



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I757619 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：108127539

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 14 日

(51)Int. Cl.：

C07D207/08 (2006.01)**C07D401/04 (2006.01)****C07D213/72 (2006.01)****A61P7/06 (2006.01)****A61K31/351 (2006.01)****A61K31/4427(2006.01)**

(30)優先權：2013/03/15 美國

13/815,770

2013/11/18 美國

61/905,802

2013/11/18 美國

61/905,803

(71)申請人：美商全球血液治療公司(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)；庄 芷媛 CHUANG, CHIH YUAN (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

EP 0054924A2

審查人員：魏鳳鳳

申請專利範圍項數：6 項 圖式數：0 共 224 頁

(54)名稱

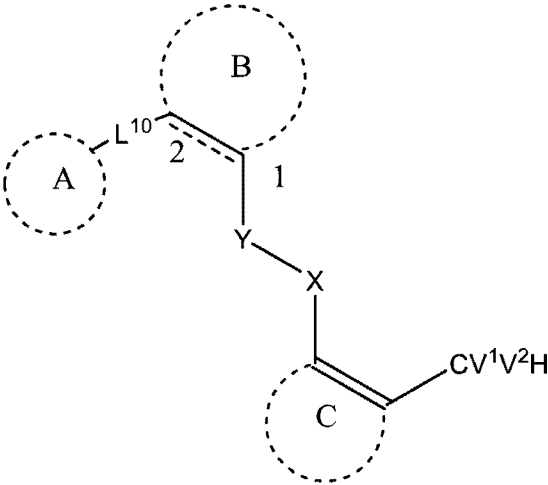
化合物及其調節血紅素之用途

(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.

特徵化學式：



(I)



I757619

【發明摘要】

【中文發明名稱】

化合物及其調節血紅素之用途

【英文發明名稱】

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.

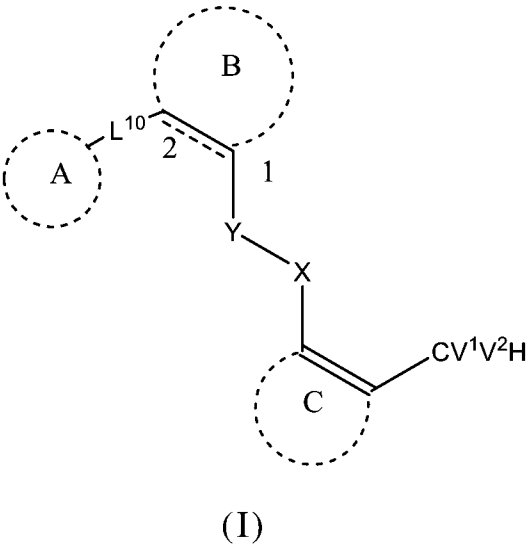
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

化合物及其調節血紅素之用途

【英文發明名稱】

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】

鐮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。鐮狀細胞病之原理存在於鐮狀血紅素(HbS)中，相對於血紅素(Hb)之普通肽序列其含有點突變。

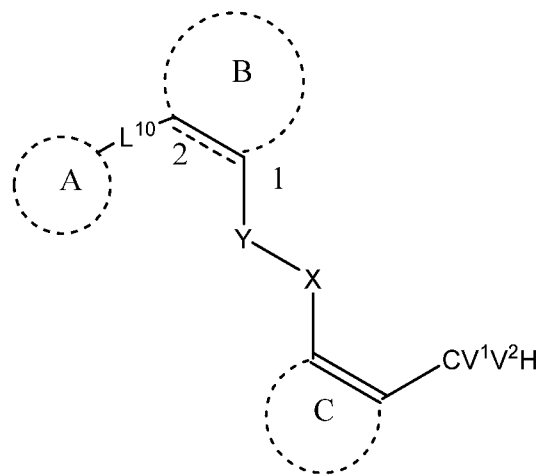
血紅素(Hb)自肺輸送氧分子至身體之各種組織及器官。血紅素經由構形變化結合且釋放氧。鐮狀血紅素(HbS)含有點突變，其中麩胺酸經纈胺酸置換，從而使得HbS變得易於聚合而賦予含HbS紅血球其特徵性鐮刀形狀。鐮狀細胞亦比正常紅血球堅硬且其可撓性缺乏可造成血管阻塞。U.S. 7,160,910揭示作為血紅素之異位調節劑的化合物。然而，需要可治療由Hb或異常Hb(諸如HbS)介導之病症的其他治療劑。

【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)

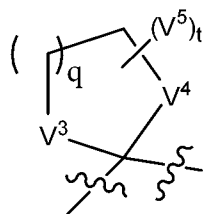
或其互變異構體或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中

L^{10} 為視情況經取代之亞甲基或較佳為一鍵；

 為單鍵或雙鍵；

各X及Y獨立地為 $(CR^{20}R^{21})_e$ 、O、S、SO、SO₂或NR²⁰；e為1至4，較佳為1；各R²⁰及R²¹獨立地為氫或視情況經1-3個鹵基、OH或C₁-C₆烷氧基取代之C₁-C₃烷基，或 $CR^{20}R^{21}$ 為C=O，其限制條件為若X及Y中之一者為O、S、SO、SO₂，則另一者不為CO，且X及Y均不為雜原子或其氧化形式；

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

獨立地為視情況經1-3個OH基團取代之C₁-C₆烷基，或V⁵為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；

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；且

R⁸⁴為視情況經取代之C₁-C₆烷基；

其限制條件為本文所提供之化合物不包括美國專利申請案第13/730,730號及第13/730,674號中所揭示之化合物；且

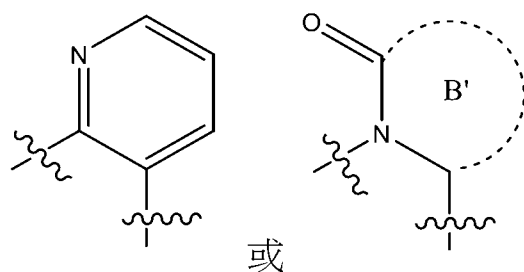
其限制條件為本文所提供之化合物不包括下文表1中之化合物；

且A、B及C如下所定義。

在一種情況下，

環A為C₆-C₁₀芳基或5-10員雜芳基，其中雜原子選自由以下組成之群：O、N、S及N及S之氧化形式，其中芳基或雜芳基各自視情況經取代，較佳經1-4個C₁-C₆烷基及/或C₁-C₆烷氧基取代；

環B為：



其中包括-N-CO-部分之環B'為含有至多3個選自氮、氧及硫及N及S之氧化形式的雜原子的5-6員雜環，其中雜芳基及雜環各自視情況經取代，較佳經1-4個C₁-C₆烷基取代；

環C為C₆-C₁₀芳基或含有至多5個環雜原子之5-10員雜芳基，其中該雜原子選自由O、N、S及N及S之氧化形式組成之群，其各自視情況經取代，較佳經1-4個如下基團取代：鹵基、側氧基、-OR¹、C₁-C₆烷基、-COOR¹及NR⁵R⁶，

R¹為氫、C₁-C₆烷基或前藥部分；其中該烷基視情況經含有至多5個環雜原子之5-10員雜芳基取代，其中該雜原子選自由O、N、S及N及S之氧化形式組成之群，其視情況經含有至多5個環雜原子之5-10員雜芳基取代，其中該雜原子選自由O、N、S及N及S之氧化形式組成之群，其中該雜芳基視情況經C₁-C₆烷基取代；

R⁵及R⁶各自獨立地為氫、視情況經取代之C₁-C₆烷基或-COOR³；

R³為氫或視情況經取代之C₁-C₆烷基；

其限制條件為當環C為C₆-C₁₀芳基；

且環B為視情況經取代之4-10員雜環基時；

則環A不包括視情況經取代之5-10員雜芳基；

且其限制條件為當環C為C₆-C₁₀芳基；

且環B為視情況經取代之5-10員雜芳基時；

則環A不為視情況經取代之4-10員雜環。

在另一情況下：

環A為C₆-C₁₀芳基、C₃-C₈環烷基、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及S之氧化形式組成之群，其中該芳基、雜芳基、環烷基或雜環各自視情況經取代，較佳經1-4個如下基團取代：鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基及/或C₃-C₁₀環烷基，其中該C₁-C₆烷基視情況經1-5個鹵基、C₁-C₆烷氧基及/或C₃-C₁₀環烷基取代；

環B為含有至多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及S之氧化形式組成之群，其中該雜芳基及該雜環各自視情況經取代，較佳經1-4個如下基團取代：鹵基、C₁-C₆烷基及/或-CO-C₁-C₆烷基，

 為單鍵或雙鍵；

環C為含有至多5個環雜原子之C₆-C₁₀芳基或5-10員雜芳基，其中該雜原子選自由O、N、S及N及S之氧化形式組成之群，其各自視情況經取代，較佳經1-4個如下基團取代：鹵基、側氧基、-OR¹、C₁-C₆烷基、-COOR¹及/或C₁-C₆烷氧基，其中該C₁-C₆烷基視情況經1-5個鹵基、C₁-C₆烷氧基及/或含有至多5個環雜原子之4-10員雜環取代，其中該雜原子選自由以下組成之群：O、N、S及N及S之氧化形式；且

R¹為氫或前藥部分；

其限制條件為當環C為C₆-C₁₀芳基；

且環B為視情況經取代之4-10員雜環基時；

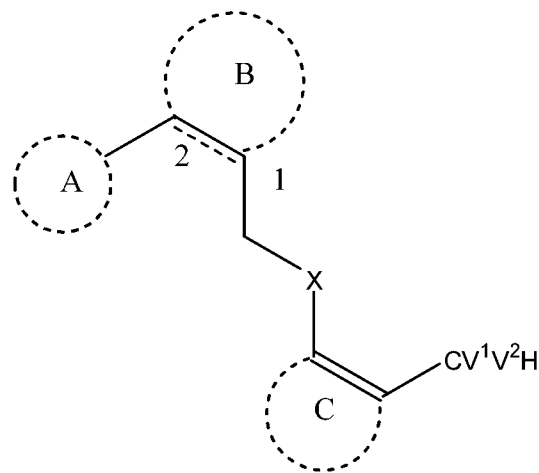
則環A不包括視情況經取代之5-10員雜芳基；

且其限制條件為當環C為C₆-C₁₀芳基；

且環B為視情況經取代之5-10員雜芳基時；

則環A不為視情況經取代之4-10員雜環。

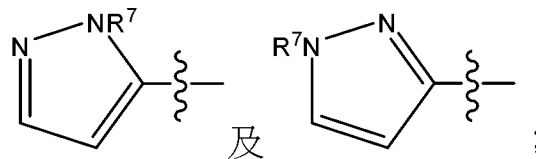
在本發明之某些態樣中，提供一種式(X-I)化合物：



(X-I)

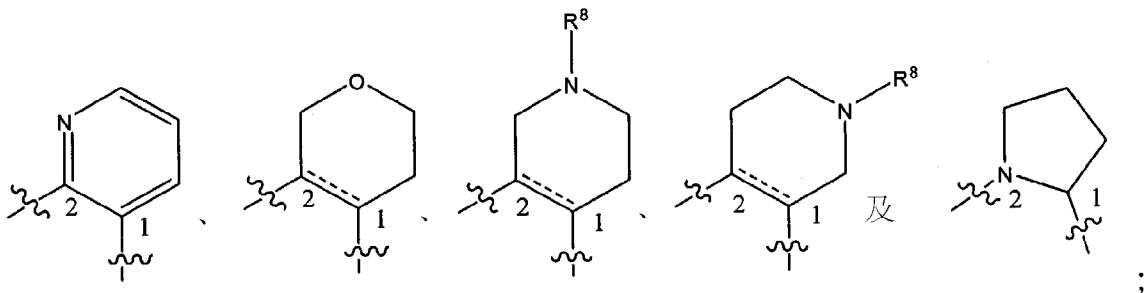
其N-氧化物或其各自之互變異構體或前述各者之醫藥學上可接受之鹽，其中

環A為視情況經1-3個鹵基及/或C₁-C₆烷氧基取代之苯基，或為視情況經取代且含有至多5個環雜原子之4-10員雜環，其中該雜原子選自由O、N、S及N及S之氧化形式組成之群，或為



其中R⁷為視情況經3-5個氟基取代之C₁-C₆烷基或為C₃-C₆環烷基；

環B選自由以下組成之群：



其中R⁸為C₁-C₆烷基、-CO-C₁-C₆烷基或前藥部分，且其中吡啶基環視情況經鹵基或NR²⁵(CH₂)₂N(R²⁵)₂基團取代，其中各R²⁵獨立地為氫或C₁-C₆烷基；

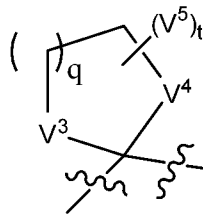
X為O、S、SO或SO₂；

 為單鍵或雙鍵；

環C為苯基或6員含氮雜芳基，其各自視情況經1-4個如下基團取代：
鹵基、側氧基、-OR¹、C₁-C₆烷基、-COOR¹及/或C₁-C₆烷氧基，其中該C₁-C₆烷基視情況經1-5個鹵基、C₁-C₆烷氧基及/或含有至多5個環雜原子之4-10員雜環取代，其中該雜原子選自由以下組成之群：O、N、S及N及S之氧化形式；且

各R¹為氫或前藥部分R；

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1、2或4；或CV¹V²為C=V，其中V為O、NOR⁸⁰或NNR⁸¹R⁸²；

其中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；

其限制條件為當環C為C₆-C₁₀芳基；

且環B為視情況經取代之4-10員雜環基時；

則環A不包括視情況經取代之5-10員雜芳基；

其限制條件為當環C為C₆-C₁₀芳基；

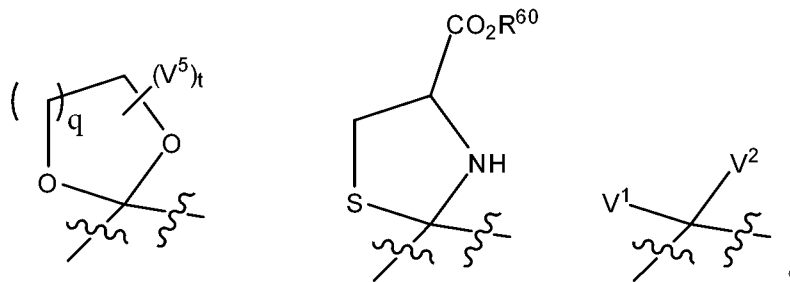
且環B為視情況經取代之5-10員雜芳基時；

則環A不為視情況經取代之4-10員雜環；

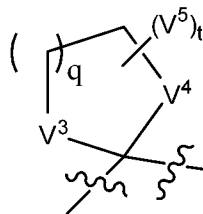
其限制條件為本文所提供之化合物不包括美國專利申請案第13/730,730號及第13/730,674號中所揭示之化合物；且

其限制條件為本文所提供之化合物不包括下文表1中之化合物。

V¹及V²較佳與其所連接之碳原子一起形成下式之環：

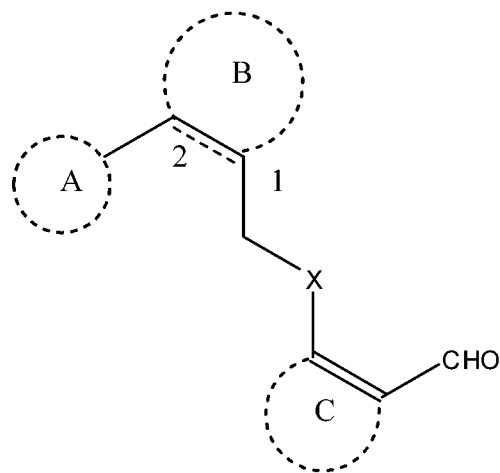


在一些實施例中，V¹及V²獨立地為C₁-C₆烷氧基；或V¹及V²與其所連接之碳原子一起形成下式之環：



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，且其中其餘變數如本文所定義。

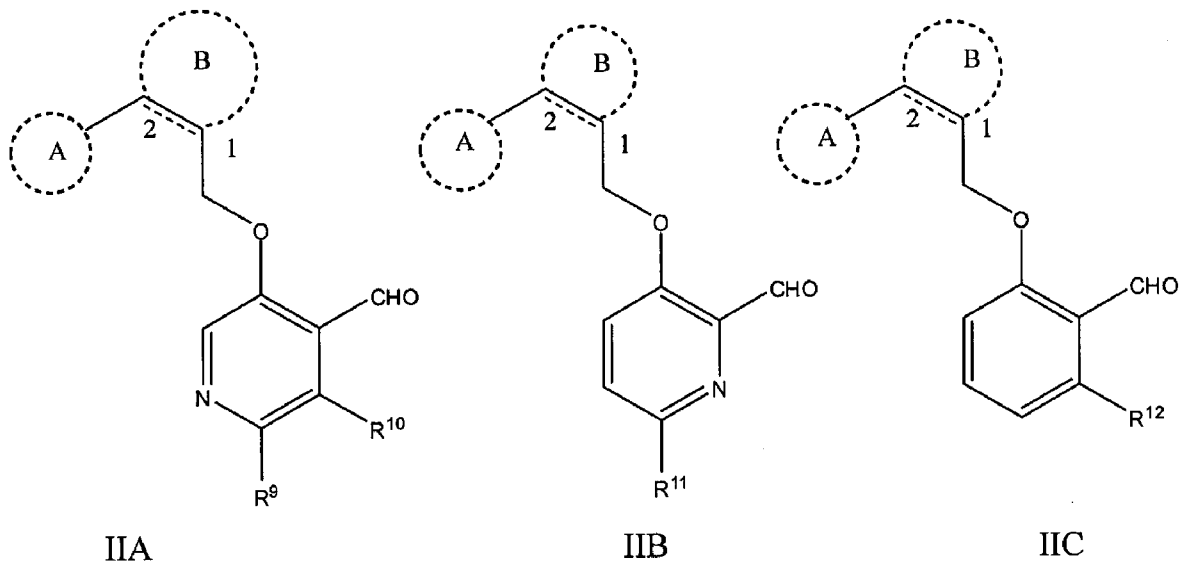
在某些實施例中，提供一種式(II)化合物：



(II)

其中其餘變數如本文所定義。

在某些實施例中，提供一種選自式(IIA)、(IIB)及(IIC)之化合物：



其中

R^9 為氫、 $-OR^1$ 、視情況經 1-3 個 C_1 - C_6 烷氧基取代之 C_1 - C_6 烷氧基或含有至多 5 個選自 N、O、S 或其氧化形式之環雜原子的 4-10 員雜環；

R^{10} 為氫、羥基、鹵基或 C_1 - C_6 烷氧基；

R^{11} 為氫或 C_1 - C_6 烷基；且

R^{12} 為 $-OR^1$ ；

其中 R^1 為氫或前藥部分 R。

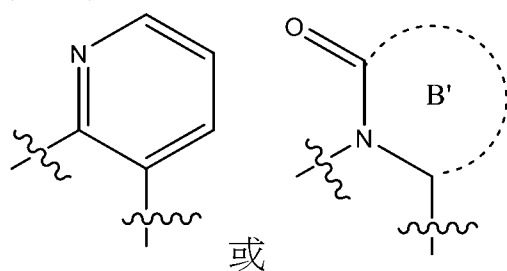
在本發明之某些態樣中，提供式(I)化合物：

或其互變異構體或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中

L^{10} 為視情況經取代之亞甲基或較佳為一鍵；

環A為 C_6 - C_{10} 芳基或5-10員雜芳基，其中雜原子選自由以下組成之群：O、N、S及N及S之氧化形式，其中該芳基或雜芳基各自視情況經1-4個 C_1 - C_6 烷基及/或 C_1 - C_6 烷氧基取代；

環B為：



其中包括-N-CO-部分之環B'為含有至多3個選自氮、氧及硫及N及S之氧化形式的雜原子的5-6員雜環，其中雜芳基及雜環各自視情況經1-4個 C_1 - C_6 烷基取代；

各X及Y獨立地為 $(CR^{20}R^{21})_e$ 、O、S、SO、 SO_2 或 NR^{20} ；e為1至4，較佳為1；各 R^{20} 及 R^{21} 獨立地為氫或視情況經1-3個鹵基、OH或 C_1 - C_6 烷氧基取代之 C_1 - C_3 烷基，或 $CR^{20}R^{21}$ 為C=O，其限制條件為若X及Y中之一者為O、S、SO、 SO_2 ，則另一者不為CO，且X及Y均不為雜原子或其氧化形式；

環C為 C_6 - C_{10} 芳基或含有至多5個環雜原子之5-10員雜芳基，其中該雜原子選自由O、N、S及N及S之氧化形式組成之群，其各自視情況經1-4個如下基團取代：鹵基、側氧基、 $-OR^1$ 、 C_1 - C_6 烷基、 $-COOR^5$ 、 NR^5R^6 ，

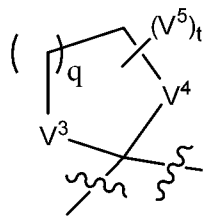
R^1 為氫、 C_1 - C_6 烷基或前藥部分；其中該烷基視情況經含有至多5個環雜原子之5-10員雜芳基取代，其中該雜原子選自由O、N、S及N及S之氧化形式組成之群，其視情況經含有至多5個環雜原子之5-10員雜芳基取代，其

中該雜原子選自由O、N、S及N及S之氧化形式組成之群，其中該雜芳基視情況經C₁-C₆烷基取代；

R⁵及R⁶各自獨立地為氫、視情況經取代之C₁-C₆烷基或-COOR³；

R³為氫或視情況經取代之C₁-C₆烷基；

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獨立地為視情況經1-3個OH基團取代之C₁-C₆烷基，或V⁵為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；

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；且

R⁸⁴為視情況經取代之C₁-C₆烷基；

其限制條件為當環C為C₆-C₁₀芳基；

且環B為視情況經取代之4-10員雜環基時；

則環A不包括視情況經取代之5-10員雜芳基；

且其限制條件為當環C為C₆-C₁₀芳基；

且環B為視情況經取代之5-10員雜芳基時；

則環A不為視情況經取代之4-10員雜環。

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，該方法包含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，提供治療與鐮狀細胞貧血有關之缺氧的方法，該方法包含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。

【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。

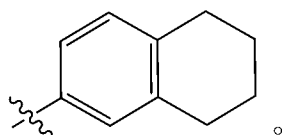
除非另外指明，否則本說明書及申請專利範圍中所用之表示成分數量、反應條件等之所有數字應理解為在所有情況下均由術語「約」修飾。因此，除非相反地指明，否則以下說明書及隨附申請專利範圍中所述之數值參數為近似值。各數值參數至少應根據所報導之有效數位之數字且藉由應用一般捨入技術來分析。術語「約」在用於數字標識(例如溫度、時間、量及濃度，包括範圍)前時表明近似值，其可變化(+)或(-)10%、5%或1%。

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」指具有1至12個碳原子(亦即 C_1-C_{12} 烷基)或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：

