原子之單價、較佳飽和烴基單、雙或三環。環烷基較佳指飽和烴基環，如本文所用，其亦包括含有1-2個碳-碳雙鍵之環。環烷基之非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、金剛烷基及其類似基團。縮合環可能或可能不為非芳族烴基環，其限制條件為連接點位於環烷基碳原子處。舉例而言且非限制性地，以下為環烷基：

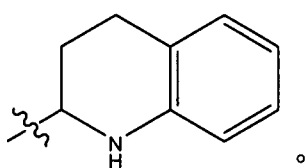


術語「鹵基」指F、Cl、Br及/或I。

術語「雜芳基」指具有2-16個環碳原子及1-8個較佳選自N、O、S及P以及N、S及P之氧化形式的環雜原子的單價芳族單、雙或三環，其限制條件為該環含有至少5個環原子。雜芳基之非限制性實例包括呋喃、咪唑、噁二唑、噁唑、吡啶、喹啉及其類似基團。縮合環可能或可能不為含有雜原子之芳族環，其限制條件為連接點為雜芳基原子。舉例而言且非限制性地，以下為雜芳基：



術語「雜環基」或雜環指含有2-12個環碳原子及1-8個較佳選自N、O、S及P以及N、S及P之氧化形式的環雜原子的非芳族單、雙或三環，其限制條件為該環含有至少3個環原子。雜環基較佳指飽和環系統，其亦包括含有1-3個雙鍵之環系統，其限制條件為該環為非芳族。雜環基之非限制性實例包括氮雜內酯、噁唑啉、哌啶基、哌嗪基、吡咯啶基、四氫呋喃基及四氫哌喃基。縮合環可能含有或可能不含非芳族含雜原子環，其限制條件為連接點為雜環基。舉例而言且非限制性地，以下為雜環基：



術語「水解」指使 $R^H-O-CO-$ 、 $R^H-O-CS-$ 或 R^H-O-SO_2- 部分斷裂成 R^H-OH ，較佳藉由跨過斷裂之鍵添加水達成。水解使用熟習此項技術者熟知之各種方法進行，其非限制性實例包括酸性及鹼性水解。

術語「側氧基(oxo)」指 $C=O$ 基團，且指用 $C=O$ 基團取代2個偕位氫原子。

術語「視情況經取代」指經取代或未經取代之基團。該基團可經一或多個取代基(諸如1、2、3、4或5個取代基)取代。取代基較佳選自由以下組成之群：側氧基、鹵基、 $-CN$ 、 NO_2 、 $-N_2^+$ 、 $-CO_2R^{100}$ 、 $-OR^{100}$ 、 $-SR^{100}$ 、 $-SOR^{100}$ 、 $-SO_2R^{100}$ 、 $-NR^{101}R^{102}$ 、 $-CONR^{101}R^{102}$ 、 $-SO_2NR^{101}R^{102}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-CR^{100}=C(R^{100})_2$ 、 $-CCR^{100}$ 、 C_3-C_{10} 環烷基、 C_3-C_{10} 雜環基、 C_6-C_{12} 芳基及 C_2-C_{12} 雜芳基，其中各 R^{100} 獨立地為氫或 C_1-C_8 烷基； C_3-C_{12} 環烷基； C_3-C_{10} 雜環基； C_6-C_{12} 芳基；或 C_2-C_{12} 雜芳基；其中各烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1-3個鹵基、1-3個 C_1-C_6 烷基、1-3個 C_1-C_6 鹵烷基或1-3個 C_1-C_6 烷氧基取代。取代基較佳選自由以下組

成之群：氯、氟、 $-OCH_3$ 、甲基、乙基、異丙基、環丙基、乙烯基、乙炔基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 及 $-OCHF_2$ 。

R^{101} 及 R^{102} 獨立地為氫； C_1 - C_8 烷基，其視情況經以下取代： $-CO_2H$ 或其酯、 C_1 - C_6 烷氧基、側氧基、 $-CR^{103}=C(R^{103})_2$ 、 $-CCR$ 、 C_3 - C_{10} 環烷基、 C_3 - C_{10} 雜環基、 C_6 - C_{12} 芳基或 C_2 - C_{12} 雜芳基，其中各 R^{103} 獨立地為氫或 C_1 - C_8 烷基； C_3 - C_{12} 環烷基； C_3 - C_{10} 雜環基； C_6 - C_{12} 芳基；或 C_2 - C_{12} 雜芳基；其中各環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況經1-3個烷基或1-3個鹵基取代，或 R^{101} 及 R^{102} 與其所連接之氮原子一起形成5-7員雜環。

術語「醫藥學上可接受」指對於活體內、較佳人類投與安全且無毒。

術語「醫藥學上可接受之鹽」指在醫藥學上可接受的鹽。

術語「鹽」指酸與鹼之間形成之離子型化合物。當本文所提供之化合物含有酸性官能基時，該等鹽包括(但不限於)鹼金屬、鹼土金屬及銨鹽類。如本文所用之銨鹽包括含有質子化氮鹼及烷基化氮鹼之鹽。適用於醫藥學上可接受之鹽的例示性且非限制性陽離子包括Na、K、Rb、Cs、 NH_4 、Ca、Ba、咪唑鎗及銨陽離子(基於天然存在之胺基酸)。當本文所用之化合物含有鹼性官能基時，該等鹽包括(但不限於)有機酸(諸如羧酸及磺酸)及無機酸(諸如鹵化氫、硫酸、磷酸及其類似物)之鹽。適用於醫藥學上可接受之鹽的例示性且非限制性陰離子包括草酸根、順丁烯二酸根、乙酸根、丙酸根、丁二酸根、酒石酸根、氯離子、硫酸根、硫酸氫根、單、二及三鹼價磷酸根、甲磺酸根、甲苯磺酸根及其類似陰離子。

如本文所用之術語「治療(treat)」、「治療(treating)」或「治療(treatment)」包括緩和、減輕或改善疾病或病狀或其一或多種症狀，預防其他症狀，改善或預防症狀之基本代謝原因，抑制疾病或病狀，

例如阻止或抑制疾病或病狀之發展，緩解疾病或病狀，使疾病或病狀消退，緩解由該疾病或病狀所致之病狀或抑制疾病或病狀之症狀，且意欲包括預防。該等術語亦包括緩解疾病或病狀，例如使臨床症狀消退。該等術語進一步包括達成治療效益及/或預防效益。治療效益意謂根除或改善所治療之基本病症。亦可在根除或改善一或多種與基本病症有關之生理學症狀以使得在個體中觀察到改良但個體仍患有該基本病症之情況下達成治療效益。對於預防效益，將組合物投與具有產生特定疾病之風險的個體或通報疾病之一或多種生理學症狀之個體，即使尚未進行此疾病之診斷。

術語「預防(preventing)」或「預防(prevention)」指降低罹患疾病或病症之風險(亦即使疾病之至少一種臨床症狀不會在可能暴露於或易感染該疾病但尚未經歷或顯示該疾病之症狀的個體中產生)。該等術語進一步包括使臨床症狀不會在例如：具有罹患該疾病或病症之風險的個體中產生，從而實質上避免疾病或病症之發作。

術語「有效量」指藉由鼻內投與本文所述化合物或組合物而有效治療病狀或病症的量。在一些實施例中，本文所述之組合物或劑型中之任一者的有效量為本文所述之組合物或劑型中之任一者用於治療有需要之個體的由血紅素介導之病症或可因組織及/或細胞氧化而受益之病症的量。

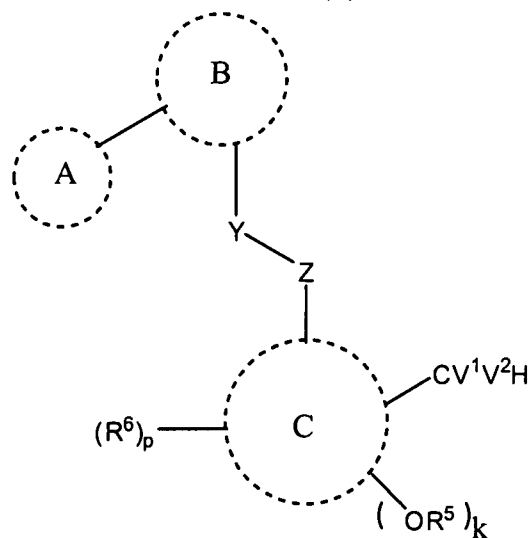
如本文所用之術語「載劑」指有助於將化合物併入細胞(例如紅血球)或組織中之相對無毒化合物或藥劑。

如本文所用之「前藥」為投與後代謝或轉化為關於至少一種特性之活性或更具活性形式的化合物。為製備前藥，可化學修飾醫藥學活性化合物以使其活性降低或無活性，但該化學修飾使得化合物之活性形式可藉由代謝或其他生物過程產生。相對於藥物，前藥可具有改變之代謝穩定性或輸送特徵、較少副作用或較低毒性。舉例而言，參

見參考文獻 Nogrady, 1985, Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, 第388-392頁。前藥亦可使用非藥物之化合物製備。

化合物

在本發明之某些態樣中，提供式(I)化合物：



(I)

或其互變異構體或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中

環A為視情況經取代之5-10員雜芳基，其含有至多3個環N、O與/或S原子、及N與/或S原子之氧化形式；

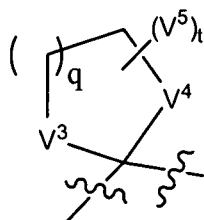
其中環A相對於Y取代基經 α 或 β 取代；

環B為視情況經取代之 C_6 - C_{10} 芳基或含有至多5個環雜原子之4-10員雜環，其中該等雜原子選自由O、N、S、及N與S之氧化形式組成之群；

各Y及Z獨立地為 $CR^{10}R^{11}$ 、O、S、SO、 SO_2 或 NR^{12} ；各 R^{10} 及 R^{11} 獨立地為氫或視情況經鹵基、OH或烷氧基取代之 C_1 - C_3 烷基，或 $CR^{10}R^{11}$ 為C=O； R^{12} 為氫或 C_1 - C_6 烷基；其限制條件為若Y及Z中之一者為O、S、SO、 SO_2 ，則另一者不為CO，且其限制條件為Y及Z均不為雜原子或其氧化形式；

環C為C₆-C₁₀芳基；

V¹及V²獨立地為C₁-C₆烷氧基；或V¹及V²與其所連接之碳原子一起形成下式之環：



其中各V³及V⁴獨立地為O、S或NH，其限制條件為當V³及V⁴中之一者為S時，另一者為NH，且其限制條件為V³及V⁴均不為NH；q為1或2；各V⁵獨立地為C₁-C₆烷基或CO₂R⁶⁰，其中各R⁶⁰獨立地為C₁-C₆烷基或氫；t為0、1、2或4；或CV¹V²為C=V，其中V為O、NOR⁸⁰或NNR⁸¹R⁸²；

R⁵為氫、C₁-C₆烷基或前藥部分R，其中該C₁-C₆烷基視情況經1-5個鹵基取代；

R⁶為取代基，其為鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基硫基、C₁-C₆S(O)-、C₁-C₆ S(O)₂-，其中該C₁-C₆烷基視情況經1-5個鹵基取代；或

R⁶為經R'R'N-部分基團取代之4-10員環烷基或雜環，其中各R'獨立地為C₁-C₆烷基或氫；

R⁸⁰為視情況經取代之C₁-C₆烷基；

R⁸¹及R⁸²獨立地選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之C₁-C₆烷基、COR⁸³或CO₂R⁸⁴；

R⁸³為氫或視情況經取代之C₁-C₆烷基；

R⁸⁴為視情況經取代之C₁-C₆烷基；

k為0或1；且

p為0、1、2或3。

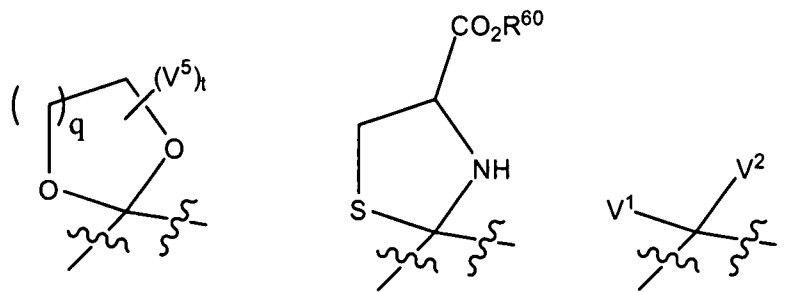
在某些實施例中，t為0。在某些實施例中，t為1。在某些實施例

中， t 為2。在某些實施例中， t 為3。

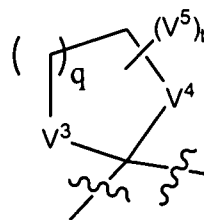
如本文所用之 R^{60} 可為氫，其限制條件為 CO_2R^{60} 不連接於氮原子。

在某些實施例中， Y 及 Z 均不為雜原子或含有雜原子之部分。在一些較佳實施例中， Y 及 Z 中之一者為亞甲基或經取代之亞甲基且另一者為雜原子或含有雜原子之部分。更佳地， Y 為伸烷基，且 Z 為雜原子或含有雜原子之部分，其更佳為氧。

在某些實施例中， V^1 及 V^2 與其所連接之碳原子一起形成下式之環：



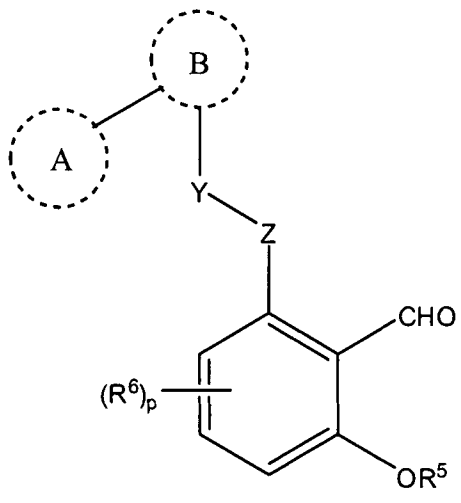
在某些實施例中， V^1 及 V^2 獨立地為 C_1 - C_6 烷氧基；或 V^1 及 V^2 與其所連接之碳原子一起形成下式之環：



其中各 V^3 及 V^4 獨立地為O、S或NH，其限制條件為當 V^3 及 V^4 中之一者為S時，另一者為NH，且其限制條件為 V^3 及 V^4 均不為NH； q 為1或2；各 V^5 獨立地為 C_1 - C_6 烷基或 CO_2R^{60} ，其中各 R^{60} 獨立地為 C_1 - C_6 烷基或氫； t 為0、1、2或4；或 CV^1V^2 為 $C=V$ ，其中 V 為O，且其中其餘變數如本文所定義。

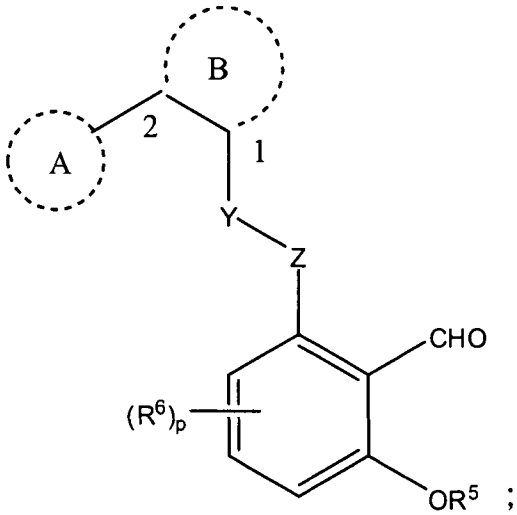
在某些實施例中，環B含有雙鍵。在一些其他實施例中，環B不含雙鍵。

在某些實施例中，化合物具有式(I')：

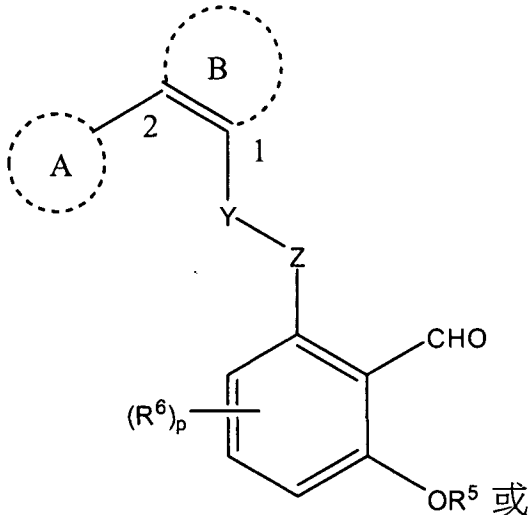


(I')

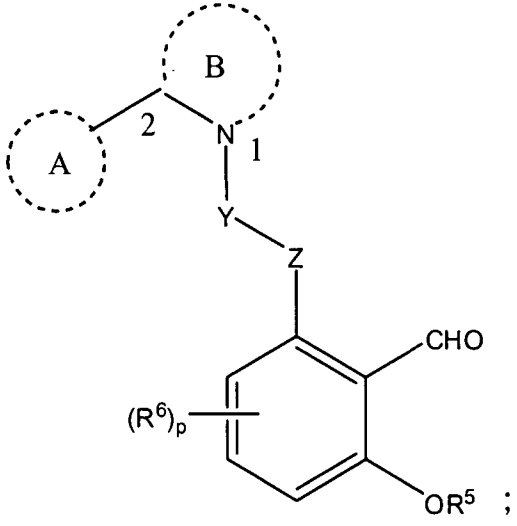
其中其餘變數如本文所定義。
在某些實施例中，化合物具有式IA、IB或IC：



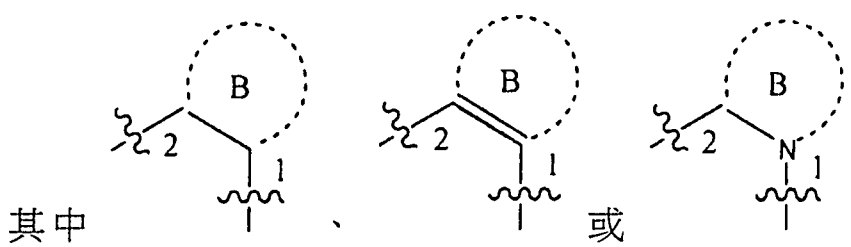
IA



IB



IC



為視情況經取代之4-10員如本文所定義之雜環，且其餘變數如本文所定義。

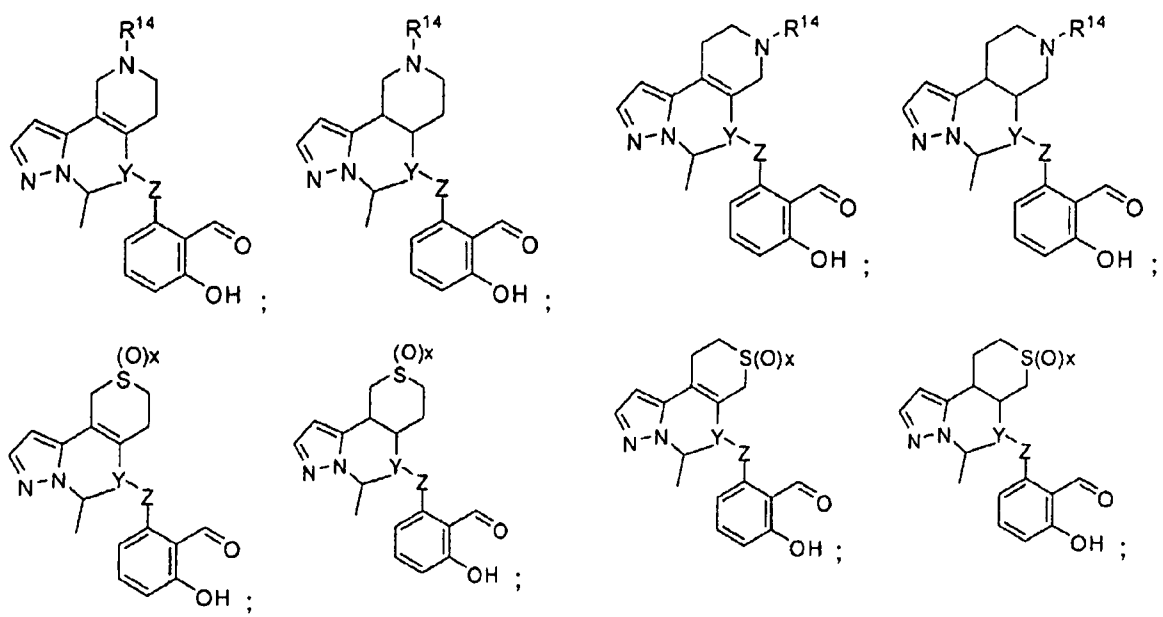
在某些實施例中，環A經1-3個以下基團取代：鹵基、OH、C₁-C₆烷基及/或C₁-C₆烷氧基，其中該C₁-C₆烷基視情況經1-5個鹵基取代。

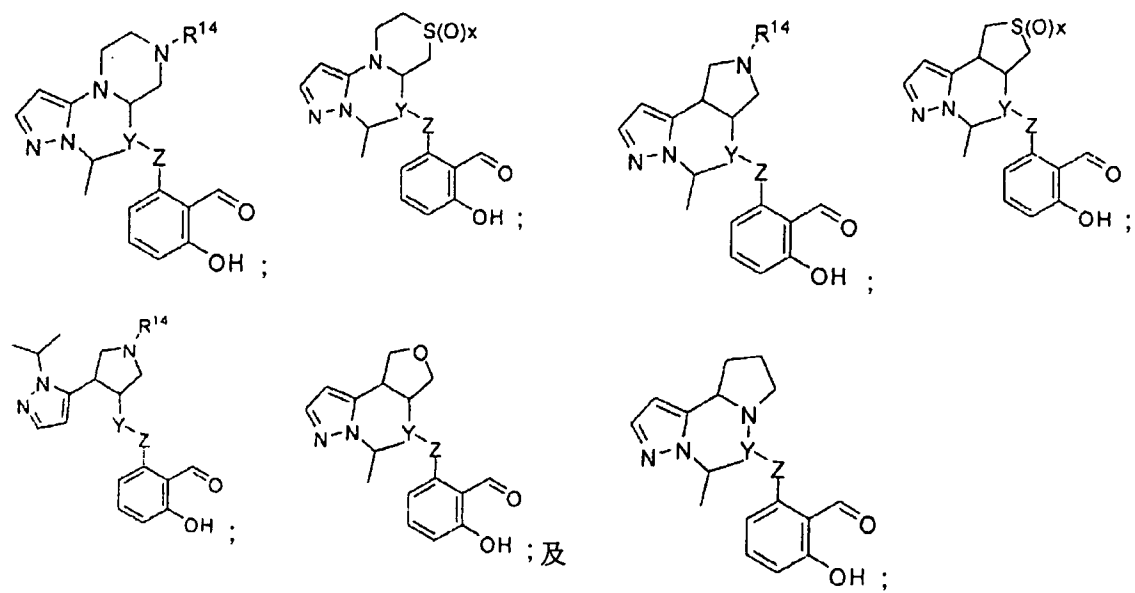
在某些實施例中，環B經1-3個以下基團取代：鹵基、OH、C₁-C₆烷基、COR¹⁵及/或COOR¹⁵；且

R¹⁵為C₁-C₆烷基、C₆-C₁₀芳基、含有至多5個環雜原子之5-10員雜芳基或4-10員雜環，其中該雜原子選自由O、N、S、及N與S之氧化形式組成之群，其中該烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經取代。

在某些實施例中，Y-Z為-CH₂O-、-CH₂CH₂-、-CONH-或-NHCO-，其中該取代基之右手側與經取代之芳基或經取代之苯基環連接。

在某些實施例中，化合物選自由以下組成之群：





或其N氧化物，其中

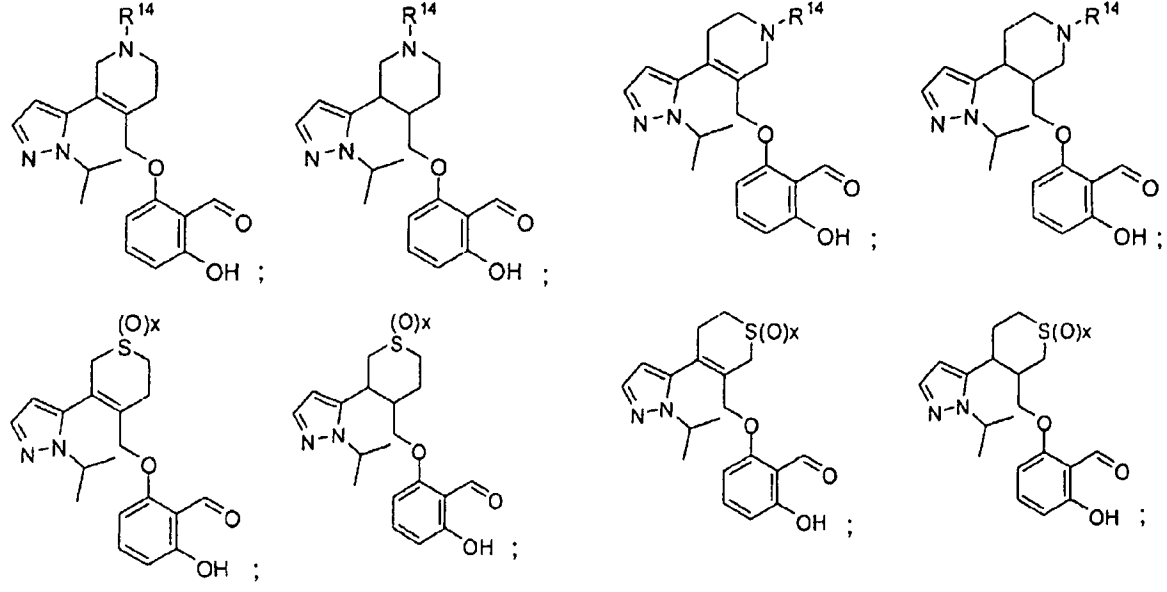
Y及Z如本文所定義；

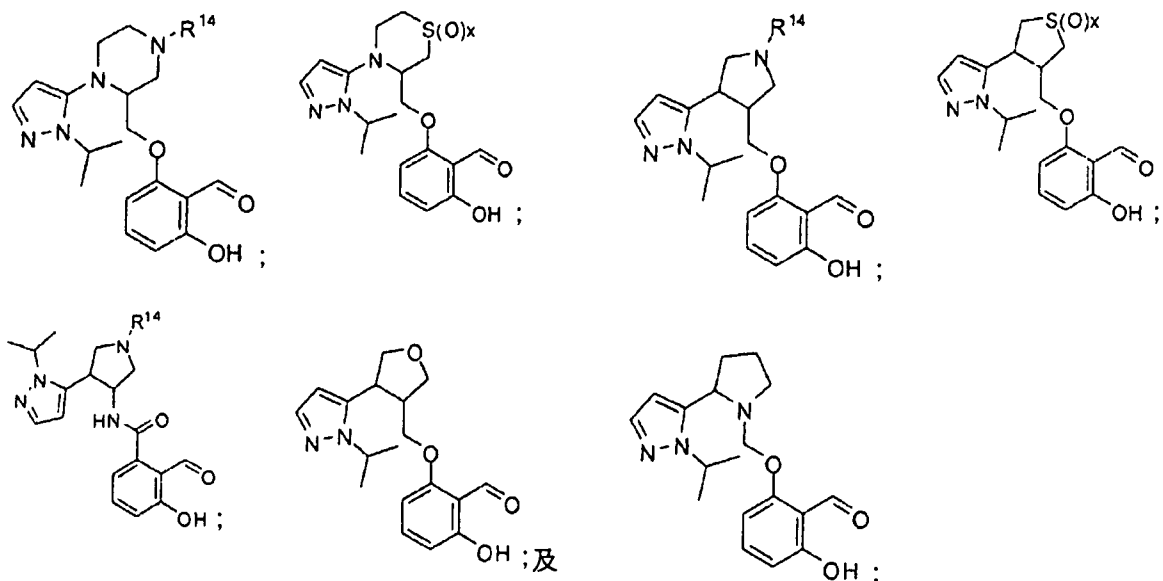
x為0、1或2；

R^{14} 為 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_8 環烷基、 COR^{15} 或 $COOR^{15}$ ；

且 R^{15} 為視情況經取代之 C_1 - C_6 烷基、視情況經取代之 C_6 - C_{10} 芳基、含有至多5個環雜原子之視情況經取代之5-10員雜芳基或視情況經取代之4-10員雜環，其中該雜原子選自由O、N、S、及N與S之氧化形式組成之群。