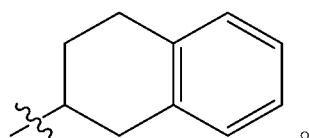


術語「-CO₂H酯」指在-CO₂H基團與醇、較佳脂族醇之間形成的酯。較佳實例包括-CO₂R^E，其中R^E為視情況經胺基取代之烷基或芳基。

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

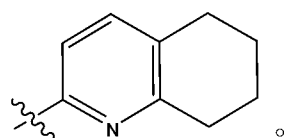
對稱中心。較佳地，對掌性部分經對映異構性增濃，且更佳為單一對映異構體。對掌性部分之非限制性實例包括對掌性羧酸、對掌性胺、對掌性胺基酸(諸如天然存在之胺基酸)、對掌性醇(包括對掌性類固醇)及其類似物。

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：



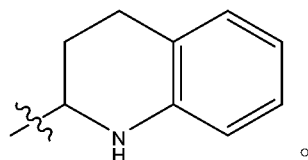
術語「鹵基」指F、Cl、Br及/或I。

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、噻唑、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、吡咯啉基、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。

除非另外定義，否則術語「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。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、二及三元磷酸根、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，改善或預防症狀之潛在代謝原因，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潛在病症。在根除或改善一或多種與潛在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潛在病症之情況下，亦達成治療效益。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報導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例如在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。

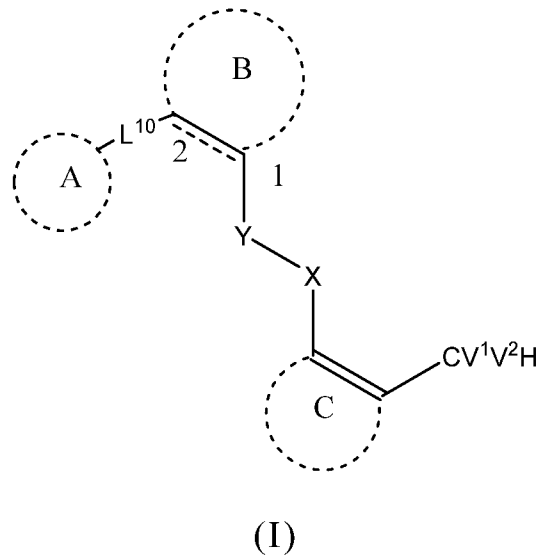
術語「有效量」指藉由鼻內投與本文所述化合物或組合物而有效治療病狀或病症的量。在一些實施例中，本文所述之組合物或劑型中之任一者的有效量為本文所述之組合物或劑型中之任一者用於治療有需要之個體的由血紅素介導之病症或可因組織及/或細胞氧化而受益之病症的量。

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：



或其互變異構體或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中

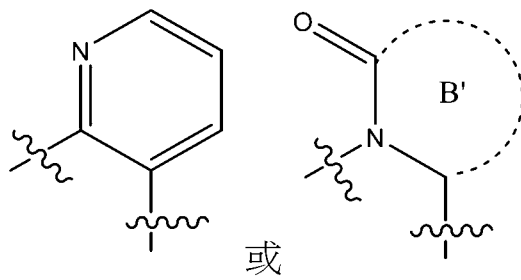
L^{10} 為視情況經取代之亞甲基或較佳為一鍵；

環A為C₆-C₁₀芳基、C₃-C₈環烷基、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及S之氧化形式組成之群，其中該芳基、雜芳基、環烷基或雜環各自視情況經1-4個如下基團取代：鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基及/或C₃-C₁₀環烷基，其中該C₁-C₆烷基視情況經1-5個鹵基、C₁-C₆烷氧基及/或C₃-C₁₀環烷基取代；或

環A為C₆-C₁₀芳基或5-10員雜芳基，其中雜原子選自由以下組成之群：O、N、S及N及S之氧化形式，其中該芳基或雜芳基各自視情況經1-4個C₁-C₆烷基及/或C₁-C₆烷氧基取代；

環B為含有至多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及S之氧化形式組成之群，其中該雜芳基及該雜環各自視情況經1-4個如下基團取代：鹵基、C₁-C₆烷基及/或-CO-C₁-C₆烷基，或

環B為：



其中包括-N-CO-部分之環B'為含有至多3個選自氮、氧及硫及N及S之氧化形式的雜原子的5-6員雜環，其中雜芳基及雜環各自視情況經1-4個C₁-C₆烷基取代；

 為單鍵或雙鍵；

各X及Y獨立地為(CR²⁰R²¹)_e、O、S、SO、SO₂或NR²⁰；e為1至4，較佳為1；各R²⁰及R²¹獨立地為氫或視情況經1-3個鹵基、OH或C₁-C₆烷氧基取代之C₁-C₃烷基，或CR²⁰R²¹為C=O，其限制條件為若X及Y中之一者為O、S、SO、SO₂，則另一者不為CO，且X及Y均不為雜原子或其氧化形式；

環C為C₆-C₁₀芳基或含有至多5個環雜原子之5-10員雜芳基，其中該雜原子選自由O、N、S及N及S之氧化形式組成之群，其各自視情況經1-4個如下基團取代：鹵基、側氧基、-OR¹、C₁-C₆烷基、-COOR¹及/或C₁-C₆烷氧基，其中該C₁-C₆烷基視情況經1-5個鹵基、C₁-C₆烷氧基及/或含有至多5個環雜原子之4-10員雜環取代，其中該雜原子選自由O、N、S及N及S之氧化形式組成之群；或

環C為C₆-C₁₀芳基或含有至多5個環雜原子之5-10員雜芳基，其中該雜原子選自由O、N、S及N及S之氧化形式組成之群，其各自視情況經1-4個如下基團取代：鹵基、側氧基、-OR¹、C₁-C₆烷基、-COOR¹、NR⁵R⁶，

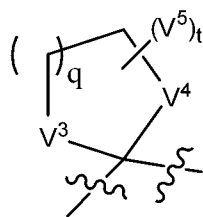
R¹為氫、C₁-C₆烷基或前藥部分；其中該烷基視情況經含有至多5個環雜原子之5-10員雜芳基取代，其中該雜原子選自由O、N、S及N及S之氧化

形式組成之群，其視情況經含有至多5個環雜原子之5-10員雜芳基取代，其中該雜原子選自由O、N、S及N及S之氧化形式組成之群，其中該雜芳基視情況經C₁-C₆烷基取代；

R⁵及R⁶各自獨立地為氫、視情況經取代之C₁-C₆烷基或-COOR³；

R³為氫或視情況經取代之C₁-C₆烷基；

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獨立地為視情況經1-3個OH基團取代之C₁-C₆烷基，或V⁵為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；

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；且

R⁸⁴為視情況經取代之C₁-C₆烷基；

其限制條件為當環C為C₆-C₁₀芳基；

且環B為視情況經取代之4-10員雜環基時；

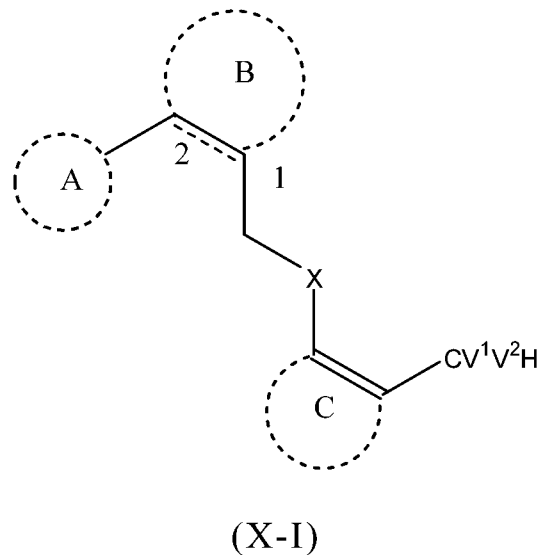
則環A不包括視情況經取代之5-10員雜芳基；

且其限制條件為當環C為C₆-C₁₀芳基；

且環B為視情況經取代之5-10員雜芳基時；

則環A不為視情況經取代之4-10員雜環。

在本發明之某些態樣中，提供一種式(X-I)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C₆-C₁₀芳基、C₃-C₈環烷基、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及S之氧化形式組成之群，其中該芳基、雜芳基、環烷基或雜環各自視情況經1-4個如下基團取代：鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基及/或C₃-C₁₀環烷基，其中該C₁-C₆烷基視情況經1-5個鹵基、C₁-C₆烷氧基及/或C₃-C₁₀環烷基取代；

環B為含有至多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及S之氧化形式組成之群，其中該雜芳基及該雜環各自視情況經1-4個如下基團取代：鹵基、C₁-C₆烷基及/或-CO-C₁-C₆烷基，

 為單鍵或雙鍵；

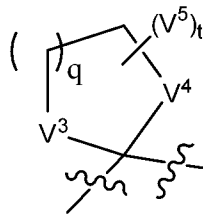
X為O、S、SO或SO₂；

環C為C₆-C₁₀芳基及含有至多5個環雜原子之5-10員雜芳基，其中該雜

原子選自由O、N、S及N及S之氧化形式組成之群，其各自視情況經1-4個如下基團取代：鹵基、側氧基、 $-OR^1$ 、 C_1-C_6 烷基、 $-COOR^1$ 及/及 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、 C_1-C_6 烷氧基及/及含有至多5個環雜原子之4-10員雜環取代，其中該雜原子選自由O、N、S及N及S之氧化形式組成之群；且

R^1 為氫或前藥部分；

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；

R^{84} 為視情況經取代之 C_1-C_6 烷基；

其限制條件為當環C為 C_6-C_{10} 芳基；

且環B為視情況經取代之4-10員雜環基時；

則環A不包括視情況經取代之5-10員雜芳基；

且其限制條件為當環C為C₆-C₁₀芳基；

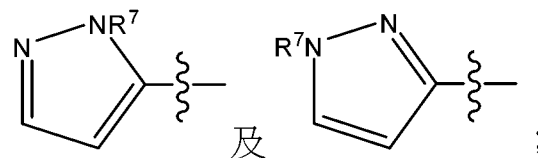
且環B為視情況經取代之5-10員雜芳基時；

則環A不為視情況經取代之4-10員雜環。

在本發明之某些態樣中，提供一種式(X-I)化合物：

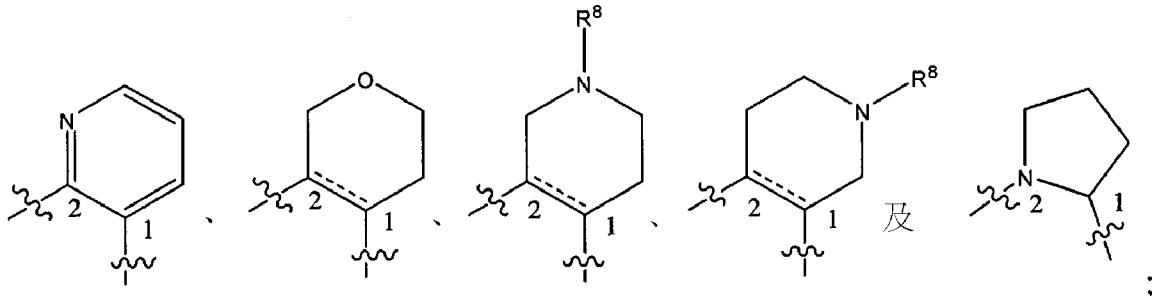
或其互變異構體或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中

環A為視情況經1-3個鹵基及/或C₁-C₆烷氧基取代之苯基，或為視情況經取代且含有至多5個環雜原子之4-10員雜環，其中該雜原子選自由O、N、S及N及S之氧化形式組成之群，或為



其中R⁷為視情況經3-5個氟基取代之C₁-C₆烷基或為C₃-C₆環烷基；

環B選自由以下組成之群：



其中R⁸為C₁-C₆烷基、-CO-C₁-C₆烷基或前藥部分；

X為O、S、SO或SO₂；

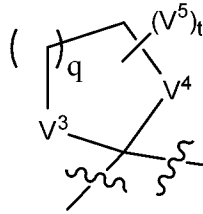
 為單鍵或雙鍵；

環C為苯基或6員含氮雜芳基，其各自視情況經1-4個如下基團取代：

鹵基、側氧基、-OR¹、C₁-C₆烷基、-COOR¹及/或C₁-C₆烷氧基，其中該C₁-C₆烷基視情況經1-5個鹵基、C₁-C₆烷氧基及/或含有至多5個環雜原子之4-10員雜環取代，其中該雜原子選自由O、N、S及N及S之氧化形式組成之群；且

各 R^1 為氫或前藥部分 R ；

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；

R^{84} 為視情況經取代之 C_1 - C_6 烷基；

其限制條件為當環 C 為 C_6 - C_{10} 芳基；

且環 B 為視情況經取代之4-10員雜環基時；

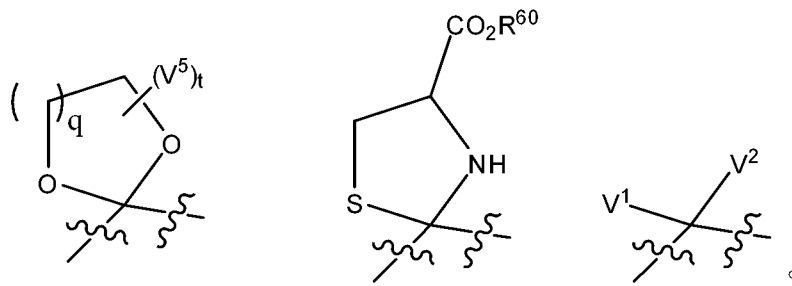
則環 A 不包括視情況經取代之5-10員雜芳基；

且其限制條件為當環 C 為 C_6 - C_{10} 芳基；

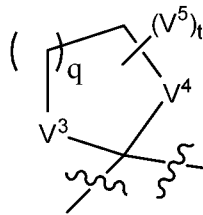
且環 B 為視情況經取代之5-10員雜芳基時；

則環 A 不為視情況經取代之4-10員雜環。

V^1 及 V^2 較佳與其所連接之碳原子一起形成下式之環：

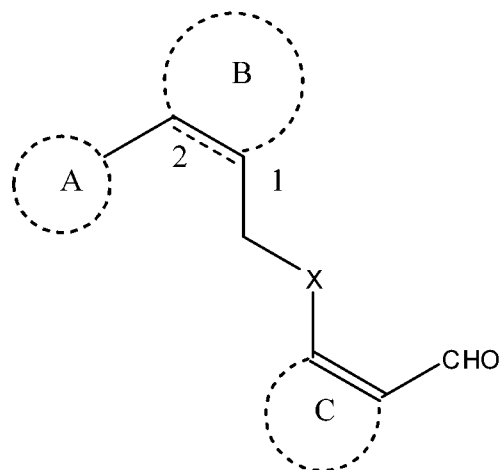


在一些實施例中， V^1 及 V^2 獨立地為 C_1 - C_6 烷氧基；或 V^1 及 V^2 與其所連接之碳原子一起形成下式之環：



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，提供一種式(III)化合物：

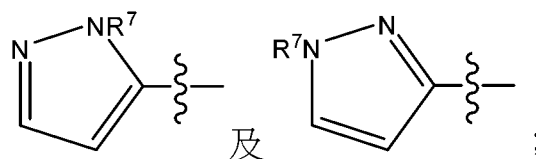


(III)

或其互變異構體或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中

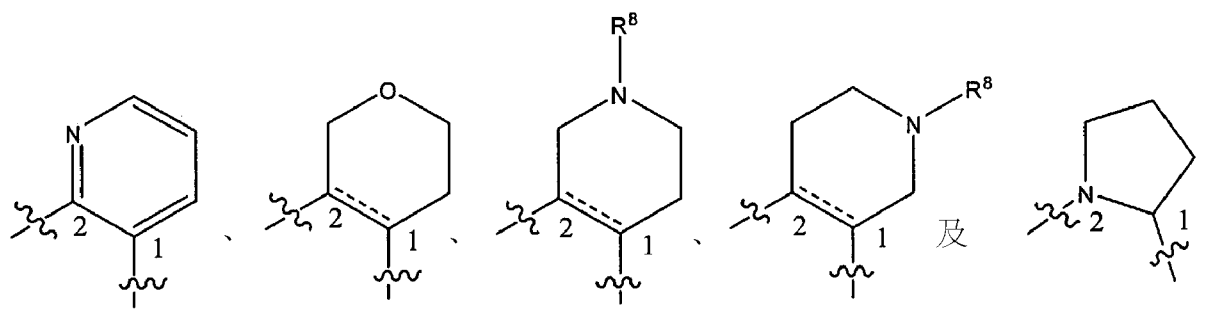
環A為視情況經1-3個鹵基及/或 C_1 - C_6 烷氧基取代之苯基，或為視情況經取代且含有至多5個環雜原子之4-10員雜環，其中該雜原子選自由O、N、

S及N及S之氧化形式組成之群，或為



其中 R^7 為視情況經3-5個氟基取代之 C_1 - C_6 烷基或為 C_3 - C_6 環烷基；

環B選自由以下組成之群：



其中 R^8 為 C_1 - C_6 烷基、 $-\text{CO}-C_1$ - C_6 烷基或前藥部分；

X為O、S、SO或 SO_2 ；

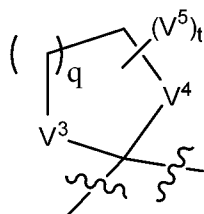
 為單鍵或雙鍵；

環C為苯基或6員含氮雜芳基，其各自視情況經1-4個如下基團取代：

鹵基、側氧基、 $-\text{OR}^1$ 、 C_1 - C_6 烷基、 $-\text{COOR}^1$ 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、 C_1 - C_6 烷氧基及/或含有至多5個環雜原子之4-10員雜環取代，其中該雜原子選自由O、N、S及N及S之氧化形式組成之群；且

各 R^1 為氫或前藥部分R；

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；

R^{84} 為視情況經取代之 C_1-C_6 烷基；

其限制條件為當環C為 C_6-C_{10} 芳基；

且環B為視情況經取代之4-10員雜環基時；

則環A不包括視情況經取代之5-10員雜芳基；

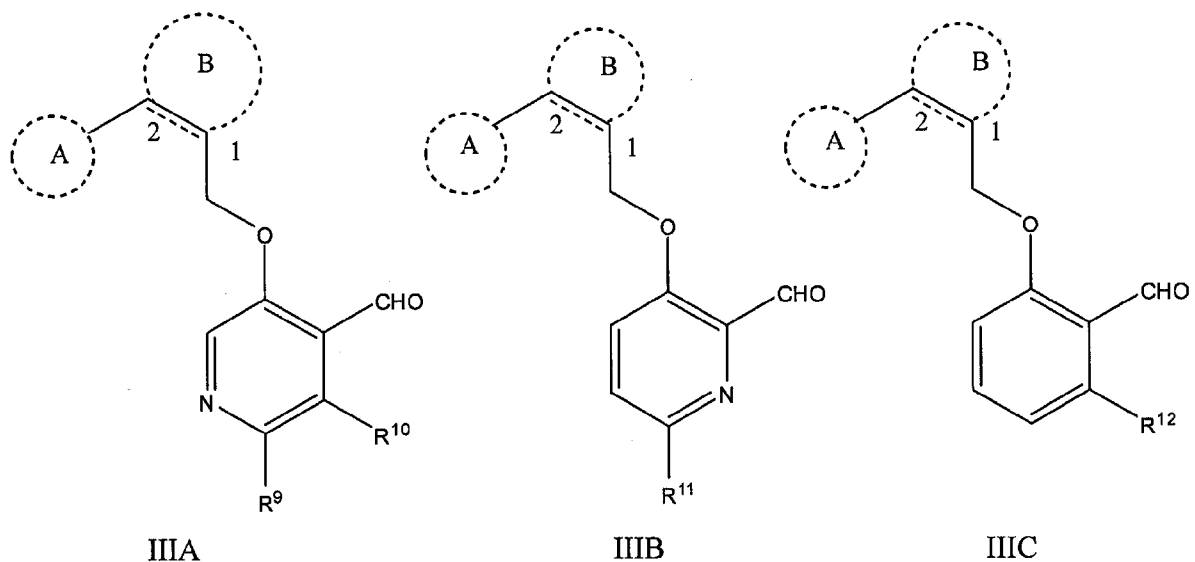
且其限制條件為當環C為 C_6-C_{10} 芳基；

且環B為視情況經取代之5-10員雜芳基時；

則環A不為視情況經取代之4-10員雜環。

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。在一個實施例中，-X-Y-為 $-CH_2-O-$ 。在另一實施例中，-X-Y為 $-O-CH_2-$ 。

在某些實施例中，提供一種選自式(IIIA)、(IIIB)及(IIIC)之化合物：



其中

R^9 為氫、 $-OR^1$ 、視情況經1-3個 C_1-C_6 烷氧基取代之 C_1-C_6 烷氧基或含有至多5個選自N、O、S或其氧化形式之環雜原子的4-10員雜環；