在某些實施例中，化合物選自由以下組成之群：





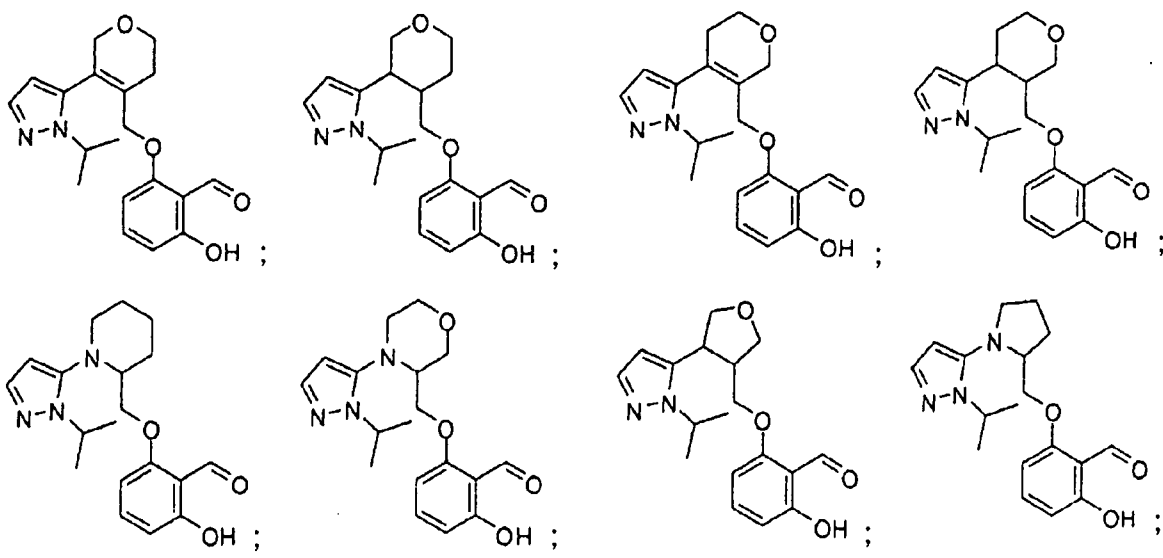
或其N氧化物，其中

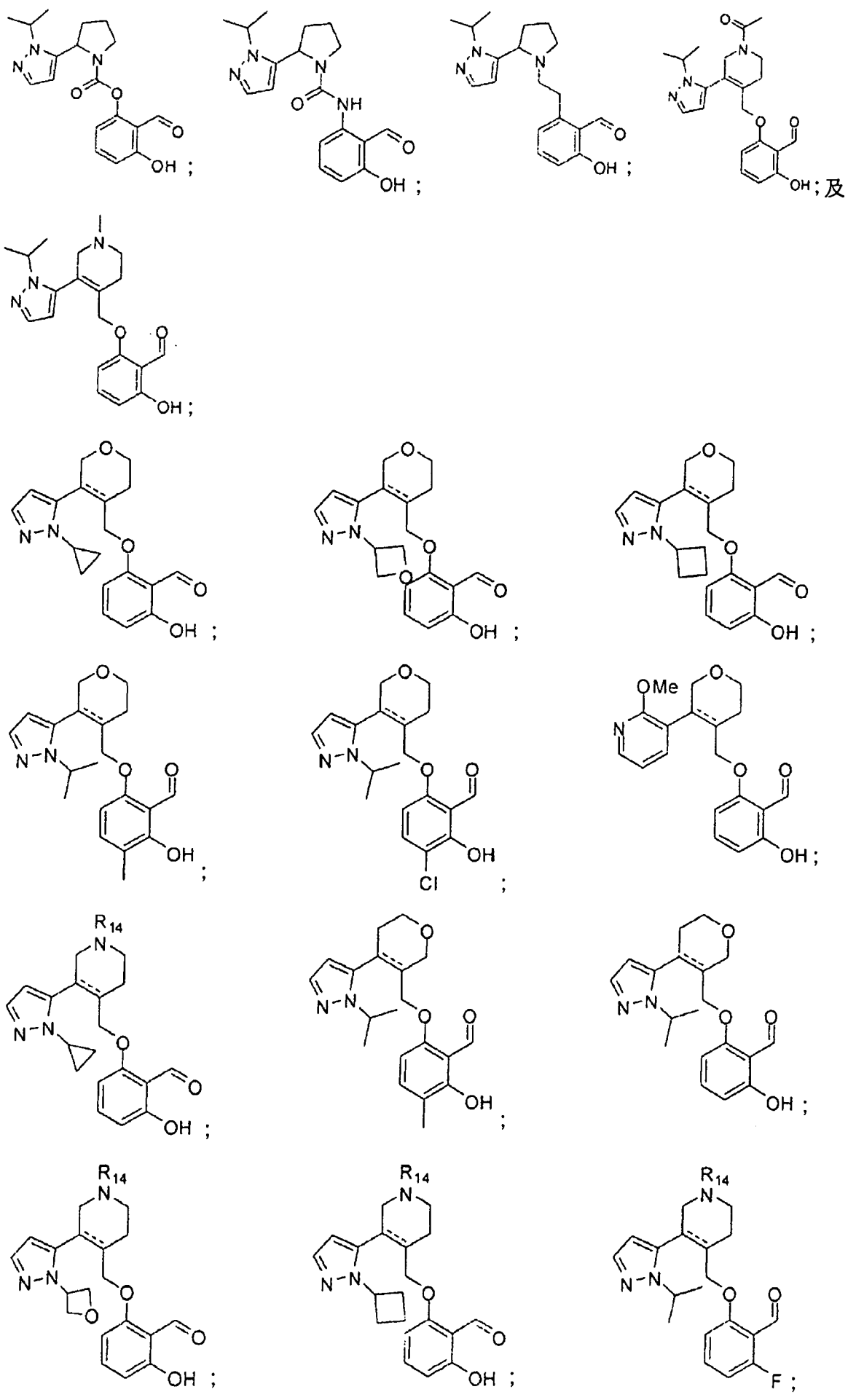
x為0、1或2；

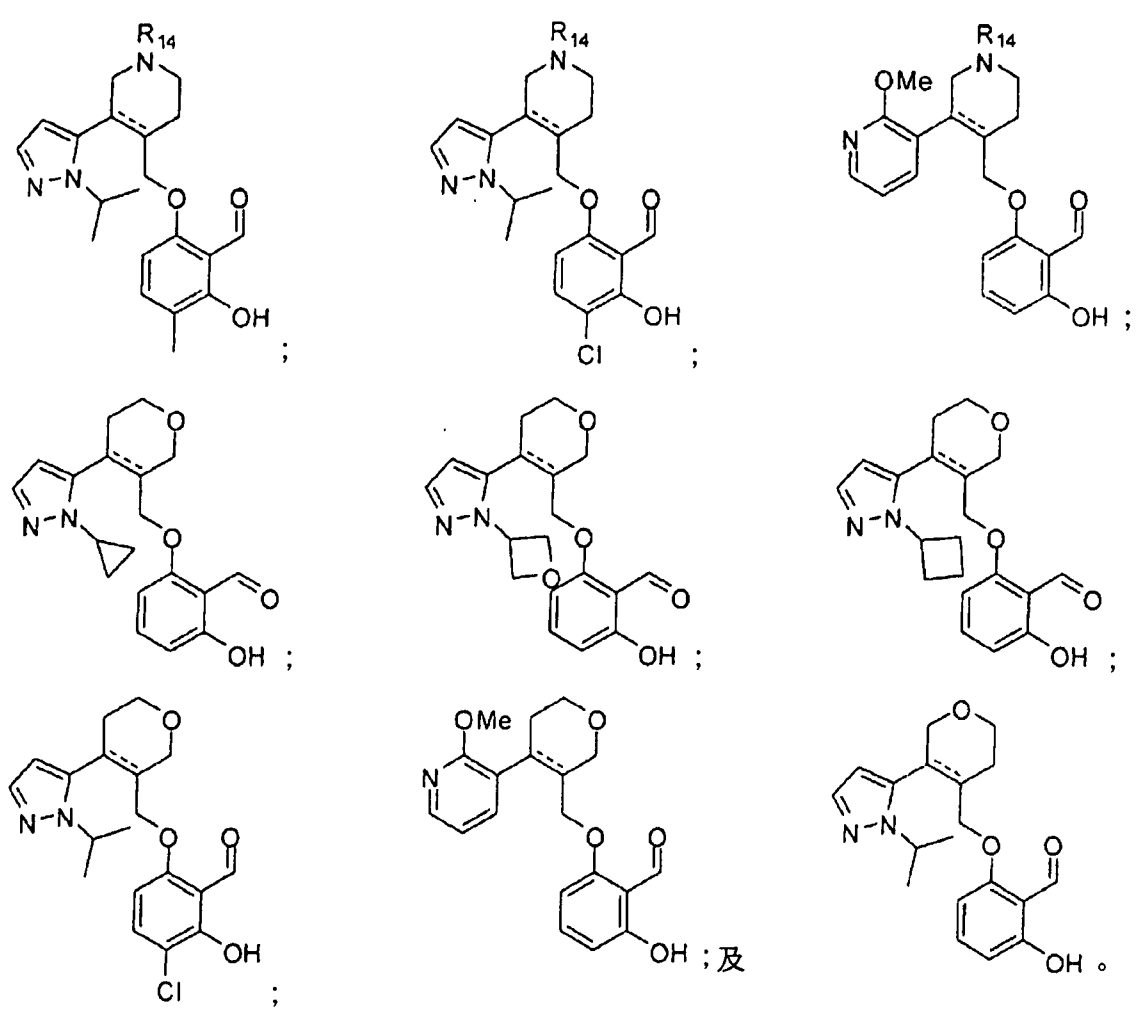
R¹⁴為C₁-C₆烷基及C₃-C₈環烷基、COR¹⁵、CNR¹⁵、R¹⁵或COOR¹⁵；

且R¹⁵為視情況經取代之C₁-C₆烷基、視情況經取代之C₆-C₁₀芳基、含有至多5個環雜原子之視情況經取代之5-10員雜芳基或視情況經取代之4-10員雜環，其中該雜原子選自由O、N、S、及N與S之氧化形式組成之群。

在本發明之某些態樣中，提供一種化合物，其中該化合物選自由以下組成之群：



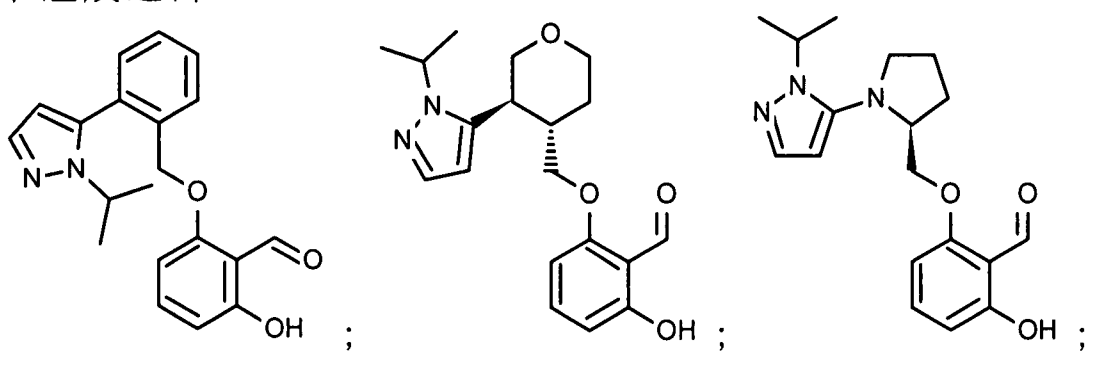


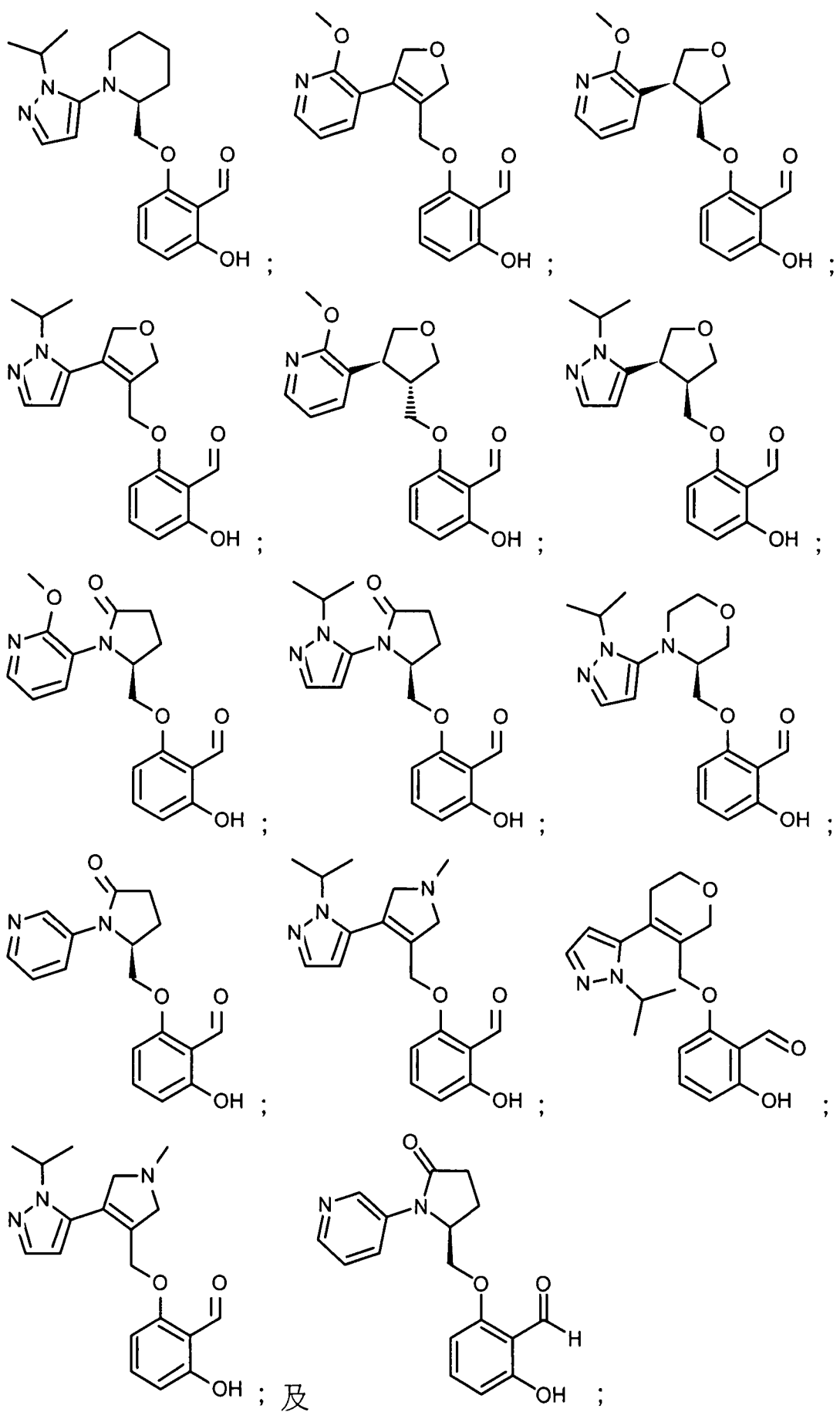


≡ 為雙鍵或單鍵。

或其N氧化物，或其各自醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之某些態樣中，提供一種化合物，其中該化合物選自由以下組成之群：





或其前藥，或其各自醫藥學上可接受之鹽。

實例部分包括本文所提供之其他化合物。

前藥部分

在一個態樣中，**R**為氫、含磷酸酯或二磷酸酯部分或另一前體部分或前藥部分。前藥部分較佳賦予活性部分(其中**R**為氫)之至少2倍、更佳4倍溶解性及/或生物利用率，且更佳在活體內水解。前體部分如本文在結構及官能性上進行定義。

在一個實施例中，**R**為 $-\text{COR}^{90}$ 、 CO_2R^{91} 或 $\text{CONR}^{92}\text{R}^{93}$ ，其中

R^{90} 及 R^{91} 獨立地為 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、各含有至少1個鹼性氮部分之4-9員雜環或5-10員雜芳基；且

R^{92} 及 R^{93} 獨立地為 C_1 - C_6 烷基； C_3 - C_8 環烷基、各含有至少1個鹼性氮部分之4-9員雜環或5-10員雜芳基；或 R^{92} 及 R^{93} 與其所鍵結之氮原子一起形成經至少1個胺基、 C_1 - C_6 烷基胺基或二 C_1 - C_6 烷基胺基取代之4-9員雜環。

在某些實施例中，**R**為 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{31}$ 或 $\text{CON}(\text{R}^{13})_2$ ，

各 R^{31} 獨立地為 C_1 - C_6 烷基； C_3 - C_8 環烷基、含有至少1個鹼性氮部分之4-9員雜環或5-10員雜芳基；且

各 R^{13} 獨立地為 C_1 - C_6 烷基； C_3 - C_8 環烷基、含有至少1個鹼性氮部分之4-9員雜環或5-10員雜芳基；或2個 R^{13} 部分與其所鍵結之氮原子一起形成經至少1個胺基、 C_1 - C_6 烷基胺基或二 C_1 - C_6 烷基胺基取代之4-9員雜環。

在一個態樣中，**R**為 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{31}$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{OR}^{31}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{SR}^{31}$ 或 COR^{31} ，其中 R^{31} 如本文所定義。

在一個實施例中， R^{31} 為式 $(\text{CR}^{32}\text{R}^{33})_e\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ 之基團，其中

各 R^{32} 及 R^{33} 獨立地為H、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_9 雜環基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_9 雜芳基，或 R^{32} 及 R^{33} 與其所鍵結之碳原子一起形成 C_3 - C_8 環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_9 雜環基或 C_3 - C_9 雜芳基環系統，或2個相鄰 R^{32} 部分或2個相鄰 R^{33} 部分與其所鍵結之碳原子一起形成 C_3 -

C₈環烷基、C₆-C₁₀芳基、C₃-C₉雜環基或C₃-C₉雜芳基環系統；

各R³⁴及R³⁵為C₁-C₈烷基、C₃-C₉雜環基、C₃-C₈環烷基，或R³⁴及R³⁵與其所鍵結之氮原子一起形成C₃-C₈環烷基或C₃-C₉雜環基環系統；

各雜環及雜芳基環系統視情況經C₁-C₃烷基、-OH、胺基及羧基取代；且

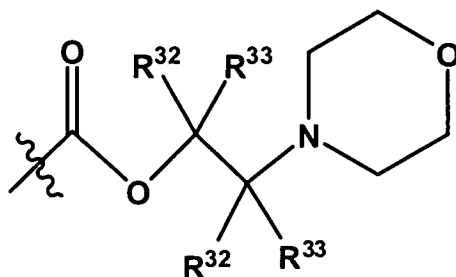
e為1至4之整數。

在一些次佳實施例中，R³⁴及R³⁵可為氫。

在一個實施例中，下標e較佳為2，且各R³²及R³³較佳獨立地選自基團H、CH₃及如下成員，其中R³²及R³³連接在一起形成環丙基、環丁基、環戊基、環己基或1,1-二側氧基-六氫-1λ⁶-硫哌喃-4-基或四氫哌喃-4-基。

關於前藥基團，較佳實施例為NR³⁴R³⁵為嗎啉基之化合物。

在一個實施例中，R為：



其中

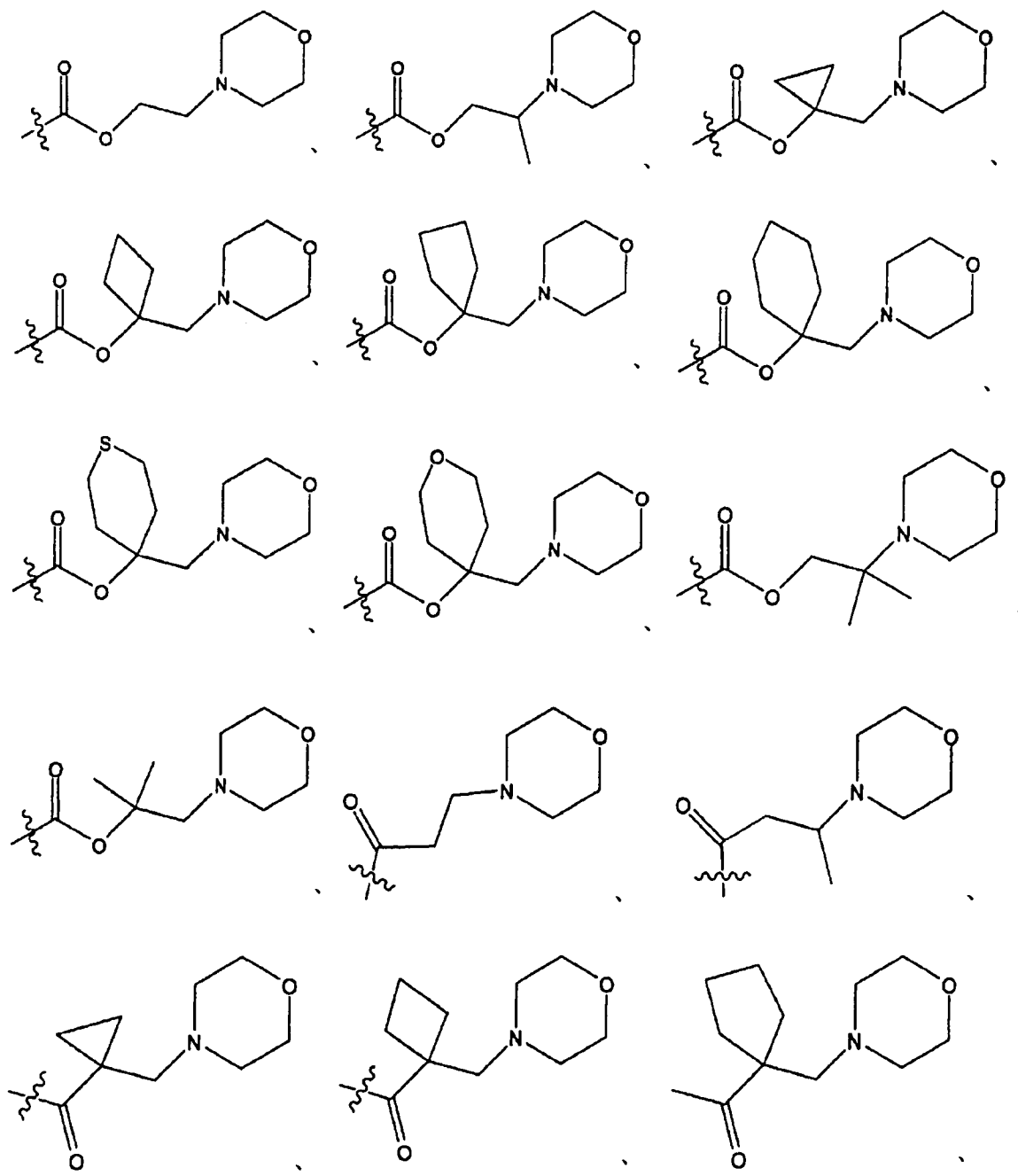
各R³²及R³³獨立地為H、C₁-C₈烷基，或視情況，若兩者均存在於同一取代基上，則可連接在一起形成C₃-C₈環烷基、C₆-C₁₀芳基、C₃-C₉雜環基或C₃-C₉雜芳基環系統。

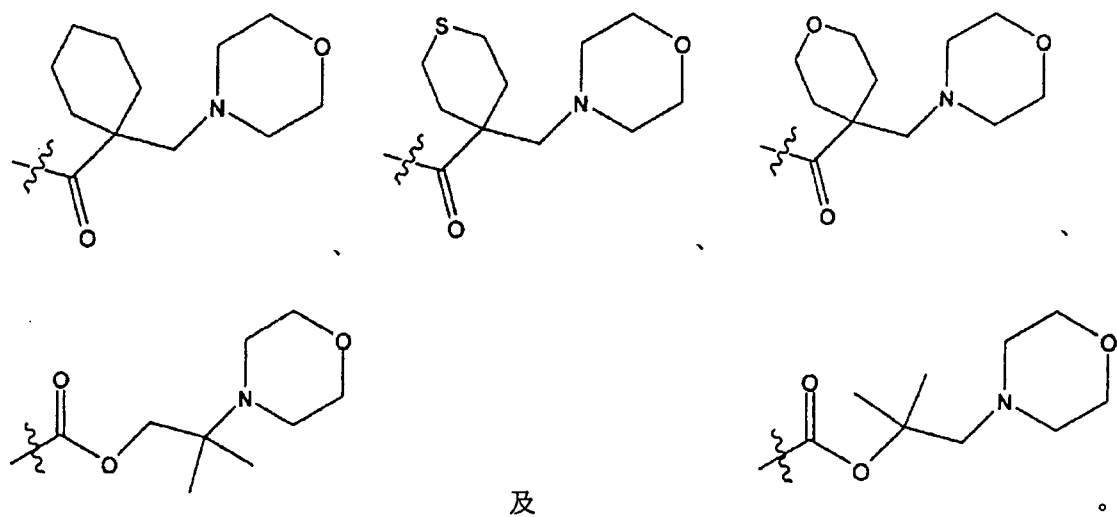
在此實施例中，各R³²及R³³較佳獨立地為H、CH₃，或連接在一起形成環丙基、環丁基、環戊基、環己基、1,1-二側氧基-六氫-1λ⁶-硫哌喃-4-基或四氫哌喃-4-基。

在一較佳實施例中，前藥部分與活性分子之其餘部分的鍵足夠穩定以使前藥之血清半衰期為約8至約24小時。

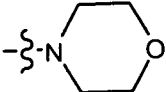
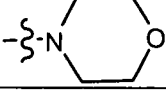
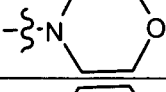
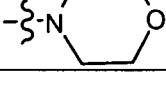
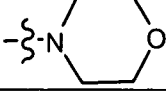
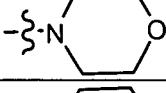
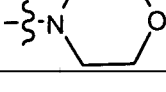
在本發明之一實施例中，前藥部分包含 pK_a 接近7.5之生理學pH的三級胺。出於此目的， pK_a 在7.5之1個單位內的任何胺為適合替代性胺。該胺可由嗎啉基之胺提供。此6.5至8.5之 pK_a 範圍使得高濃度之基本中性胺可存在於微鹼性小腸中。胺前藥之基本中性形式具有親脂性且經由小腸壁吸收至血液中。吸收至血流中後，前藥部分由天然存在於血清中之酯酶裂解而釋放活性化合物。

R之實例包括(但不限於)：



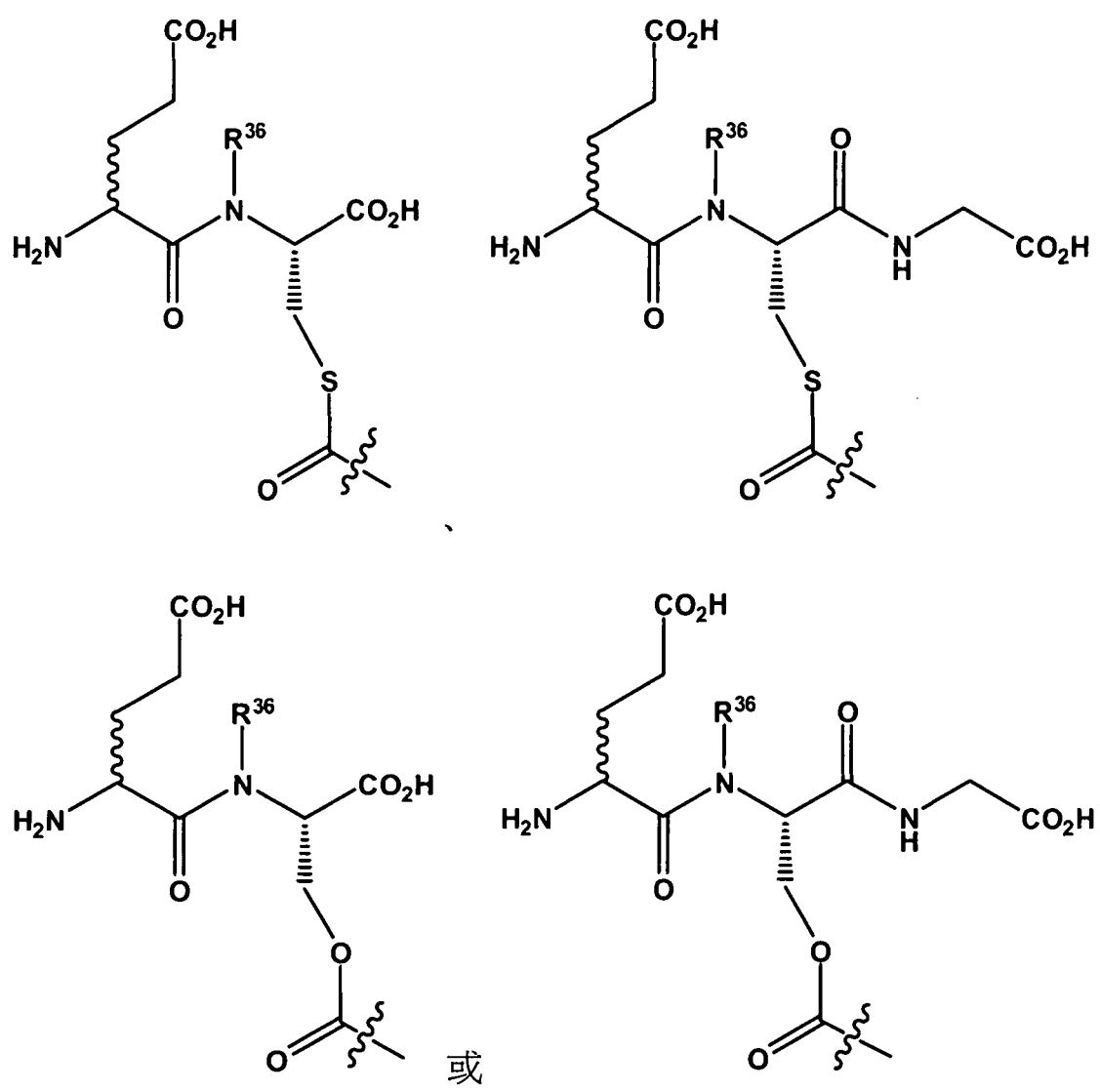


在另一實施例中，R如下所列：

R	m	R ³⁴	R ³⁵	NR ³⁴ R ³⁵
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	1	Me	Me	
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	2	Me	Me	
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	3	Me	Me	
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	4	Me	Me	
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	1			
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	2			
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	3			
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	4			
C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	2	Me	Me	
C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	3	Me	Me	
C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	4	Me	Me	
C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	2			
C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	3			
C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	4			
P(O)(OH) ₂				

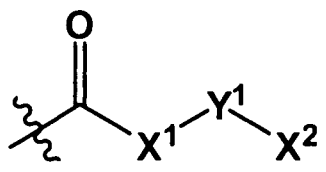
其N氧化物，或其各自醫藥學上可接受之鹽。

在另一態樣中，R為



其中
R³⁶為低碳烷基(例如C₁-C₆烷基)。

在另一態樣中，R為：



其中X¹、Y¹及X²如本文所定義。

在一個實施例中，X¹選自由O、S及NR³⁷組成之群，其中R³⁷為氫或C₁-C₆烷基；

Y¹為-C(R³⁸)₂或糖部分，其中各R³⁸獨立地為氫或C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基、C₃-C₉雜環基、C₆-C₁₀芳基或C₃-C₉雜芳基；

X²選自由以下組成之群：鹵素、C₁-C₆烷氧基、二醯基甘油、胺

基、 C_1 - C_6 烷基胺基、 C_1 - C_6 二烷基胺基、 C_1 - C_6 烷基硫基、PEG部分、膽汁酸部分、糖部分、胺基酸部分、二肽或三肽、PEG羧酸及-U-V，其中

U為O或S；且

V選自由以下組成之群： C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_3 - C_9 雜環基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_9 雜芳基、 $C(W^2)X^3$ 、 $PO(X^3)_2$ 及 SO_2X^3 ；

其中 W^2 為O或 NR^{39}

其中 R^{39} 為氫或 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_3 - C_9 雜環基、 C_6 - C_{10} 芳基或 C_3 - C_9 雜芳基；且

各 X^3 獨立地為胺基、羥基、巯基、 C_1 - C_6 烷基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基胺基、 C_1 - C_6 二烷基胺基、 C_1 - C_6 烷基硫基、基於膽汁酸之烷氧基、糖部分、PEG部分及 $-O-CH_2-CH(OR^{40})CH_2X^4R^{40}$ ，

其中：

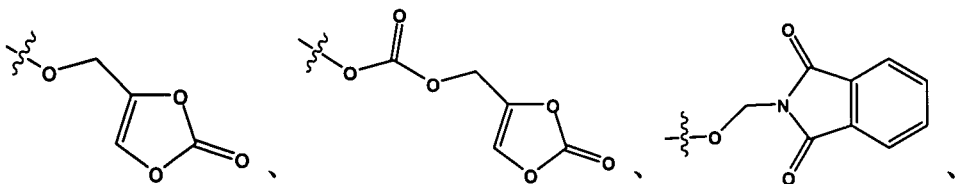
X^4 選自由O、S、 $S=O$ 及 SO_2 組成之群；且

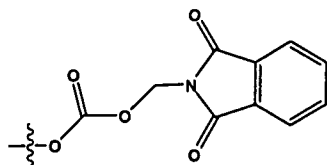
各 R^{40} 獨立地為 C_{10} - C_{22} 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_3 - C_9 雜環基、 C_6 - C_{10} 芳基或 C_3 - C_9 雜芳基、 C_1 - C_8 伸烷基或 C_1 - C_8 伸雜烷基。

各雜環及雜芳基環系統視情況經 C_1 - C_3 烷基、-OH、胺基及羧基取代。

在一個實施例中，本發明使用以下 Y^1 基團： CH_2 、 $CHMe$ 、 CH (異丙基)、 CH (第三丁基)、 $C(Me)_2$ 、 $C(Et)_2$ 、 C (異丙基) $_2$ 及 C (丙基) $_2$ 。

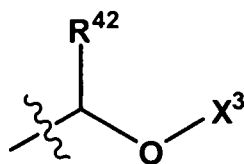
在另一實施例中，本發明使用以下 X^2 基團：





-OMe、-OEt、-O-異丙基、O-異丁基、O-第三丁基、-O-COMe、
-O-C(=O)(異丙基)、-O-C(=O)(異丁基)、-O-C(=O)(第三丁基)、-O-C(=O)-NMe₂、
-O-C(=O)-NHMe、-O-C(=O)-NH₂、-O-C(=O)-N(H)-CH(R⁴¹)-CO₂Et，其中R⁴¹為側鏈C₁-C₆烷基或選自必需胺基酸中所存在
之側鏈基團的C₃-C₉雜環基；-O-P(=O)(OMe)₂、-O-P(=O)(O-異丙基)₂
及-O-P(=O)(O-異丁基)₂。各雜環視情況經一或多個、較佳1-3個C₁-C₃
烷基、-OH、胺基及/或羧基取代。

在另一實施例中，**R**為：



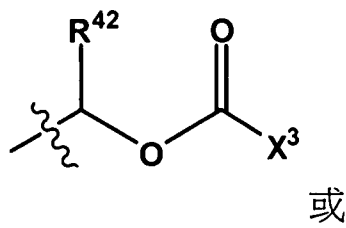
其中

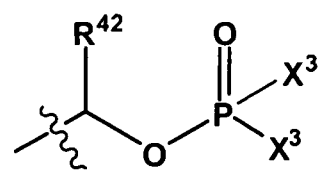
X³獨立地為C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基、C₃-C₉雜環基、C₆-C₁₀芳基
或C₃-C₉雜芳基；且

R⁴²獨立地為氫或C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基、C₃-C₉雜環基、C₆-
C₁₀芳基或C₃-C₉雜芳基。

各雜環視情況經一或多個、較佳1-3個C₁-C₃烷基、-OH、胺基及/
或羧基取代。

在一個實施例中，**R**為：





其中

各X³獨立地為胺基、羥基、巯基、C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基、C₃-C₉雜環基、C₆-C₁₀芳基或C₃-C₉雜芳基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基胺基、C₁-C₆二烷基胺基、C₁-C₆烷基硫基、基於膽汁酸之烷氧基、糖部分、PEG部分及-O-CH₂-CH(OR⁴⁰)CH₂X⁴R⁴⁰，

其中：

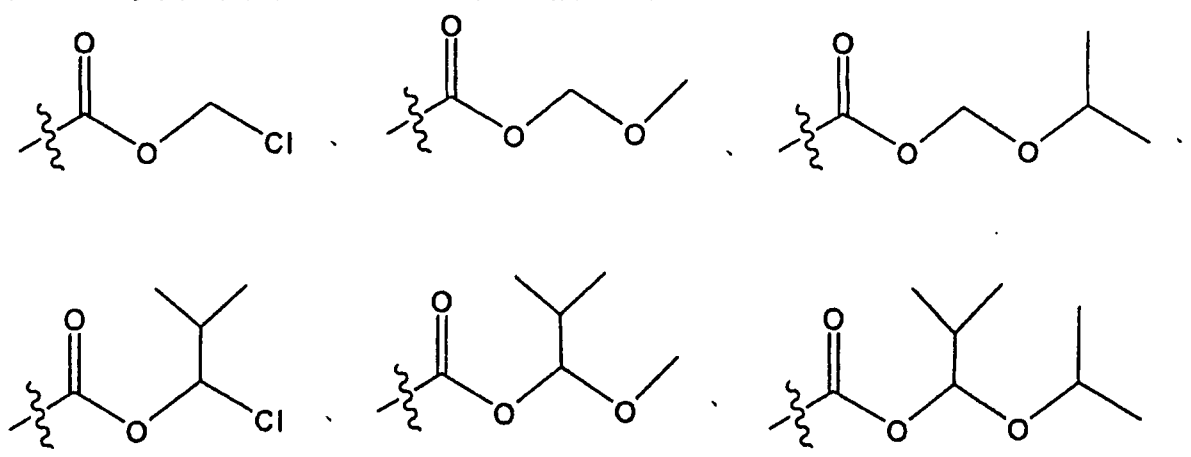
X⁴選自由O、S、S=O及SO₂組成之群；且

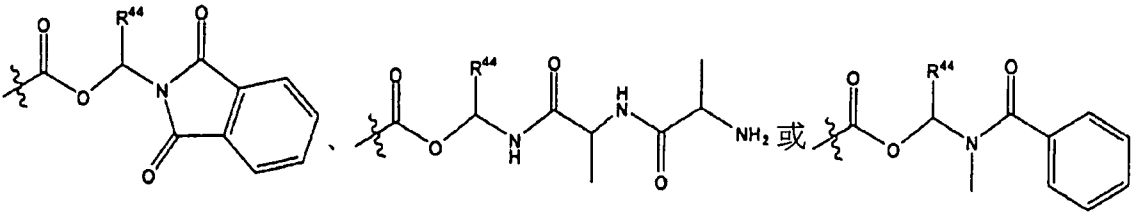
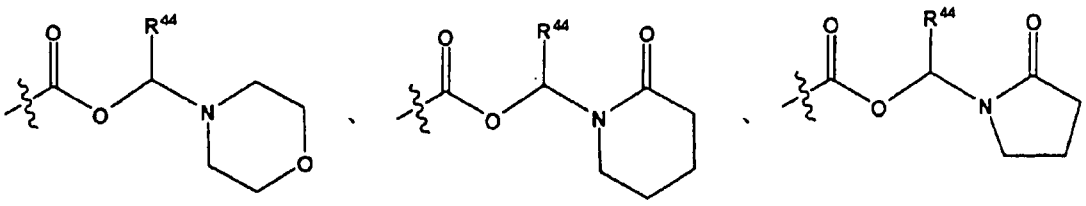
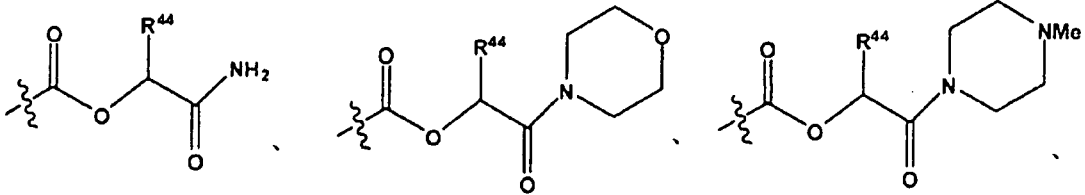
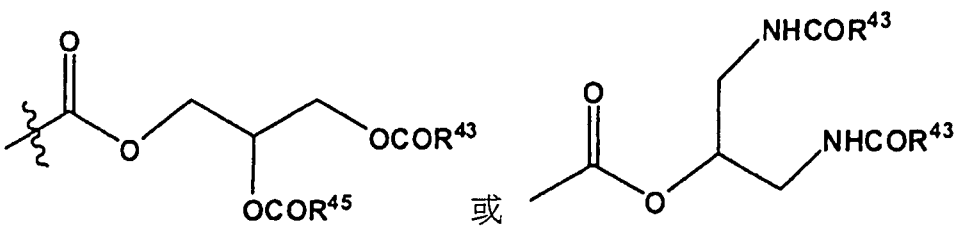
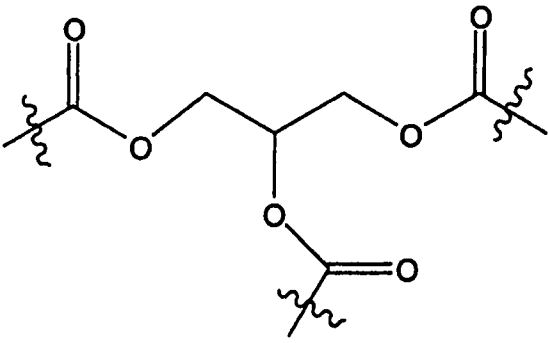
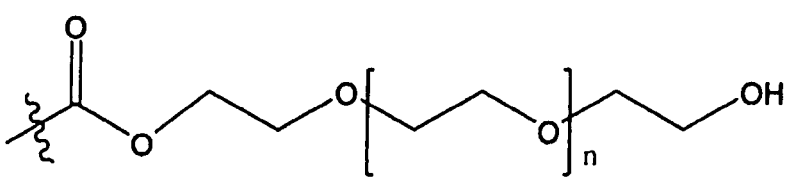
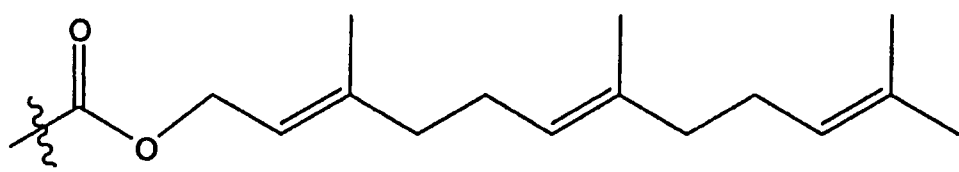
各R⁴⁰獨立地為C₁₀-C₂₂烷基、C₃-C₈環烷基、C₃-C₉雜環基、C₆-C₁₀芳基或C₃-C₉雜芳基、C₁-C₈伸烷基或C₁-C₈伸雜烷基；且

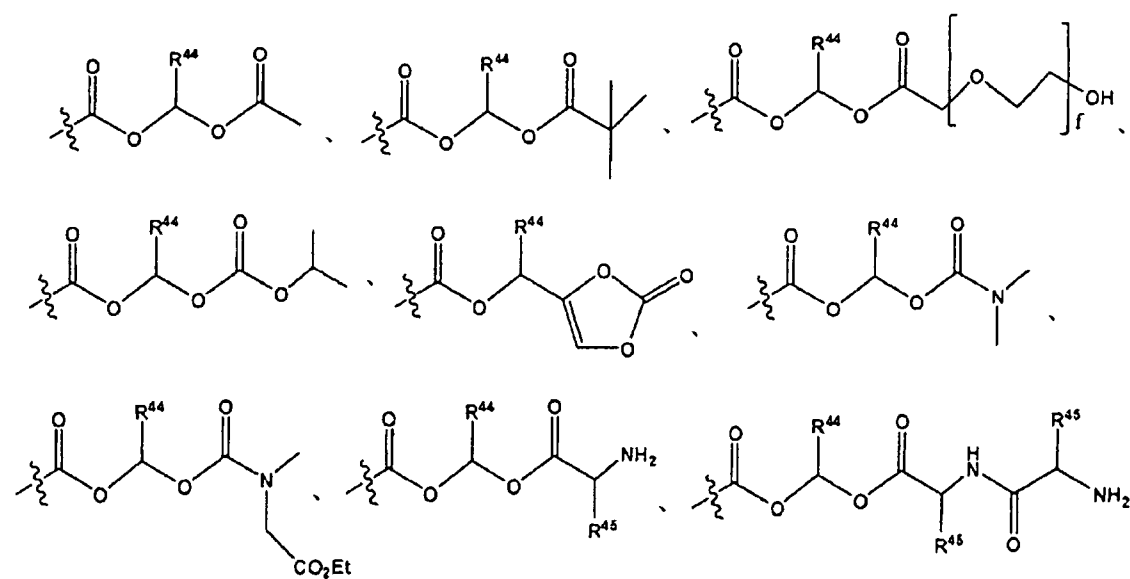
R⁴²獨立地為氫或C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基、C₃-C₉雜環基、C₆-C₁₀芳基或C₃-C₉雜芳基。

在一些實施例中，R⁴²獨立地為氫或C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基、C₃-C₉雜環基、C₆-C₁₀芳基或C₃-C₉雜芳基；且各X³獨立地為C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基、C₃-C₉雜環基、C₆-C₁₀芳基或C₃-C₉雜芳基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基胺基、C₁-C₆二烷基胺基或C₁-C₆烷基硫基。

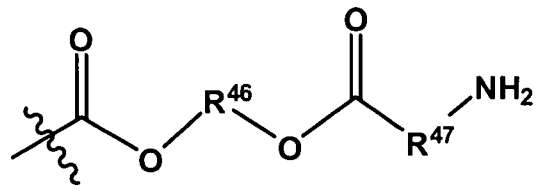
在一些實施例中，R由以下結構表示：



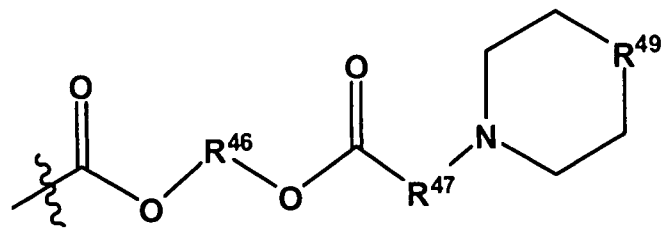




其中，在上述實例中， R^{43} 為 C_{10} - C_{22} 烷基或伸烷基， R^{44} 為H或 C_1 - C_6 烷基且 R^{45} 表示天然存在 α 胺基酸中所存在之側鏈烷基；

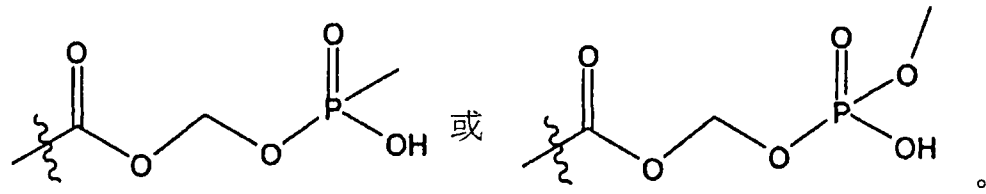


其中 R^{46} 為 $(CH_2)_n$ ， $n=2-4$ ，且 $CO-R^{47}-NH_2$ 表示胺基醯基；或



其中 R^{46} 為 $(CH_2)_n$ ， $n=2-4$ ， R^{47} 為 $(CH_2)_n$ ， $n=1-3$ 且 R^{49} 為O或NMe。

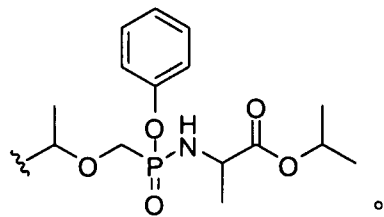
在一個實施例中，**R**為：



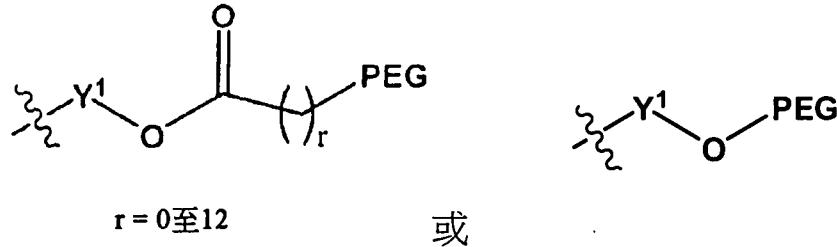
在一個態樣中，**R**為 $-C(R^{200}R^{201})O(R^{202}R^{203})P(O)OR^{204}NR^{205}R^{206}$ ，其中各 R^{200} 、 R^{201} 、 R^{202} 、 R^{203} 、 R^{204} 、 R^{205} 及 R^{206} 獨立地為H、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_9 雜環基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_9 雜芳基，其中各烷基、雜環基、環烷基、芳基及雜芳基視情況經取代。

在一些實施例中，**R**為 $-\text{CH}(\text{R}^{201})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})\text{OR}^{204}\text{NHR}^{206}$ ，其中 R^{201} 為 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基， R^{204} 為苯基，其視情況經取代。在一個實施例中， R^{206} 為 $-\text{CHR}^{207}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{208}$ ，其中 R^{207} 選自由天然存在胺基酸側鏈及其 CO_2H 酯組成之群，且 R^{208} 為 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基。在一個實施例中， R^{206} 為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，其視情況經1-3個 CO_2H 、 SH 、 NH_2 、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基及 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 雜芳基取代。

在一些實施例中，**R**為：



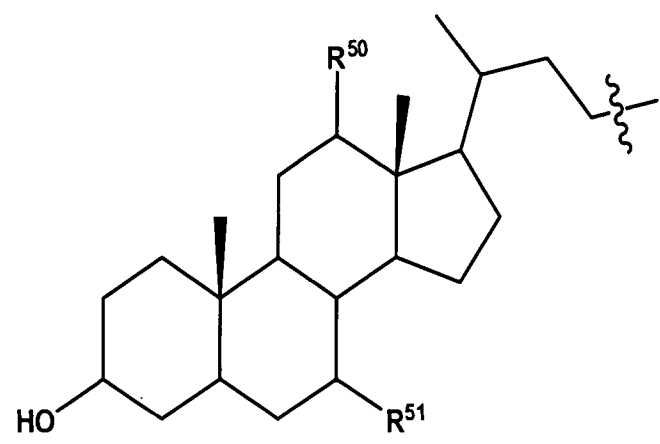
在一個實施例中，**R**為：



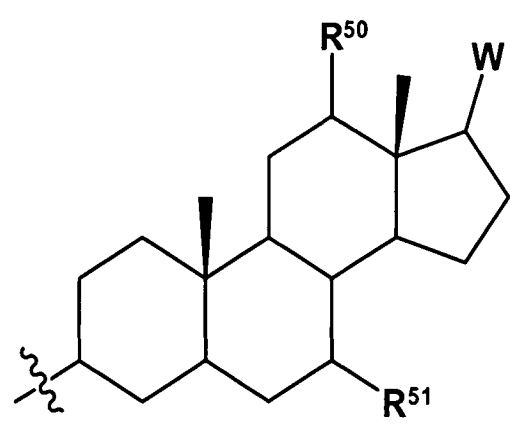
其中 Y^1 為 $-\text{C}(\text{R}^{38})_2$ ，其中各 R^{38} 獨立地為氫或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_9$ 雜環基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基或 $\text{C}_3\text{-C}_9$ 雜芳基。

可用於或適用於製備本發明化合物之各種聚乙二醇(PEG)部分及其相關合成方法描述於美國專利第6,608,076號；第6,395,266號；第6,194,580號；第6,153,655號；第6,127,355號；第6,111,107號；第5,965,566號；第5,880,131號；第5,840,900號；第6,011,042號；及第5,681,567號中。

在一個實施例中，**R**為



或



其中

R⁵⁰為-OH或氫；

R⁵¹為-OH或氫；

W為-CH(CH₃)W¹；

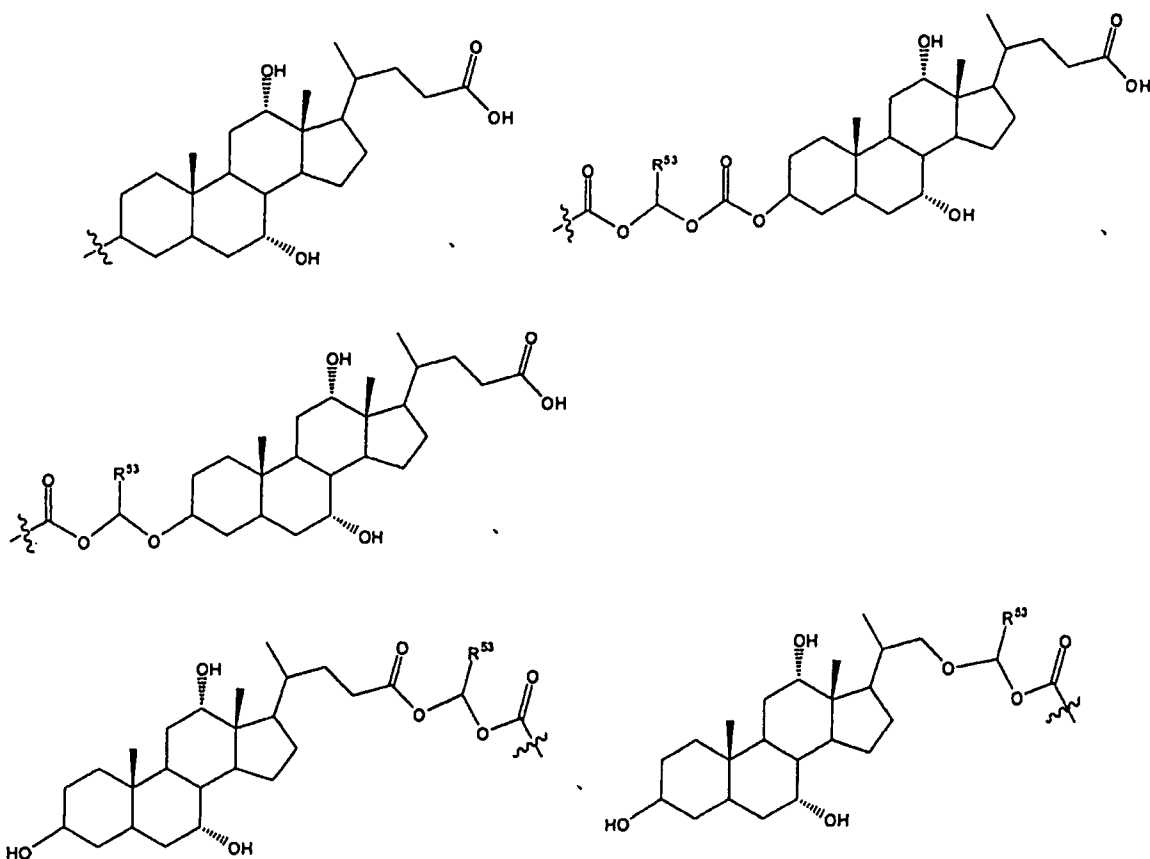
其中W¹為經取代之C₁-C₈烷基，其含有在生理學pH下視情況帶負電之部分，

該部分選自由以下組成之群：CO₂H、SO₃H、SO₂H、-P(O)(OR⁵²)(OH)、-OP(O)(OR⁵²)(OH)及OSO₃H，

其中R⁵²為C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基、C₃-C₉雜環基、C₆-C₁₀芳基或C₃-C₉雜芳基。

各雜環及/或雜芳基環系統視情況經一或多個、較佳1-3個C₁-C₃烷基、-OH、胺基及/或羧基取代。

在一個實施例中，R為：



其中 R^{53} 為H或 C_1-C_6 烷基。

在另一態樣中，**R**為 SO_3H 。

在另一態樣中，**R**包含可裂解連接基團，其中術語「可裂解連接基團」指在活體內具有短半衰期之連接基團。化合物中連接基團Z解釋放或產生活性化合物。在一個實施例中，可裂解連接基團之半衰期小於十小時。在一個實施例中，可裂解連接基團之半衰期小於一小時。在一個實施例中，可裂解連接基團之半衰期為一分鐘至十五分鐘。在一個實施例中，可裂解連接基團具有至少一個具有如下結構之連接基： $C^*-C(=X^*)X^*-C^*$ ，其中 C^* 為經取代或未經取代之亞甲基，且 X^* 為S或O。在一個實施例中，可裂解連接基團具有至少一個 $C^*-C(=O)O-C^*$ 連接基。在一個實施例中，可裂解連接基團具有至少一個 $C^*-C(=O)S-C^*$ 連接基。在一個實施例中，可裂解連接基團具有至少一個 $-C(=O)N^*-C^*-SO_2-N^*-$ 連接基，其中 N^* 為 $-NH-$ 或 C_1-C_6 烷基胺基。在一個實施例中，可裂解連接基團由酯酶水解。

在一個實施例中，連接基團為自犧牲連接基團，諸如Firestone之美國專利公開案2002/0147138；PCT申請案第US05/08161號及PCT公開案第2004/087075號中所揭示。在另一實施例中，連接基團為酶之受質。一般參見Rooseboom等人, 2004, Pharmacol. Rev. 56:53-102。

醫藥組合物

在本發明之另一態樣中，提供一種組合物，其包含任何本文所述化合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

在另一態樣中，本發明提供一種組合物，其包含任何本文所述化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

該等組合物可經調配以用於不同投藥途徑。儘管適用於經口傳遞之組合物可能最常使用，但亦可使用其他途徑，包括經皮、靜脈內、動脈內、經肺、經直腸、經鼻、經陰道、經舌、肌肉內、腹膜內、皮內、顱內及皮下途徑。用於投與任何本文所述化合物之適合劑型包括錠劑、膠囊、丸劑、粉末、氣霧劑、栓劑、非經腸藥劑及口服液(包括懸浮液、溶液及乳液)。亦可例如以經皮貼片形式使用持續釋放劑型。所有劑型均可使用此項技術中之標準方法製備(參見例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16版, A. Oslo編輯, Easton Pa. 1980)。

醫藥學上可接受之賦形劑無毒，輔助投藥且不會不利地影響本發明化合物之治療效益。該等賦形劑可為熟習此項技術者一般可獲得之任何固體、液體、半固體或氣體賦形劑(用在氣霧劑組合物情況下)。本發明之醫藥組合物藉由習知方式使用此項技術中已知之方法製備。

本文所揭示之組合物可與醫藥製劑中常用之任何媒劑及賦形劑結合使用，例如滑石、阿拉伯膠、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、可可脂、水性或非水性溶劑、油類、烷烴衍生物、二醇類，等。著色劑及調味

劑亦可添加於製劑中，尤其用於經口投與之製劑中。溶液可使用水或生理學上相容之有機溶劑(諸如乙醇、1,2-丙二醇、聚乙二醇、二甲亞砜、脂肪醇、三酸甘油酯、甘油之偏酯及其類似物)製備。

固體醫藥賦形劑包括澱粉、纖維素、羥基丙基纖維素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、稻米、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鎂、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、氯化鈉、脫脂奶粉及其類似物。液體及半固體賦形劑可選自甘油、丙二醇、水、乙醇及各種油，包括彼等源於石油、動物、植物或合成之油，例如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油等。在某些實施例中，本文所提供之組合物包含 α -生育酚、阿拉伯膠及/或羥基丙基纖維素中之一或多者。