R^{10} 為氫、鹵基、羥基或 C_1-C_6 烷氧基；

R^{11} 為氫或 C_1-C_6 烷基；且

R^{12} 為 $-OR^1$ ；

其中 R^1 為氫或前藥部分R。

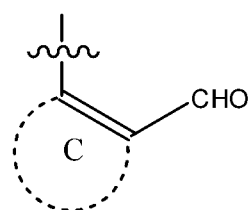
在某些實施例中，環A為

經1-3個鹵基或 C_1-C_6 烷氧基取代之苯基，或

含有1-3個雜原子之 C_3-C_8 雜環基，其中該雜環視情況經1-3個鹵基取代。

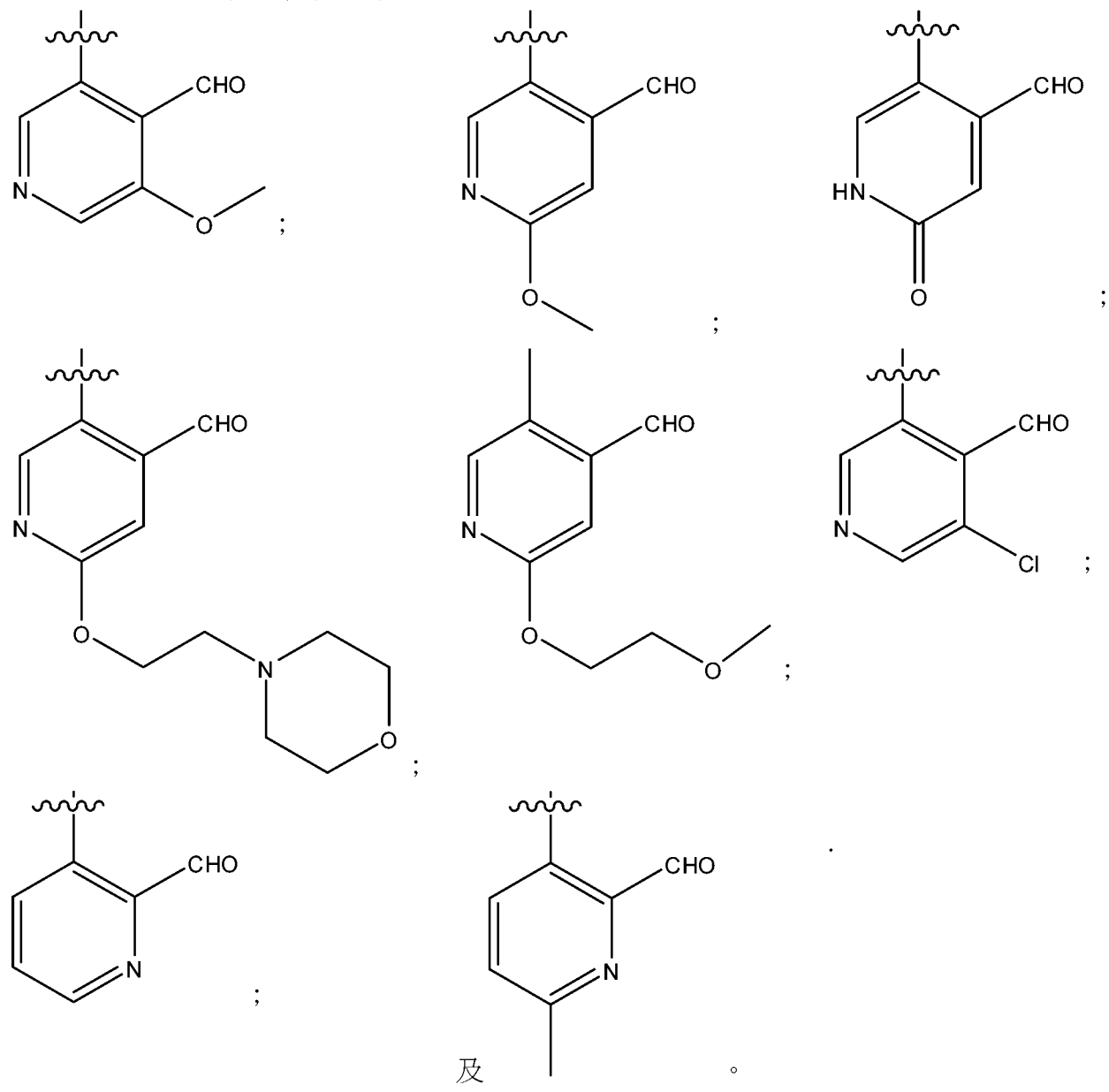
在某些實施例中，環A為吡啶基，其視情況如本文所定義般經取代。

在某些實施例中，提供式(II)、(III)、(IIIA)、(IIIB)及(IIIC)之化合物，其中



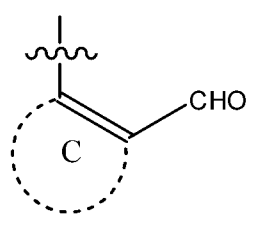
第 28 頁(發明說明書)

選自由以下組成之群：

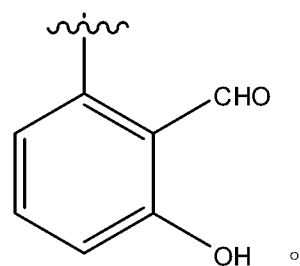


在某些實施例中，提供式(II)、(III)、(IIIA)、(IIIB)及(IIIC)之化合物，

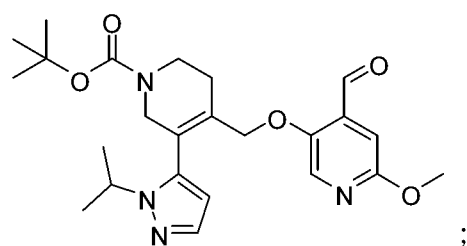
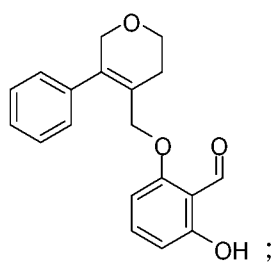
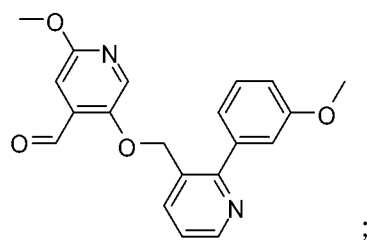
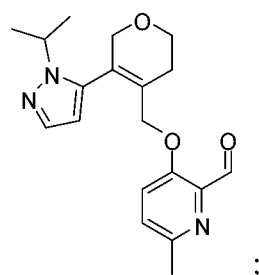
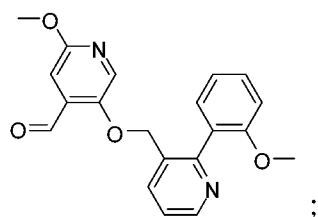
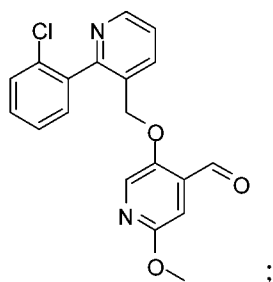
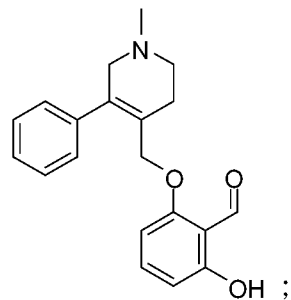
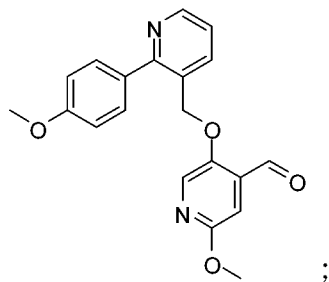
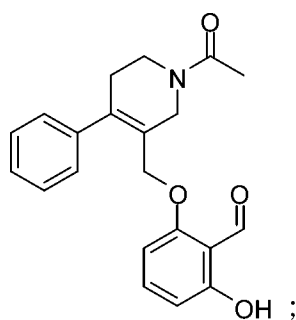
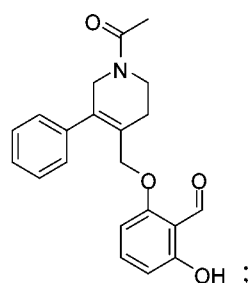
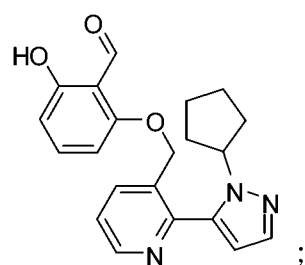
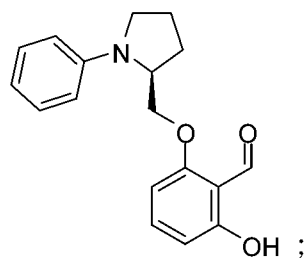
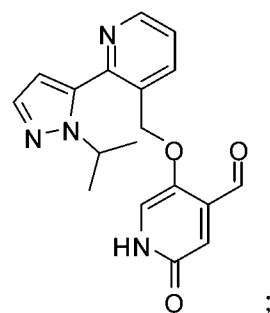
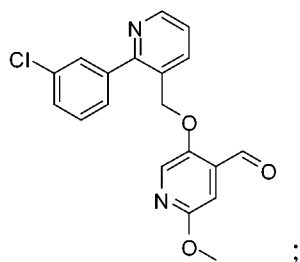
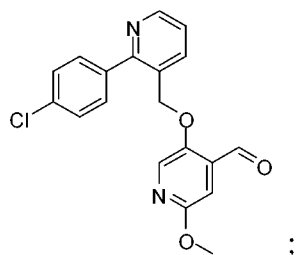
其中

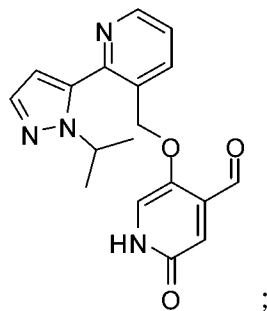
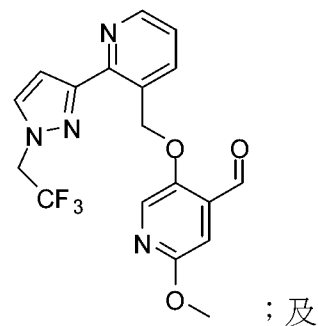
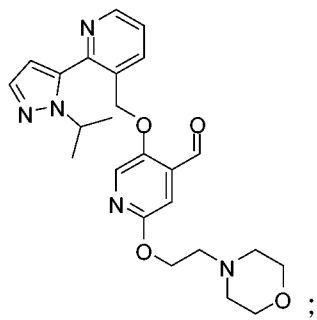
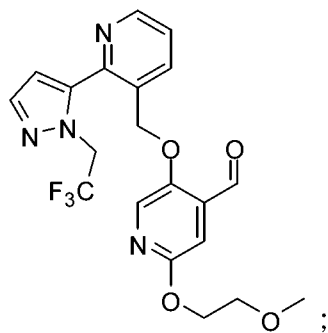
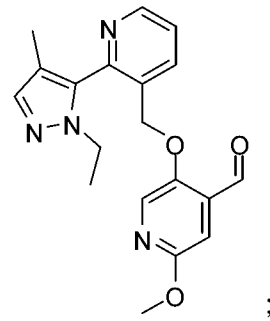
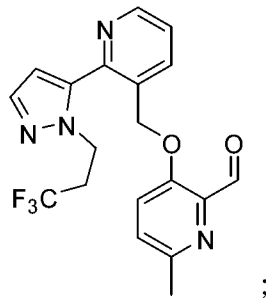
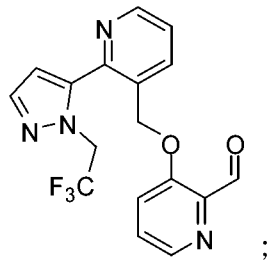
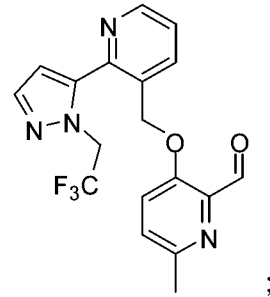
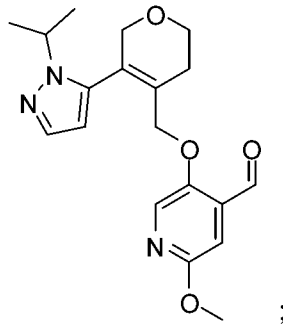
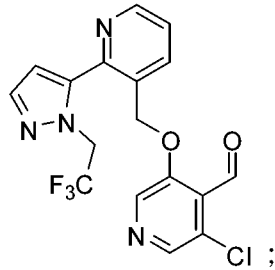
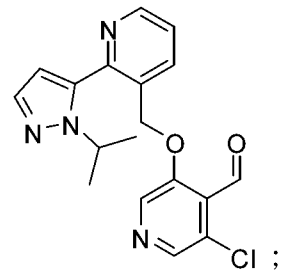
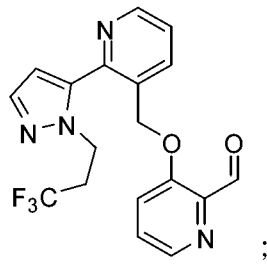
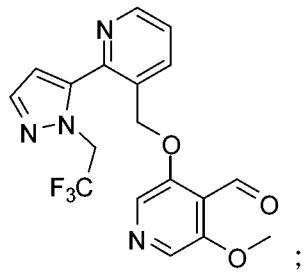


為



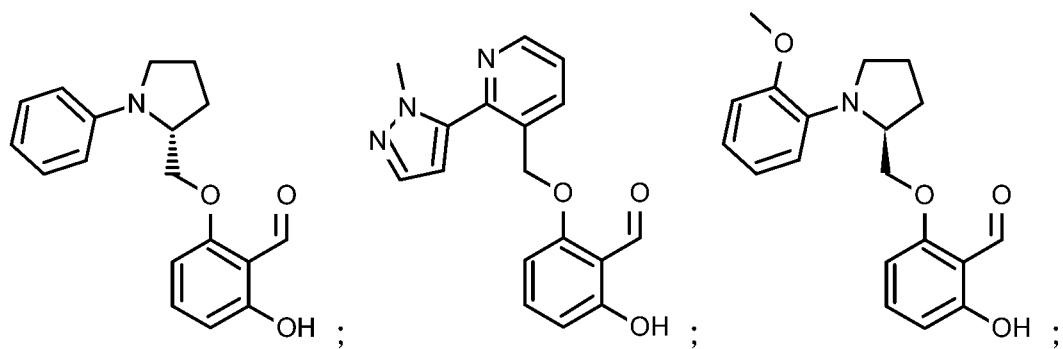
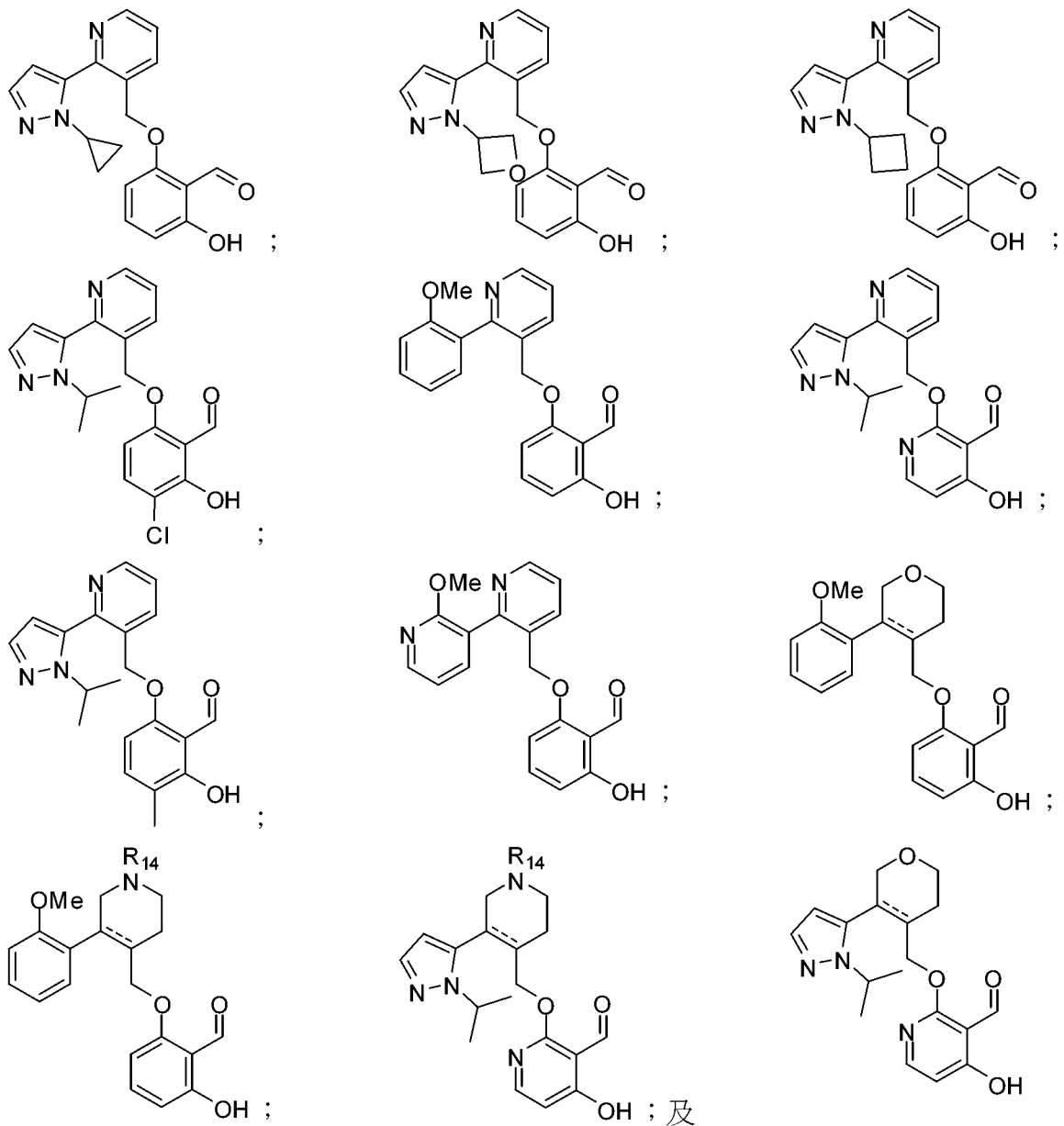
在某些實施例中，提供一種化合物，其中該化合物選自由以下組成之群：

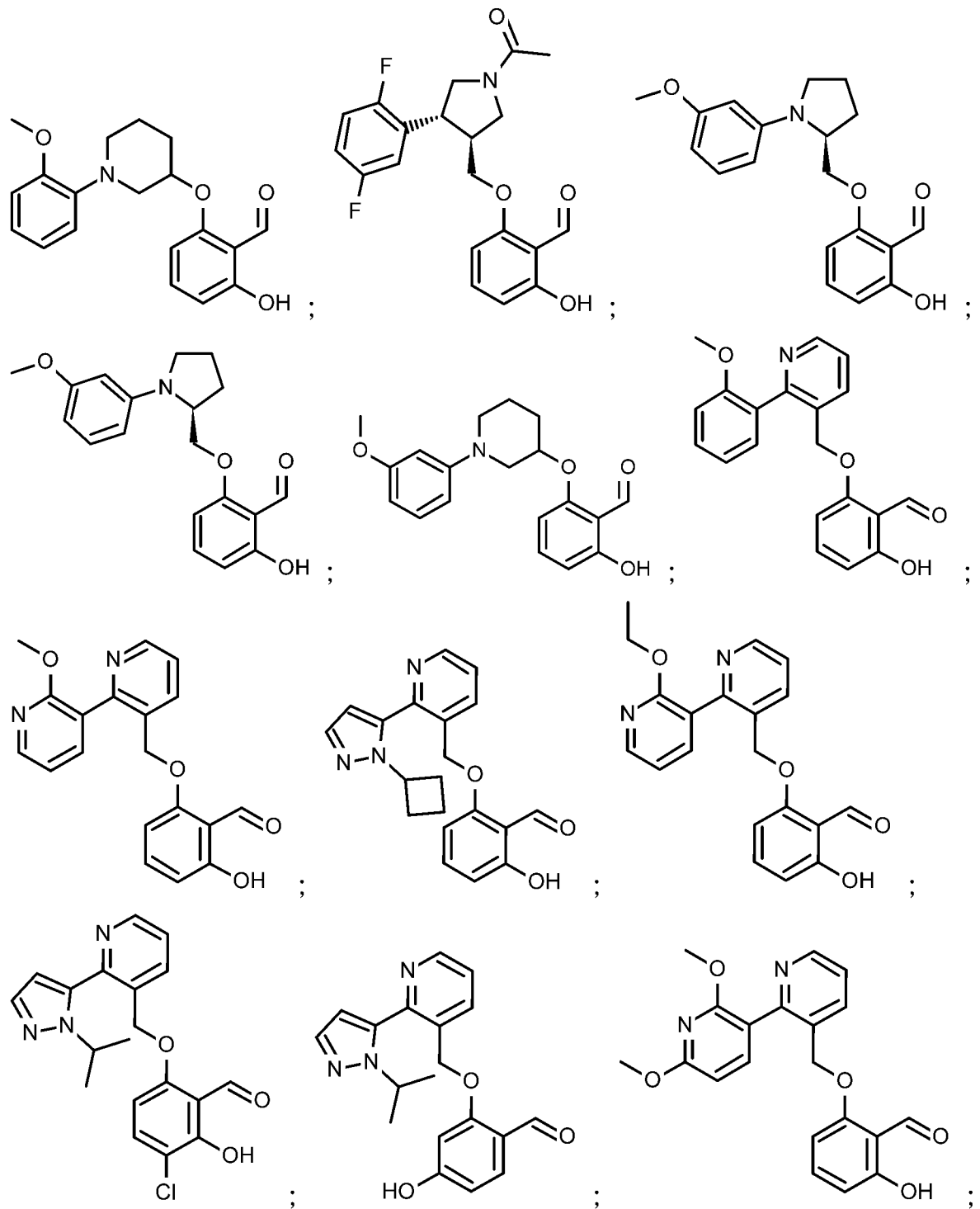


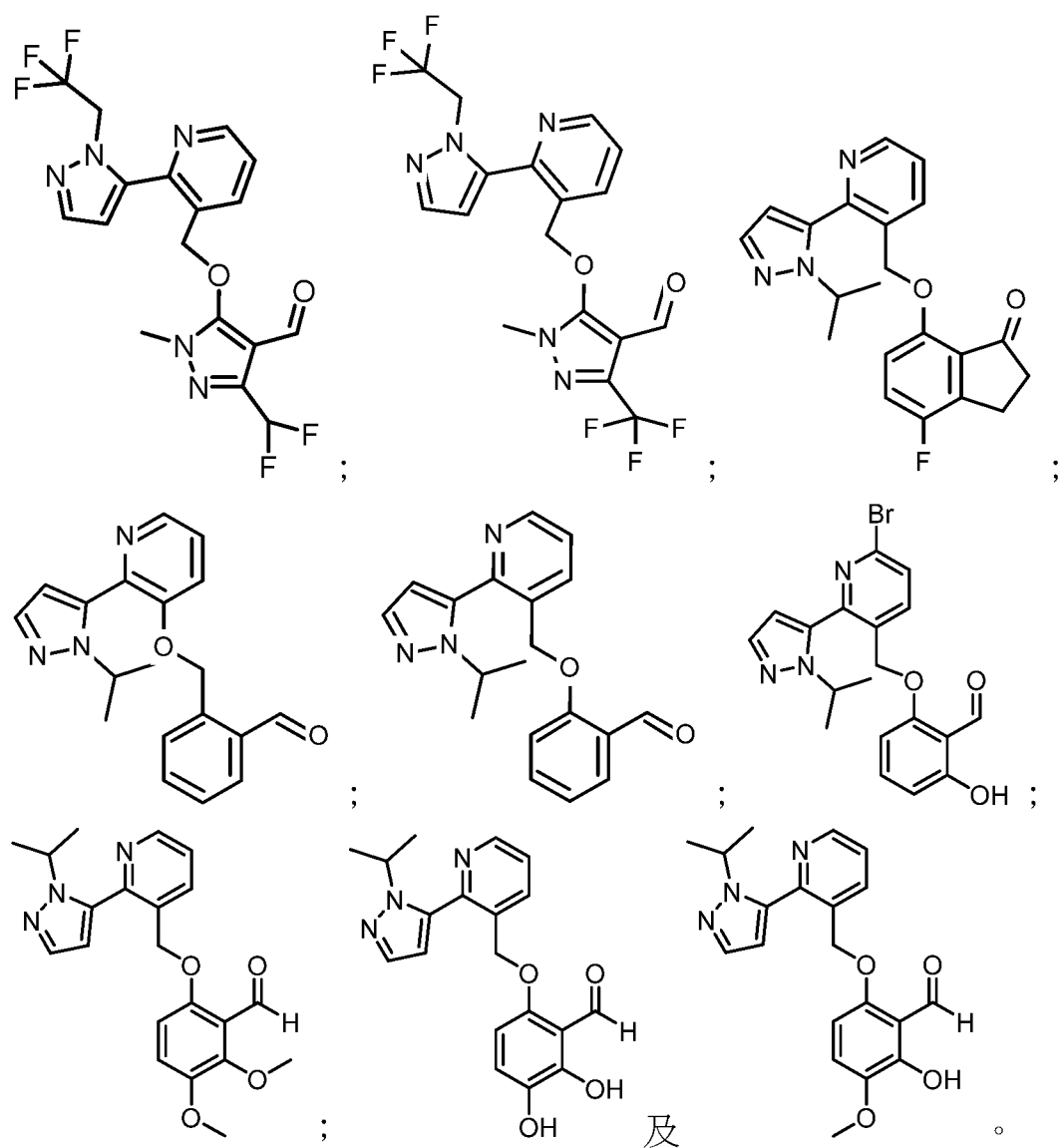


或其N氧化物，或其各自醫藥學上可接受之鹽。

在某些實施例中，提供一種化合物，其中該化合物選自由以下組成之群：

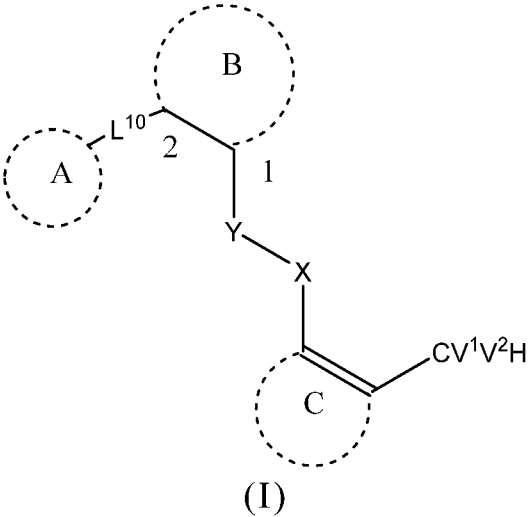






或其前藥，或其各自醫藥學上可接受之鹽。實例部分中說明其他本發明化合物。

在本發明之某些態樣中，提供式(I)化合物：

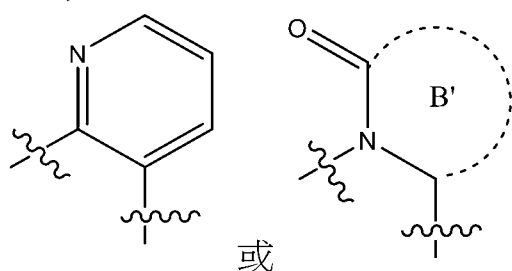


或其互變異構體或其各自之醫藥學上可接受之鹽，其中

L^{10} 為視情況經取代之亞甲基或較佳為一鍵；

環A為 C_6 - C_{10} 芳基或5-10員雜芳基，其中雜原子選自由以下組成之群：O、N、S及N及S之氧化形式，其中該芳基或雜芳基各自視情況經1-4個 C_1 - C_6 烷基及/或 C_1 - C_6 烷氧基取代；