在一個實施例中，本發明提供持續釋放調配物，諸如包含有效量之本文所提供化合物之藥物儲槽或貼片。在另一實施例中，貼片進一步在 α -生育酚存在下以各別或組合方式包含阿拉伯膠或羥基丙基纖維素。羥基丙基纖維素較佳具有10,000至100,000之平均MW。在一更佳實施例中，羥基丙基纖維素具有5,000至50,000之平均MW。

本發明之化合物及醫藥組合物可以單獨使用或與其他化合物組合使用。當與另一藥劑一起投與時，共同投藥法可為使兩者之藥理學作用在患者中同時表現之任何方式。由此，共同投藥法無需使用單一醫藥組合物、相同劑型或甚至相同投藥途徑投與本發明化合物與另一藥劑，或無需精確同時地投與兩種藥劑。然而，共同投藥法最方便採用相同劑型及相同投藥途徑實質上同時完成。顯然，該投與最宜藉由在本發明之新穎醫藥組合物中同時傳遞兩種活性成分進行。

治療方法

在本發明之態樣中，提供一種提高組織及/或細胞氧化之方法，該方法包括為有需要之個體投與治療有效量之任何本文所述化合物或組合物。

在本發明之態樣中，提供一種提高個體之血紅素S之氧親和力的方法，該方法包括為有需要之個體投與治療有效量之任何本文所述化合物或組合物。

在本發明之態樣中，提供治療與缺氧有關之病狀的方法，該方法包括為有需要之個體投與治療有效量之任何本文所述化合物或組合物。

在本發明之其他態樣中，提供一種治療與鐮狀細胞貧血有關之缺氧的方法，該方法包括為有需要之個體投與治療有效量之任何本文所述化合物或組合物。

在本發明之其他態樣中，提供治療鐮狀細胞病之方法，該方法包括為有需要之個體投與治療有效量之任何本文所述化合物或組合物。在本發明之其他態樣中，提供一種治療癌症、肺病、中風、高原病、潰瘍、褥瘡、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、急性呼吸病症候群及創傷之方法，該方法包括為有需要之個體投與治療有效量之任何本文所述化合物或組合物。

合成方法

亦提供製備本文所述化合物之某些方法。該等反應較佳在熟習此項技術者在閱讀本發明後顯然了解之合適惰性溶劑中執行足夠時間，直到由薄層層析、¹H-NMR等所觀察確保反應實質上已完成。若需要加速反應，則可如熟習此項技術者所熟知加熱反應混合物。如熟習此項技術者在閱讀本發明後顯然了解，最終及中間化合物必要時藉由相關技術已知方法純化，諸如結晶、沈澱、管柱層析及其類似方法。

下文以流程展示合成式(I)化合物之說明性及非限制性方法。

在以下流程中，、及指本文所述之環A、B及C。

A^5 及 B^5 獨立地為 NR^{70} 、O、S、 $S(O)_x$ 、 $NBoc$ 、 CH_2 、 CHR^{70} 、 $C(R^{70})_2$ ，其限制條件為當僅存在 A^5 或 B^5 中之一者時， A^5 或 B^5 不為 CH_2 、 CHR^{70} 、 $C(R^{70})_2$ ，且當環中存在 A^5 與 B^5 時，兩者均不為 CH_2 、 CHR^{70} 、 $C(R^{70})_2$ ；

其中 R^{70} 為 C_1 - C_6 烷基或如本文所定義之 R^{14} 所定義；

X及 X^5 表示離去基且獨立地選自Cl、F、Br及I。

R^{71} 為 C_1 - C_6 烷基；

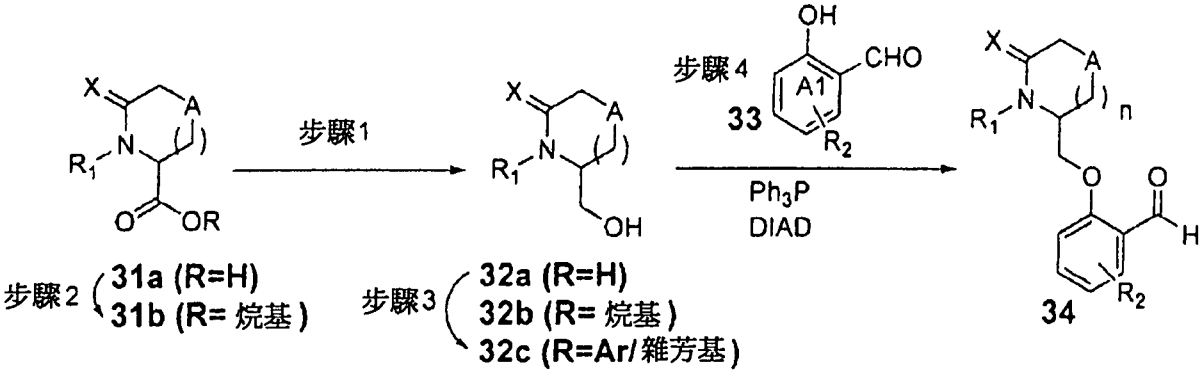
R^{72} 為 C_1 - C_6 烷基；

n為0、1、2或2；且

若流程中使用已用於上文結構中之變數，則上下文將使該變數所指明確。

通用合成流程

流程1



可經由通用合成流程1合成結構34之化合物。使羧酸衍生物31還原，得到羥基甲基類似物32，其可經由銅介導之N-芳基化反應(CuI ， $Ar-I$ ，鹼(諸如N,N-二甲基乙二胺)及磷酸鉀，加熱)進行N-衍生，得到關鍵羥基甲基中間物32。經由典型光延條件(Mitsunobu condition)使用三苯基磷或聚合物支撐之三苯基磷使32與酚醛33偶合，得到所要醛類似物34。

通用方法步驟1-使羧酸衍生物1還原成甲基醇2：在 $0^\circ C$ 下向羧酸1(1-10 mmol)於MeOH或EtOH(2-10 mL)中之懸浮液中添加 $SOCl_2$ (1.5

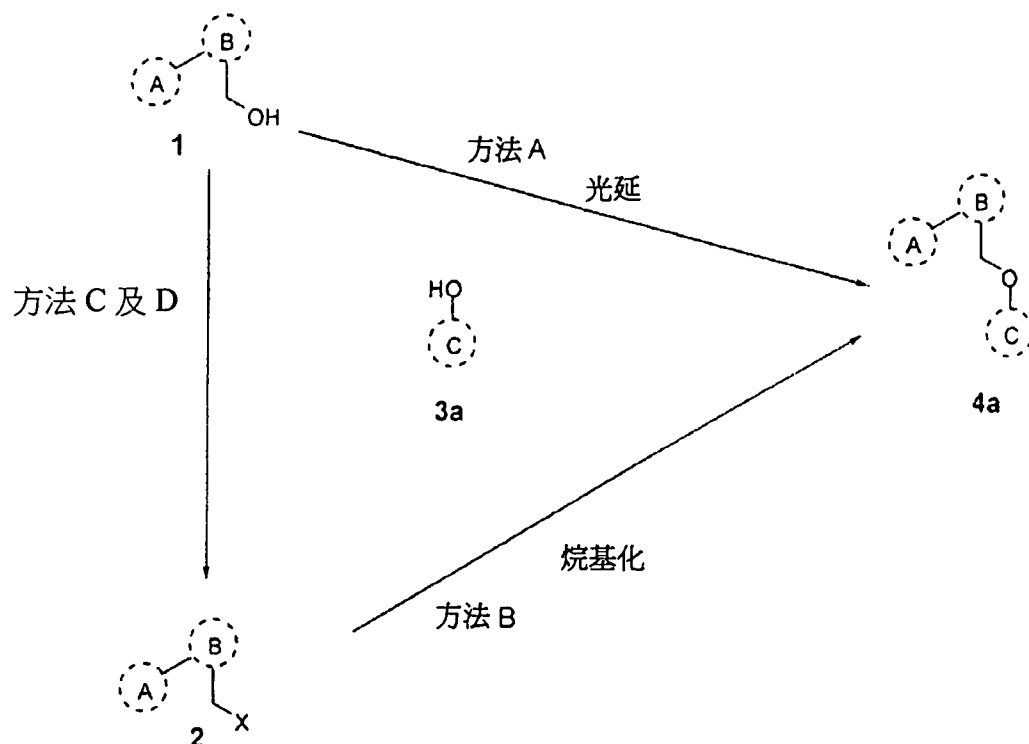
eq)。在室溫下攪拌1-12小時後，將其濃縮以移除所有溶劑，在高真空下乾燥，得到相應甲酯或乙酯。將該酯溶解於MeOH或EtOH(5-30 mL)中，在0℃下向此溶液中添加NaBH₄(1-4 eq)，使混合物升溫至室溫且再攪拌1-24小時。用飽和NH₄Cl淬滅混合物，濾出不溶物且濃縮濾液，得到粗產物，藉由急驟矽膠層析純化，得到相應羥基亞甲基化合物**32**。

通用方法步驟2-N-烷基化(1a至1b)：可首先烷基化羧酸酯**31a**(R₁ = H)，隨後還原，得到N-烷基羥基亞甲基類似物**31b**(R₁ = 烷基)。在典型程序中，首先將羧酸酯**31a**(1-10 mmol)溶解於DMF(2-20 mL)中；然後向其中添加鹼(諸如NaH或Cs₂CO₃(1-1.2 eq))，繼而添加烷基鹵化物(例如BnBr)(0.9-1.5 eq)。使反應在室溫下進行或在40至115℃下加熱0.5至24小時。在操作法A中，向反應混合物中添加水，收集沈澱之產物，用水洗滌，隨後進行製備型HPLC或急驟矽膠層析純化。在操作法B(針對不沈澱之產物)中，在0℃下添加稀鹽酸或NH₄Cl水溶液以調整pH值至約7，使反應混合物分配於乙酸乙酯或二氯甲烷與氯化鈉水溶液之間且分離有機層，乾燥且在真空下移除溶劑，得到粗產物，藉由自動矽膠管柱層析使用適當溶劑混合物(例如乙酸乙酯/己烷)純化。

通用方法步驟3-由32a進行銅介導之N-芳基化產生32c：對於環胺(X = H, H)，向羥基亞甲基化合物**32a**(1-10 mmol)及芳基/雜碘化物(1-1.5 eq)於iPrOH(0.5-10 mL)中之溶液中添加乙二醇(1.3 eq)及CuI(6.7 mol%)，繼而添加K₃PO₄(1.3 eq)，隨後脫氣且在88℃下加熱6-24小時。或者，對於內醯胺(X=O)，向羥基亞甲基化合物**32a**(1-10 mmol)及芳基/雜碘化物(1-1.5 eq)於二噁烷(2-20 mL)中之溶液中添加CuI(0.17 eq)、N,N-二甲基乙二胺(0.17 eq)、K₃PO₄(1.7 eq)，隨後脫氣且在100℃下加熱6-48小時。

兩種程序之操作法：冷卻反應混合物至室溫，用EtOAc及水稀釋混合物，分離有機層且用EtOAc萃取水層，合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由急驟矽膠層析純化，得到N-芳基/雜芳基化合物**32c**。

通用方法 C-光延條件 在氮氣下攪拌羥基(雜)芳基醛衍生物(**34**)(0.1-2 mmol)與經取代之亞甲基醇(**33**)(0.8至1.2 eq)及(聚合物支撐之)PPh₃(1-1.5 eq)於無水THF(1-10 mL)中之混合物直至完全溶解。在冰浴上冷卻溶液至0°C且經1-20分鐘之時間逐滴添加DIAD或DEAD(1.1 eq)於THF或甲苯中之溶液。經過90分鐘時停止使用冰浴冷卻且在室溫下攪拌混合物2-48小時。經由二氧化矽填料過濾混合物。用乙酸乙酯(2-20 mL)洗滌二氧化矽。蒸發經合併之濾液且高真空下乾燥殘餘物。藉由製備型HPLC或急驟矽膠層析純化殘餘物。



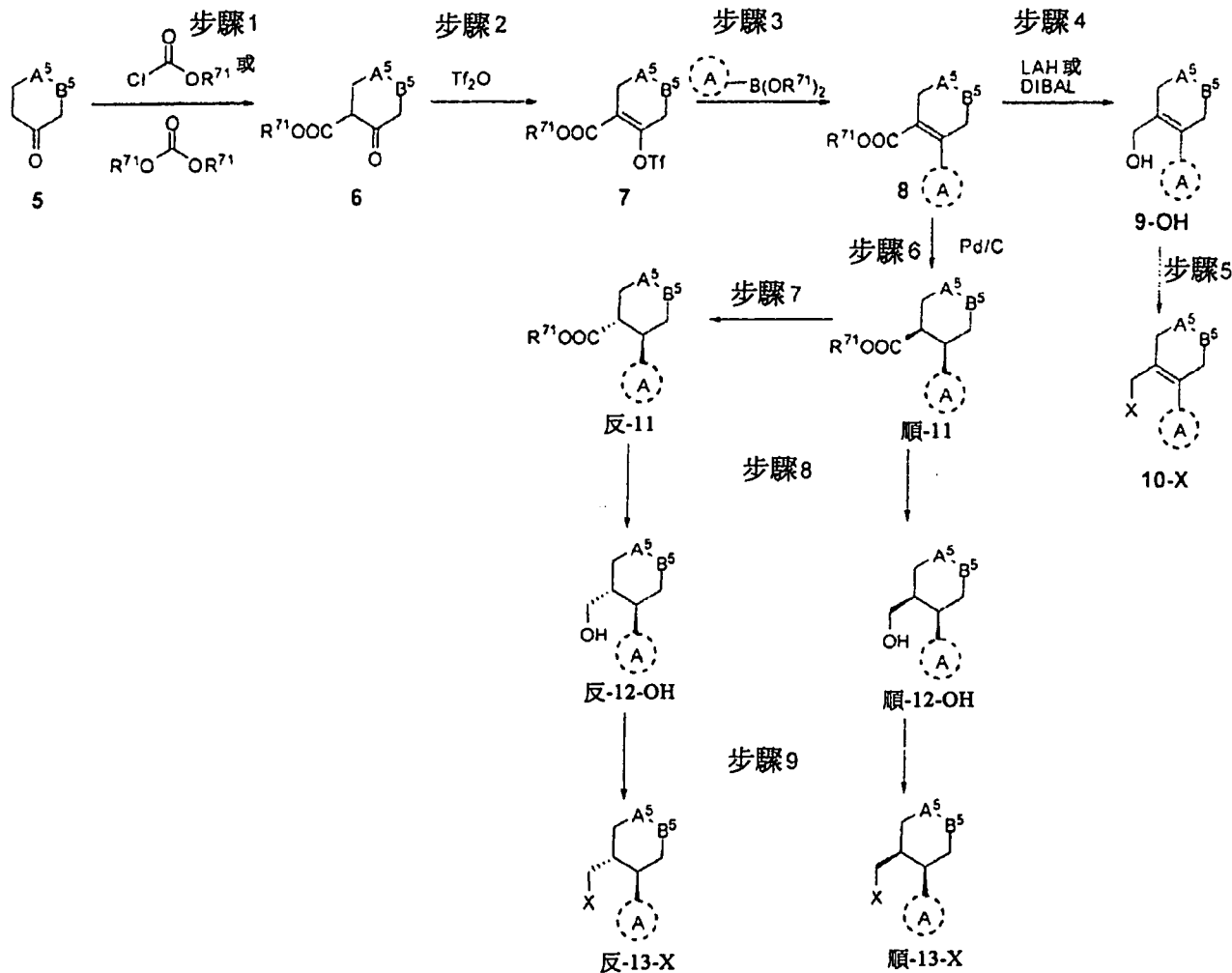
自經取代之亞甲基醇(**1**)及羥基芳基醛衍生物(**3a**)製備芳氧基醚類似物(**4a**)的通用方法A。在氮氣下攪拌含有經取代之亞甲基醇(**1**)(0.8至1.2 eq)及PPh₃(1-1.5 eq)的羥基(雜)芳基醛衍生物(**3a**)(0.1-2 mmol)於無水THF(1-10 mL)中之混合物直至完全溶解。在冰浴上冷卻溶液至

0°C 且經 1-20 分鐘之時間逐滴添加 DIAD 或 DEAD (1.1 eq) 於 THF 或甲苯中之溶液。經過 90 分鐘時停止使用冰浴冷卻且在室溫下攪拌混合物 2-48 小時。攪拌混合物 10 分鐘，隨後經由二氧化矽填料過濾。用乙酸乙酯 (2-20 mL) 洗滌二氧化矽。蒸發經合併之濾液且高真空下乾燥殘餘物。藉由製備型 HPLC 或急驟矽膠層析純化殘餘物。

自經取代之二鹵甲烷(2)及羥基芳基醛衍生物(3a)製備芳氧基醚類似物(4a)的通用方法 B。在室溫下或加熱至 120°C 下，在氮氣氛圍下攪拌羥基(雜)芳基醛衍生物(3a) (0.1-2 mmol, 1-4 eq.)、經取代之二氯甲烷或二溴甲烷(2) (1 eq) 及 K₂CO₃ (2-5 eq) (亦可添加催化量之 NaI 或 Bu₄NI) 於 DMF 或乙腈 (1 至 10 mL) 中之混合物 0.5-8 小時。在操作法 A 中，向反應混合物中添加水，收集沈澱之產物，用水洗滌，隨後進行製備型 HPLC 或急驟矽膠層析純化。在操作法 B (針對不沈澱之產物) 中，在 0°C 下添加稀鹽酸或 NH₄Cl 水溶液以調整 pH 值至約 7，使反應混合物分配於乙酸乙酯或二氯甲烷與氯化鈉水溶液之間且分離有機層，乾燥且在真空下移除溶劑，得到粗產物，藉由自動矽膠管柱層析使用適當溶劑混合物 (例如乙酸乙酯/己烷) 純化。

製備經取代之二氯甲烷(2a)之通用方法 C。在 0°C 或室溫下向經取代之亞甲基醇(1) (0.1 至 2 mmol) 於 DCM (1-10 mL) 中之溶液中逐滴添加 SOCl₂ (2 eq 至 5 eq)。在室溫下攪拌反應混合物 10 分鐘至 6 小時或直至判定反應完成為止 (LC/MS)。經旋轉蒸發儀濃縮反應混合物至乾。將粗製氯化物殘餘物懸浮於甲苯中，音波處理且濃縮至乾。重複該製程三次且在真空下乾燥，得到通常呈灰白色固體狀之經取代之二氯甲烷(2)，其不經進一步純化即用於下一步驟。或者，隨後添加 1 N Na₂CO₃ 水溶液，得到 pH 值約 8 之溶液。用 DCM (3×10-50 mL) 萃取混合物，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗製之經取代之二氯甲烷(2a)，隨後藉由矽膠管柱層析 (0-100% 乙酸乙酯-己烷) 純化。

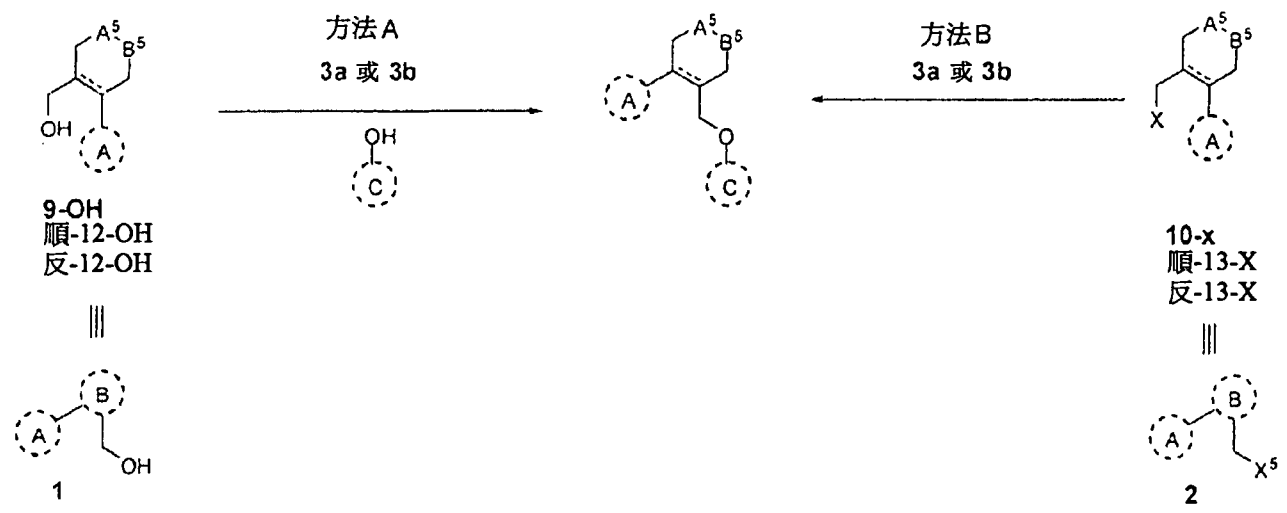
製備經取代之二溴甲烷(2b)的通用方法D。在0°C或室溫下向經取代之亞甲基醇(1)(0.1至2 mmol)於DCM(1-10 mL)中之溶液中逐滴添加 $\text{Ph}_3\text{P Br}_2$ (2 eq至5 eq)。在室溫下攪拌反應混合物10分鐘至2小時或直至判定反應完成為止(LC/MS)。經旋轉蒸發儀濃縮反應混合物至乾。藉由矽膠管柱層析(0-100%乙酸乙酯-己烷)純化殘餘物，得到純溴化物2b。



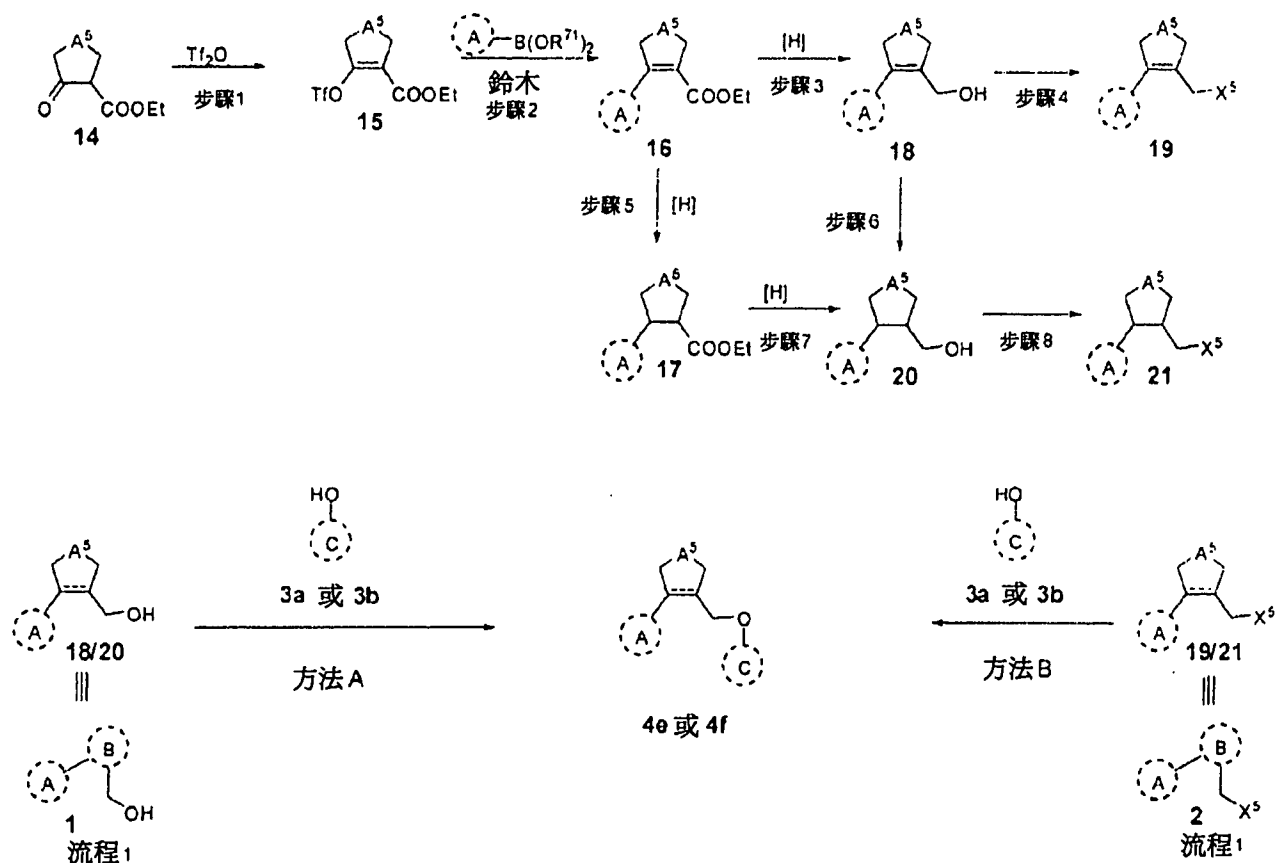
製備雜環亞甲基衍生物9、10、12及13之通用方法E。雜環酮類似物5與氯甲酸酯或碳酸二烷酯縮合，得到(雜)環β-酮酯6(步驟1)。藉由在有機鹼(諸如許尼希氏鹼(Hunig's base))存在下用三氟甲磺酸化試劑(例如三氟甲磺酸酐)處理，將酮酯6轉化為三氟甲磺酸酯中間物7(步驟2)。使三氟甲磺酸酯7與酮或酯鈴木偶合，得到雜環己烯羧酸酯8(步驟3)。隨後藉由LAH或DIBAL使酯基還原，得到相應醇9-OH(步

驟4)。使醇**9-OH**與亞硫醯氯、 Ph_3PBr_2 (或 $\text{CBr}_4\text{-Ph}_3\text{P}$ 或 PBr_3)或烷基/芳基磺醯氯進一步反應，得到相應**10-X**氯化物、溴化物或磺酸酯(步驟5)。

或者，在鈀催化之氫化條件下使雜環己烯羧酸酯**8**之雙鍵還原，得到順-雜環己烷順-**11**羧酸酯(步驟6)。藉由LAH或DIBAL使順-**11**之酯基還原，產生順-醇順-**12-OH**(步驟8)。可藉由與亞硫醯氯或 Ph_3PBr_2 或磺醯氯(諸如甲磺醯氯或甲苯磺醯氯)反應使醇順-**12-OH**轉化為其氯化物、溴化物或磺酸酯(諸如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯)順-**13-X**(步驟9)。亦可藉由用醇鹽(例如乙醇鹽)溶液處理，使順-環己烷羧酸酯順-**11**異構成熱力學更穩定反式導構體反-**11**。類似地，藉由施用步驟8及步驟9之類似於相應順式異構體之條件使反-**11**酯轉化為反-**12**醇及反-**13-X**鹵化物。



藉由通用方法A或B使(雜)環亞甲基衍生物**9**、**10**、**12**及**13**與羥基(雜)芳基醛衍生物(**3a/3b**)偶合，得到相應芳氧基/雜芳基醚類似物(**4c**及**4d**)。



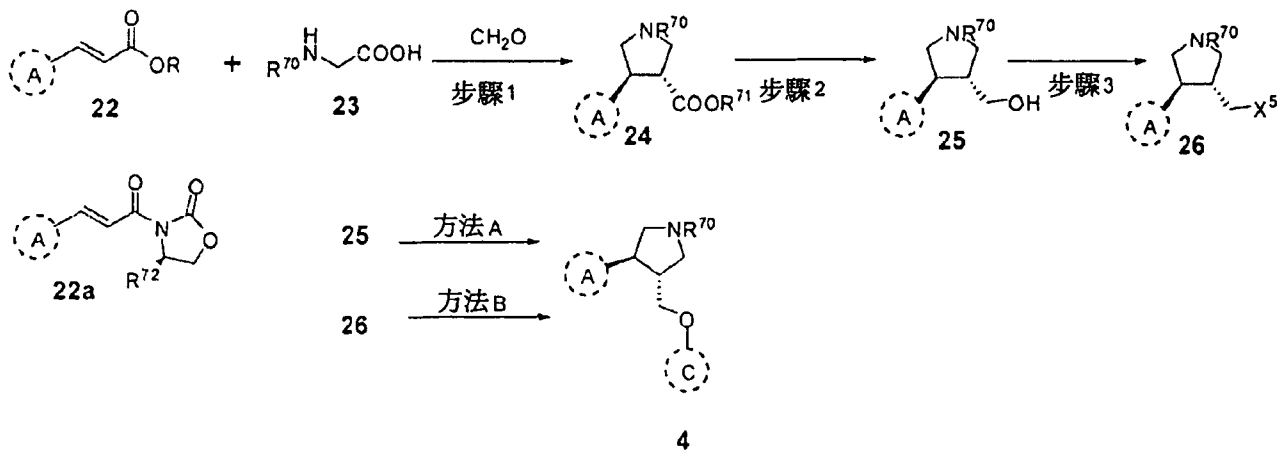
製備雜環亞甲基衍生物18、19、20及21之通用方法F流程2。藉由在有機鹼(諸如許尼希氏鹼)存在下用三氟甲磺酸化試劑(例如三氟甲磺酸酐)處理將酮酯14轉化為三氟甲磺酸酯中間物15(步驟1)。使三氟甲磺酸酯15與酮或酯鈴木偶合，得到雜環羧酸酯16(步驟2)。隨後藉由LAH或DIBAL使酯基還原，得到相應醇18(步驟3)。使醇18與亞硫醯氯、 Ph_3PBr_2 (或 CBr_4-Ph_3P 或 PBr_3)或烷基/芳基磺醯氯進一步反應，得到相應19氯化物、溴化物或磺酸酯(步驟4)。