環B為：



其中包括-N-CO-部分之環B'為含有至多3個選自氮、氧及硫及N及S之氧化形式的雜原子的5-6員雜環，其中雜芳基及雜環各自視情況經1-4個 C_1 - C_6 烷基取代；

各X及Y獨立地為 $(CR^{20}R^{21})_e$ 、O、S、SO、 SO_2 或 NR^{20} ；e為1至4，較佳為1；各 R^{20} 及 R^{21} 獨立地為氫或視情況經1-3個鹵基、OH或 C_1 - C_6 烷氧基取代之 C_1 - C_3 烷基，或 $CR^{20}R^{21}$ 為C=O，其限制條件為若X及Y中之一者為O、S、SO、 SO_2 ，則另一者不為CO，且X及Y均不為雜原子或其氧化形式；

環C為 C_6 - C_{10} 芳基或含有至多5個環雜原子之5-10員雜芳基，其中該雜原子選自由O、N、S及N及S之氧化形式組成之群，其各自視情況經1-4個如下基團取代：鹵基、側氧基、 $-OR^1$ 、 C_1 - C_6 烷基、 $-COOR^5$ 、 NR^5R^6 ，

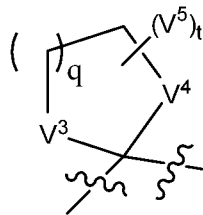
R^1 為氫、 C_1 - C_6 烷基或前藥部分；其中該烷基視情況經含有至多5個環雜原子之5-10員雜芳基取代，其中該雜原子選自由O、N、S及N及S之氧化形式組成之群，其視情況經含有至多5個環雜原子之5-10員雜芳基取代，其中該雜原子選自由O、N、S及N及S之氧化形式組成之群，其中該雜芳基視

情況經 C_1 - C_6 烷基取代；

R^5 及 R^6 各自獨立地為氫、視情況經取代之 C_1 - C_6 烷基或 $-COOR^3$ ；

R^3 為氫或視情況經取代之 C_1 - C_6 烷基；

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 獨立地為視情況經1-3個OH基團取代之 C_1 - C_6 烷基，或 V^5 為 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；

其限制條件為當環C為 C_6 - C_{10} 芳基；

且環B為視情況經取代之4-10員雜環基時；

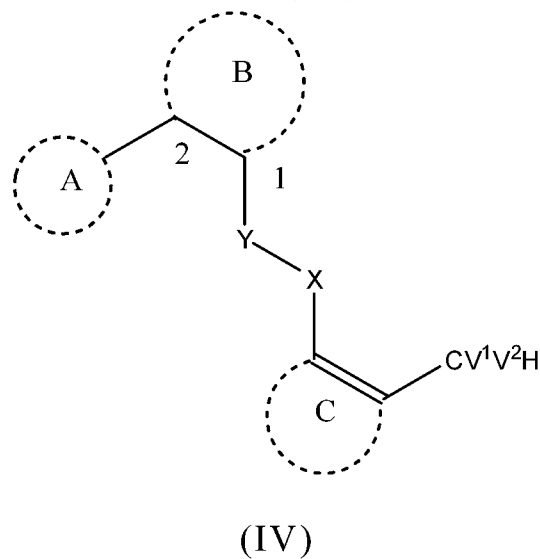
則環A不包括視情況經取代之5-10員雜芳基；

且其限制條件為當環C為 C_6 - C_{10} 芳基；

且環B為視情況經取代之5-10員雜芳基時；

則環A不為視情況經取代之4-10員雜環。

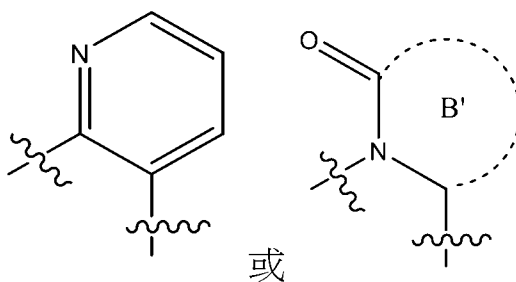
在本發明之某些態樣中，提供式(IV)化合物：



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C₆-C₁₀芳基或5-10員雜芳基，其中雜原子選自由以下組成之群：O、N、S及N及S之氧化形式，其中該芳基或雜芳基各自視情況經1-4個C₁-C₆烷基取代；

環B為：



其中包括-N-CO-部分之環B'為含有至多3個選自氮、氧及硫及N及S之氧化形式的雜原子的5-6員雜環，其中雜芳基及雜環各自視情況經1-4個C₁-C₆烷基取代；

各X及Y獨立地為CR²⁰R²¹、O、S、SO、SO₂或NR¹⁰；各R²⁰及R²¹獨立地為氫或視情況經1-3個鹵基、OH或C₁-C₆烷氧基取代之C₁-C₃烷基，或CR²⁰R²¹為C=O，其限制條件為若X及Y中之一者為O、S、SO、SO₂，則另

一者不為CO，且X及Y均不為雜原子或其氧化形式；

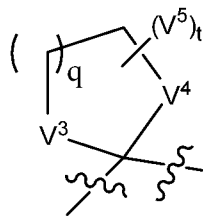
環C為C₆-C₁₀芳基或含有至多5個環雜原子之5-10員雜芳基，其中該雜原子選自由O、N、S及N及S之氧化形式組成之群，其各自視情況經1-4個如下基團取代：鹵基、側氧基、-OR¹、C₁-C₆烷基、-COOR⁵、NR⁵R⁶，

R¹為氫、C₁-C₆烷基或前藥部分；其中該烷基視情況經含有至多5個環雜原子之5-10員雜芳基取代，其中該雜原子選自由O、N、S及N及S之氧化形式組成之群，其視情況經含有至多5個環雜原子之5-10員雜芳基取代，其中該雜原子選自由O、N、S及N及S之氧化形式組成之群，其中該雜芳基視情況經C₁-C₆烷基取代；

R⁵及R⁶各自獨立地為氫、視情況經取代之C₁-C₆烷基或-COOR³；

R³為氫或視情況經取代之C₁-C₆烷基；

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獨立地為視情況經1-3個OH基團取代之C₁-C₆烷基，或V⁵為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；

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、 COR^{83} 或 CO_2R^{84} ；

R^{83} 為氫或視情況經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；且

R^{84} 為視情況經取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

在某些實施例中，環C經至少一個選自以下之取代基取代：1-4個鹵基、 $-\text{OR}^1$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{COOR}^5$ 、 NR^5R^6 。

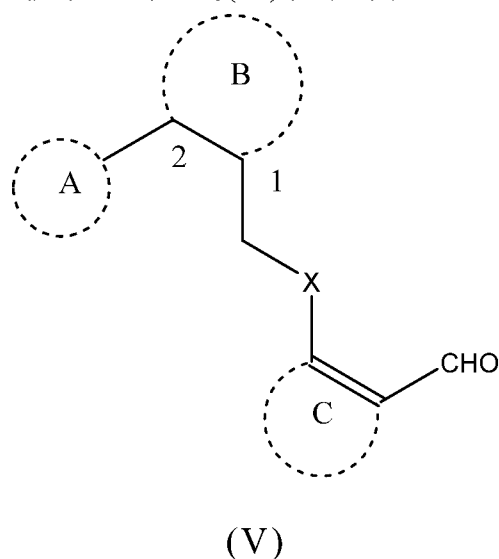
在某些實施例中，X為 CH_2 、O、S、SO、 SO_2 或NH。在某些實施例中，X為O、S、SO或 SO_2 。X較佳為O，且其中其餘變數如本文所定義。

在某些實施例中，Y為 $\text{CR}^{20}\text{R}^{21}$ 、O、S、SO、 SO_2 或 NR^{10} ；其中各 R^{20} 及 R^{21} 獨立地為氫或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基。在某些實施例中，Y為 $\text{CR}^{20}\text{R}^{21}$ ，其中各 R^{20} 及 R^{21} 獨立地為氫或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基。Y較佳為 CH_2 ，且其中其餘變數如本文所定義。

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。

CV^1V^2 較佳為 $\text{C}=\text{V}$ ，其中V為O，且其中其餘變數如本文所定義。

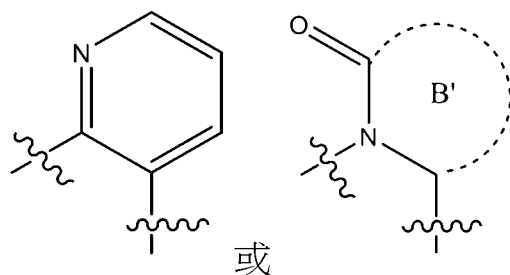
在某些實施例中，提供一種式(V)化合物：



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C₆-C₁₀芳基或5-10員雜芳基，其中雜原子選自由以下組成之群：O、N、S及N及S之氧化形式，其中該芳基或雜芳基各自視情況經1-4個C₁-C₆烷基及/或C₁-C₆烷氧基取代；

環B為：



其中包括-N-CO-部分之環B'為含有至多3個選自氮、氧及硫及N及S之氧化形式的雜原子的5-6員雜環，其中雜芳基及雜環各自視情況經1-4個C₁-C₆烷基取代；

X為O、S、SO或SO₂；

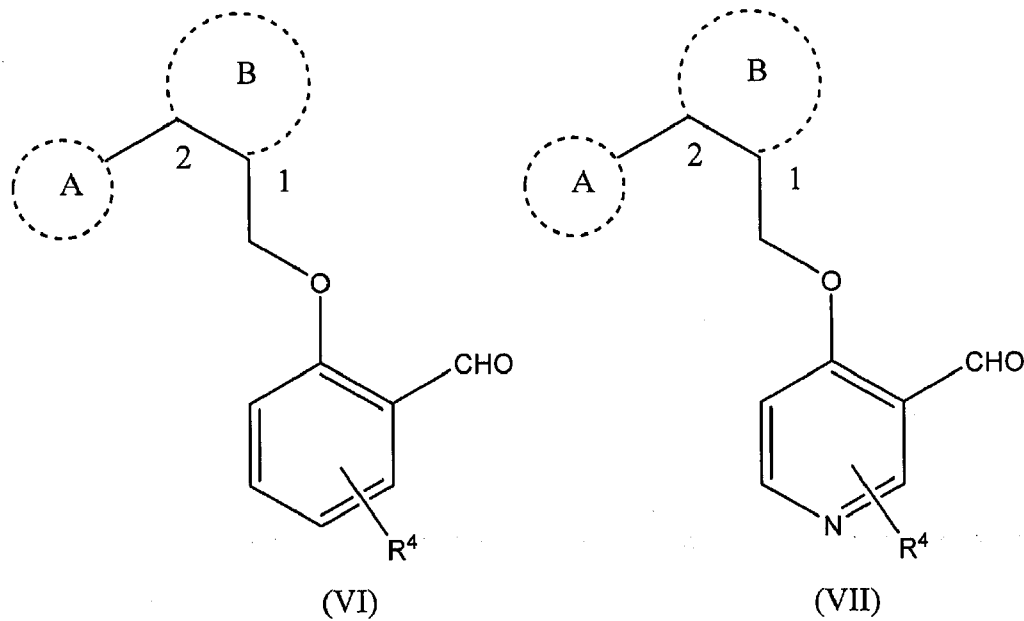
環C為C₆-C₁₀芳基或含有至多5個環雜原子之5-10員雜芳基，其中該雜原子選自由O、N、S及N及S之氧化形式組成之群，其各自視情況經1-4個如下基團取代：鹵基、側氧基、-OR¹、C₁-C₆烷基、-COOR⁵、NR⁵R⁶，

R¹為氫、C₁-C₆烷基或前藥部分R；其中該烷基視情況經含有至多5個環雜原子之5-10員雜芳基取代，其中該雜原子選自由O、N、S及N及S之氧化形式組成之群，其視情況經含有至多5個環雜原子之5-10員雜芳基取代，其中該雜原子選自由O、N、S及N及S之氧化形式組成之群，其中該雜芳基視情況經C₁-C₆烷基取代；

R⁵及R⁶各自獨立地為氫、視情況經取代之C₁-C₆烷基或-COOR³；且

R³為氫或視情況經取代之C₁-C₆烷基。

在某些實施例中，提供式(VI)或(VII)之化合物：



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C₆-C₁₀芳基或5-10員雜芳基，其中雜原子選自由以下組成之群：O、N、S及N及S之氧化形式，其中該芳基或雜芳基各自視情況經1-4個C₁-C₆烷基取代；

環B為C₆-C₁₀芳基、C₃-C₈環烷基、含有至多5個環雜原子之5-10員雜芳基或含有至多5個環雜原子之4-10員雜環，其中該雜原子選自由O、N、S及N及S之氧化形式組成之群，其中該芳基、雜芳基、環烷基或雜環各自視情況經1-4個如下基團取代：鹵基、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基，其中該C₁-C₆烷基視情況經1-5個鹵基、C₁-C₆烷氧基及/或C₃-C₁₀環烷基取代；

R⁴為鹵基、側氧基、-OR¹⁸、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、-COOR⁵及/或NR⁵R⁶；

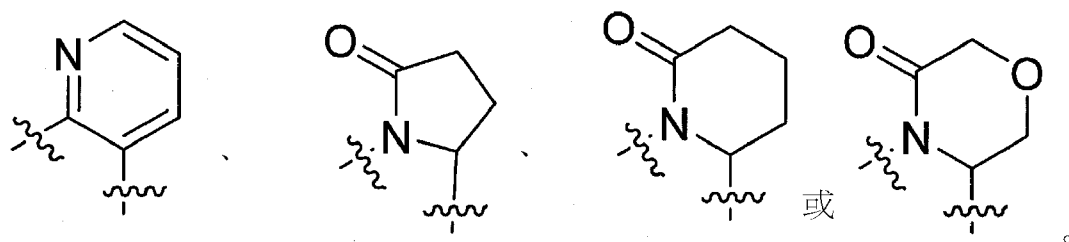
R¹⁸為氫、經取代之C₁-C₆烷基或前藥部分R；

R⁵及R⁶各自獨立地為氫、視情況經取代之C₁-C₆烷基或-COOR³；且

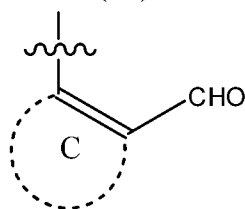
R³為氫，其限制條件為COOR³不連接於氮原子，或為視情況經取代之C₁-C₆烷基。

在一個實施例中， R^4 為-OH。在另一實施例中， R^4 為 NH_2 。在一實施例中， R^4 為 $NH(CH_3)$ 。在一實施例中， R^4 為 $N(CH_3)_2$ 。在一個實施例中， R^4 為 $NHC(O)OC(CH_3)_3$ 。在一個實施例中， R^4 為COOH。在一個實施例中， R^4 為視情況經取代之二氧雜環戊烷。在一個實施例中， R^4 為經取代之吡啶。如本文所用之 R^3 為氫，其限制條件為 $COOR^3$ 不連接於氮原子。

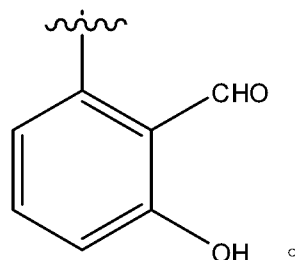
在某些實施例中，環B選自由以下組成之群：



在某些實施例中，提供一種式(V)化合物，其中



為



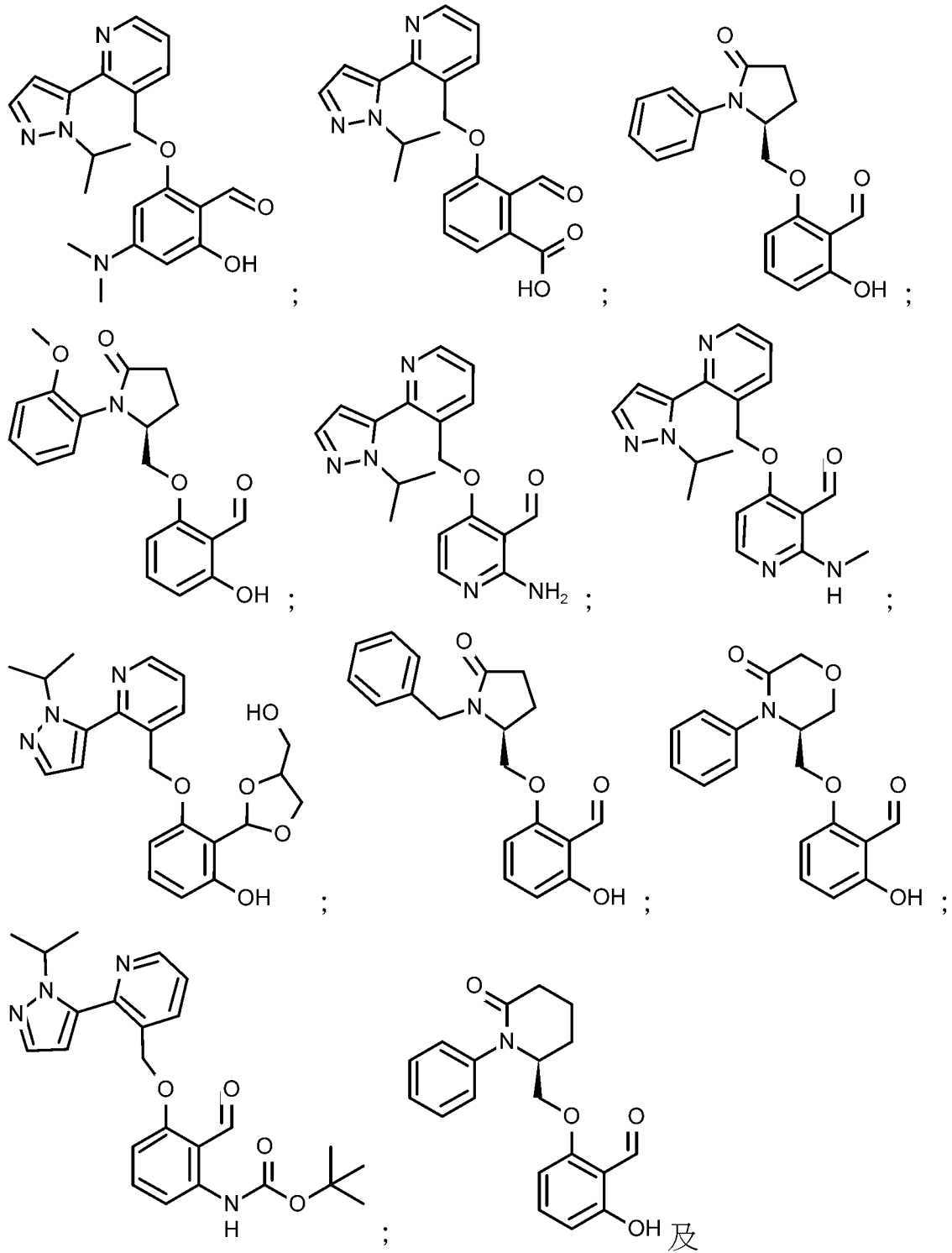
在某些實施例中，提供上文所揭示之式(IV)化合物，其限制條件為：

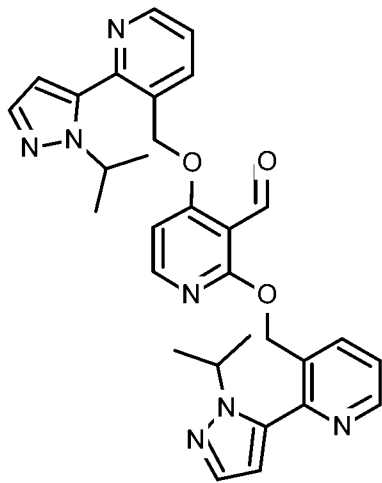
當環C為 C_6-C_{10} 芳基；

且環B為視情況經取代之4-10員雜環基時；

則環A不包括視情況經取代之5-10員雜芳基。

在某些實施例中，提供一種化合物，其中該化合物選自由以下組成之群：





或其N氧化物，或其各自醫藥學上可接受之鹽。

本文所提供之化合物包括實例部分中之化合物。

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-COR⁹⁰、CO₂R⁹¹或CONR⁹²R⁹³，其中

R⁹⁰及R⁹¹獨立地為C₁-C₆烷基、C₃-C₈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

R⁹²及R⁹³獨立地為C₁-C₆烷基；C₃-C₈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R⁹²及R⁹³與其所鍵結之氮原子一起形成經至少1個胺基、C₁-C₆烷基胺基或二C₁-C₆烷基胺基取代之4-9員雜環。