或者，在鈀催化之氫化條件下使16之雙鍵還原，得到飽和雜環類似物17(步驟5)。藉由LAH或DIBAL使17之酯基還原，產生醇20(步驟7)。可藉由與亞硫醯氯或 Ph_3PBr_2 或磺醯氯(諸如甲磺醯氯或甲苯磺醯氯)反應使醇20轉化為其氯化物、溴化物或磺酸酯(諸如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯)21(步驟8)。

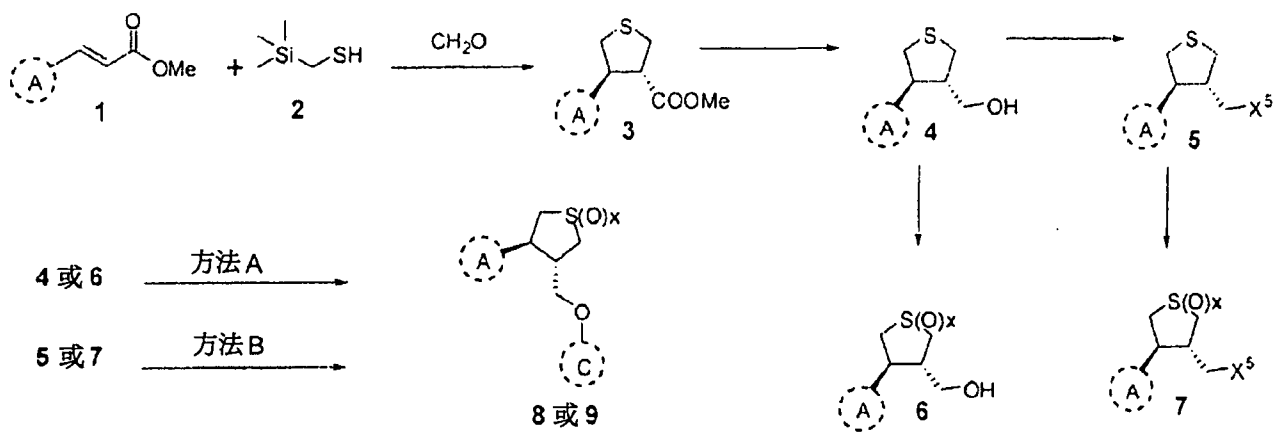
藉由通用方法A或B使(雜)環亞甲基衍生物18、19、20及21與羥基(雜)芳基醛衍生物(3a/3b)偶合，得到相應芳氧基/雜芳氧基醚類似物

(4e及4f)。

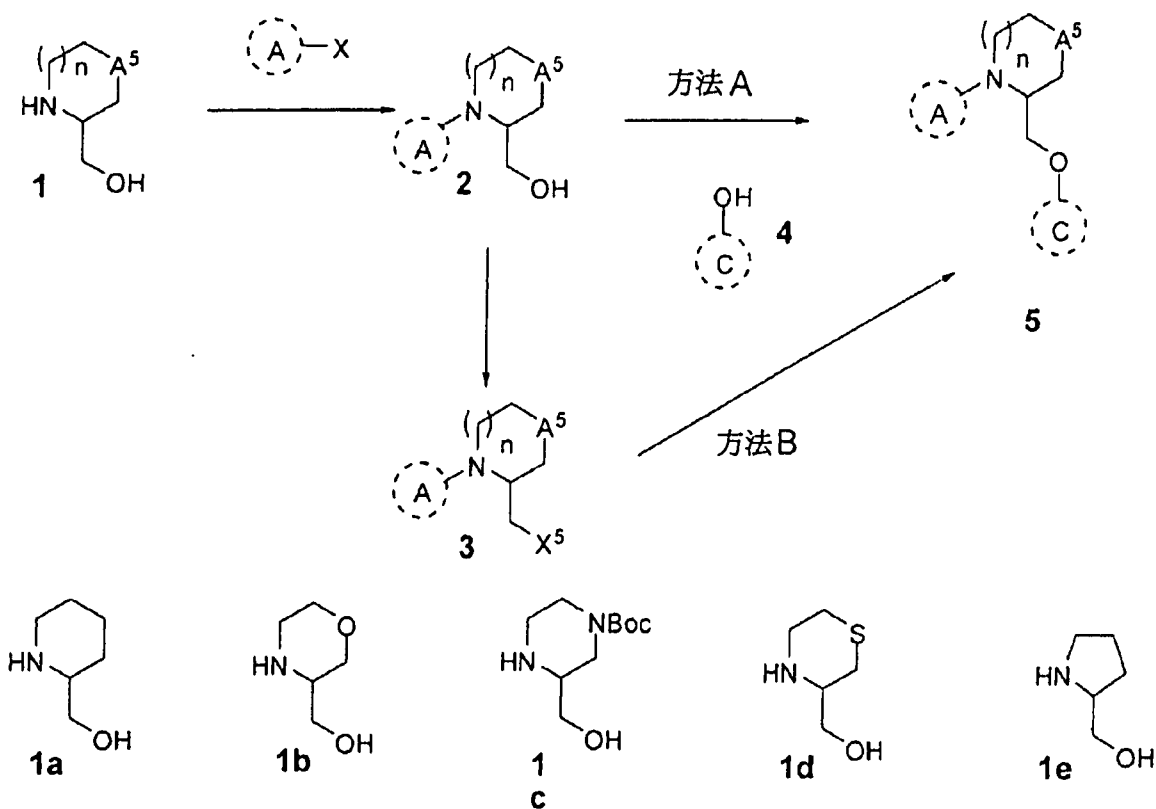
可根據本文描繪之反應工序製備對掌性吡咯啉亞甲基衍生物**25**及**26**。經由用由甲醛及胺基酸**23**烯烴於原位產生之氮次甲基內鎬鹽對烯烴**22**進行1,3-偶極環加成得到吡咯啉酯**24**(步驟1)。隨後藉由本文所述之類似方法使酯還原為醇**25**且進一步轉化為**26**。若使用對掌性輔助基(諸如對掌性噁唑啉酮衍生物**22a**)，則亦可獲得光活性吡咯啉衍生物**25**及**26**。藉由通用方法A或B使**25**及**26**與羥基(雜)芳基醛衍生物(**3a/3b**)偶合，得到相應芳氧基/雜芳氧基醚類似物(**4**)。



與本文所述之四氫噻吩(亦即**20**及**21**，A⁵=S)的通用合成法相區別，亦所述此類類似物之不同合成方法。



具有C-N鍵之其他雜環類似物(化合物**5**)藉由施用布赫瓦爾德/哈特維希胺基化條件(Buchwald/Hartwig amination condition)合成。多種環胺(**1**)可購得(例如**1a**、**1b**、**1c**、**1d**及**1e**)。



可根據熟習此項技術者已知之方法將式-CONHR⁹⁵及-CONHOR⁹⁵之經保護醯胺轉化(例如水解)為相應醯胺。

前藥合成

以帶有三級胺之游離羧酸為起始物合成酯前藥。在非質子性溶劑中活化游離酸以進行酯形成，隨後在惰性鹼(諸如三乙胺)存在下與游離醇基反應，得到酯前藥。羧酸之活化條件包括在非質子性溶劑中，視情況在催化量之二甲基甲醯胺存在下使用乙二醯氯或亞硫醯氯形成醯基氯，繼而蒸發。非質子性溶劑之實例包括(但不限於)二氯甲烷、四氫呋喃及其類似物。或者，可藉由使用試劑(諸如BOP(苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)磷六氟磷酸鹽)及其類似物(參見Nagy等人, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6373-6376))於原位進行活化，繼而與游離醇反應。酯產物分離可藉由如下操作實行：對於弱酸性水溶液，用有機溶劑(諸如乙酸乙酯或二氯甲烷)萃取；繼而鹼處理酸性水相，使其呈鹼性；繼而用有機溶劑(例如乙酸乙酯或二氯甲烷)萃取；蒸發有機溶劑層；且自溶劑(諸如乙醇)再結晶。視情況，可用酸(諸如

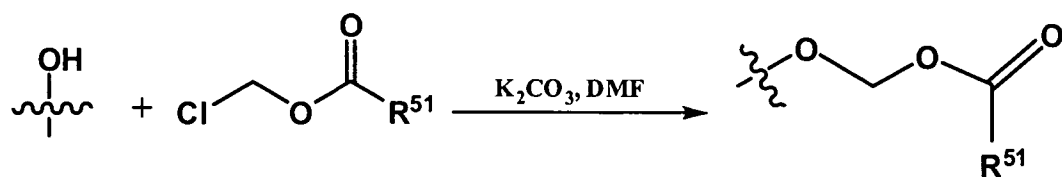
HCl或乙酸)酸化溶劑，得到其醫藥學上可接受之鹽。或者，可使粗反應物通過帶有質子化形式之磺酸基團的離子交換柱，用去離子水洗滌且用氨水溶離；繼而蒸發。

帶有三級胺之適合游離酸可購得，諸如2-(N-嗎啉基)-丙酸、N,N-二甲基-β-丙胺酸及其類似物。非市售酸可以簡單方式經由標準文獻程序合成。

碳酸酯及胺基甲酸酯前藥可以類似方法製備。舉例而言，可使用活化劑(諸如光氣或羰基二咪唑)活化胺基醇及二胺，得到經活化碳酸酯，其又可與醇及/或本文所用化合物上之酚羟基反應，得到碳酸酯及胺基甲酸酯前藥。

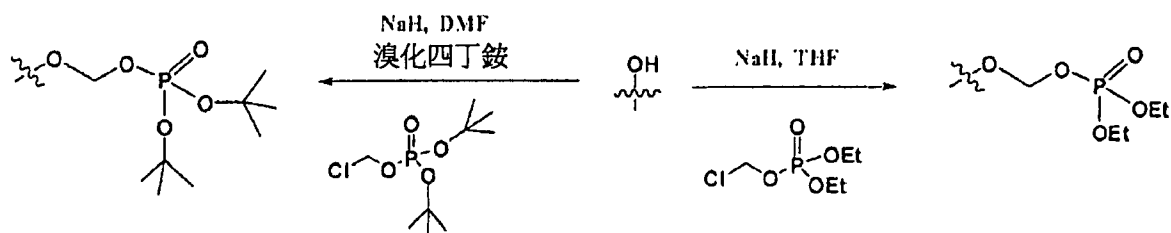
可用於或適用於製備本發明化合物之各種保護基及其相關合成方法可修改自參考文獻Testa等人，Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, 2003年6月，Wiley-VCH, Zurich, 419-534及Beaumont等人，Curr. Drug Metab. 2003, 4:461-85。

本文藉由修改來自參考文獻Sobolev等人，2002, J. Org. Chem. 67:401-410之方法提供一種合成醯氧基甲基型前藥的方法。

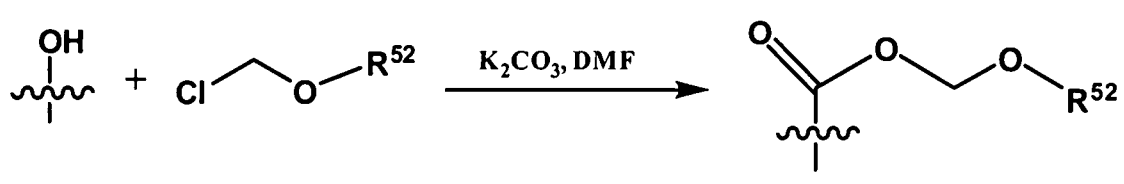


R^{51} 為 C_1 - C_6 烷基。

本文藉由修改來自Mantyla等人，2004, J. Med. Chem. 47:188-195之方法提供一種合成磷醯氧基甲基型前藥的方法。



本文提供一種合成烷氧基甲基型前藥之方法



R⁵² 為 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₈ 環烷基、C₃-C₉ 雜環基、C₆-C₁₀ 芳基或 C₃-C₉ 雜芳基。

實例

以下實例出於說明本發明之各種實施例之目的而提供且不欲以任何方式限制本發明。本發明之實例以及本文所述之方法目前表示較佳實施例，為例示性的且不欲限制本發明之範疇。熟習此項技術者應能設想涵蓋在由申請專利範圍之範疇所界定之本發明精神內的其中之變化及其他用途。

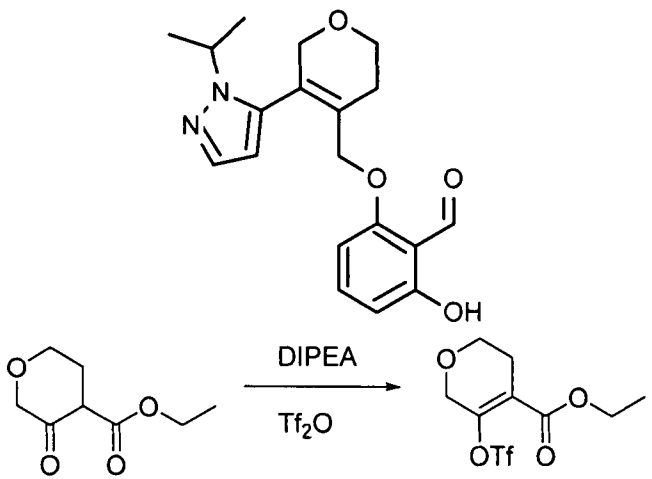
在以下實例以及整個申請案中，以下縮寫具有以下含義。若未定義，則術語具有其普遍接受之含義。

°C	=	攝氏度
RT	=	室溫
min	=	分鐘
h	=	小時
μL	=	微升
mL	=	毫升
mmol	=	毫莫耳
eq	=	當量
mg	=	毫克
ppm	=	百萬分率
atm	=	大氣壓
MS	=	質譜
LC-MS	=	液相層析-質譜
HPLC	=	高效液相層析
NMR	=	核磁共振
Sat.		飽和
MeOH	=	甲醇
EtOH	=	乙醇
EtOAc	=	乙酸乙酯
Et ₃ N	=	三乙胺
ACN	=	乙腈
Ac ₂ O	=	乙酸酐
Na(OAc) ₃ BH	=	三乙醯氧基硼氫化鈉
PBr ₃	=	三溴化磷

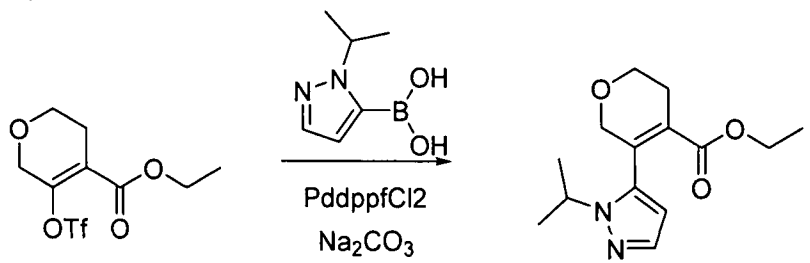


Ph ₃ P	=	三苯基膦
Ph ₃ PBr ₂	=	三苯基膦二溴化物
CBr ₄	=	四溴甲烷
DMF	=	N,N-二甲基甲醯胺
DCM	=	二氯甲烷
LAH/LiAlH ₄	=	氫化鋰鋁
THF	=	四氫呋喃
DIBAL	=	氫化二異丁基鋁
DIAD	=	偶氮二甲酸二異丙酯
DEAD	=	偶氮二甲酸二乙酯
DIPEA	=	N,N-二異丙基乙胺
Tf ₂ O	=	三氟甲烷磺酸(三氟甲磺酸)酸酐
Pd(dppf)Cl ₂	=	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)錯合物

製備2-羥基-6-((5-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)苯甲醛

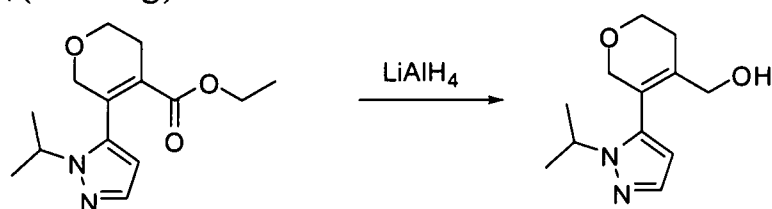


步驟1：在-78℃下向3-側氧基四氫-2H-哌喃-4-甲酸乙酯(1.0 g，5.81 mmol)於DCM(30 mL)中之溶液中添加DIPEA(1.22 mL，6.97 mmol)及Tf₂O(1.08 mL，6.39 mmol)，隨後使其升溫至室溫且在室溫下攪拌2小時，用DCM稀釋溶液，用飽和NaHCO₃、鹽水洗滌，乾燥且濃縮，得到5-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-3,6-二氫-2H-哌喃-4-甲酸乙酯作為粗產物(2 g)。

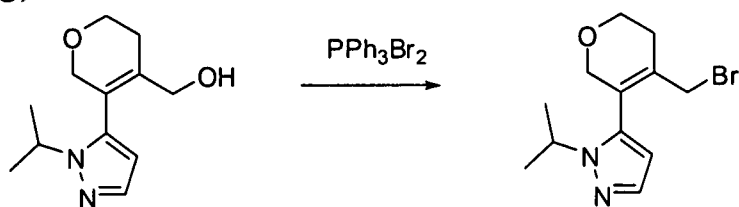


步驟2：向5-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-3,6-二氫-2H-哌喃-4-甲酸

乙酯(來自步驟1之粗物質)及1-異丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶(1.37 g, 5.82 mmol)於二噁烷(20 ml)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl₂(430 mg, 0.58 mmol)及Na₂CO₃(1.85 g, 17.46 mmol)於水(6 mL)中之溶液，用N₂使混合物脫氣5分鐘，且在100℃下加熱15小時，冷卻至室溫後，用EtOAc稀釋混合物且用飽和NaHCO₃及鹽水洗滌，合併有機層，乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由管柱層析(己烷/EtOAc = 3:1)純化，得到5-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-3,6-二氫-2H-嘓喃-4-甲酸乙酯(850 mg)。

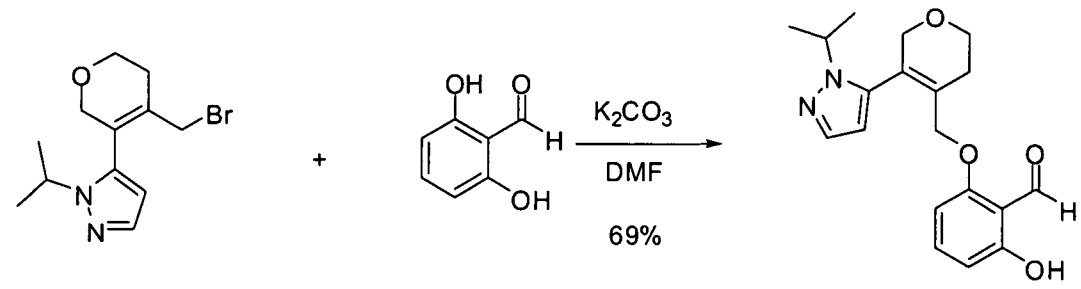


步驟3：在-20℃下向5-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-3,6-二氫-2H-嘓喃-4-甲酸乙酯(600 mg, 2.27 mmol)於THF(10 mL)中之溶液中添加LiAlH₄(1 M之THF溶液, 2.72 mL, 2.72 mmol)，在-20℃下攪拌反應物30分鐘且用飽和NH₄Cl淬滅，用EtOAc萃取水層，用鹽水洗滌經合併之有機相，乾燥且濃縮，得到粗油，藉由管柱(己烷/EtOAc = 100:0至20:80)純化，得到(5-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-3,6-二氫-2H-嘓喃-4-基)甲醇(500 mg)。



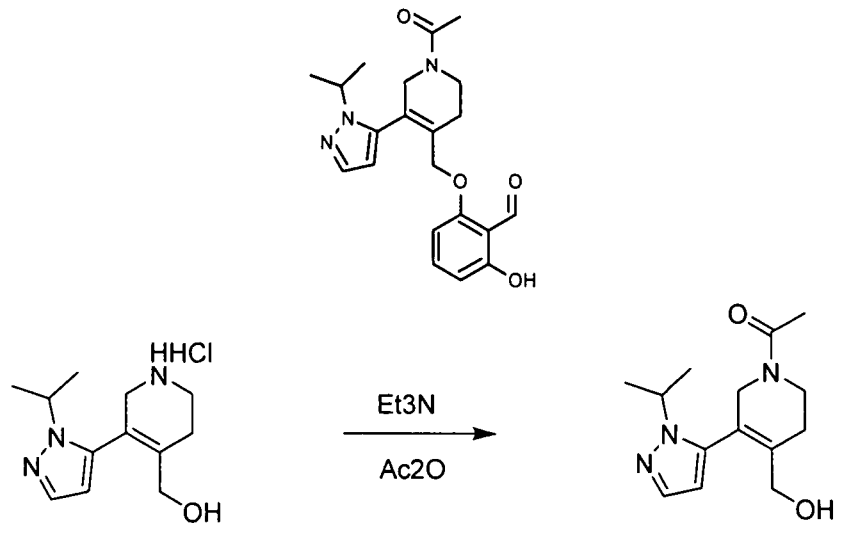
步驟4：在室溫下向(5-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-3,6-二氫-2H-嘓喃-4-基)甲醇(300 mg, 1.35 mmol)於DCM(5 mL)中之溶液中添加二溴三苯基磷烷(630 mg, 1.35 mmol)，攪拌30分鐘後，用DCM稀釋，用飽和NaHCO₃、鹽水洗滌有機層，乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由管柱(己烷/EtOAc = 4:1)純化，得到5-(4-(溴甲基)-5,6-二氫-2H-嘓喃-3-

基)-1-異丙基-1H-吡唑(360 mg)。

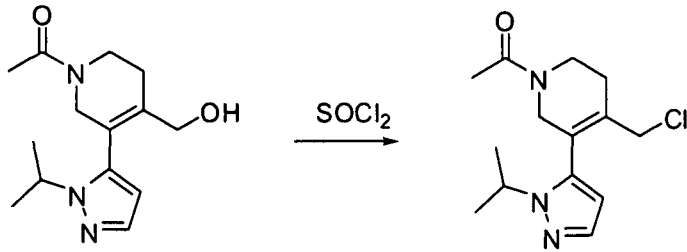


步驟5：向5-(4-(溴甲基)-5,6-二氫-2H-吡喃-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑(110 mg, 0.38 mmol)及2,6-二羥基苯甲醛(100 mg, 0.76 mmol)於DMF(6 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (110 mg, 0.76 mmol)。在室溫下攪拌1小時後，用水及EtOAc稀釋，分離有機層且用EtOAc萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由管柱(己烷/EtOAc = 1:1)純化，得到2-羥基-6-((5-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲醛(90 mg)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 11.89 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 7.53 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.33(t, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J = 12.8, 6.4$ Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.97 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 2.44 (s, 2H), 1.40 (d, $J=6.4$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z 343.3 $[M+H]^+$ 。

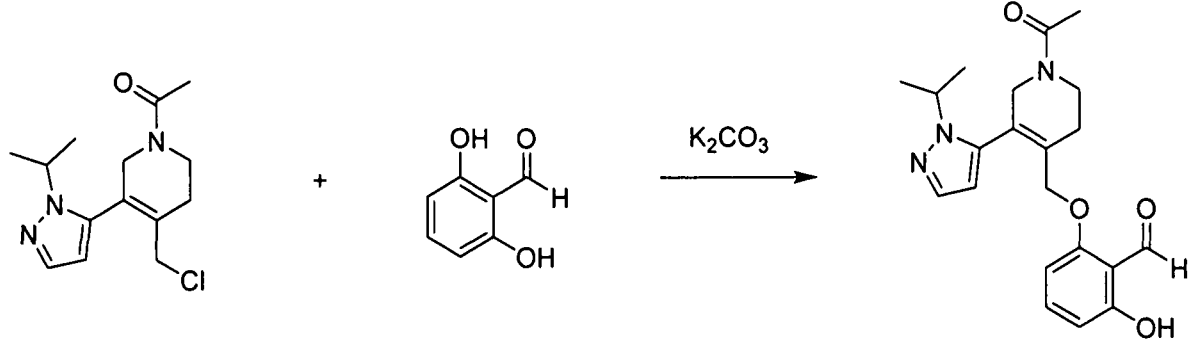
製備2-[[1-乙醯基-5-(2-丙-2-基吡唑-3-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基]甲氧基]-6-羥基苯甲醛



步驟1：在0℃下向(5-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)甲醇鹽酸鹽(110 mg, 0.41 mmol)於DCM(2 mL)中之溶液中添加Et₃N(0.12 mL, 0.82 mmol)及Ac₂O(0.04 mL, 0.41 mmol)於DCM(0.4 mL)中之溶液，攪拌15分鐘後，用飽和NH₄Cl及EtOAc稀釋，分離有機層且進一步用EtOAc萃取水層，合併有機層，用飽和NaHCO₃、鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到1-(4-(羥基甲基)-5-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮作為粗產物。



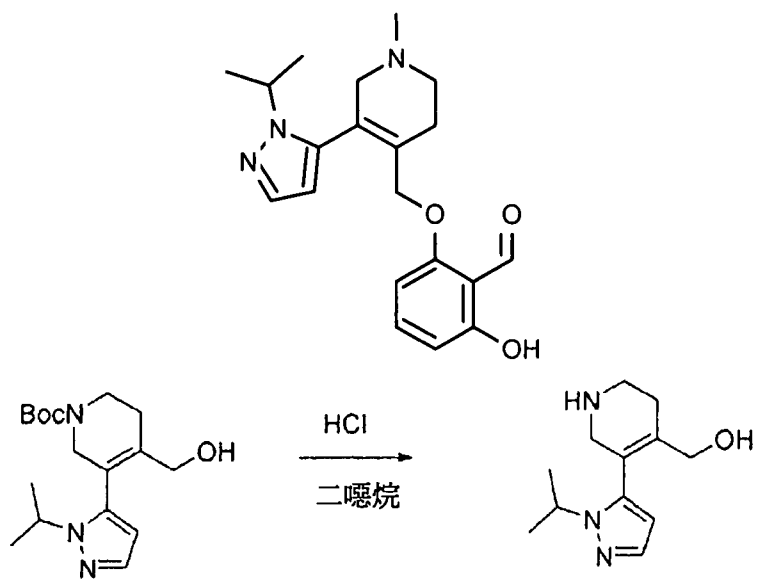
步驟2：向1-(4-(羥基甲基)-3-苯基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮(88 mg, 0.41 mmol)於DCM(2 mL)中之溶液中添加SOCl₂(0.58 mL, 8.25 mmol)。在室溫下攪拌15分鐘後，濃縮混合物且在高真空下乾燥，得到1-(4-(氯甲基)-5-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮作為粗產物(80 mg)。



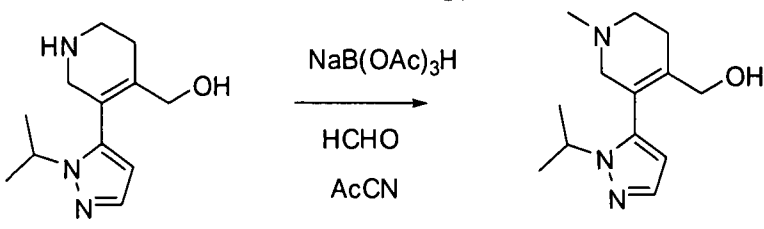
步驟3：向K₂CO₃(80 mg, 0.56 mmol)及2,6-二羥基苯甲醛(80 mg, 0.56 mmol)於DMF(2 mL)中之懸浮液中添加1-(4-(氯甲基)-5-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(80 mg, 0.28 mmol)於DMF(2 mL)中之溶液，在50℃下加熱混合物3小時，冷卻至室溫且用EtOAc稀釋，分離有機層且用EtOAc萃取水層。合併EtOAc層，用飽和NaHCO₃、鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到粗油，

藉由製備型HPLC(用ACN/H₂O溶離)純化，得到2-((1-乙醯基-5-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)甲氧基)-6-羥基苯甲醛(9 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, NMR展示存在旋轉異構體，僅報導一組信號) δ (ppm) 11.87 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.11(d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.34 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.71 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 384.3 [M+H]⁺

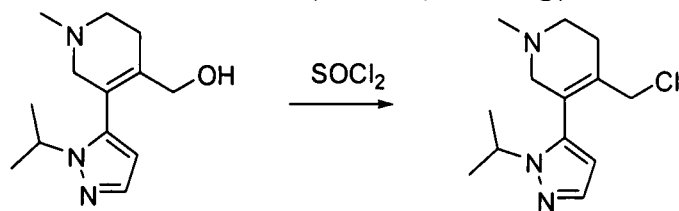
製備2-羥基-6-[[1-甲基-5-(2-丙-2-基吡唑-3-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基]甲氧基]苯甲醛