在某些實施例中，**R**為-C(O)R³¹、C(O)OR³¹或CON(R¹³)₂，

各R³¹獨立地為C₁-C₆烷基；C₃-C₈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R¹³獨立地為C₁-C₆烷基；C₃-C₈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} 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 $C(O)OR^{31}$ 、 $C(S)OR^{31}$ 、 $C(O)SR^{31}$ 或 COR^{31} ，其中 R^{31} 如本文所定義。

在一個實施例中， R^{31} 為式 $(CR^{32}R^{33})_eNR^{34}R^{35}$ 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 - 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；

各 R^{34} 及 R^{35} 為 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_9 雜環基、 C_3 - C_8 環烷基，或 R^{34} 及 R^{35} 與其所鍵結之氮原子一起形成 C_3 - C_8 環烷基或 C_3 - C_9 雜環基環系統；

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；
且

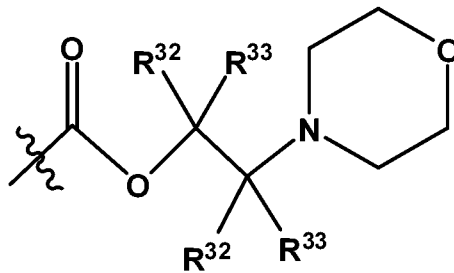
e 為1至4之整數。

在一些次佳實施例中， R^{34} 及 R^{35} 可為氫。

在一個實施例中，下標 e 較佳為2，且各 R^{32} 及 R^{33} 較佳獨立地選自基團H、 CH_3 及如下成員，其中 R^{32} 及 R^{33} 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-1 Δ^6 -硫哌喃-4-基或四氫哌喃-4-基。

關於前藥基團，較佳實施例為 $NR^{34}R^{35}$ 為嗎啉基之化合物。

在一個實施例中， R 為：



其中

各 R^{32} 及 R^{33} 獨立地為H、 C_1 - C_8 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 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。

在此實施例中，各 R^{32} 及 R^{33} 較佳獨立地為H、 CH_3 ，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- $1\Delta^6$ -硫哌喃-4-基或四氫哌喃-4-基。

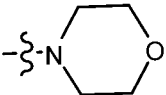
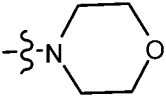
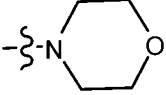
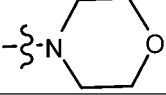
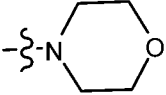
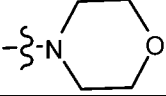
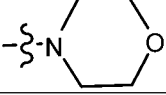
在一較佳實施例中，前藥部分與活性分子之其餘部分的鍵足夠穩定以使前藥之血清半衰期為約8至約24小時。

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)：

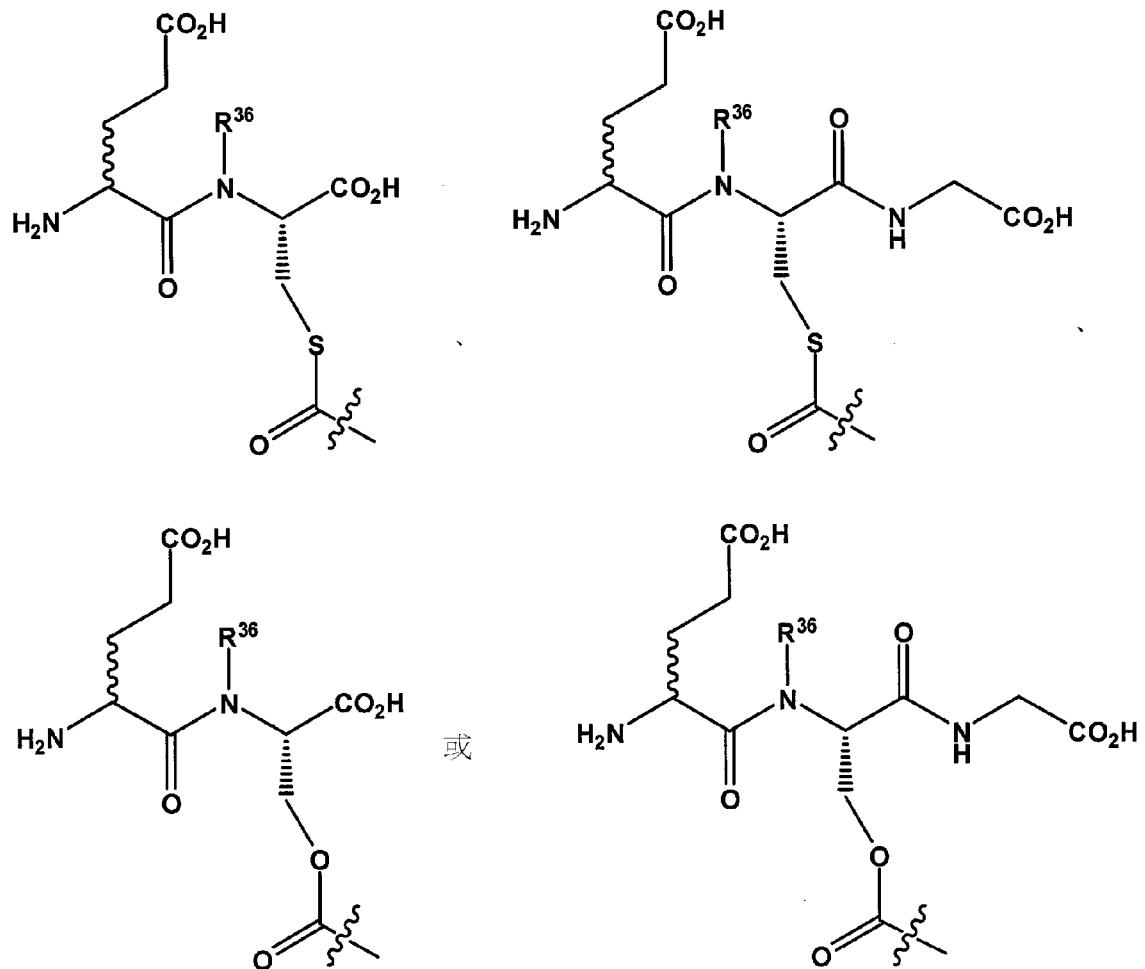


在另一實施例中，**R**如下所列：

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。

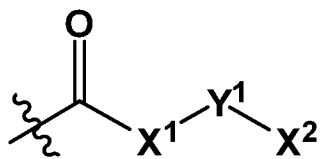
在另一態樣中，**R**為



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、

C₁-C₆烷基胺基、C₁-C₆二烷基胺基、C₁-C₆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：C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基、C₃-C₉雜環基、C₆-C₁₀芳基、C₃-C₉雜芳基、C(W²)X³、PO(X³)₂及SO₂X³；

其中W²為O或NR³⁹

其中R³⁹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獨立地為胺基、羥基、巰基、C₁-C₆烷基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基、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：

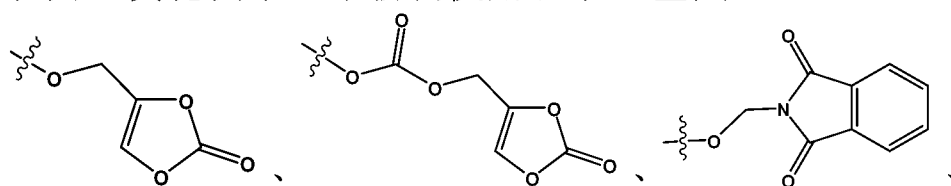
X⁴選自由O、S、S=O及SO₂組成之群；且

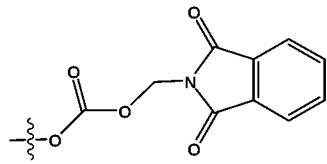
各R⁴⁰獨立地為C₁₀-C₂₂烷基、C₃-C₈環烷基、C₃-C₉雜環基、C₆-C₁₀芳基或C₃-C₉雜芳基、C₁-C₈伸烷基或C₁-C₈伸雜烷基。

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。

在一個實施例中，本發明使用以下Y¹基團：CH₂、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。

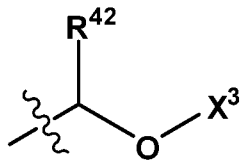
在另一實施例中，本發明使用以下X²基團：





-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：



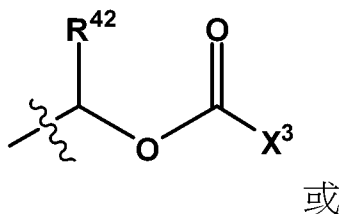
其中

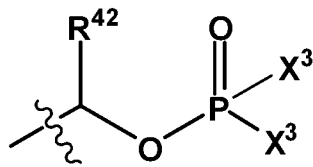
X³獨立地為C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基、C₃-C₉雜環基、C₆-C₁₀芳基或
C₃-C₉雜芳基；且

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、巰基、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：

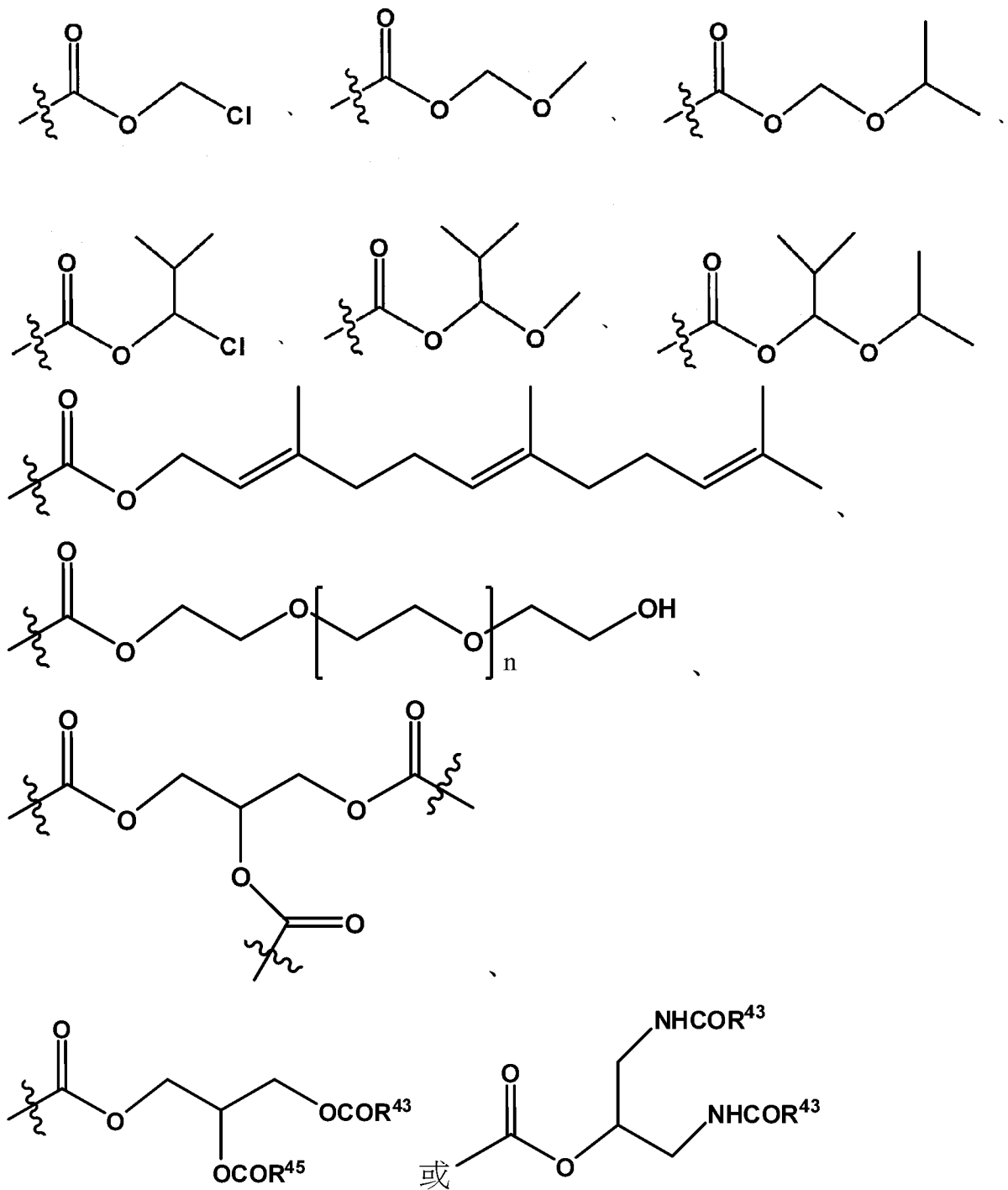
X⁴選自由O、S、S=O及SO₂組成之群；且

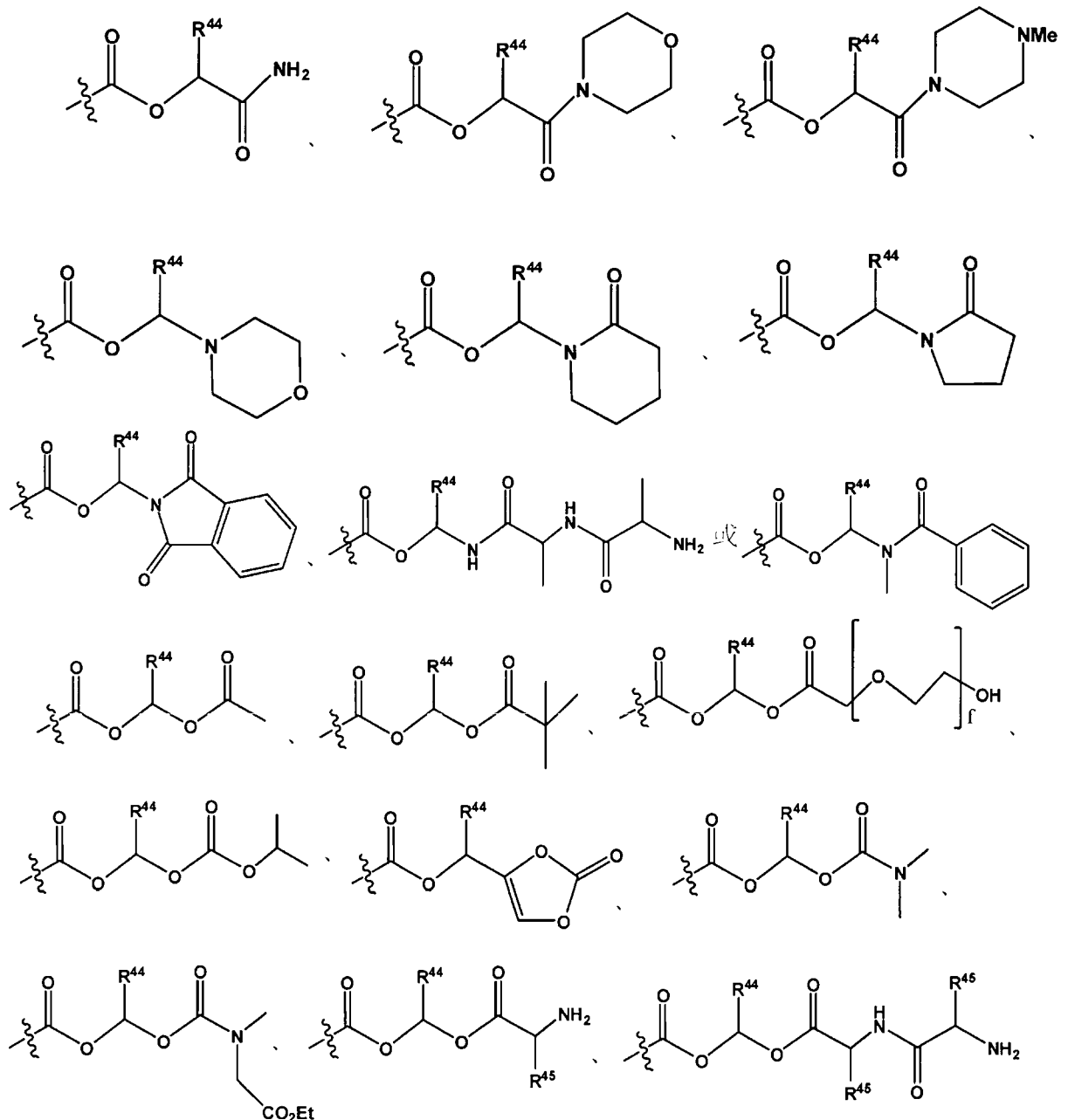
各R⁴⁰獨立地為C₁₀-C₂₂烷基、C₃-C₈環烷基、C₃-C₉雜環基、C₆-C₁₀芳基或C₃-C₉雜芳基、C₁-C₈伸烷基或C₁-C₈伸雜烷基；且

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。

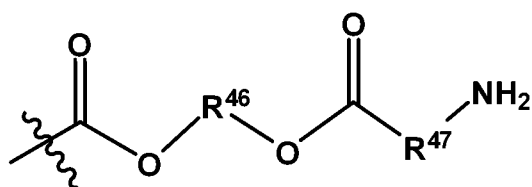
在一些實施例中，R⁴²獨立地為氫或C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基、C₃-C₉雜環基、C₆-C₁₀芳基或C₃-C₉雜芳基；且各X³獨立地為C₁-C₆烷基、C₃-C₈環烷基、C₃-C₉雜環基、C₆-C₁₀芳基或C₃-C₉雜芳基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基胺基、C₁-C₆二烷基胺基或C₁-C₆烷基硫基。

在一些實施例中，R由以下結構表示：

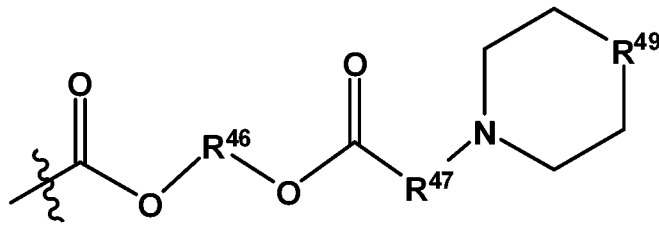




其中，在上述實例中， R^{43} 為C₁₀-C₂₂烷基或伸烷基， R^{44} 為H或C₁-C₆烷基且 R^{45} 表示天然存在 α 胺基酸中所存在之側鏈烷基；

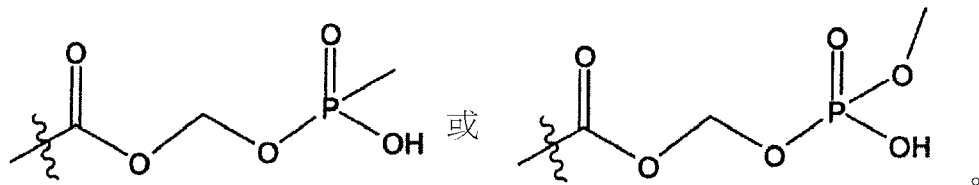


其中 R^{46} 為 $(CH_2)_n$ ， $n=2-4$ ，且 $CO-R^{47}-NH_2$ 表示胺基醯基；或



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。

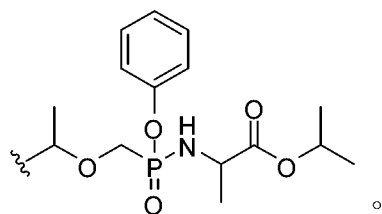
在一個實施例中，**R**為：



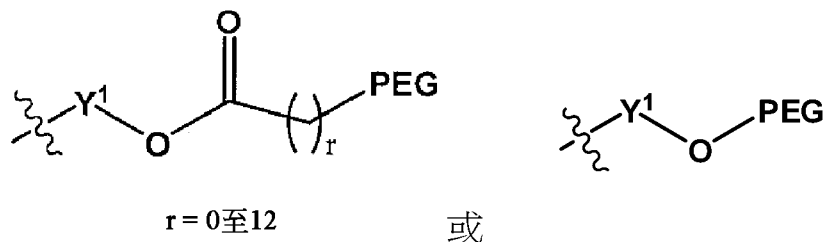
在一個態樣中，**R**為 $-C(R^{200}R^{201})O(R^{202}R^{203})P(O)OR^{204}NR^{205}R^{206}$ ，其中各 R^{200} 、 R^{201} 、 R^{202} 、 R^{203} 、 R^{204} 、 R^{205} 及 R^{206} 獨立地為H、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_9 雜環基、 C_3 - C_8 環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_9 雜芳基，其中各烷基、雜環基、環烷基、芳基及雜芳基視情況經取代。

在一些實施例中，**R**為 $-CH(R^{201})OCH_2P(O)OR^{204}NHR^{206}$ ，其中 R^{201} 為 C_1 - 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 $-CHR^{207}C(O)OR^{208}$ ，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 C_1 - C_8 烷基。在一個實施例中， R^{206} 為 C_1 - C_6 烷基，其視情況經1-3個 CO_2H 、SH、 NH_2 、 C_6 - C_{10} 芳基及 C_2 - C_{10} 雜芳基取代。

在一個實施例中，**R**為：



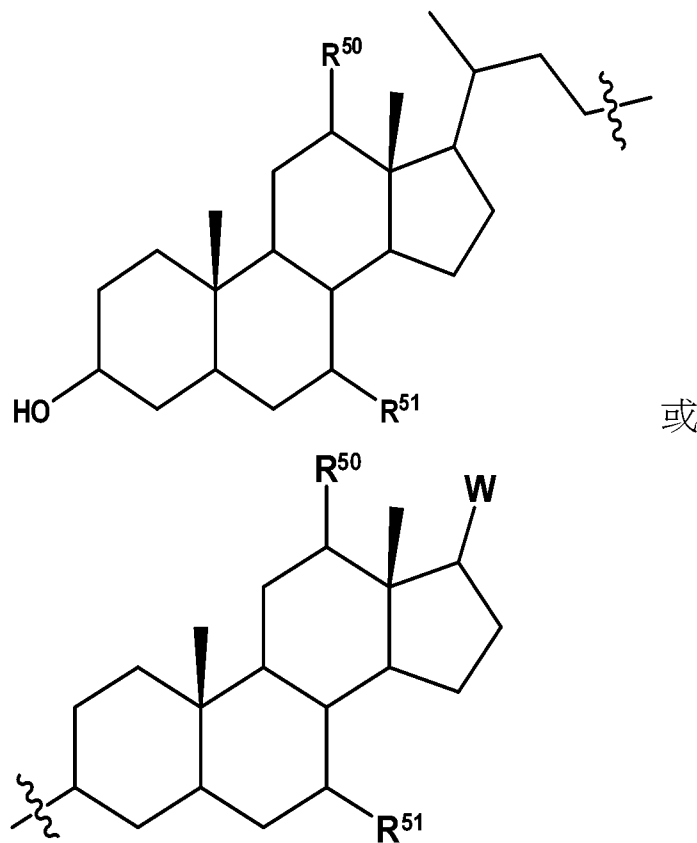
在一個實施例中，**R**為：



其中 Y^1 為 $-C(R^{38})_2$ ，其中各 R^{38} 獨立地為氫或 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。