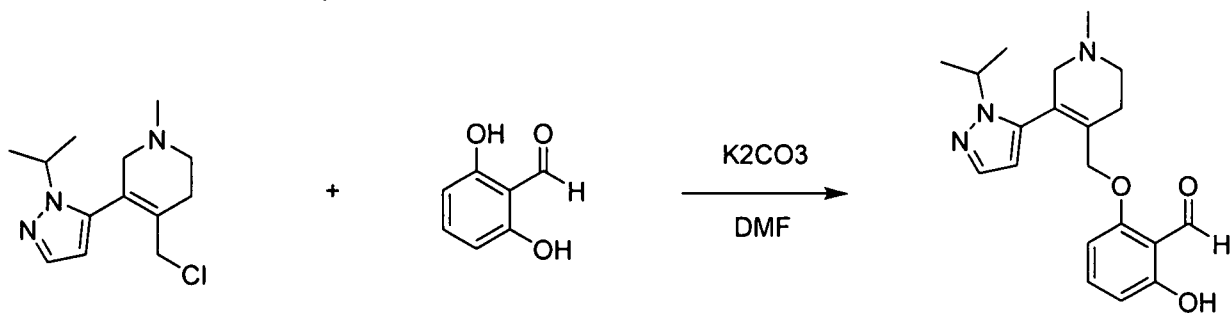
步驟1：在室溫下向圓底燒瓶中之4-(羥基甲基)-5-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(150 mg，0.47 mmol)固體中添加4 N HCl之二噁烷溶液(3 mL)，且攪拌1小時，隨後濃縮混合物且在高真空下乾燥，得到鹽酸鹽形式之(5-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)甲醇(120 mg)。



步驟2：向(5-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)甲醇鹽酸鹽之ACN溶液(3 mL)中依序添加Et₃N及福馬林(formalin)。在室溫下攪拌10分鐘後，向其中添加Na(OAc)₃BH，且再經30分鐘後，濃縮混合物且使其通過短矽膠管柱，用10% MeOH之CHCl₃溶液洗滌管柱，隨後收集濾液且濃縮，得到粗產物，進一步用EtOAc稀釋，過濾以除去三乙胺鹽酸鹽，再次濃縮濾液，得到(5-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)甲醇(100 mg)。



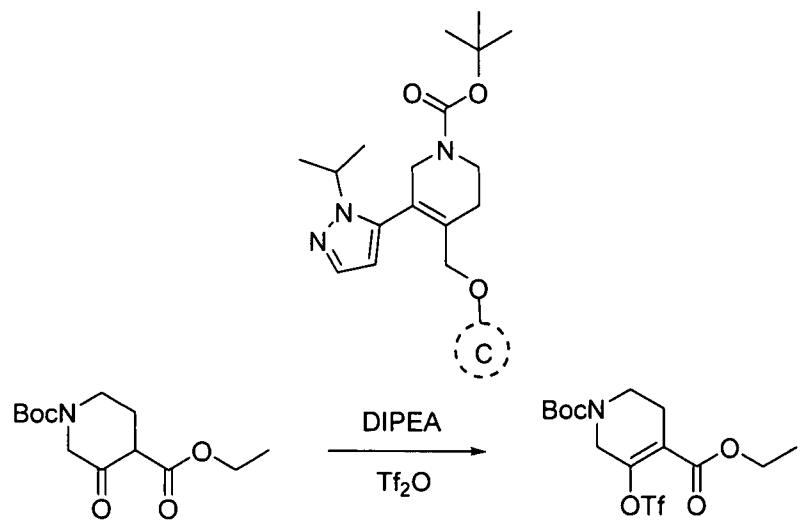
步驟3：在室溫下向(5-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)甲醇(100 mg, 0.42 mmol)於DCM(2.5 mL)中之溶液中添加SOCl₂(0.76 mL, 10.5 mmol)，隨後在室溫下攪拌30分鐘，濃縮混合物且用甲苯稀釋且濃縮，在高真空下乾燥，得到4-(氯甲基)-5-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶作為粗產物。



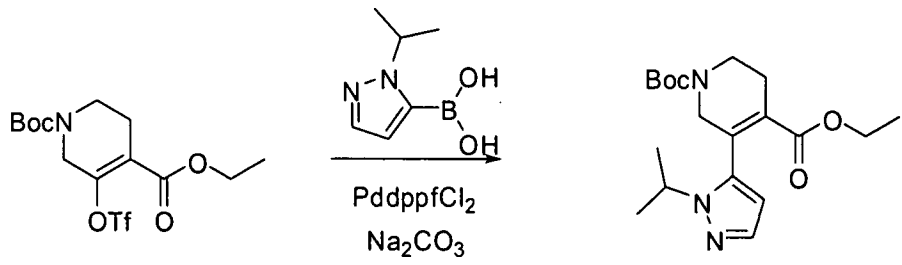
步驟4：向K₂CO₃(230 mg, 1.68 mmol)及2,6-二羥基苯甲醛(120 mg, 0.84 mmol)於DMF(2 mL)中之懸浮液中添加4-(氯甲基)-5-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶(110 mg, 0.42 mmol)於DMF(3 mL)中之溶液，在50℃下加熱混合物4小時，冷卻至室溫且用EtOAc稀釋，分離有機層且用EtOAc萃取水層。合併EtOAc層，用飽和NaHCO₃、鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到粗油，藉由管柱(己烷/EtOAc = 65:35，繼而DCM/MeOH = 95:5)純化，得到2-羥基-6-

((5-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-1-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)甲氧基)苯
甲醛(44 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 11.89 (s, 1H), 10.34
(s, 1H), 7.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.4 , 7.2 Hz, 1H), 6.51 (d,
J = 8.4 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.07 (d, J =1.6 Hz, 1H), 4.36
(m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.43 (s,
3H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 356.3 [M+H]⁺。

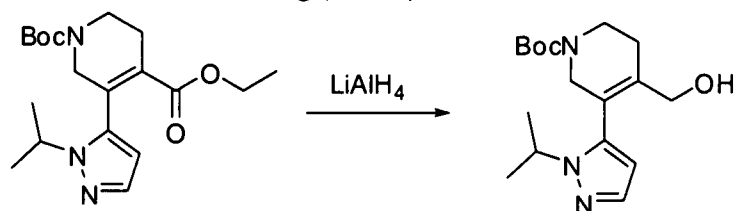
以下例示性A環及B環中間物亦可併入本發明化合物中。
製備



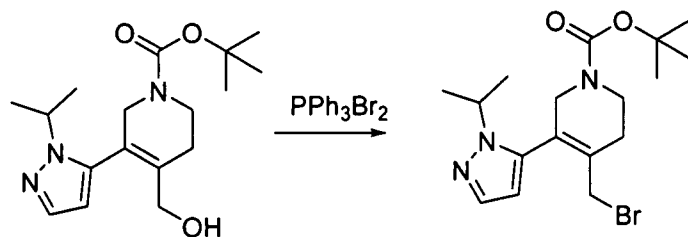
步驟1：在-78℃下向3-側氧基吡啶-1,4-二甲酸1-第三丁基4-乙酯
(2.0 g，7.37 mmol)於DCM(45 mL)中之溶液中添加DIPEA(1.54 ml，
8.84 mmol)及Tf₂O(1.36 mL，8.11 mmol)，使溫度升溫至室溫且在室
溫下攪拌溶液1.5小時，用DCM(100 mL)稀釋混合物，用飽和
NaHCO₃、鹽水洗滌有機層，乾燥且濃縮，得到5-(((三氟甲基)磺醯
基)氧基)-3,6-二氫吡啶-1,4(2H)-二甲酸1-(第三丁基)4-乙酯，其不經純
化即用於下一步驟。



步驟2：向3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-5,6-二氫吡啶-1,4(2H)-二甲酸1-第三丁基4-乙酯(1.49 g, 3.7 mmol)及(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)酞酸(0.57 g, 3.7 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl₂(0.27 g, 0.37 mmol)及碳酸鈉(1.18 g, 11.10 mmol)於水(3 ml)中之溶液，用N₂使混合物脫氣5分鐘且在100℃下加熱15小時，冷卻至室溫後用EtOAc稀釋混合物且用飽和NaHCO₃及鹽水洗滌，合併有機層，乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由管柱層析(己烷/EtOAc = 3:1)純化，得到所要產物830 mg(62%)。



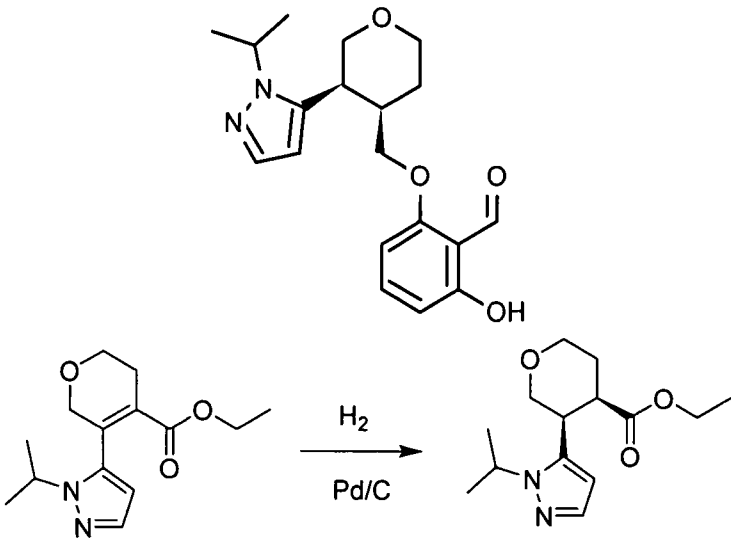
步驟3：在-20℃下向5-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-3,6-二氫吡啶-1,4(2H)-二甲酸1-(第三丁基)4-乙酯(450 mg, 1.24 mmol)於THF(6 mL)中之溶液中添加LiAlH₄(1 M之THF溶液, 1.49 mL, 1.49 mmol)，在-20℃下攪拌反應物30分鐘且用飽和NH₄Cl淬滅，用EtOAc萃取水層，用鹽水洗滌經合併之有機層，乾燥且濃縮，得到粗油，藉由管柱(己烷/EtOAc = 100:0至40:60)純化，得到4-(羥基甲基)-5-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(370 mg, 91%)。



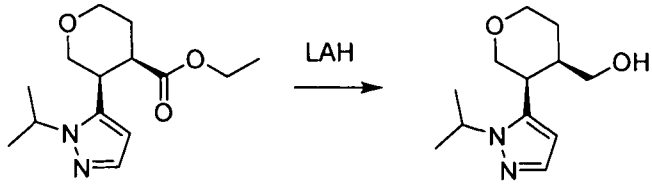
步驟4：在室溫下向既定4-(羥基甲基)-5-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(25 mg, 0.08 mmol)於DCM(1 mL)中之溶液中添加三苯基膦溴加合物(40 mg, 0.09 mmol)，攪拌30分鐘後，用DCM稀釋，用飽和NaHCO₃、鹽水洗滌，乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由管柱純化，得到4-(溴甲基)-5-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯。

基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(18 mg)。

製備2-羥基-6-[[順-3-(2-丙-2-基吡唑-3-基)氧雜環己烷-4-基]甲氧基]苯甲醛

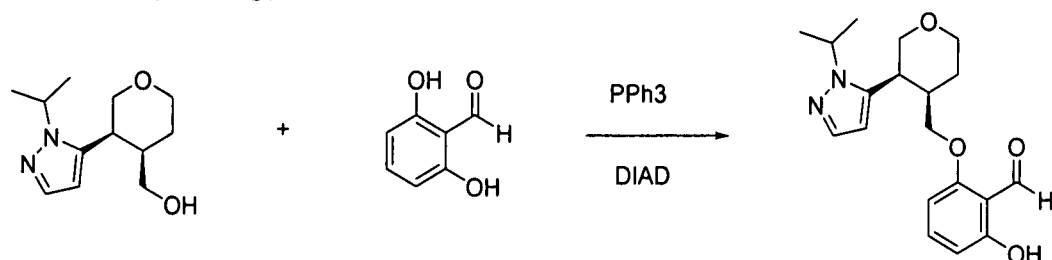


步驟1：向5-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-3,6-二氫-2H-哌喃-4-甲酸乙酯(100 mg, 0.38 mmol)於EtOH(2 mL)中之溶液中添加Pd/C(50 mg)，隨後向其中饋入H₂(1 atm)且在室溫下攪拌3天，質譜展示約50%轉化。隨後向混合物中添加NH₄CO₂H(200 mg)於水(2 mL)中之溶液及另一Pd/C，且進一步在75℃下加熱混合物1.5小時，冷卻至室溫後，用EtOH稀釋反應物，濾出Pd/C且濃縮濾液，得到粗油，用CHCl₃稀釋，用飽和NaHCO₃洗滌有機層，乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由管柱(己烷/EtOAc = 65:35)純化，得到(±)(3S,4R)-3-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸乙酯(70 mg)。

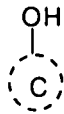


步驟2：在-15℃下向(±)(3S,4R)-3-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸乙酯(70 mg, 0.26 mmol)於THF(1.5 mL)中之溶液中緩慢添加1 M LiAlH₄之THF溶液(0.34 mL, 0.34 mmol)。攪拌30分鐘後，用飽和NH₄Cl淬滅；用EtOAc萃取混合物。合併有機層，乾燥且濃

縮，得到(±) (3S,4R)-3-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇作為粗產物(60 mg)。

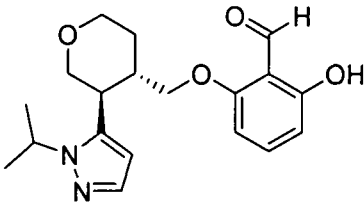


步驟3：在0℃下向(±) ((3S, 4R)-3-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇(50 mg, 0.22 mmol)及2,6-二羥基苯甲醛(60 mg, 0.44 mmol)於THF(1 mL)中之溶液中添加PPh₃(120 mg, 0.44 mmol)及DIAD(0.09 mL, 0.44 mmol)。攪拌30分鐘後，濃縮溶液且藉由管柱(己烷/EtOAc = 60:40)純化殘餘物，得到不純產物，進一步藉由製備型HPLC(用ACN/H₂O溶離)純化，得到(±) 2-羥基-6-(((3S,4R)-3-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)苯甲醛(6 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 11.90 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.50 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.13 (dt, J = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 3.95 (dd, J= 11.2, 3.2 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 3.65 (dt, J = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 3.57 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.56 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 7.6 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 334.3 [M+H]⁺。

步驟5：向4-(溴甲基)-5-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(18 mg, 0.05 mmol)及 (10 mg, 0.06 mmol)於DMF(1 mL)中之溶液中添加K₂CO₃(14 mg, 0.1 mmol)。在室溫下攪拌1小時後，用水及EtOAc稀釋，有機層分離，且用EtOAc萃取水層，合

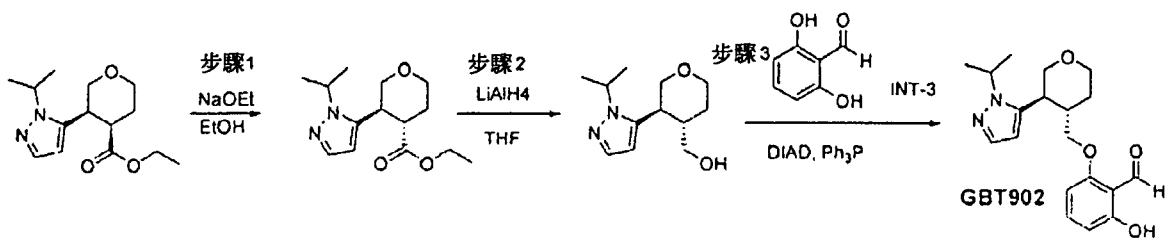
併有機層，用鹽水洗滌，乾燥且濃縮，得到粗產物，其藉由管柱(己烷/EtOAc = 2:1)純化。

GBT902



2-羥基-6-(((3*S*,4*S*)-3-(1-異丙基-1*H*-吡唑-5-基)四氫-2*H*-呷喃-4-基)甲氧基)苯甲醛

GBT902-(±) 2-羥基-6-(((3*S*, 4*S*)-3-(1-異丙基-1*H*-吡唑-5-基)四氫-2*H*-呷喃-4-基)甲氧基)苯甲醛。該化合物以(±) (3*S*,4*R*)-3-(1-異丙基-1*H*-吡唑-5-基)四氫-2*H*-呷喃-4-甲酸乙酯作為起始物在三個步驟中合成。



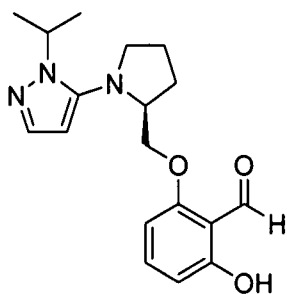
步驟1：向圓底燒瓶中之EtOH(2 mL)中添加NaH(65%於礦物油中之分散液，60 mg，1.36 mmol)攪拌5分鐘後，向混合物中添加(±) (3*S*,4*R*)-3-(1-異丙基-1*H*-吡唑-5-基)四氫-2*H*-呷喃-4-甲酸乙酯(297 mg，1.13 mmol)之EtOH溶液。在80℃下加熱混合物3小時，冷卻且用EtOAc及飽和NH₄Cl稀釋，分離有機層且用EtOAc萃取水層，合併有機層，乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由管柱(己烷/EtOAc = 2:1)純化，得到(3*S*,4*S*)-3-(1-異丙基-1*H*-吡唑-5-基)四氫-2*H*-呷喃-4-甲酸乙酯190 mg。

步驟2：在-20℃下向(3*S*,4*S*)-3-(1-異丙基-1*H*-吡唑-5-基)四氫-2*H*-呷喃-4-甲酸乙酯(190 mg，0.71 mmol)於THF(3 mL)中之溶液中添加

LiAlH_4 (1 M之THF溶液, 0.89 mL, 0.89 mmol)。在 -20°C 下攪拌15分鐘後, 用飽和 NH_4Cl 淬滅反應物, 用EtOAc萃取, 合併有機層, 用鹽水洗滌, 乾燥且濃縮, 得到((3*S*,4*S*)-3-(1-異丙基-1*H*-吡啶-5-基)四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲醇作為粗產物(160 mg)。

步驟3: 在室溫下向((3*S*,4*S*)-3-(1-異丙基-1*H*-吡啶-5-基)四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲醇(160 mg, 0.71 mmol)於THF(2 mL)中之溶液中添加2,6-二羥基苯甲醛(0.15 g, 1.06 mmol), 隨後冷卻至 0°C 且添加DIAD(0.20 mL, 1.06 mmol)。攪拌1小時後, 濃縮混合物且進行管柱層析, 得到(±) 2-羥基-6-(((3*S*, 4*S*)-3-(1-異丙基-1*H*-吡啶-5-基)四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲氧基)苯甲醛 104 mg(己烷/EtOAc = 100:0至65:35至55:45), 得出 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 11.90 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H), 10.35 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.51 (dt, $J = 2.0, 0.6$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.51 (dt, $J = 8.5, 0.7$ Hz, 1H), 6.16 (dd, $J = 8.3, 0.8$ Hz, 1H), 6.06 (dd, $J = 1.9, 0.4$ Hz, 1H), 4.47 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.21-4.07 (m, 1H), 3.99-3.84 (m, 2H), 3.80 (dd, $J = 9.2, 5.2$ Hz, 1H), 3.65-3.53 (m, 1H), 3.36 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.09 (td, $J = 11.0, 4.4$ Hz, 1H), 2.29-2.21 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.33-1.21 (m, 3H)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ 之MS (M+H)+實驗值: 345.3。

GBT906

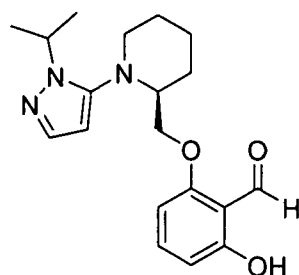


(*S*)-2-羥基-6-((1-(1-異丙基-1*H*-吡啶-5-基)吡咯啉-2-基)甲氧基)苯甲醛

GBT906-製備(*S*)-2-羥基-6-((1-(1-異丙基-1*H*-吡啶-5-基)吡咯啉-2-基)甲氧基)苯甲醛。該化合物由(*S*)-吡咯啉-2-基甲醇及5-碘-1-異丙

基-1H-吡唑根據流程1反應步驟3及4製備。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 11.92 (s, 1H), 10.07 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 2.0, 0.5$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.49 (dt, $J = 8.5, 0.7$ Hz, 1H), 6.24 (dd, $J = 8.3, 0.8$ Hz, 1H), 5.91-5.81 (m, 1H), 4.70-4.55 (m, 1H), 3.97 (dd, $J = 9.3, 4.8$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 9.3, 5.6$ Hz, 1H), 3.75 (dddd, $J = 7.6, 6.6, 5.5, 4.8$ Hz, 1H), 3.48-3.37 (m, 1H), 2.94 (dt, $J = 9.2, 7.2$ Hz, 1H), 2.31-2.15 (m, 1H), 2.09-1.81 (m, 3H), 1.45 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.29 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。 $C_{18}H_{23}N_3O_3$ 之MS (M+H)⁺實驗值: 330.3。

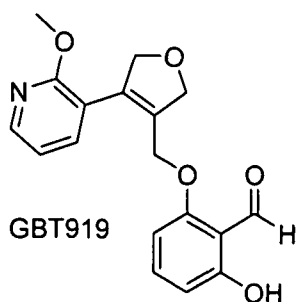
GBT918



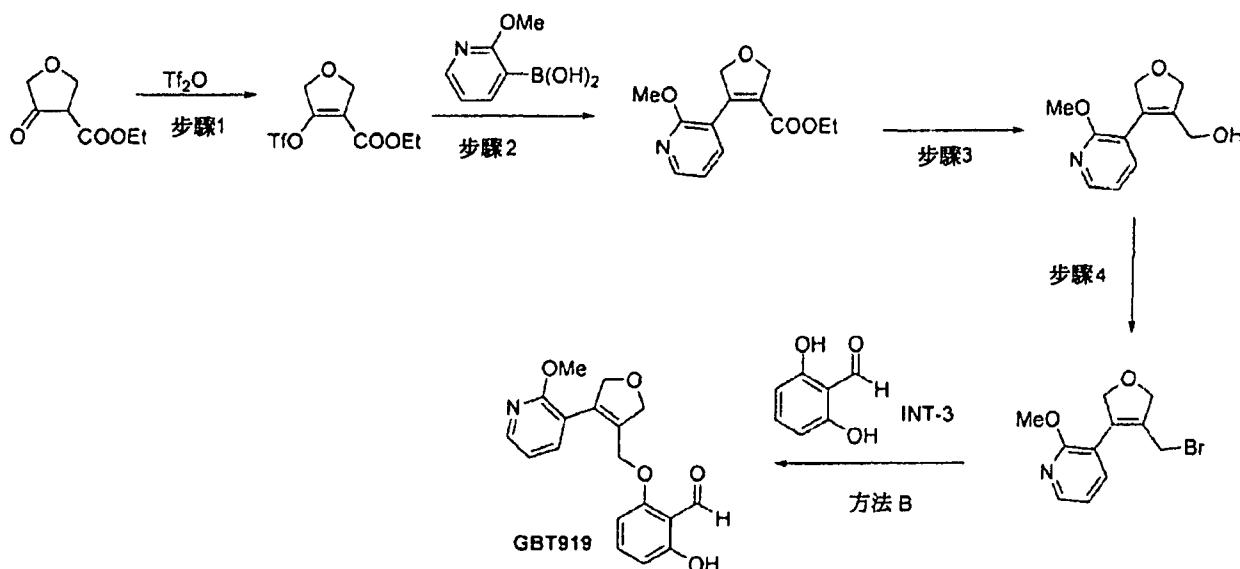
(S)-2-羥基-6-((1-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)甲氧基)苯甲醛

GBT918-製備(S)-2-羥基-6-((1-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)甲氧基)苯甲醛。該化合物由(S)-吡啶-2-基甲醇鹽酸鹽及5-碘-1-異丙基-1H-吡唑根據流程1反應步驟3及4製備。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 11.88 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H), 10.31 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 6.49 (dt, $J = 8.5, 0.7$ Hz, 1H), 6.09 (dd, $J = 8.3, 0.8$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.84 (hept, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.87-3.75 (m, 2H), 3.17 (dq, $J = 8.4, 3.8$ Hz, 1H), 3.02 (dt, $J = 11.8, 3.8$ Hz, 1H), 2.75 (td, $J = 11.2, 3.4$ Hz, 1H), 2.03-1.86 (m, 2H), 1.71 (dddd, $J = 16.8, 15.4, 11.8, 7.2$ Hz, 3H), 1.59-1.45 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.32 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。 $C_{19}H_{25}N_3O_3$ 之MS (M+H)⁺實驗值: 344.4。

GBT919



GBT919-2-羥基-6-((4-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2,5-二氫呋喃-3-基)甲氧基)苯甲醛。該化合物以4-側氧基四氫呋喃-3-甲酸乙酯作為起始物根據流程2使用反應步驟1、2、3、4及方法B在五個步驟中合成。



步驟1：在-78℃下向4-側氧基四氫呋喃-3-甲酸乙酯(1.13 g，7.15 mmol)於DCM(20 ml)中之溶液中添加DIPEA(1.38 mL，7.87 mmol)及Tf₂O(1.20 mL，7.15 mmol)，隨後使其升溫至室溫且再攪拌15小時，用DCM稀釋混合物，用飽和NaHCO₃、鹽水洗滌，乾燥且濃縮，得到4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-2,5-二氫呋喃-3-甲酸乙酯作為粗產物，其不經不具有純化即用於下一步驟(2.3 g)。

步驟2：向4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-2,5-二氫呋喃-3-甲酸乙酯(2.3 g)及(2-甲氧基吡啶-3-基)硼酸(1.09 g，7.15 mmol)於二噁烷(20 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl₂(530 mg，0.72 mmol)及Na₂CO₃(2.27 g，21.45 mmol)於水(10 mL)中之溶液，將混合物脫氣且在100℃下加熱15小時，用EtOAc稀釋溶液，用水、鹽水洗滌有機層，經MgSO₄乾

燥且濃縮，得到粗產物，藉由管柱層析純化，得到4-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2,5-二氫呋喃-3-甲酸乙酯(1.1 g)。

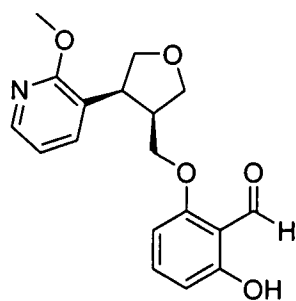
步驟3：在-20℃下向4-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2,5-二氫呋喃-3-甲酸乙酯(146 mg, 0.60 mmol)於THF(2 mL)中之溶液中添加1 M LiAlH₄之THF溶液(0.72 mL, 0.72 mmol)。攪拌20分鐘後，用飽和NH₄Cl淬滅，用EtOAc(3×)萃取混合物，合併有機層，經MgSO₄乾燥且濃縮，得到(4-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2,5-二氫呋喃-3-基)甲醇作為粗產物(120 mg)，其不經純化即用於下一步驟中。

步驟4：向(4-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2,5-二氫呋喃-3-基)甲醇(120 mg, 0.58 mmol)於DCM(2 mL)中之溶液中添加PPh₃Br₂(300 mg, 0.72 mmol)。在室溫下攪拌30分鐘後，用DCM稀釋且用飽和NaHCO₃、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由管柱層析純化，得到3-(4-(溴甲基)-2,5-二氫呋喃-3-基)-2-甲氧基吡啶(62 mg)。

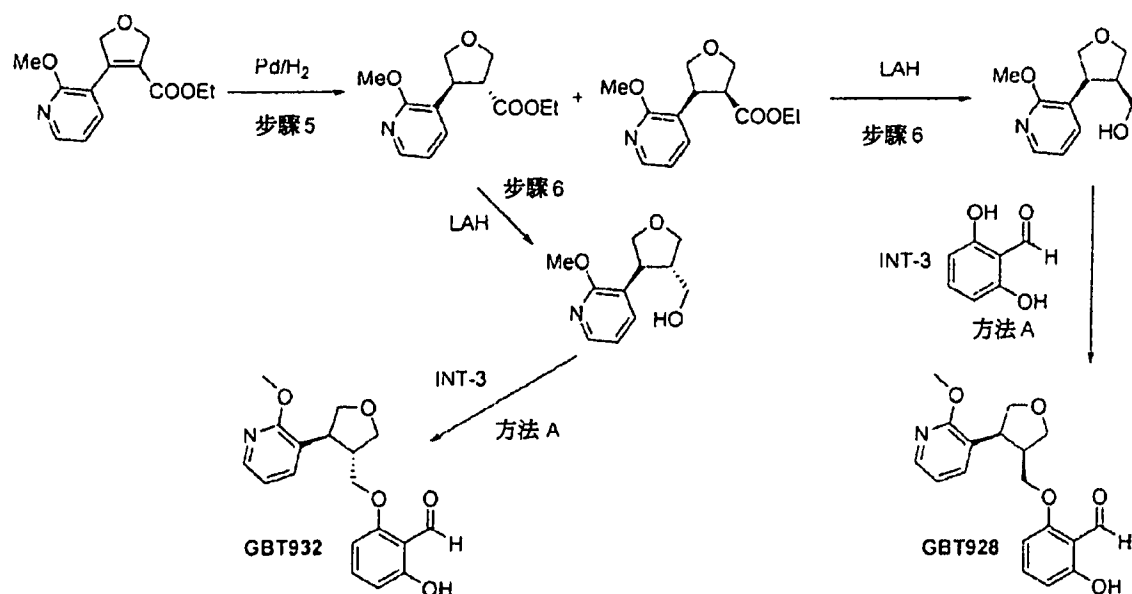
方法B：向3-(4-(溴甲基)-2,5-二氫呋喃-3-基)-2-甲氧基吡啶(62 mg, 0.22 mmol)及2,6-二羥基苯甲醛(60 mg, 0.44 mmol)於DMF(1 mL)中之溶液中添加K₂CO₃(90 mg, 0.66 mmol)。在室溫下攪拌30分鐘後，向混合物中添加水，用EtOAc(3×)萃取，合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由管柱層析純化，得到2-羥基-6-((4-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2,5-二氫呋喃-3-基)甲氧基)苯甲醛(47 mg)。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 11.93 (s, 1H), 10.20 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 5.0, 1.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96-6.87 (m, 1H), 6.52 (dt, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 5.00 (ddq, *J* = 4.9, 2.2, 1.2 Hz, 2H), 4.97-4.90 (m, 2H), 4.73-4.67 (m, 2H), 3.94 (s, 3H)。C₁₈H₁₇NO₅之MS(M-H)實驗值：326.2。