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



其中

R^{50} 為-OH或氫；

R^{51} 為-OH或氫；

W為 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{W}^1$ ；

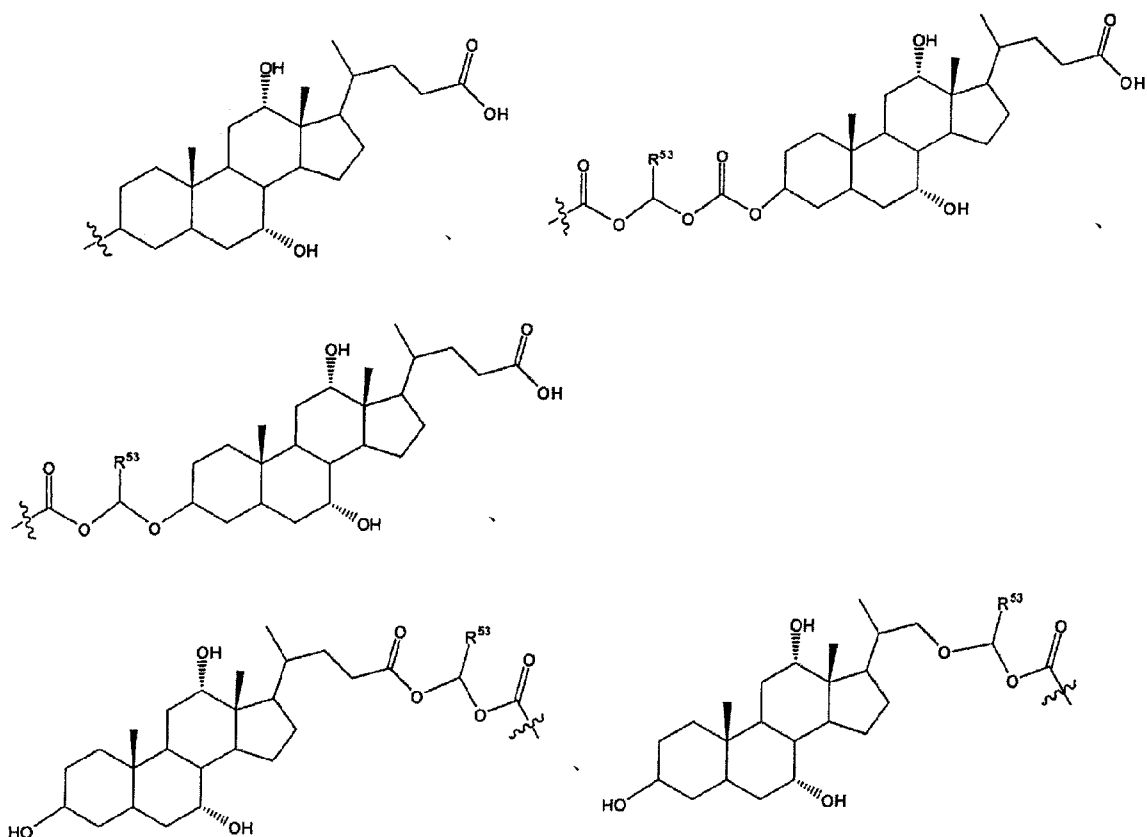
其中 W^1 為經取代之 C_1 - C_8 烷基，其含有在生理學pH下視情況帶負電之部分，

該部分選自由以下組成之群： CO_2H 、 SO_3H 、 SO_2H 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})(\text{OH})$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{52})(\text{OH})$ 及 OSO_3H ，

其中 R^{52} 為 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。

各雜環及/或雜芳基環系統視情況經一或多個、較佳1-3個 C_1 - C_3 烷基、 $-\text{OH}$ 、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分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 editor, 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(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、烷烴衍生物、二醇等。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、二甲亞砷、脂肪醇、甘油三酯、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，包括具有石油、動物、植物或合成來源之油，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與其他化合物單獨或組合使用。當與另一藥劑一起投與時，共投與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，共投與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，共投與更便利地由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，該方法包含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，該方法包含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，該方法包含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，提供一種治療與鎌狀細胞貧血有關之缺氧的方法，該方法包含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，提供治療鎌狀細胞病之方法，該方法包含為

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，該方法包含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。反應較佳在熟習此項技術者在閱讀本發明後顯而易知之適合惰性溶劑中執行足夠時間段以如由薄層層析、 $^1\text{H-NMR}$ 等所觀察確保反應實質上完成。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而易知，最終及中間化合物必要時藉由各種技術已知方法純化，諸如結晶、沈澱、管柱層析及其類似方法。

下文示意性展示合成式(I)化合物之說明性及非限制性方法。

在以下流程中， $\textcircled{\text{A}}$ 、 $\textcircled{\text{B}}$ 及 $\textcircled{\text{C}}$ 指本文所述之環A、B及C。

A^5 及 B^5 獨立地為 NR^{14} 、 O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})_x$ 、 NBoC 、 CH_2 、 CHR^{14} 、 $\text{C}(\text{R}^{14})_2$ ，其限制條件為當 A^5 與 B^5 均存在於環中時，其均不為 CH_2 、 CHR^{14} 、 $\text{C}(\text{R}^{14})_2$ ，且當 A^5 或 B^5 中僅一者存在於環中時，該 A^5 或 B^5 不為 CH_2 、 CHR^{14} 、 $\text{C}(\text{R}^{14})_2$ ；

R^{14} 為 C_1 - C_6 烷基、 COR^{15} 或 COOR^{15} ；其中 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員雜芳基或含有至多5個環雜原子之視情況經取代之4-10員雜環，其中該雜原子選自由 O 、 N 、 S 及 N 及 S 之氧化形式組成之群；

X 及 X^5 各表示離去基且獨立地選自 Cl 、 Br 及 I 。

X^6 表示 CR 、 N 、 O 、 $\text{S}(\text{O})_x$ ；其中 x 為0、1或2；

R^{71} 為 C_1 - C_6 烷基；

Y^5 表示選自 Cl 、 F 、 Br 、 I 、 OSO_2R^{17} 及 OSO_2Ar 之離去基；

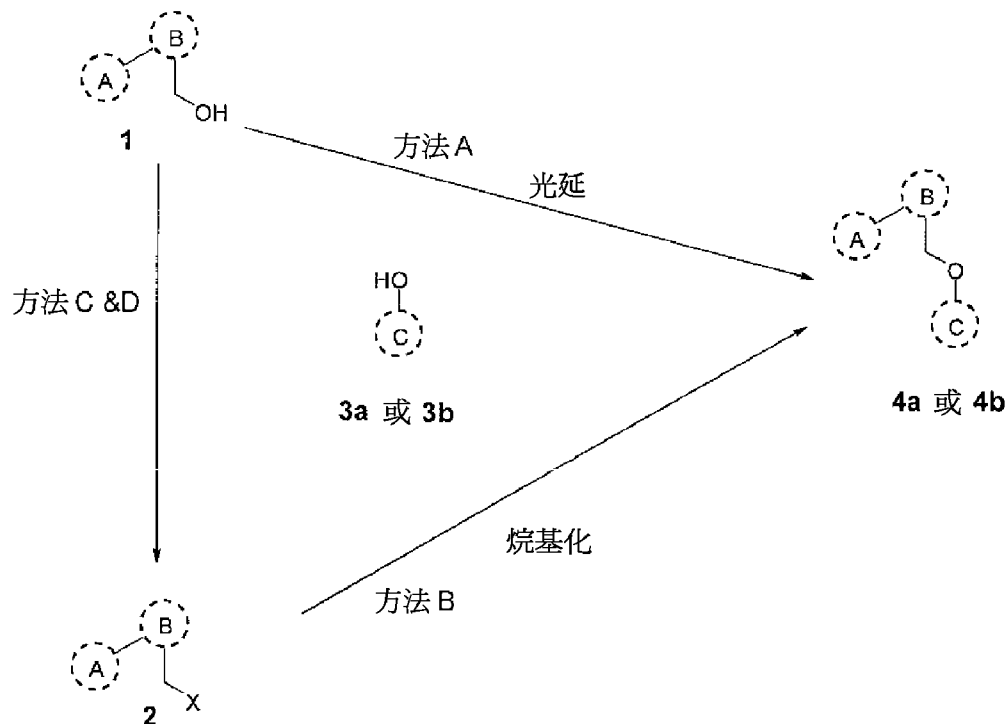
Ar 為視情況經 1-3 個鹵基及/或 C_1 - C_4 烷基取代之苯基；

n 為 0、1 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



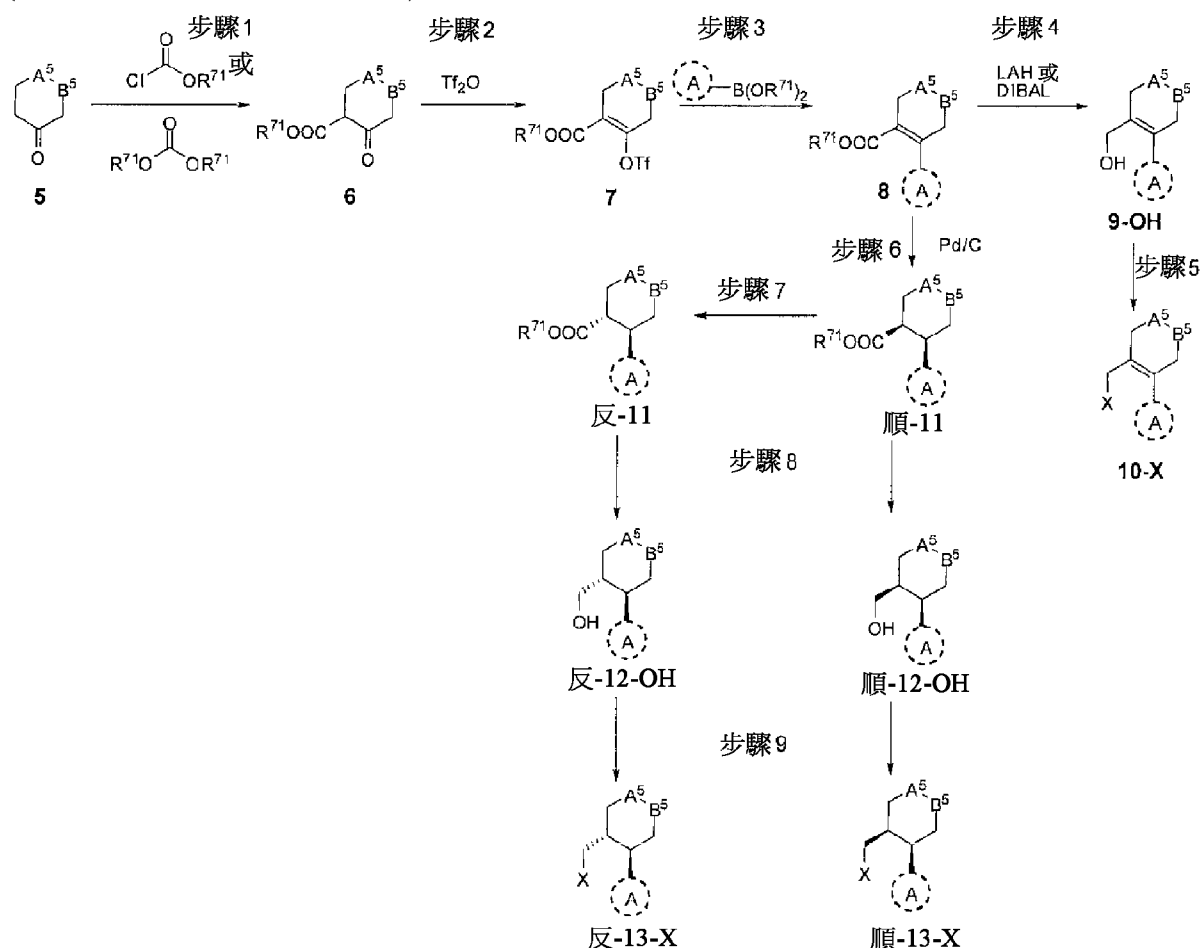
自經取代之亞甲基醇(1)及羥基(雜)芳基醛衍生物(3a/3b)製備芳氧基/雜芳基醚類似物(4a/4b)的通用方法A(流程1)。在氮氣下攪拌羥基(雜)芳基醛衍生物(3a/3b)(0.1-2 mmol)與經取代之亞甲基醇(1)(0.8至1.2 eq)及 PPh_3 (1-1.5 eq)於無水THF(1-10 mL)中之混合物直至完全溶解。在冰浴上冷卻溶液至 $0^{\circ}C$ 且經 1-20 分鐘之時段逐滴添加DIAD或DEAD(1.1 eq)於THF或甲苯中之溶液。經90分鐘停止使用冰冷卻浴且在室溫下攪拌混合物

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(雜)芳基醛衍生物(3a/3b)製備芳氧基/雜芳基醚類似物(4a/4b)的通用方法A(流程1)。在氮氣氛圍下，在室溫或加熱至120°C下攪拌羥基(雜)芳基醛衍生物(3a/3b)(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法，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 Ph_3PBr_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**。

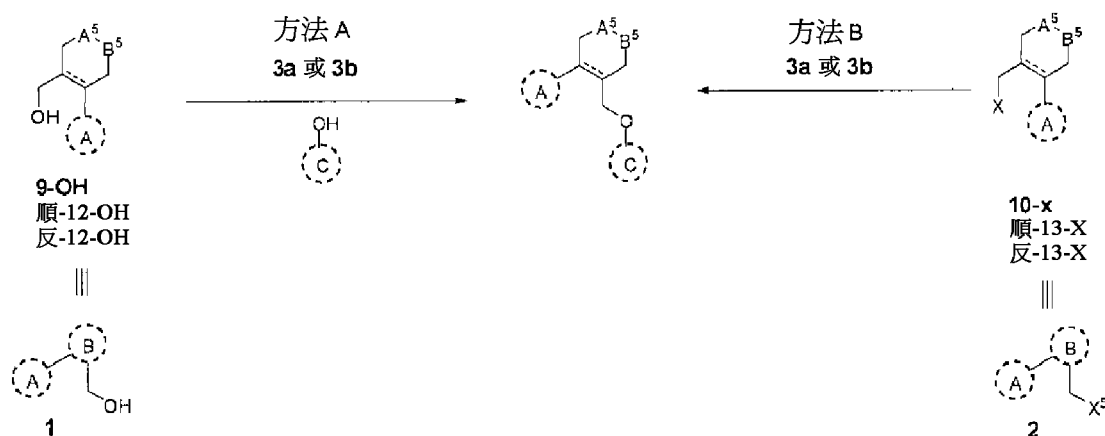


製備雜環亞甲基衍生物9、10、12及13之通用方法E(流程2)。雜環酮類似物**5**與氯甲酸酯或碳酸二烷酯縮合，得到(雜)環 β -酮酯**6**(步驟1)。藉由在有機鹼(諸如許尼希氏鹼(Hunig's base))存在下用三氟甲磺酸化試劑(例如三氟甲磺酸酐)處理將酮酯**6**轉化為三氟甲磺酸酯中間物**7**(步驟2)。使三氟甲磺酸酯**7**與酞酸或酯鈴木偶合，得到雜環己烯羧酸酯**8**(步驟3)。隨後藉由LAH或DIBAL使酯基還原，得到相應醇**9-OH**(步驟4)。使醇**9-OH**與亞硫

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)。

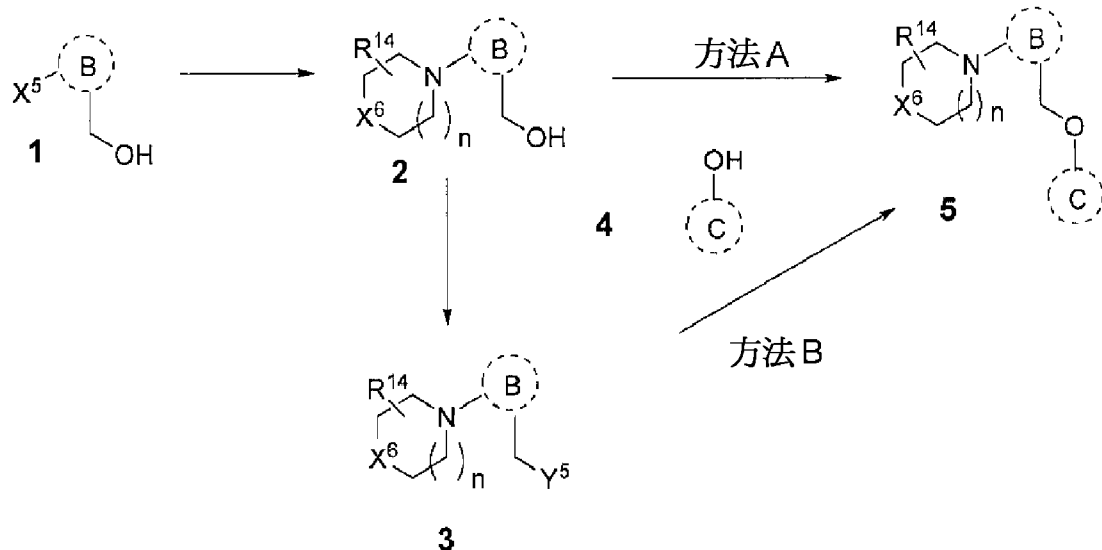
或者，在鈹催化之氫化條件下使雜環己烯羧酸酯**8**之雙鍵還原，得到順-雜環己烷**順-11**羧酸酯(步驟6)。藉由 LAH 或 DIBAL 使**順-11**之酯基還原，產生順-醇**順-12-OH**(步驟8)。可藉由與亞硫醯氯或 Ph_3PBr_2 或磺醯氯(諸如甲磺醯氯或甲苯磺醯氯)反應使醇**順-12-OH**轉化為其氯化物、溴化物或磺酸酯(諸如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯)**順-13-X**(步驟9)。亦可藉由用醇鹽(例如乙醇鹽)溶液處理使順-環己烷羧酸酯**順-11**異構成熱力學更穩定反式導構體**反-11**。類似地，藉由施用步驟8及步驟9(流程2)之類似於相應順式異構體之條件使**反-11**酯轉化為**反-12**醇及**反-13-X**鹵化物。

流程3



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

類似地，亦可由Buchwald及Hartwig開發之胺基化程序合成N連接之雜環類似物(化合物5，流程4)。



酯前藥之合成以帶有三級胺之游離羧酸起始。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-基氧基三(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))當場進行活化，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以賦予其鹼性；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，可使粗反應物穿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。

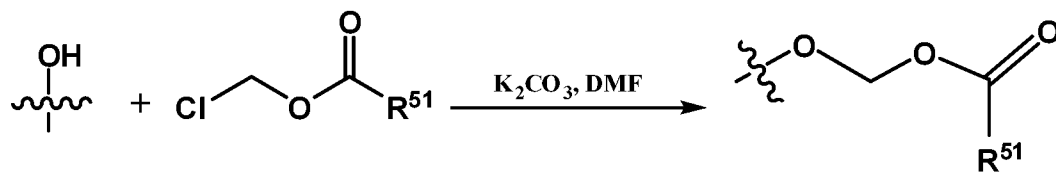
帶有三級胺之適合游離酸可購得，諸如2-(N-嗎啉基)-丙酸、N,N-二甲基-β-丙胺酸及其類似物。非市售酸可以簡單方式經由標準文獻程序合成。

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。

如下**流程5**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。

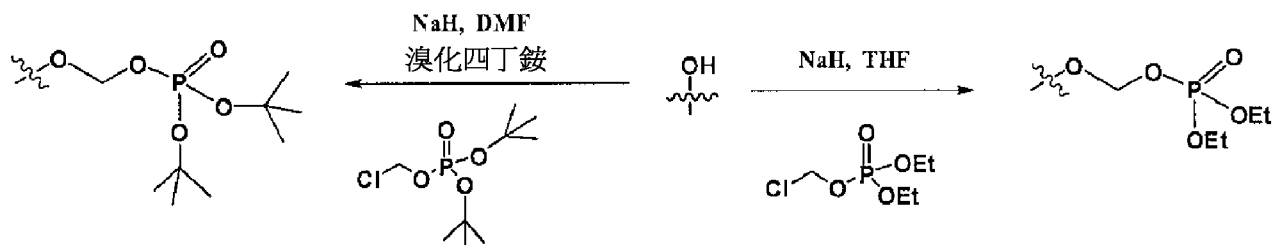
流程5



其中R⁵¹為C₁-C₆烷基。

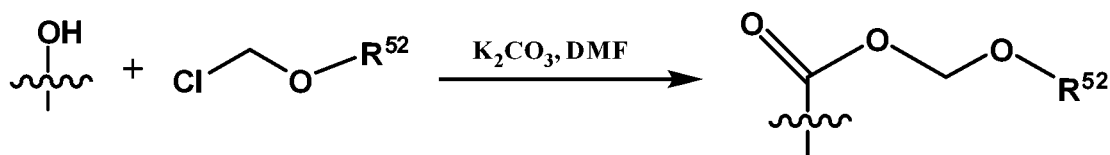
如下**流程6**藉由修改來自 Mantyla 等人，2004, J. Med. Chem. 47:188-195之方法提供一種合成磷醯氧基甲基型前藥的方法。

流程6



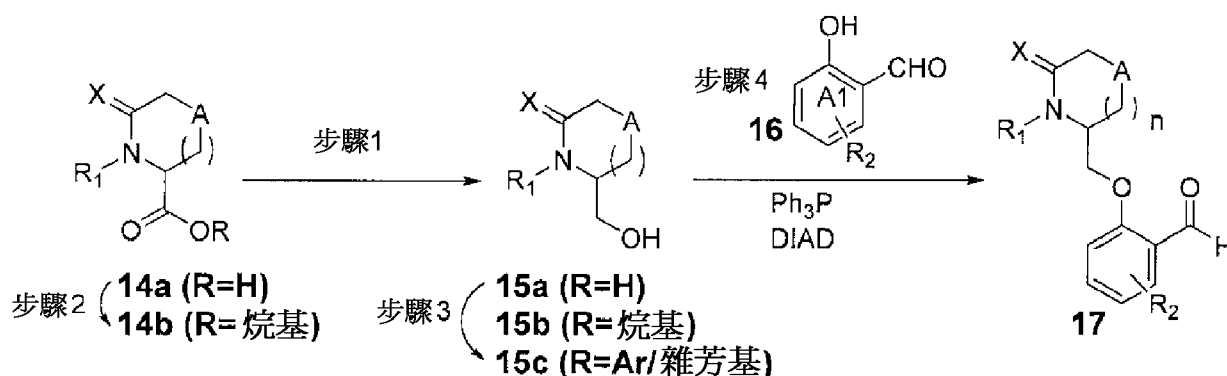
如下**流程7**提供一種合成烷氧基甲基型前藥之方法

流程7



其中 R^{52} 為 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。

流程8



可經由通用合成流程8合成結構17之化合物。使羧酸衍生物14還原，得到羥基甲基類似物，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15。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15與酚醛16偶合，得到所要醛類似物17。