GBT928



GBT928-2-羟基-6-(((3*S*,4*S*)-4-(2-甲氧基吡啶-3-基)四氢呋喃-3-基)甲氧基)苯甲醛。該化合物以4-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2,5-二氢呋喃-3-甲酸乙酯作為起始物根據流程2使用反應步驟5、6及方法A在三個步驟中合成。



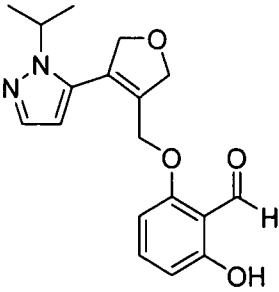
步驟5：向4-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2,5-二氢呋喃-3-甲酸乙酯(500 mg，1 mmol)於EtOH(3 mL)中之溶液中添加Pd/C(50 mg)，饋入H₂(1 atm)。攪拌24小時後，濾出Pd/C且濃縮濾液，得到粗產物，藉由管柱層析純化，得到(±) (3*S*,4*S*)-4-(2-甲氧基吡啶-3-基)四氢呋喃-3-甲酸乙酯(140 mg)及(±) (3*R*,4*S*)-4-(2-甲氧基吡啶-3-基)四氢呋喃-3-甲酸乙酯(100 mg)。

步驟6：在-20℃下向(3*S*,4*S*)-4-(2-甲氧基吡啶-3-基)四氢呋喃-3-甲酸乙酯(140 mg)於THF(2 mL)中之溶液中添加LiAlH₄之THF溶液，隨後30分鐘後用飽和NH₄Cl淬滅，用EtOAc萃取，合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥且濃縮，得到呈粗油狀之((3*R*,4*S*)-4-(2-甲氧基吡啶-3-

基)四氫呋喃-3-基)甲醇 120 mg。

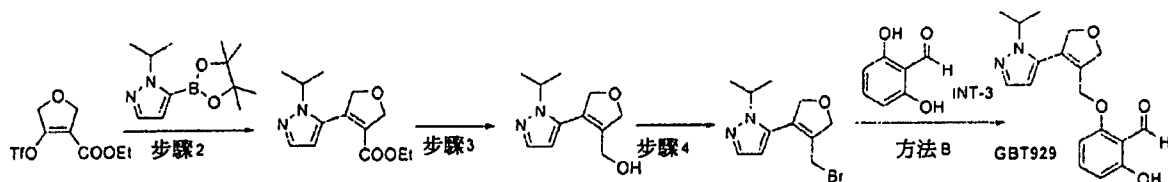
方法A：在室溫下向((3*R*,4*S*)-4-(2-甲氧基吡啶-3-基)四氫呋喃-3-基)甲醇(120 mg, 0.57 mmol)及2,6-二羥基苯甲醛(0.10 g, 0.71 mmol)於THF(1 mL)中之溶液中添加PPh₃(0.22 g, 0.85 mmol)及DIAD(0.17 mL, 0.85 mmol)，攪拌1小時後，將其濃縮，得到粗油，依序藉由管柱層析及製備型HPLC純化，得到2-羥基-6-(((3*S*,4*S*)-4-(2-甲氧基吡啶-3-基)四氫呋喃-3-基)甲氧基)苯甲醛6 mg。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 11.90 (s, 1H), 10.12 (t, *J* = 0.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 5.0, 1.9 Hz, 1H), 7.52 (ddd, *J* = 7.3, 1.8, 0.6 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 7.4, 5.0, 0.5 Hz, 1H), 6.46 (dq, *J* = 8.5, 0.6 Hz, 1H), 6.06 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 4.23-4.12 (m, 3H), 3.92 (d, *J* = 0.4 Hz, 3H), 3.90-3.77 (m, 3H), 3.65 (dd, *J* = 9.3, 7.7 Hz, 1H), 3.20 (qt, *J* = 7.6, 6.2 Hz, 1H)。C₁₈H₁₉NO₅之MS實驗值: 330.3。

GBT929



2-羥基-6-(((4-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-2,5-二氫呋喃-3-基)甲氧基)苯)甲醛

GBT929-2-羥基-6-(((4-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-2,5-二氫呋喃-3-基)甲氧基)苯)甲醛。該化合物以4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-2,5-二氫呋喃-3-甲酸乙酯作為起始物根據流程2使用反應步驟2、3、4及方法B在四個步驟中合成。



步驟2：向4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-2,5-二氫呋喃-3-甲酸乙酯 (2.76 g, 9.5 mmol)及1-異丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶 (2.24 g, 9.50 mmol)於二噁烷(20 mL)中之溶液中添加 Pd(dppf)Cl₂(700 mg, 0.95 mmol)及Na₂CO₃(3.02 g, 28.50 mmol)於水 (10 mL)中之溶液，將混合物脫氣且在100℃下加熱15小時，用EtOAc稀釋溶液，用水、鹽水洗滌有機層，經MgSO₄乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由管柱層析(己烷/EtOAc = 3:1)純化，得到4-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2,5-二氫呋喃-3-甲酸乙酯(900 mg)。

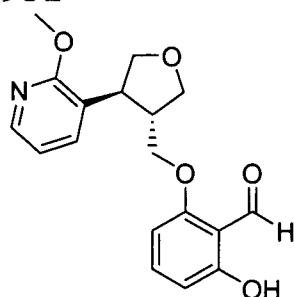
步驟3：在-20℃下向4-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-2,5-二氫呋喃-3-甲酸乙酯(250 mg, 1 mmol)於THF(3 mL)中之溶液中添加LiAlH₄(1 M之THF溶液，1.2 mL, 1.2 mmol)。攪拌20分鐘後，用飽和NH₄Cl淬滅且用EtOAc萃取，合併有機層，用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且濃縮，得到(4-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-2,5-二氫呋喃-3-基)甲醇作為粗產物 (210 mg)。

步驟4：在室溫下向(4-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-2,5-二氫呋喃-3-基)甲醇(210 mg, 1 mmol)於DCM(3 mL)中之溶液中添加PPh₃Br₂(420 mg, 1 mmol)，攪拌20分鐘後，用DCM稀釋，用飽和NaHCO₃、鹽水洗滌有機層，經MgSO₄乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由管柱層析(己烷/EtOAc = 3:1)純化，得到5-(4-(溴甲基)-2,5-二氫呋喃-3-基)-1-異丙基-1H-吡啶(110 mg)。

方法B：在室溫下向5-(4-(溴甲基)-2,5-二氫呋喃-3-基)-1-異丙基-1H-吡啶(110 mg, 0.41 mmol)於DMF(2 mL)中之溶液中添加K₂CO₃(170 mg, 1.23 mmol)及2,6-二羥基苯甲醛(0.11 g, 0.82 mmol)，攪拌30分

鐘後，用水及EtOAc稀釋，分離EtOAc層且用EtOAc萃取水層，合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由管柱(己烷/EtOAc = 2:1)純化，得到2-羥基-6-((4-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-2,5-二氫呋喃-3-基)甲氧基)苯甲醛(101 mg)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 11.93 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H), 10.23 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 1.8, 0.6 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 8.5, 1H), 6.55 (dt, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.23 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.97 (dt, *J* = 4.9, 3.3 Hz, 2H), 4.93-4.86 (m, 2H), 4.70-4.65 (m, 2H), 4.44-4.32 (m, 1H), 1.67-1.41 (m, 6H)。C₁₈H₂₀N₂O₄之MS實驗值: 329.3。

GBT932



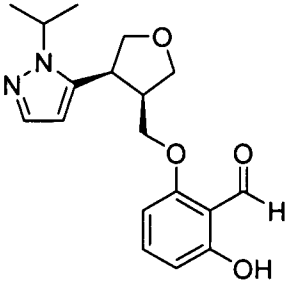
GBT932-2-羥基-6-(((3*S*,4*R*)-4-(2-甲氧基吡啶-3-基)四氫呋喃-3-基)甲氧基)苯甲醛。該化合物以(3*S*,4*S*)-4-(2-甲氧基吡啶-3-基)四氫呋喃-3-甲酸乙酯作為起始物使用反應步驟6及方法A在兩個步驟中合成。

步驟6：在-20℃下向(3*S*,4*S*)-4-(2-甲氧基吡啶-3-基)四氫呋喃-3-甲酸乙酯(100 mg, 0.40 mmol)於THF(2 mL)中之溶液中添加LiAlH₄(1 M之THF溶液, 0.48 mL, 0.48 mmol)，攪拌30分鐘後，用飽和NH₄Cl淬滅，用EtOAc萃取，合併有機層，用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且濃縮，得到呈粗油狀之((3*S*,4*S*)-4-(2-甲氧基吡啶-3-基)四氫呋喃-3-基)甲醇80 mg。

方法A：在室溫下向((3*R*,4*S*)-4-(2-甲氧基吡啶-3-基)四氫呋喃-3-基)甲醇(80 mg, 0.40 mmol)及2,6-二羥基苯甲醛(0.07 g, 0.52 mmol)

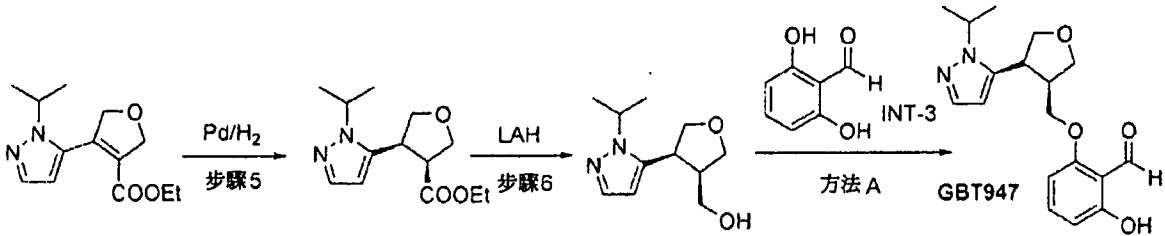
於THF(1 mL)中之溶液中添加PPh₃(0.16 g, 0.60 mmol)及DIAD(0.12 mL, 0.60 mmol), 攪拌1小時後, 將其濃縮, 得到粗油, 藉由管柱層析純化, 得到2-羥基-6-(((3*S*,4*R*)-4-(2-甲氧基吡啶-3-基)四氫呋喃-3-基)甲氧基)苯甲醛20 mg。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 11.93 (d, *J* = 0.3 Hz, 1H), 10.13 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 7.3, 1.8, 0.5 Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 1H), 6.93-6.83 (m, 1H), 6.52 (dt, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 4.20 (ddd, *J* = 8.7, 7.6, 5.2 Hz, 2H), 4.14-4.03 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.92-3.80 (m, 2H), 3.52 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.93 (dq, *J* = 7.4, 6.6 Hz, 1H)。
C₁₈H₁₉NO₅之MS實驗值: 330.3。

GBT947



2-羥基-6-(((3*S*,4*S*)-4-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)四氫呋喃-3-基)甲氧基)苯甲醛

GBT947-2-羥基-6-(((3*S*,4*S*)-4-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)四氫呋喃-3-基)甲氧基)苯甲醛。該化合物以4-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-2,5-二氫呋喃-3-甲酸乙酯作為起始物根據流程2使用反應步驟5、6及方法A在三個步驟中合成。



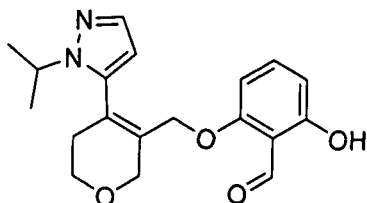
步驟5：向4-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-2,5-二氫呋喃-3-甲酸乙酯(325 mg, 1.32 mmol)於EtOH(4 mL)中之溶液中添加Pd/C(150 mg), 隨

後向其中饋入 H_2 (1 atm)，隨後在室溫下攪拌3小時，移除 H_2 氣球且向混合物中添加 $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{H}$ 水溶液(1 mL)且在 75°C 下加熱3小時，冷卻混合物且用EtOAc及水稀釋，分離水層且用EtOAc萃取，合併有機層，用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥且濃縮，得到粗油，藉由管柱(己烷/EtOAc = 60:40)純化，得到(3*S*,4*S*)-4-(1-異丙基-1*H*-吡唑-5-基)四氫呋喃-3-甲酸乙酯(216 mg)。

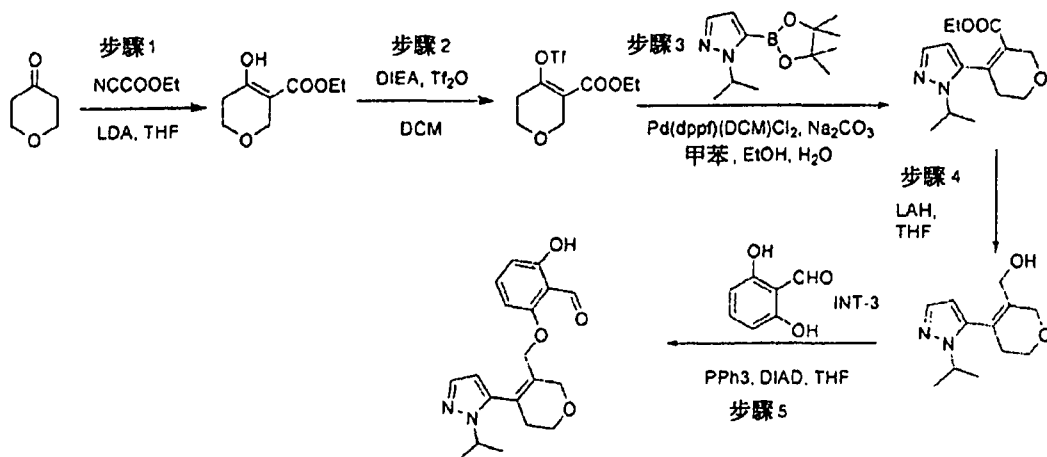
步驟6：在 -20°C 下向(4-(1-異丙基-1*H*-吡唑-5-基)-2,5-二氫呋喃-3-基)甲醇(216 mg, 0.87 mmol)於THF(4 mL)中之溶液中添加 LiAlH_4 (1 M之THF溶液, 1.04 mL, 1.04 mmol)。攪拌20分鐘後，用飽和 NH_4Cl 淬滅，用EtOAc萃取水層，合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥且濃縮，得到呈粗油狀之((3*R*,4*S*)-4-(1-異丙基-1*H*-吡唑-5-基)四氫呋喃-3-基)甲醇(180 mg)。

方法A：在 0°C 下向((3*R*,4*S*)-4-(1-異丙基-1*H*-吡唑-5-基)四氫呋喃-3-基)甲醇(180 mg, 0.86 mmol)及2,6-二羥基苯甲醛(150 mg, 1.12 mmol)於THF(1.6 mL)中之溶液中添加 PPh_3 (340 mg, 1.29 mmol)及DIAD(0.25 mL, 1.29 mmol)，隨後在室溫下攪拌1小時，濃縮且藉由管柱(己烷/EtOAc = 60:40)純化，得到2-羥基-6-(((3*S*,4*S*)-4-(1-異丙基-1*H*-吡唑-5-基)四氫呋喃-3-基)甲氧基)苯甲醛82 mg。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 11.88 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 10.27 (t, J = 0.5 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 1.8, 0.6 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.5, 1H), 6.51 (dq, J = 8.5, 0.6 Hz, 1H), 6.10 (ddt, J = 5.4, 3.5, 0.6 Hz, 1H), 4.53 (h, J = 6.5 Hz, 1H), 4.29-4.22 (m, 1H), 4.19 (dd, J = 8.9, 7.1 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 8.6, 6.5 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 8.9, 5.9 Hz, 1H), 3.79-3.69 (m, 2H), 3.60 (dd, J = 9.3, 6.2 Hz, 1H), 3.02 (dtd, J = 13.6, 7.7, 6.1 Hz, 2H), 1.46 (dd, J = 14.1, 6.6 Hz, 6H)。C₁₈H₂₂N₂O₄之MS實驗值: 331.3。

GBT966



GBT966-2-羥基-6-((4-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)甲氧基)苯甲醛。該化合物以氧雜環己烷-4-酮作為起始物在五個步驟中合成。



步驟1：到250-mL圓底燒瓶中置放氧雜環己烷-4-酮(5.0 g，49.94 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(60 mL)中之溶液。繼而在-78℃下在攪拌下逐滴添加LDA(由二異丙胺及BuLi新製備)(1.20當量)。在0℃下攪拌混合物1小時。隨後在-78℃下向反應物中逐滴添加HMPA(9.8 g，54.69 mmol，1.10當量)。在相同溫度下再攪拌混合物15分鐘。隨後在-78℃下向反應物中逐滴添加2-乙氧基-2-側氧基乙腈(5 g，50.46 mmol，1.01當量)。在0℃下攪拌所得溶液2小時，隨後用50 mL水淬滅。在真空下濃縮所得混合物，隨後用EA(50 mL×3)萃取。用2×80 mL水及1×80 mL鹽水洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於乙酸乙酯/石油醚(1:30)作為溶離劑之矽膠管柱上，得到1.82 g(21%)呈無色油狀之4-側氧基氧雜環己烷-3-甲酸乙酯。

步驟2：向50-mL圓底燒瓶中置放4-羥基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-甲酸乙酯(570 mg，3.31 mmol，1.00當量)及DIEA(2.5 mL，5.00當量)於

二氯甲烷(20 mL)中之溶液。在0°C下向反應物中逐滴添加Tf₂O(1.0 mL, 2.00當量)。在0°C下攪拌所得溶液1小時且在室溫下再攪拌2小時。隨後藉由添加20 mL水淬滅反應物。用2×40 mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 且用3×20 mL水及1×20 mL鹽水洗滌經合併之有機層, 經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於乙酸乙酯/石油醚(1:25)作為溶離劑之矽膠管柱上, 得到0.67 g(67%)呈淡黃色油狀之4-[(三氟甲烷)磺醯氧基]-5,6-二氫-2H-哌喃-3-甲酸乙酯。

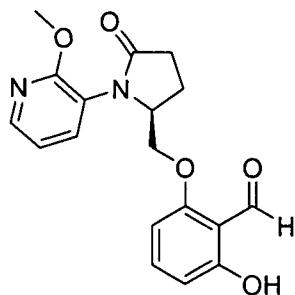
步驟3: 向50-mL圓底燒瓶中置放4-[(三氟甲烷)磺醯氧基]-5,6-二氫-2H-哌喃-3-甲酸乙酯(540 mg, 1.77 mmol, 1.00當量)、1-(丙-2-基)-5-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑(543 mg, 2.30 mmol, 1.30當量)於甲苯(15.0 mL)、碳酸鈉水溶液(2 M)(5.0 mL)及乙醇(5.0 mL)之溶劑混合物中之溶液。繼而添加Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂(115 mg, 0.08當量)。在100°C下在N₂下攪拌所得溶液4小時。隨後用15 mL水淬滅反應物。用3×30 mL乙酸乙酯萃取所得溶液。用2×50 mL水及1×50 mL鹽水洗滌經合併之有機層。經無水硫酸鈉乾燥混合物且在真空下濃縮。將殘餘物施加於乙酸乙酯/石油醚(1:15-1:6)作為溶離劑之矽膠管柱上, 得到372 mg(79%)呈淡黃色油狀之4-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-5-基]-5,6-二氫-2H-哌喃-3-甲酸乙酯。

步驟4: 向50-mL圓底燒瓶中置放4-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-5-基]-5,6-二氫-2H-哌喃-3-甲酸乙酯(234 mg, 0.89 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(15 mL)中之溶液。繼而在0°C下添加LAH(51 mg, 1.34 mmol, 1.52當量)。在0°C下攪拌所得溶液1小時。隨後藉由添加10 mL 2.5 M氫氧化鈉水溶液淬滅反應物。用3×30 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。用1×20 mL水及1×20 mL鹽水洗滌所得混合物。經無水硫酸鈉乾燥混合物且在真空下濃縮。將殘餘物施加於乙酸乙酯/石油醚(2:3)作為溶離劑之矽膠管柱上, 得到124 mg(63%)呈無色油狀之[4-[1-

(丙-2-基)-1H-吡啶-5-基]-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲醇。

步驟5：向25-mL圓底燒瓶中置放[4-[1-(丙-2-基)-1H-吡啶-5-基]-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲醇(124 mg, 0.56 mmol, 1.00當量)、2,6-二羥基苯甲醛(116 mg, 0.84 mmol, 1.50當量)及PPh₃(220 mg, 0.84 mmol, 1.50當量)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液。繼而在0℃下在攪拌下逐滴添加DIAD(170 mg, 0.84 mmol, 1.50當量)。在0℃下攪拌所得溶液30分鐘且在室溫下再攪拌1小時。隨後藉由添加10 mL水淬滅反應物。用3×25 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。用2×60 mL水及1×40 mL鹽水洗滌所得混合物。經無水硫酸鈉乾燥混合物且在真空下濃縮。將殘餘物施加於乙酸乙酯/石油醚(1:10-1:7)作為溶離劑之矽膠管柱上。進一步藉由製備型HPLC使用以下條件(製備型HPLC-010)純化粗產物：管柱，SunFire製備型C18 OBD管柱，5 μm，19×150 mm；移動相，含0.05% TFA之水及MeCN(在8分鐘內42.0% MeCN升至55.0%，在2分鐘內升至95.0%，在2分鐘內降至42.0%)；偵測器，Waters2545 Uv偵測器254&220 nm。此舉得到68 mg(36%)呈淡黃色固體狀之2-羥基-6-([4-[1-(丙-2-基)-1H-吡啶-5-基]-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲氧基)苯甲醛。¹HNMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 11.90 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.33 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.44-4.40 (m, 5H), 3.96 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.19 (s, 2H), 1.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H); MS (ES, *m/z*;) 343.2 [M+1]⁺

GBT999

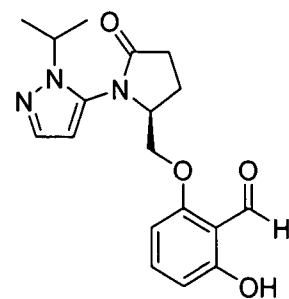


(S)-2-羥基-6-(((1-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)苯甲醛

GBT999-製備(S)-2-羥基-6-(((1-(2-甲氧基吡啶-3-基)-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)苯甲醛

該化合物由(S)-5-(羥基甲基)吡咯啉-2-酮及3-碘-2-甲氧基吡啶根據流程1反應步驟3及4製備。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 11.91 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H), 9.85 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.16-8.09 (m, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.35 (ddd, *J* = 8.8, 8.1, 0.4 Hz, 1H), 6.99-6.90 (m, 1H), 6.53 (dt, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.21 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 4.67 (dtd, *J* = 8.5, 4.9, 3.7 Hz, 1H), 4.07-3.95 (m, 2H), 3.93 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H), 2.76-2.56 (m, 2H), 2.50 (dddd, *J* = 13.0, 9.5, 8.4, 7.4 Hz, 1H), 2.20-2.04 (m, 1H)。C₁₈H₁₈N₂O₅之MS實驗值: 343.3。

GBT1000

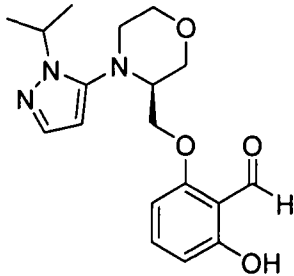


(S)-2-羥基-6-(((1-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)苯甲醛

GBT1000-製備(S)-2-羥基-6-(((1-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)苯甲醛。該化合物由(S)-5-(羥基甲基)吡咯啉-

2-酮及5-碘-1-異丙基-1H-吡唑根據流程1反應步驟3及4製備。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 11.92 (s, 1H), 10.13 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 1.9, 0.6 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.57 (dt, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.34-4.19 (m, 2H), 4.08 (dd, *J* = 10.0, 3.4 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 10.0, 3.6 Hz, 1H), 2.79-2.60 (m, 2H), 2.52 (dddd, *J* = 13.3, 9.7, 8.4, 7.0 Hz, 1H), 2.28 (dddd, *J* = 13.3, 9.9, 6.8, 5.4 Hz, 1H), 1.48 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。C₁₈H₂₁N₃O₄之MS實驗值: 344.3。

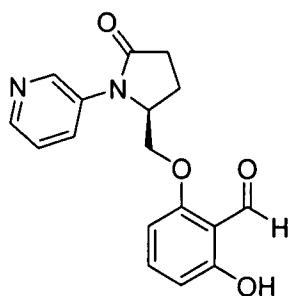
GBT1042



(S)-2-羥基-6-((4-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)嗎啉-3-基)甲氧基)苯甲醛

GBT1042-製備(S)-2-羥基-6-((4-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)嗎啉-3-基)甲氧基)苯甲醛。該化合物由(R)-3-(羥基甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯及3-碘-2-甲氧基吡啶根據流程1反應步驟1、3及4製備。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 11.88 (s, 1H), 10.26 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.40-7.28 (m, 1H), 6.51 (dt, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.11 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.79 (七重峰, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.10 (ddd, *J* = 11.4, 3.4, 0.7 Hz, 1H), 3.98-3.86 (m, 3H), 3.86-3.73 (m, 2H), 3.42-3.32 (m, 1H), 3.04-2.91 (m, 2H), 1.52-1.37 (m, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。C₁₈H₂₃N₃O₄之MS實驗值: 346.3。

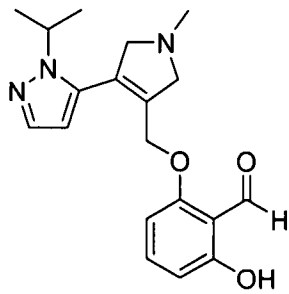
GBT1059



(S)-2-羥基-6-((5-側氧基-1-(吡啶-3-基)-吡咯啉-2-基)甲氧基)苯甲醛

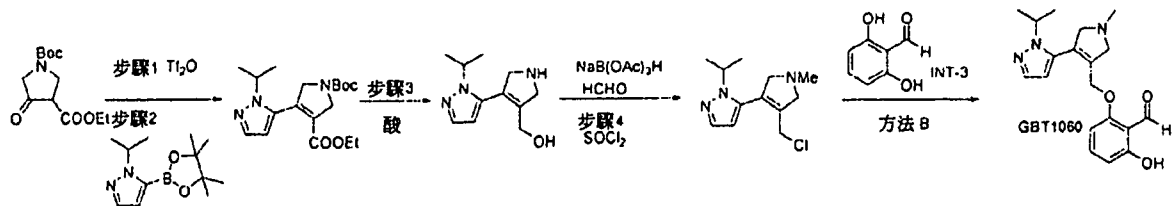
GBT1059-製備(S)-2-羥基-6-((5-側氧基-1-(吡啶-3-基)吡咯啉-2-基)甲氧基)苯甲醛。該化合物由(S)-5-(羥基甲基)吡咯啉-2-酮及3-碘吡啶根據流程1反應步驟3及4製備。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 11.88 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.64 (dd, *J* = 2.7, 0.7 Hz, 1H), 8.48 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 8.3, 2.6, 1.5 Hz, 1H), 7.39-7.28 (m, 2H), 6.55 (dd, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 6.22 (dt, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 4.72 (dq, *J* = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 4.19-4.05 (m, 2H), 2.84-2.61 (m, 2H), 2.54 (ddt, *J* = 13.2, 10.0, 8.3 Hz, 1H), 2.22 (dddd, *J* = 13.5, 9.9, 4.9, 3.7 Hz, 1H)。
C₁₇H₁₆N₂O₄之MS實驗值: 313.3。

GBT1060



2-羥基-6-((4-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-1-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)甲氧基)苯甲醛

GBT1060-2-羥基-6-((4-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-1-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)甲氧基)苯甲醛。該化合物以4-側氧基吡咯啉-1,3-二甲酸1-第三丁基3-乙酯作為起始物根據經修改流程2在7個步驟中合成。



步驟1及2：在-78℃下向4-側氧基吡咯啉-1,3-二甲酸1-第三丁基3-乙酯(1.49 g, 5.81 mmol)於DCM(15 mL)中之溶液中添加DIPEA(1.22 mL)及Tf₂O(1.08 mL)，隨後使其升溫至室溫且再攪拌2小時，再用DCM稀釋混合物，用飽和NaHCO₃、鹽水洗滌DCM層，經MgSO₄乾燥且濃縮，得到粗三氟甲磺酸酯。向此粗三氟甲磺酸酯於二噁烷(15 mL)中之溶液中添加1-異丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶(1.37 g, 5.81 mmol)及Pd(dppf)Cl₂(0.42 g, 0.58 mmol)及Na₂CO₃(1.23 g, 11.62 mmol)於水(5 mL)中之溶液。在100℃下加熱15小時後，用EtOAc稀釋溶液，用水、鹽水洗滌有機層，經MgSO₄乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由管柱層析純化，得到4-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡咯-1,3(2H,5H)-二甲酸乙基1-第三丁基3-乙酯(0.59 g)。