通用方法步驟1-使羧酸衍生物14還原成甲基醇15： 在 $0^{\circ}C$ 下向羧酸14(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 $0^{\circ}C$ 下向此溶液中添加 $NaBH_4$ (1-4 eq)，使混合物升溫至室溫且再攪拌1-24小時。用飽和 NH_4Cl 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15。

通用方法步驟2-N-烷基化(14a至14b)：可首先烷基化羧酸酯**14a**($R_1 = H$)，隨後還原，得到N-烷基羥基亞甲基類似物**14b**($R_1 = \text{烷基}$)。在典型程序中，首先將羧酸酯**14a**(1-10 mmol)溶解於DMF(2-20 mL)中；隨後向其中添加鹼(諸如NaH或 Cs_2CO_3 (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°C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°C下添加稀鹽酸或 NH_4Cl 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法，使用適當溶劑混合物(例如乙酸乙酯/己烷)純化。

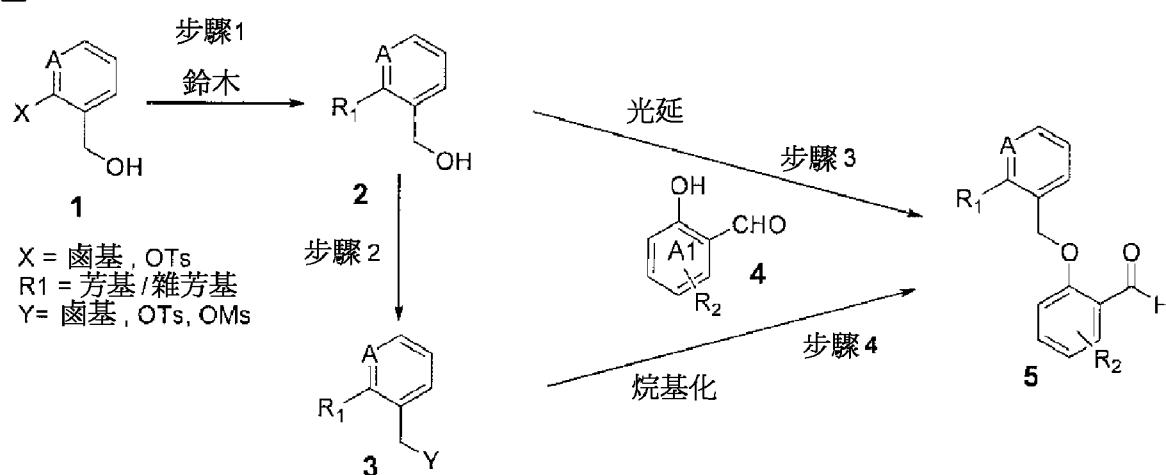
通用方法步驟3-由15a進行銅介導之N-芳基化產生15c：對於環胺($X = H$)，向羥基亞甲基化合物**15a**(1-10 mmol)及芳基/雜碘化物(1-1.5 eq)於iPrOH(0.5-10 mL)中之溶液中添加乙二醇(1.3 eq)及CuI(6.7 mol%)，繼而添加 K_3PO_4 (1.3 eq)，隨後脫氣且在88°C下加熱6-24小時。或者，對於內醯胺($X=O$)，向羥基亞甲基化合物**15a**(1-10 mmol)及芳基/雜碘化物(1-1.5 eq)於二噁烷(2-20 mL)中之溶液中添加CuI(0.17 eq)、N,N-二甲基乙二醇(0.17 eq)、 K_3PO_4 (1.7 eq)，隨後脫氣且在100°C下加熱6-48小時。

兩種程序之處理：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**15c**。

通用方法C-光延條件 在氮氣下攪拌羥基(雜)芳基醛衍生物(**17**)(0.1-2 mmol)與經取代之亞甲基醇(**16**)(0.8至1.2 eq)及(聚合物支撐之) PPh_3 (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分鐘之時段逐滴添加DIAD或DEAD(1.1 eq)於THF或甲苯中之溶液。經90分鐘停止使用冰冷卻浴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。

流程9



藉由鈴木偶合反應(Suzuki coupling reaction)製備經取代之亞甲基醇(2)的通用方法步驟1(流程9)。向(2-氯吡啶-3-基)甲醇或(2-溴吡啶-3-基)甲醇(1-100 mmol)及熟知酮酸或酯(0.8至1.5 eq)於二噁烷(2-200 mL)中之溶液中添加碳酸氫鈉(3 eq)於水(1-100 mL)中之溶液，繼而添加Pd(dppf)Cl₂(5至10 mol%)。在100°C下加熱4-24小時後，冷卻反應混合物且用EtOAc稀釋，用水、鹽水洗滌有機層，乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由管柱層析純化。

製備經取代之二氯甲烷(3a)之通用方法步驟2(流程9)。在0°C或室溫下向經取代之亞甲基醇(2)(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(**3a**)，其不經進一步純化即用於下一步驟。或者，隨後添加1 N Na_2CO_3 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，得到粗經取代之二氯甲烷(**3a**)，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(3b)之通用方法2(流程9)。在0°C或室溫下向經取代之亞甲基醇(**2**)(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**3b**。

自經取代之亞甲基醇(2)及羥基(雜)芳基醛衍生物(4)製備芳氧基/雜芳基醚類似物(5)的通用方法步驟3(流程9)。在氮氣下攪拌含有經取代之亞甲基醇(**2**)(0.8至1.2 eq)及(聚合物支撐之) PPh_3 (1-1.5 eq)的羥基(雜)芳基醛衍生物(**4**)(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90分鐘停止使用冰冷卻浴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(3)及羥基(雜)芳基醛衍生物(4)製備芳氧基/雜芳基醚類似物(5)的通用方法步驟4(流程9)。在氮氣氛圍下，在室溫或加熱至

120°C下攪拌羥基(雜)芳基醛衍生物(**4**)(0.1-2 mmol, 1-4 eq.)、經取代之二氯甲烷或二溴甲烷(**3**)(1 eq)及K₂CO₃(2-5 eq)(亦可添加催化量之NaI或Bu₄NI)於DMF、乙腈、NMP或DMSO(1至10 mL)中之混合物1-24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°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法，使用適當溶劑混合物(例如乙酸乙酯/己烷)純化。

實例

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。

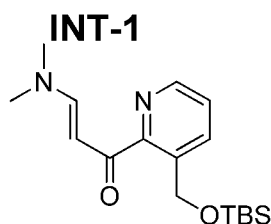
°C	=	攝氏度
RT	=	室溫
min	=	分鐘
h	=	小時
μL	=	微升
mL	=	毫升
mmol	=	毫莫耳
eq	=	當量
mg	=	毫克
ppm	=	百萬分率
atm	=	大氣壓
MS	=	質譜
LC-MS	=	液相層析-質譜
HPLC	=	高效液相層析
NMR	=	核磁共振
Sat./sat.		飽和
MeOH	=	甲醇
EtOH	=	乙醇

EtOAc	=	乙酸乙酯
Et ₃ N	=	三乙胺
ACN	=	乙腈
Ac ₂ O	=	乙酸酐
Na(OAc) ₃ BH	=	三乙鹽氧基硼氫化鈉
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	=	氫化鋁鋸
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

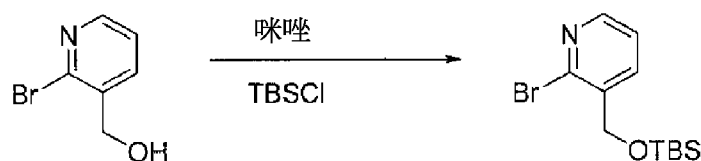
以下實例出於說明本發明之各種實施例之目的而提供且不欲以任何方式限制本發明。本發明之實例以及本文所述之方法目前表示較佳實施例，為例示性的且不欲限制本發明之範疇。熟習此項技術者應能設想涵蓋在由申請專利範圍之範疇所界定之本發明精神內的其中之變化及其他用途。

中間物之實驗程序

(E)-1-(3-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)吡啶-2-基)-3-(二甲基胺基)丙-2-烯-1-酮(**INT-1**)

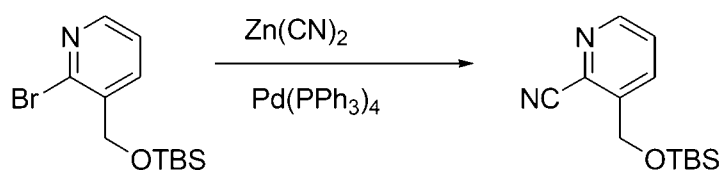


步驟1



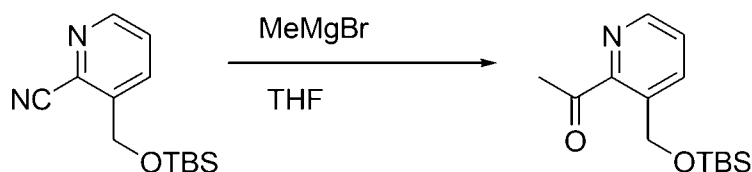
在室溫下向(2-溴吡啶-3-基)甲醇(20.0 g, 106.4 mmol, 1 eq.; 參看實例14)與咪唑(14.5 g, 212.8 mmol, 2 eq.)於DMF(50.0 mL)中之混合物中添加TBSCl(19.2 g, 150.7 mmol, 1.2 eq.)。在室溫下攪拌混合物1小時且用水(100 mL)與EtOAc(300 mL)之混合物稀釋。用NH₄Cl_(飽和)溶液及鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，濃縮且使用10% EtOAc/己烷作為溶離劑進行矽膠純化，得到呈無色油狀之2-溴-3-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)吡啶(30.1 g, 94%)。MS (ESI) m/z 302.0 [M+H]⁺。

步驟2



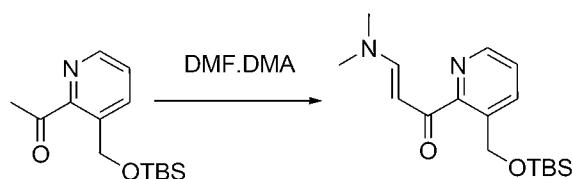
用N₂吹洗2-溴-3-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)吡啶(30.1 g, 100.0 mmol, 1 eq.)與Zn(CN)₂(23.5 g, 200.0 mmol, 2.0 eq.)於DMF(100.0 mL)中之混合物5分鐘且添加Pd(PPh₃)₄(5.78 g, 5.0 mmol, 0.05 eq.)。在120°C下在N₂下加熱混合物2小時，冷卻，過濾，濃縮且使用EtOAc與己烷之混合物作為溶離劑進行矽膠純化，得到呈無色油狀之3-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)吡啶甲腈(20.4 g, 82%)。MS (ESI) m/z 249.1 [M+H]⁺。

步驟3：



在-78℃下向經攪拌之3-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)吡啶甲腈(20.4 g, 82.25 mmol)於THF(100.0 mL)中之溶液添加溴化甲基鎂(3 M/乙醚, 41.0 mL, 123.4 mmol)。使反應混合物升溫至室溫, 用檸檬酸水溶液淬滅且用EtOAc(50 mL)萃取兩次。用NaHCO₃(飽和)溶液及鹽水洗滌經合併之有機層, 經Na₂SO₄乾燥, 濃縮且使用EtOAc/己烷之混合物作為溶離劑進行矽膠純化, 得到呈無色油狀之1-(3-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)吡啶-2-基)乙酮(12.9 g, 59%)。MS (ESI) m/z 266.2 [M+H]⁺。

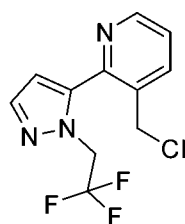
步驟4：



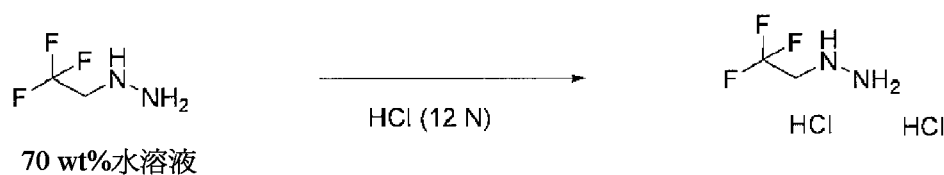
加熱1-(3-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)吡啶-2-基)乙酮(10.8 g, 40.75 mmol)於二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(15.0 mL)中之溶液至回流後維持3天。濃縮混合物且不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI) m/z 321.1 [M+H]⁺。

製備3-(氯甲基)-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)吡啶(INT-2)。

INT-2

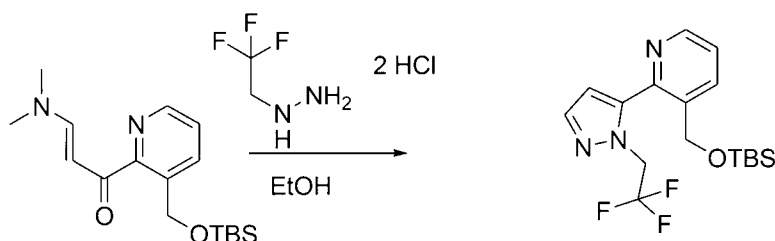


步驟1：



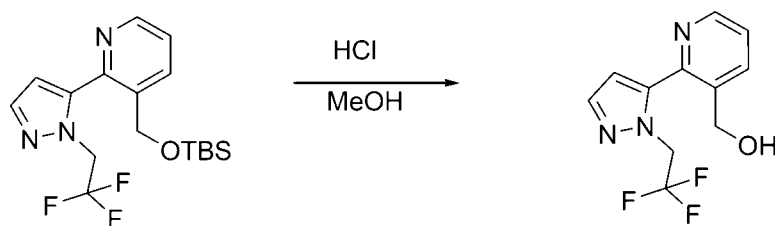
向(3,3,3-三氟乙基)肼(25 g, 50 wt%水溶液, 153.5 mmol, 1 eq.)於RB燒瓶(250 mL)中之溶液中添加HCl(12 N, 25.6 mL, 307.0 mmol, 2 eq.)。濃縮混合物, 得到呈黃色固體狀之(3,3,3-三氟乙基)肼二鹽酸鹽(1.07 g)。
MS (ESI) m/z 115.1 $[M+H]^+$ 。

步驟2：



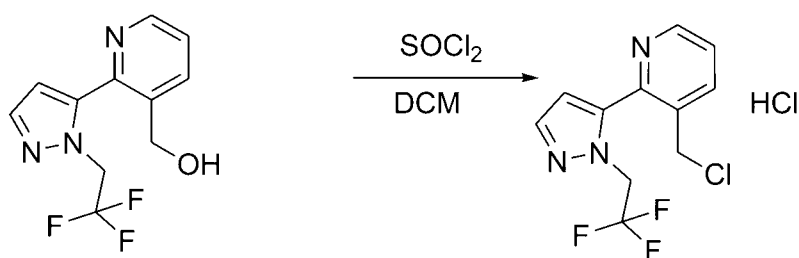
在室溫下向(*E*)-1-(3-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)吡啶-2-基)-3-(二甲基胺基)丙-2-烯-1-酮(上述粗物質, 5.91 g, 18.44 mmol, 1 eq.)於EtOH(20 mL)中之溶液中添加(3,3,3-三氟乙基)肼二鹽酸鹽(4.13 g, 上述粗物質, 22.13 mmol, 1.2 eq.)。在80°C下加熱混合物1小時, 濃縮且用EtOAc(50 mL)及NaHCO₃(飽和)溶液(10 mL)稀釋。分離各層且用EtOAc萃取水層三次。經Na₂SO₄乾燥經合併之有機層, 濃縮且使用EtOAc與己烷之混合物作為溶離劑進行矽膠純化, 得到3-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-2-(1-(3,3,3-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶(5.90 g; 86%, 2個步驟)。
MS (ESI) m/z 372.2 $[M+H]^+$ 。

步驟3：



向3-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-2-(1-(3,3,3-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶(5.91 g, 15.93 mmol)於MeOH(20 mL)中之溶液中添加HCl(4 N, 8.0 mL)。在室溫下攪拌混合物1小時，濃縮且用EtOAc(50 mL)及NaHCO₃(飽和)溶液(10 mL)稀釋。分離各層且用EtOAc萃取水層三次。經Na₂SO₄乾燥經合併之有機層且濃縮，得到呈無色油狀之(2-(1-(3,3,3-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲醇(4.1 g, 定量產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.09 (q, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 1.76 (s, 1H)。MS (ESI) *m/z* 258.1 [M+H]⁺。

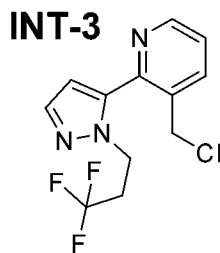
步驟4：



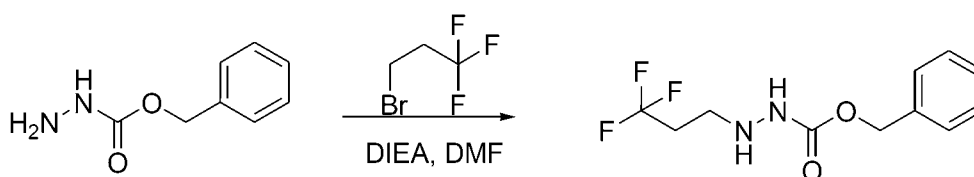
在室溫下向(2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲醇(408 mg, 1.59 mmol)於DCM(5 mL)中之溶液中添加SOCl₂(1.5 mL)。在室溫下攪拌反應混合物4小時且濃縮至乾。將粗固體懸浮於甲苯中且濃縮至乾。重複該製程三次且在真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之3-(氯甲基)-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶鹽酸鹽(498 mg)，其不經進

一步純化即用於下一步驟。

製備3-(氯甲基)-2-(1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶(INT-3)。

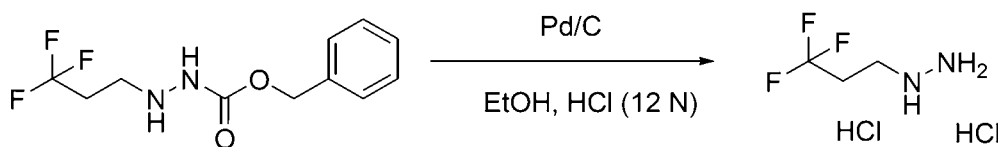


步驟1：



在室溫下向苯甲基肼甲酸酯(5.0 g, 30.3 mmol, 1 eq.)及DIEA(15.0 mL, 90.9 mmol, 3 eq.)於DMF(20 mL)中之混合物中添加3,3,3-三氟丙基溴(10.7 g, 60.6 mmol, 2 eq.)。在80°C下加熱混合物20小時，濃縮且使用EtOAc與己烷之混合物作為溶離劑進行矽膠純化，得到呈白色固體狀之2-(3,3,3-三氟丙基)肼甲酸苯甲酯(4.2 g; 53%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.17 (m, 5H), 6.11 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.00 (dd, *J* = 12.2, 7.1 Hz, 2H), 2.17 (qt, *J* = 10.8, 7.3 Hz, 2H)。MS (ESI) *m/z* 263.1 [M+H]⁺。

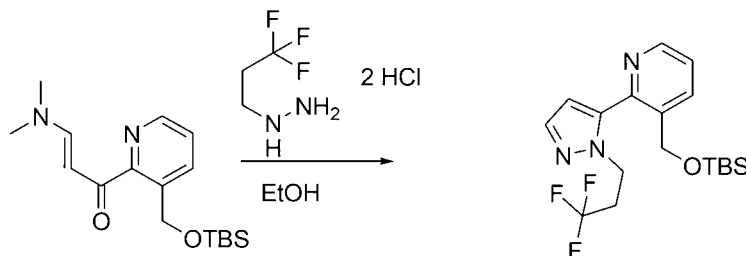
步驟2：



向2-(3,3,3-三氟丙基)肼甲酸苯甲酯(1.7 g, 6.49 mmol, 1 eq.)於EtOH(30 mL)中之混合物中添加Pd/C(1.0 g)及HCl(12 N, 2.0 mL)。向混

合物中饋入H₂(60 psi)，在室溫下攪拌1小時，過濾且濃縮，得到呈黃色固體狀之(3,3,3-三氟丙基)胍二鹽酸鹽(1.07 g)。MS (ESI) *m/z* 129.1 [M+H]⁺。

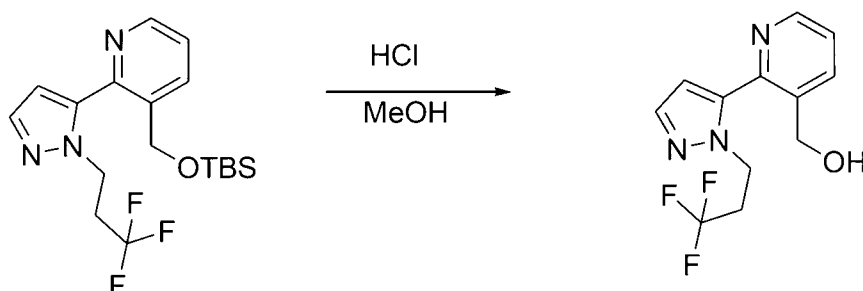
步驟3：



在室溫下向 (*E*)-1-(3-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)吡啶-2-基)-3-(二甲基胺基)丙-2-烯-1-酮(上述粗物質，1.73 g，5.41 mmol，1 eq.) 於EtOH(10 mL)中之溶液中添加(3,3,3-三氟丙基)胍二鹽酸鹽(1.30 g，上述粗物質，6.49 mmol，1.2 eq.)。在80°C下加熱混合物1小時，濃縮且用EtOAc(50 mL)及NaHCO₃(飽和)溶液(10 mL)稀釋。分離各層且用EtOAc萃取水層三次。經Na₂SO₄乾燥經合併之有機層，濃縮且使用EtOAc與己烷之混合物作為溶離劑進行矽膠純化，得到3-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-2-(1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶(1.58 g；76%，2個步驟)。

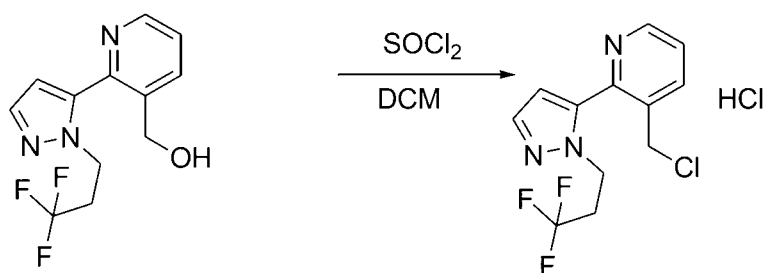
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.96-7.88 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.45-4.33 (m, 2H), 2.82-2.61 (m, 2H), 0.85 (s, 8H), -0.00 (s, 5H)。MS (ESI) *m/z* 386.2 [M+H]⁺。