步驟3：在-20℃下向4-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡咯-1,3(2H,5H)-二甲酸1-第三丁基3-乙酯(590 mg, 1.69 mmol)於THF(6 mL)中之溶液中添加1 M LiAlH₄之THF溶液(2.03 mL, 2.03 mmol)。攪拌20分鐘後，用飽和NH₄Cl淬滅，用EtOAc(3×)萃取混合物，合併有機層，經MgSO₄乾燥且濃縮，得到3-(羥基甲基)-4-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯作為粗產物，其不經純化即用於下一步驟中。

步驟4a及4：向(4-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)甲醇(200 mg, 0.96 mmol)於AcCN(2 mL)中之懸浮液中添加TEA(0.14 mL, 0.96 mmol)及HCHO水溶液(0.24 g)。攪拌30分鐘後，添加NaB(OAc)₃H(0.41 g, 1.92 mmol)。再經15分鐘後，過濾且濃縮濾液，得到粗產物，藉由管柱(DCM/MeOH = 100:0至80:20)純化，得到

(4-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-1-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)甲醇(170 mg)。在0℃下向4-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-1-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)甲醇於DCM(3 mL)中之溶液中添加SOCl₂(0.2 mL)，攪拌30分鐘後，隨後將其濃縮，得到粗鹽酸鹽形式之5-(4-(氯甲基)-1-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑(140 mg)。

方法B：向5-(4-(氯甲基)-1-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑(140 mg，0.60 mmol)及2,6-二羥基苯甲醛(170 mg，1.20 mmol)於DMF(3 mL)中之溶液中添加K₂CO₃(330 mg，2.4 mmol)。在50℃下攪拌30分鐘後，向混合物中添加水，用EtOAc(3×)萃取，合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由製備型HPLC純化，得到2-羥基-6-((4-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-1-甲基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)甲氧基)苯甲醛(6 mg)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.26 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.55 (dd, *J* = 1.8, 0.6 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (dt, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.21 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 4.47-4.33 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 1.44 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。C₁₉H₂₃N₃O₃之MS (M+H)實驗值：342.2。

由上文應瞭解，儘管本發明之特定實施例在本文中為說明之目的而描述，但可在不背離本發明之精神及範疇之情況下進行各種修改。

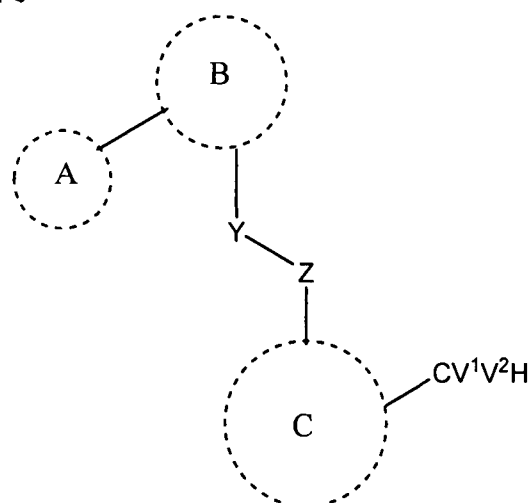
在本發明之描述中，參考各種專利申請案及公開案，其中之每一者以全文引用的方式併入本文中。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(A)化合物，



(A)

或其互變異構體或其各自之醫藥學上可接受之鹽，

其中

環A為視情況經取代之5-10員雜芳基，其含有至多3個環N、O與/或S原子、及N與/或S原子之氧化形式；

其中環A相對於Y取代基經 α 或 β 取代；

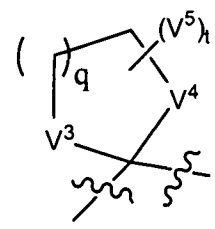
環B為視情況經取代之C₆-C₁₀芳基或含有至多5個環雜原子之4-10員雜環，其中該等雜原子選自由O、N、S、及N與S之氧化形式組成之群；

各Y及Z獨立地為CR¹⁰R¹¹、O、S、SO、SO₂或NR¹²；各R¹⁰及R¹¹獨立地為氫或視情況經鹵基、OH或烷氧基取代之C₁-C₃烷基，或CR¹⁰R¹¹為C=O；R¹²為氫或C₁-C₆烷基；其限制條件為若Y及Z中之一者為O、S、SO、SO₂，則另一者不為CO，且其限制條件為Y及Z均不為雜原子或其氧化形式；

環C為視情況經取代之C₆-C₁₀芳基；

V¹及V²獨立地為C₁-C₆烷氧基；或V¹及V²與其所連接之碳原

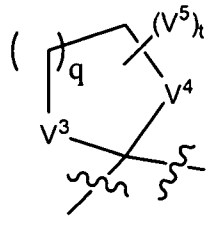
子一起形成下式之環：



其中各 V^3 及 V^4 獨立地為O、S或NH，其限制條件為當 V^3 及 V^4 中之一者為S時，另一者為NH，且其限制條件為 V^3 及 V^4 均不為NH； q 為1或2；各 V^5 獨立地為 C_1 - C_6 烷基或 CO_2R^{60} ，其中各 R^{60} 獨立地為 C_1 - C_6 烷基或氫； t 為0、1、2或4；或 CV^1V^2 為 $C=V$ ，其中 V 為O、 NOR^{80} 或 $NNR^{81}R^{82}$ ；

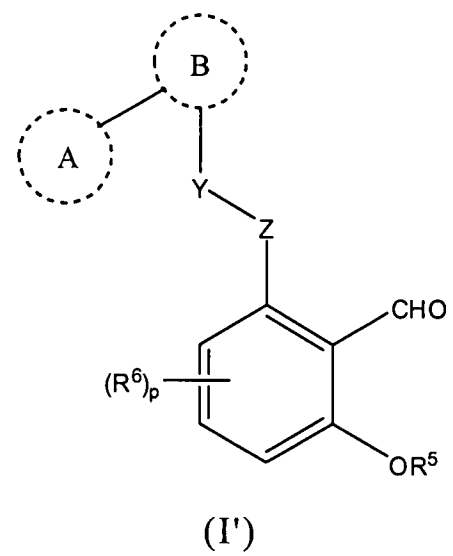
R^{80} 為視情況經取代之 C_1 - C_6 烷基；
 R^{81} 及 R^{82} 獨立地選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之 C_1 - C_6 烷基、 COR^{83} 或 CO_2R^{84} ；
 R^{83} 為氫或視情況經取代之 C_1 - C_6 烷基；且
 R^{84} 為視情況經取代之 C_1 - C_6 烷基。

2. 如請求項1之化合物，其中 V^1 及 V^2 獨立地為 C_1 - C_6 烷氧基；或 V^1 及 V^2 與其所連接之碳原子一起形成下式之環：



其中各 V^3 及 V^4 獨立地為O、S或NH，其限制條件為當 V^3 及 V^4 中之一者為S時，另一者為NH，且其限制條件為 V^3 及 V^4 均不為NH； q 為1或2；各 V^5 獨立地為 C_1 - C_6 烷基或 CO_2R^{60} ，其中各 R^{60} 獨立地為 C_1 - C_6 烷基或氫； t 為0、1、2或4；或 CV^1V^2 為 $C=V$ ，其中 V 為O，且其中其餘變數如請求項1所定義。

3. 如請求項2之化合物，其具有式(I')：



其中

R^5 為氫、 C_1 - C_6 烷基或前藥部分R，其中該 C_1 - C_6 烷基視情況經1-5個鹵基取代；

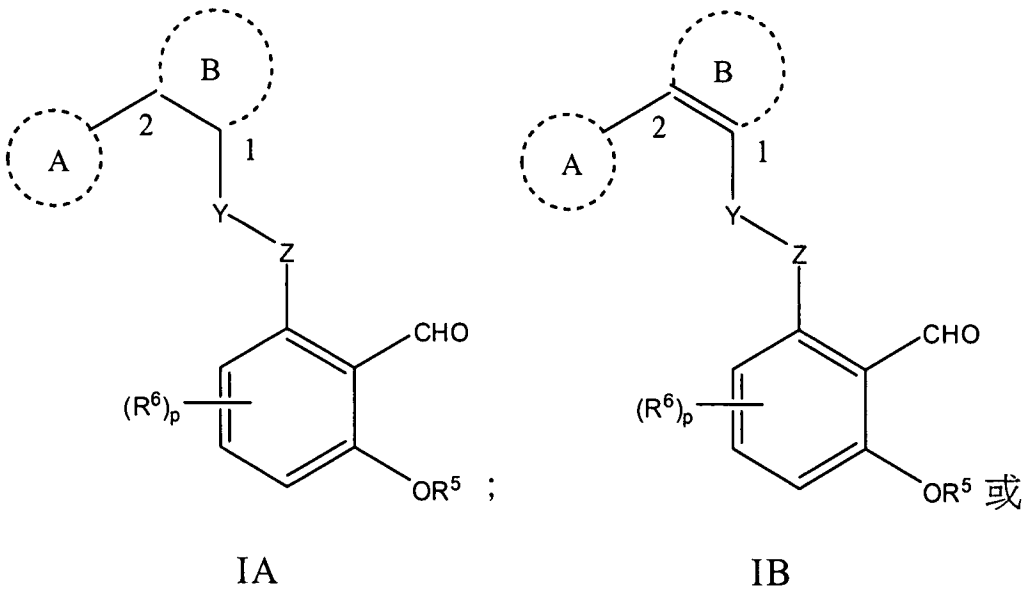
R^6 為取代基，其為鹵基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基硫基、 C_1 - C_6 S(O)-、 C_1 - C_6 S(O)₂-，其中該 C_1 - C_6 烷基視情況經1-5個鹵基取代；或

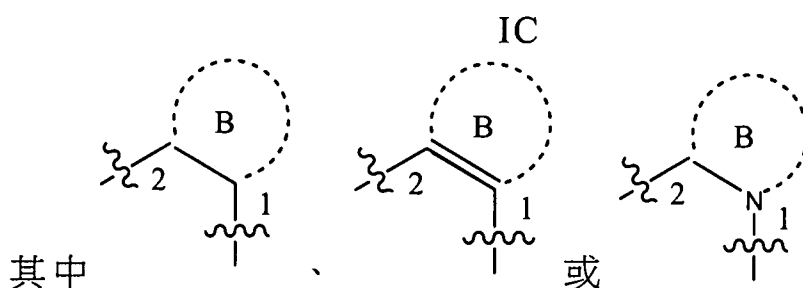
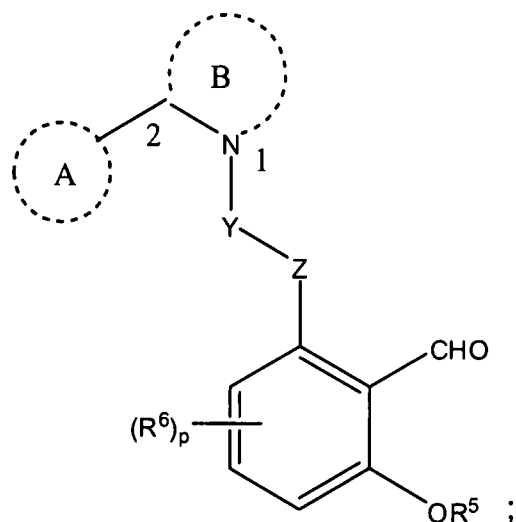
R^6 為經R'R'N-部分基團取代之4-10員環烷基或雜環，其中各R'獨立地為 C_1 - C_6 烷基或氫；且

p為0、1、2或3，

且其餘變數如請求項2所定義。

4. 如請求項2或3之化合物，其中該化合物具有式IA、IB或IC：





如請求項2所定義為視情況經取代之4-10員雜環，

R^5 為氫、 C_1 - C_6 烷基或前藥部分R，其中該 C_1 - C_6 烷基視情況經1-5個鹵基取代；

R^6 為取代基，其為鹵基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基硫基、 C_1 - C_6 S(O)-、 C_1 - C_6 S(O)₂-，其中該 C_1 - C_6 烷基視情況經1-5個鹵基取代；或

R^6 為經R'R'N-部分基團取代之4-10員環烷基或雜環，其中各R'獨立地為 C_1 - C_6 烷基或氫；且

p為0、1、2或3；且

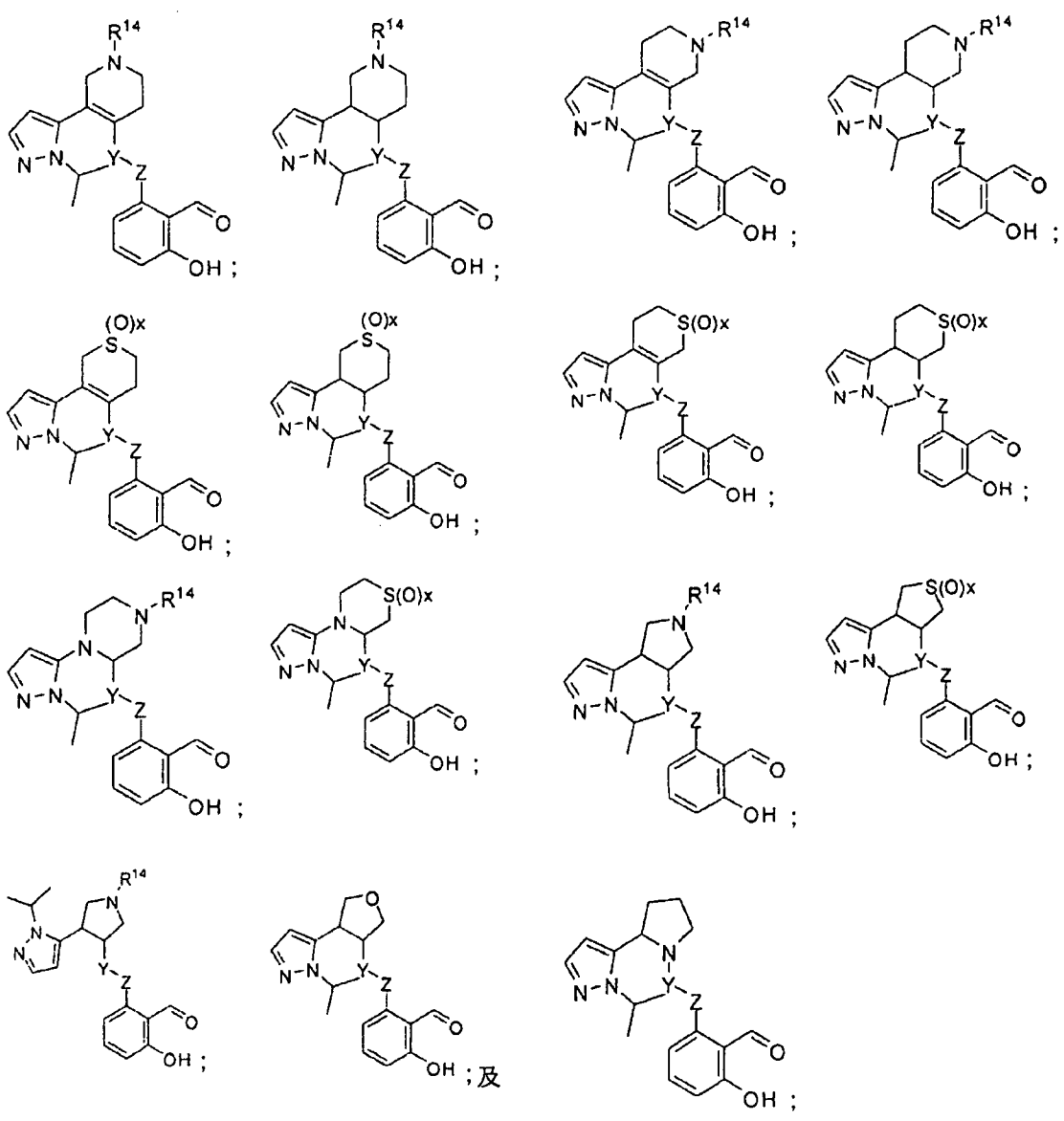
其餘變數如請求項2所定義。

5. 如請求項2或3之化合物，其中環A經1-3個以下基團取代：鹵基、 C_1 - C_6 烷基及/或 C_1 - C_6 烷氧基，其中該 C_1 - C_6 烷基視情況經1-5個鹵基取代。
6. 如請求項2或3之化合物，其中環B經1-3個以下基團取代：鹵

基、C₁-C₆烷基、COR¹⁵及/或COOR¹⁵；且

R¹⁵為C₁-C₆烷基、C₆-C₁₀芳基、含有至多5個環雜原子之5-10員雜芳基或4-10員雜環，其中該雜原子選自由O、N、S、及N與S之氧化形式組成之群，其中該烷基、芳基、雜芳基或雜環基視情況經取代。

- 7. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中Y-Z為-CH₂O-、-CH₂CH₂-、-CONH-或-NHCO-，其中取代基之右手側與經取代之芳基或經取代之苯環連接。
- 8. 如請求項2之化合物，其中該化合物選自由以下組成之群：



或其N氧化物，其中

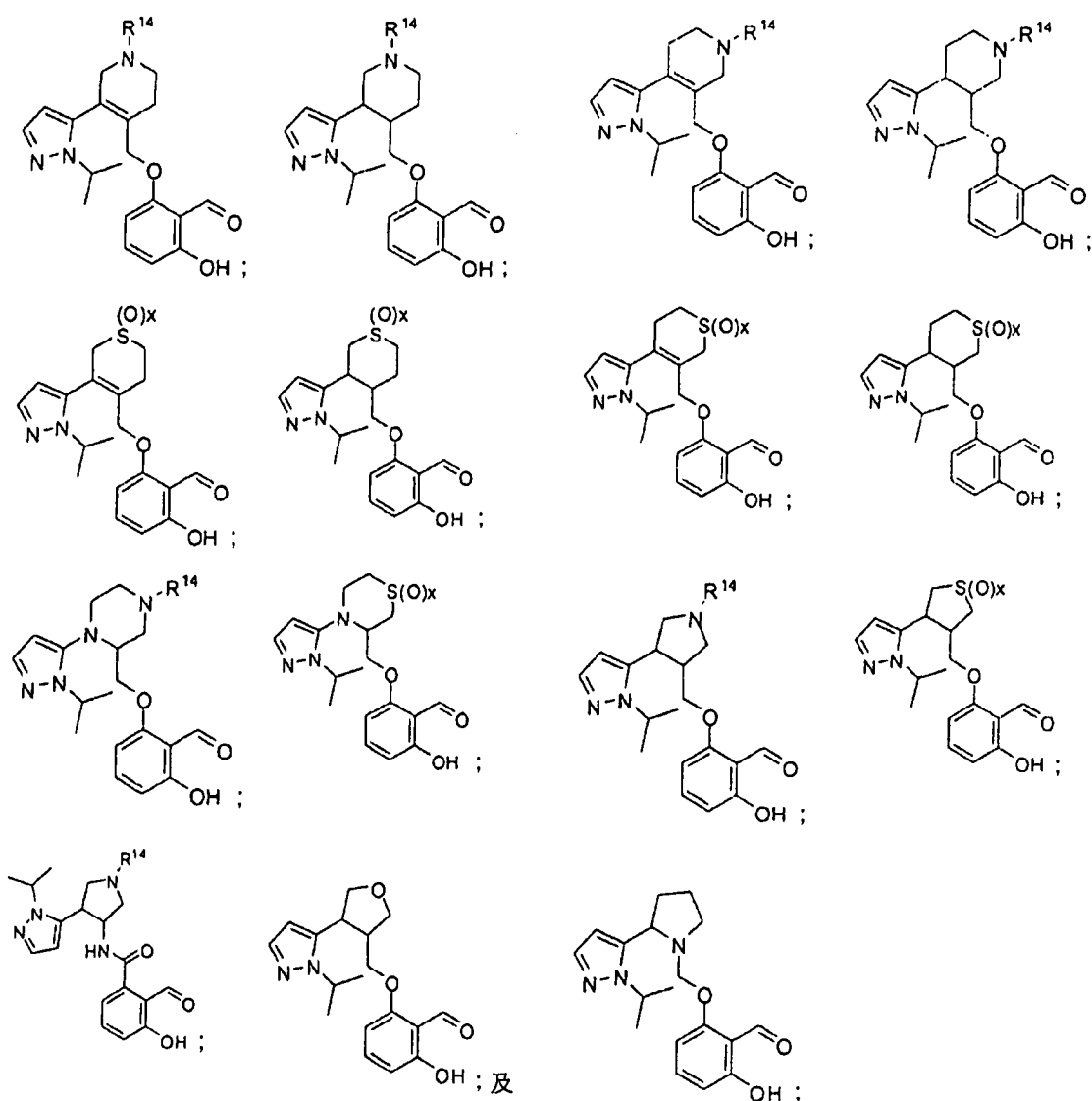
Y及Z如請求項2所定義；

x為0、1或2；

R^{14} 為 C_1 - C_6 烷基、 COR^{15} 或 $COOR^{15}$ ；

且 R^{15} 為視情況經取代之 C_1 - C_6 烷基、視情況經取代之 C_6 - C_{10} 芳基、含有至多5個環雜原子之視情況經取代之5-10員雜芳基或視情況經取代之4-10員雜環，其中該雜原子選自由O、N與/或S及/或N及S之氧化形式組成之群。

9. 如請求項2之化合物，其中該化合物選自由以下組成之群：



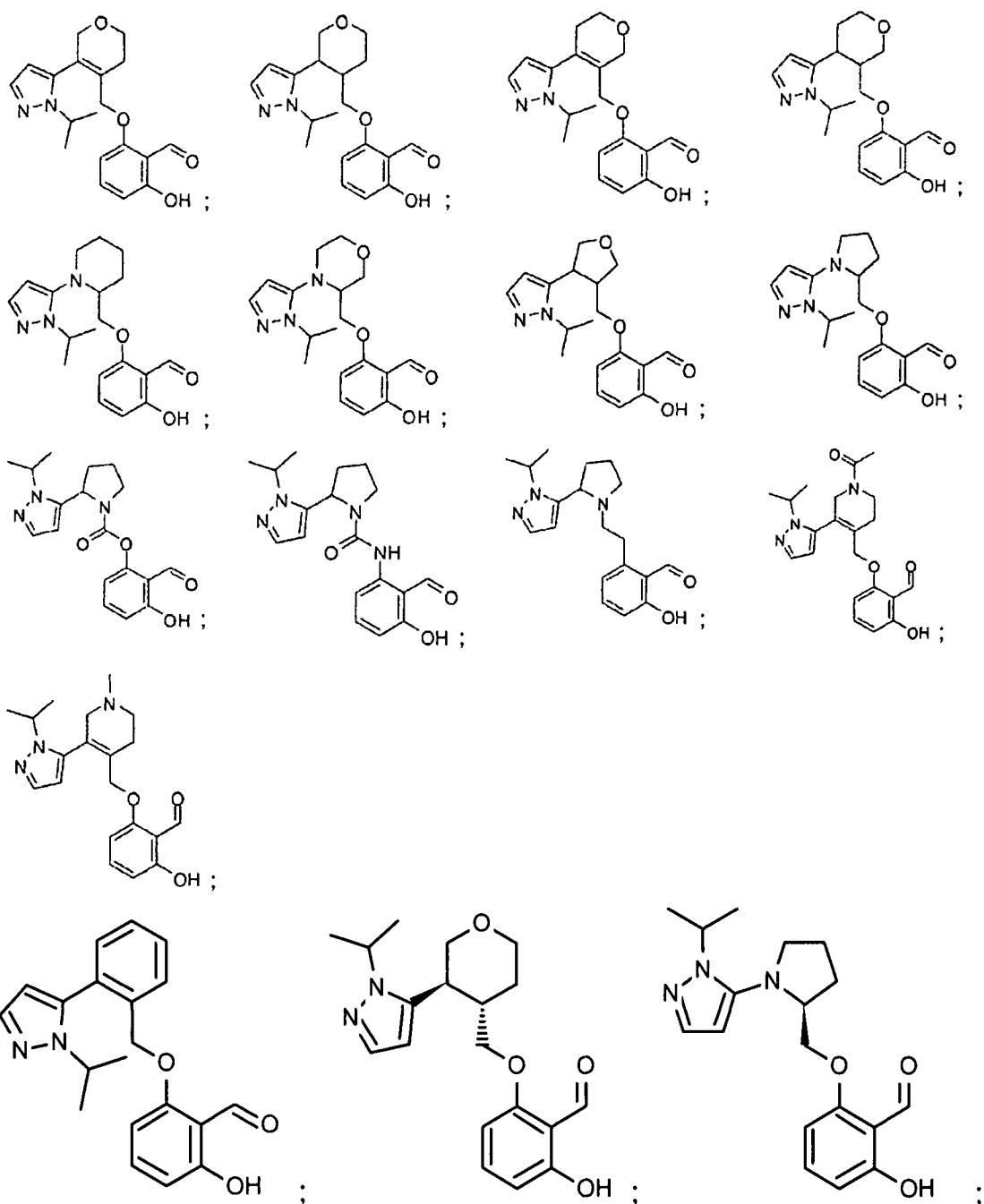
或其N氧化物，其中

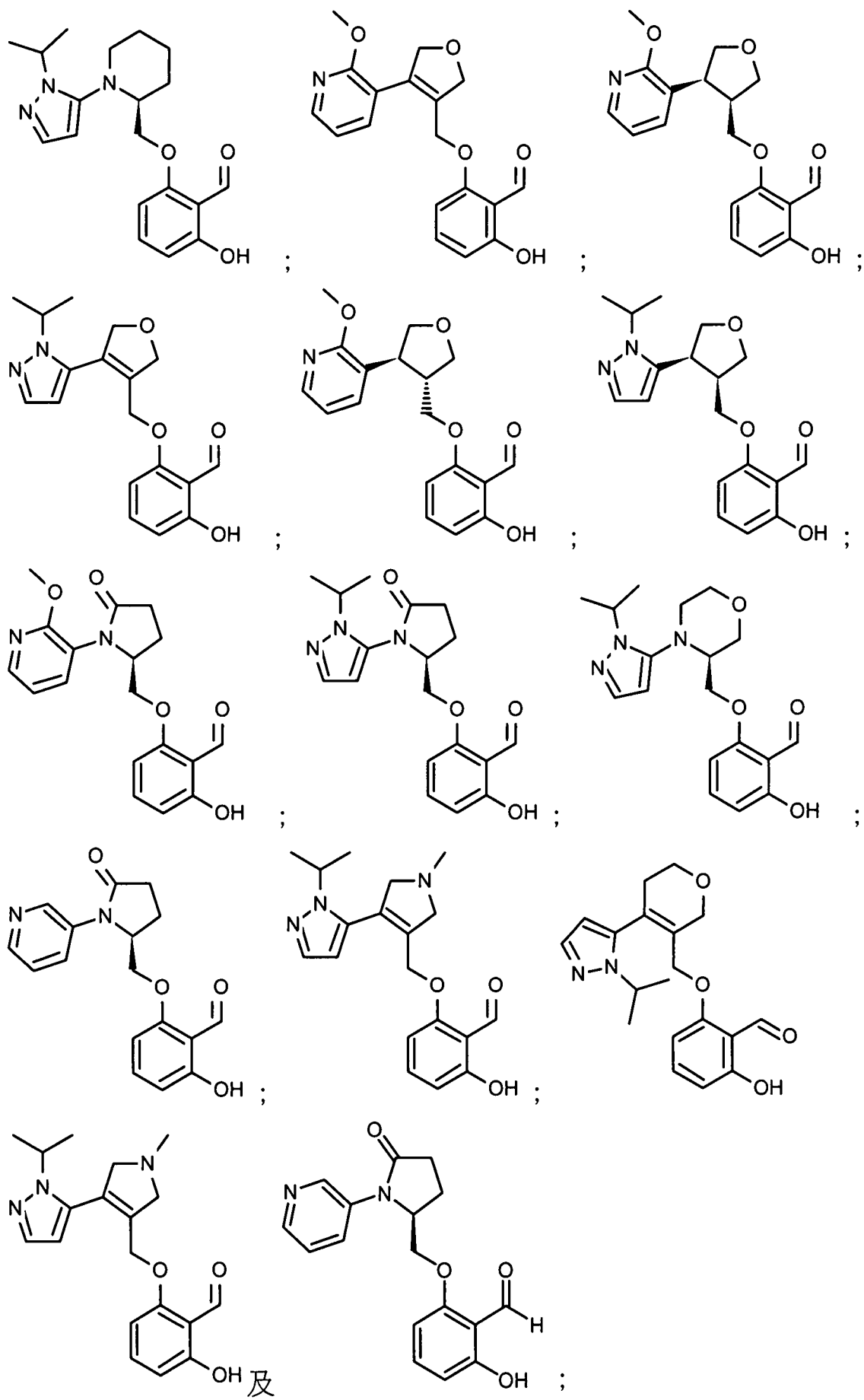
x為0、1或2；

R^{14} 為 C_1 - C_6 烷基、 COR^{15} 或 $COOR^{15}$ ；

且 R^{15} 為視情況經取代之 C_1 - C_6 烷基、視情況經取代之 C_6 - C_{10} 芳基、含有至多5個環雜原子之視情況經取代之5-10員雜芳基或視情況經取代之4-10員雜環，其中該雜原子選自由O、N、S、及N與S之氧化形式組成之群。

10. 一種化合物，其選自由以下組成之群：





或其N氧化物，或其各自醫藥學上可接受之鹽。

11. 一種組合物，其包含如請求項2至10中任一項之化合物及至少一



種醫藥學上可接受之賦形劑。

12. 一種提高個體之血紅素S之氧親和力的方法，該方法包括為有需要之個體投與治療有效量之如請求項2至10中任一項之化合物或如請求項11之組合物。
13. 一種治療與鐮狀細胞貧血有關之缺氧的方法，該方法包括為有需要之個體投與治療有效量之如請求項2至10中任一項之化合物或如請求項11之組合物。