步驟4：



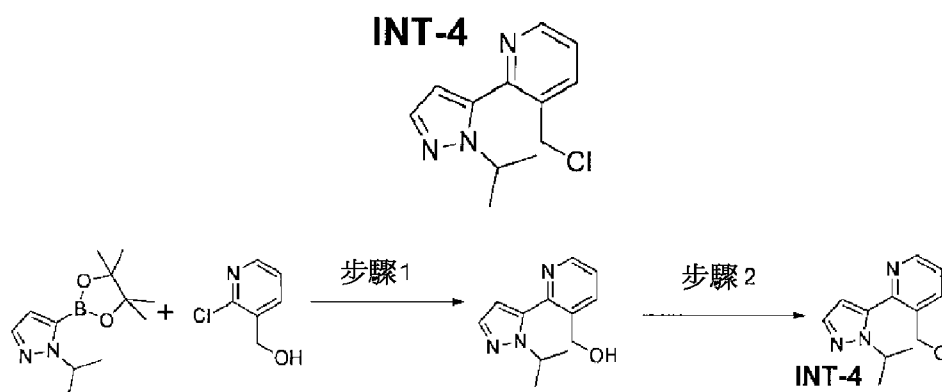
向3-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-2-(1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶(1.58 g, 4.1 mmol)於MeOH(20 mL)中之溶液中添加HCl(4 N, 4.0 mL)。在室溫下攪拌混合物1小時，濃縮且用EtOAc(50 mL)及NaHCO₃(飽和)溶液(10 mL)稀釋。分離各層且用EtOAc萃取水層三次。經Na₂SO₄乾燥經合併之有機層且濃縮，得到呈無色油狀之(2-(1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲醇(1.1 g, 99%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (dd, *J* = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.51-4.43 (m, 2H), 2.85-2.72 (m, 2H), 2.70 (s, 1H)。MS (ESI) *m/z* 272.1 [M+H]⁺。

步驟5：



在室溫下向(2-(1-(2,2,2-三氟丙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲醇(140 mg, 0.52 mmol)於DCM(5 mL)中之溶液中添加SOCl₂(2.0 mL)。在室溫下攪拌反應混合物4小時且濃縮至乾。將粗固體懸浮於甲苯中且濃縮至乾。重複該製程三次且在真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之3-(氯甲基)-2-(1-(2,2,2-三氟丙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶鹽酸鹽(498 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

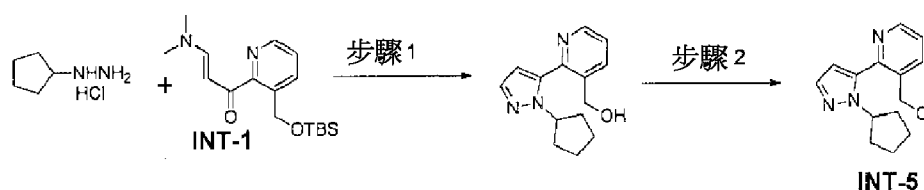
製備3-(氯甲基)-2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶(INT-4)。



步驟1：向500-mL含有吡唑酮酸酯(9.0 g, 38.1 mmol)、2-氯吡啶(5.47 g, 38.1 mmol)、Pd(dppf)Cl₂([1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣)(1.39 g, 1.91 mmol, 5 mol%)及碳酸氫鈉(9.61 g, 114.4 mmol, 3當量)之燒瓶中添加100 mL二噁烷及30 mL水。在100°C下在氮氣下加熱混合物12小時。隨後在40°C下在真空下在旋轉蒸發儀上移除溶劑。將所得棕色殘餘物懸浮於20% EtOAc/DCM(60 mL)中，經由矽膠填料(15 g)過濾；用20% EtOAc/DCM(4×20ml)洗滌。濃縮經合併之濾液，得到棕色油狀物(13 g)。將殘餘物溶解於10% EtOAc/己烷(20 mL)中，裝載於Biotage 100g快速(snap)SiO₂管柱上且用0-50% EtOAc溶離。獲得呈淡棕色油狀之(2-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲醇(3.32 g, 40%)。MS (ESI) m/z 218 [M+H]⁺。

步驟2：在0°C下向(2-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲醇(440 mg, 2.02 mmol)於DCM(4 mL)中之溶液中添加SOCl₂(2 eq)。在室溫下攪拌反應混合物15分鐘且濃縮至乾。將粗固體懸浮於甲苯中且濃縮至乾。重複該製程三次且在真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之3-(氯甲基)-2-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶鹽酸鹽(432 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI) m/z 236.5 [M+H]⁺。

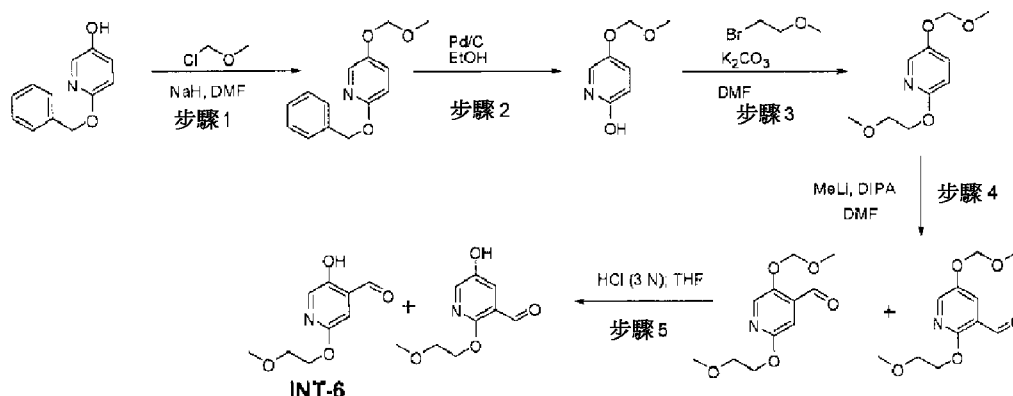
製備3-(氯甲基)-2-(1-環戊基-1H-吡啶-5-基)吡啶(INT-5)。



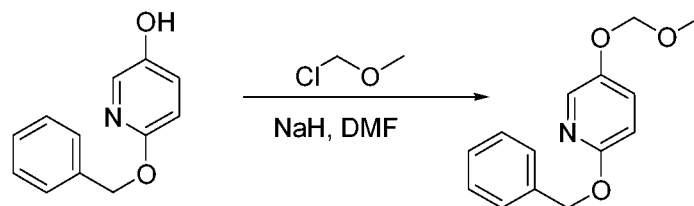
步驟1：在室溫下向(E)-1-(3-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)吡啶-2-基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮(上述粗物質，3.205 g，10.0 mmol，1 eq.)於EtOH(30 mL)中之溶液中添加環戊基肼鹽酸鹽(1.639 g，12.0 mmol，1.2 eq)。在80°C下加熱混合物2小時，濃縮且使用EtOAc與己烷之混合物作為溶離劑進行矽膠純化，得到區位異構體之混合物，獲得呈淡棕色油狀之較低極性(2-(1-環戊基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲醇(440 mg)。MS (ESI) m/z 244.2 $[M+H]^+$ 。

步驟2：在0°C下向(2-(1-環戊基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲醇(301 mg，1.24 mmol)於DCM(3 mL)中之溶液中添加SOCl₂(3 eq)。在室溫下攪拌反應混合物15分鐘(藉由LCMS證實反應在10分鐘內完成)且濃縮至乾。將粗固體懸浮於甲苯中且濃縮至乾。重複該製程三次且在真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之3-(氯甲基)-2-(1-環戊基-1H-吡啶-5-基)吡啶鹽酸鹽(305 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI) m/z 262.2 $[M+H]^+$ 。

製備5-羥基-2-(2-甲氧基乙氧基)異菸鹼醛(INT-6)。

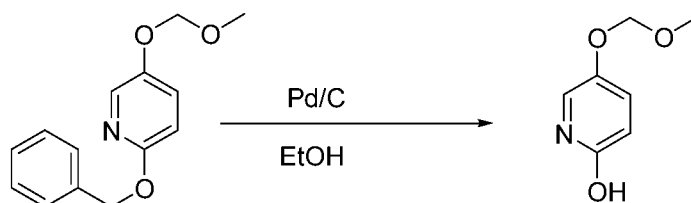


步驟1



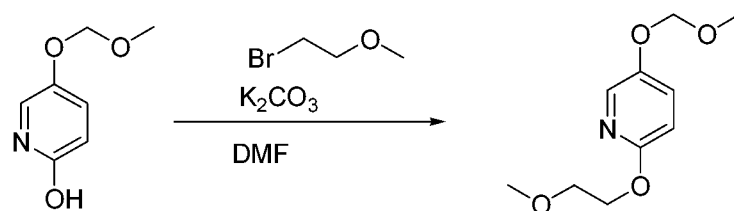
在0-5°C下向6-(苯甲氧基)吡啶-3-醇(2.0 g, 10 mmol, 1 eq.)於DMF(20 mL)中之溶液中逐份添加NaH(60%, 於礦物油中; 0.6 g, 15 mmol, 1.5 eq.)。完成添加後, 在0-5°C下繼續攪拌混合物15分鐘, 添加氯甲基甲醚(0.88 g, 11 mmol, 1.1 eq.), 在0-5°C下再攪拌20分鐘且用NH₄Cl_(飽和)溶液淬滅。用EtOAc(3×20 mL)萃取水層且用水及鹽水洗滌經合併之有機層, 經Na₂SO₄乾燥, 濃縮且使用25% EtOAc/己烷作為溶離劑進行矽膠純化, 得到呈無色油狀之2-(苯甲氧基)-5-(甲氧基甲氧基)吡啶(2.1 g, 87%)。MS (ESI) m/z 246.1 [M+H]⁺。

步驟2



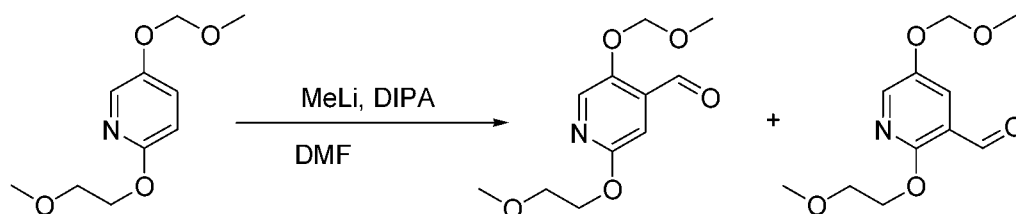
向2-(苯甲氧基)-5-(甲氧基甲氧基)吡啶(1.8 g, 8.71 mmol)於EtOH中之溶液中添加Pd/C(1.0 g)。向混合物中饋入H₂(15 psi), 在室溫下攪拌45分鐘, 過濾且濃縮, 得到呈淺黃色固體狀之5-(甲氧基甲氧基)吡啶-2-醇(1.35 g, 定量產量)。MS (ESI) m/z 156.1 [M+H]⁺。

步驟3



向 5-(甲氧基甲氧基)吡啶-2-醇 (1.35 g, 8.71 mmol, 1 eq.) 與 K_2CO_3 (6.01 g, 43.6 mmol, 5.0 eq.) 於 DMF (30.0 mL) 中之混合物中添加 1-溴-2-甲氧基乙烷 (3.61 g, 26.1 mmol, 3 eq.)。在 60°C 下加熱混合物 2 小時，冷卻，過濾，濃縮且使用 EtOAc 與己烷之混合物作為溶離劑進行矽膠純化，得到呈無色油狀之 2-(2-甲氧基乙氧基)-5-(甲氧基甲氧基)吡啶 (500 mg, 27%)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.35 (ddd, $J = 8.9, 3.0, 1.0$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 8.9, 1.0$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.48-4.40 (m, 2H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.45 (s, 3H)。MS (ESI) m/z 214.1 $[M+H]^+$ 。

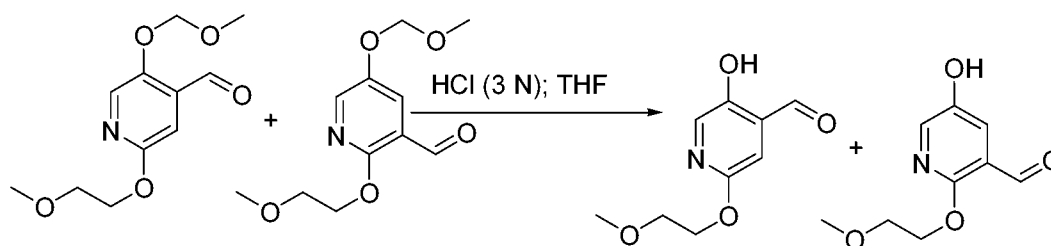
步驟 4



在 -40°C 下向 2-(2-甲氧基乙氧基)-5-(甲氧基甲氧基)吡啶 (1.34 g, 6.3 mmol, 1 eq.) 與二異丙胺 (17.5 μ L, 0.13 mmol, 0.02 eq.) 於 THF (50 mL) 中之混合物中添加甲基鋰 (1.6 M/THF, 7 mL, 11.3 mmol, 1.8 eq.)。完成添加後，使混合物升溫至 0°C，在 0°C 下持續攪拌 3 小時，冷卻降至 -40°C 且緩慢添加 DMF (0.83 mL, 11.3 mmol, 1.8 eq.)。隨後在 -40°C 下攪拌混合物 1 小時，用 HCl (12 N, 12 mL) 與 THF (28 mL) 之混合物淬滅，升溫至室溫且添加水 (20 mL)。用固體 K_2CO_3 調整混合物之 pH 值至 pH 8-9。用 EtOAc (30

mL)萃取水層兩次。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，濃縮且使用EtOAc與己烷之混合物作為溶離劑進行矽膠純化，得到呈淺黃色油狀之2-(2-甲氧基乙氧基)-5-(甲氧基甲氧基)異菸鹼醛與2-(2-甲氧基乙氧基)-5-(甲氧基甲氧基)菸鹼醛之混合物(5/1，1.27 g，83.6%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.45 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.46 (dd, $J = 5.4, 3.9$ Hz, 2H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.77-3.71 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.46 (s, 3H)及 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.41 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.64-4.57 (m, 2H), 3.85-3.79 (m, $J = 5.4, 4.0$ Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.46 (s, 3H); MS (ESI) m/z 242.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟5



向2-甲氧基-5-(甲氧基甲氧基)異菸鹼醛(1.27 g，5.29 mol)於THF(5 mL)中之溶液中添加HCl(3 N，4 mL)。在50°C下攪拌反應物1小時，冷卻至室溫且用水(5 mL)稀釋。用固體 K_2CO_3 中和混合物至pH 7-8且用EtOAc(100 mL)萃取水層兩次。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，濃縮且使用EtOAc與己烷之混合物進行矽膠純化，得到5-羥基-2-(2-甲氧基乙氧基)異菸鹼醛(630 mg，60%)及5-羥基-2-(2-甲氧基乙氧基)菸鹼醛(120 mg，11%)。5-羥基-2-(2-甲氧基乙氧基)異菸鹼醛之資料： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.98 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.51-4.39 (m, 2H), 3.81-3.72 (m, 2H), 3.47 (s, 3H)。LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 198.1。5-

經基-2-(2-甲氧基乙氧基)菸鹼醛之資料： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.3 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.18-7.07 (br, 1H), 4.54 (dd, $J = 5.4, 3.7$ Hz, 2H), 3.84 (dd, $J = 5.4, 3.7$ Hz, 2H), 3.49 (s, 3H)；MS (ESI) m/z 198.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

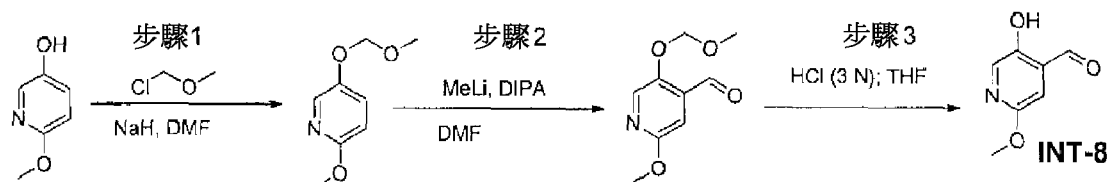
製備2,6-二羥基苯甲醛(INT-7)。



向3000-mL三頸圓底燒瓶中置放 AlCl_3 (240 g, 1.80 mol, 3.00當量)於二氯甲烷(1200 mL)中之溶液。在 0°C 下向反應混合物中逐滴添加2,6-二甲氧基苯甲醛(100 g, 601.78 mmol, 1.00當量)於二氯甲烷(800 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液隔夜，隨後用200 mL稀鹽酸(2 M)淬滅。用 2×200 mL二氯甲烷萃取所得溶液。在真空下濃縮經合併之有機層。將殘餘物施用於用乙酸乙酯/石油醚(1:200-1:50)作為溶離劑之矽膠管柱上，得到40 g(48%)呈黃色固體狀之2,6-二羥基苯甲醛。

^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.25(s, 2H), 10.25(s, 1H), 7.36(m, 1H), 6.36 (d, $J=8.4\text{Hz}$ 2H)；MS (ESI) m/z 139 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

製備5-羥基-2-甲氧基異菸鹼醛(INT-8)。



步驟1：在 $0-5^\circ\text{C}$ 下向6-甲氧基吡啶-3-醇(20 g, 0.16 mol)於DMF(200 mL)中之溶液中逐滴添加NaH(60%，於礦物油中；9.6 g, 0.24 mol)。完成添加後，在 $0-5^\circ\text{C}$ 下持續攪拌混合物15分鐘，繼而添加氯甲基甲醚。在 $0-5^\circ\text{C}$

下再攪拌混合物20分鐘且用 NH_4Cl (飽和)水溶液淬滅。用 EtOAc ($3 \times 100 \text{ mL}$)萃取水層且用水及鹽水洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下濃縮。用25% EtOAc /己烷作為溶離劑對殘餘物進行矽膠純化，得到呈無色油狀之2-甲氧基-5-(甲氧基甲氧基)吡啶(24.1 g, 89.3%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) 7.97 (d, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 6.70 (d, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.51 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 170.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟2: 在 -40°C 下向2-甲氧基-5-(甲氧基甲氧基)吡啶(30 g, 0.178 mol)與二異丙胺(507 μL , 3.6 mmol)於THF(500 mL)中之混合物中添加甲基鋰(1.6 M/THF, 200 mL, 0.32 mol)。完成添加後，使混合物升溫至 0°C 且在 0°C 下持續攪拌3小時。隨後將反應混合物冷卻降至 -40°C ，繼而緩慢添加DMF(24.7 mL, 0.32 mol)。隨後在 -40°C 下攪拌混合物1小時且用HCl(12 N, 120 mL)與THF(280 mL)之混合物淬滅。添加水(200 mL)且用固體 K_2CO_3 調整混合物之pH值至pH 8-9。用 EtOAc (300 mL)萃取混合物兩次。合併有機層，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮，得到呈棕色固體狀之2-甲氧基-5-(甲氧基甲氧基)異菸鹼醛(33.5 g, 95.7%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CD_3OD) 7.90 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 5.64 (s, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 198.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

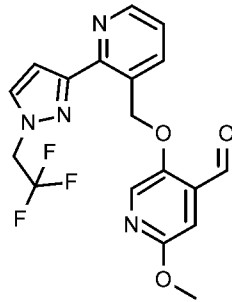
步驟3: 向2-甲氧基-5-(甲氧基甲氧基)異菸鹼醛(33.5 g, 0.17 mol)於THF(150 mL)中之溶液中添加HCl(3 N, 250 mL)。在 50°C 下攪拌反應物1小時，冷卻至室溫且用水(500 mL)稀釋。用固體 K_2CO_3 中和混合物至pH 7-8。收集淺黃色固體，用水洗滌且在真空烘箱(40°C)中乾燥隔夜，得到5-羥基-2-甲氧基異菸鹼醛(17.9 g, 74.6%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; DMSO) δ = 10.31 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 3.80 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 154.0

$[M+H]^+$ 。

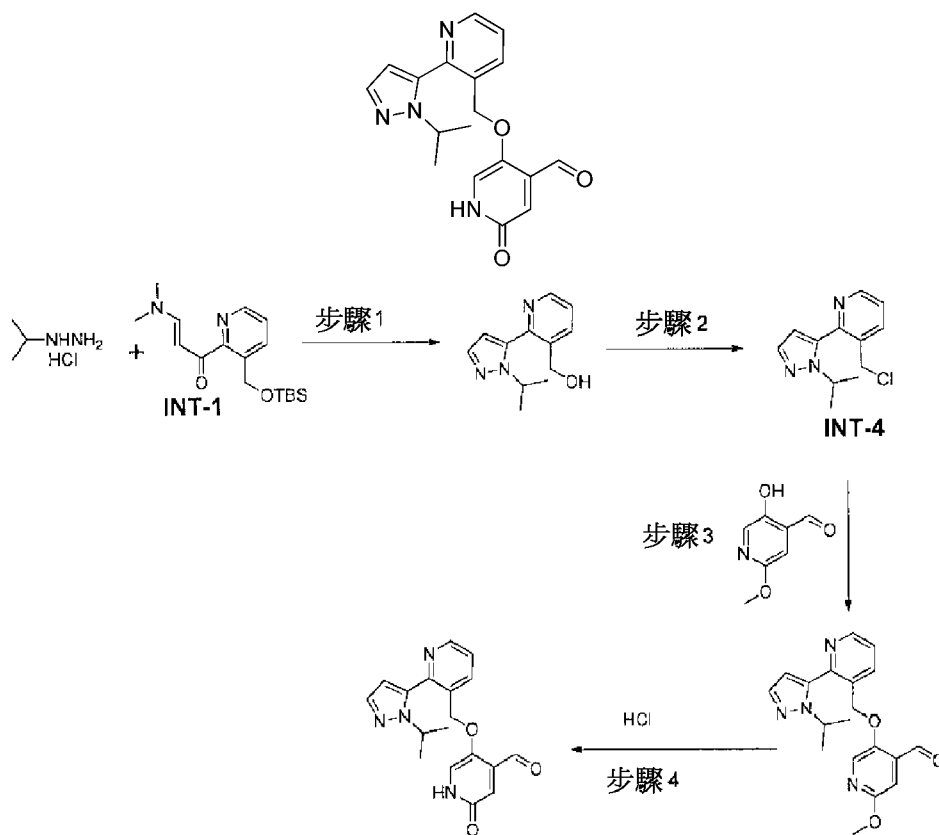
實例之實驗程序：

GBT527 製備2-甲氧基-5-[[2-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-3-基]吡啶-3-基]甲氧基]吡啶-4-甲醛。

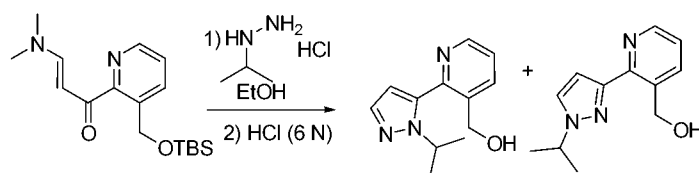
使用通用方法B由5-羥基-2-甲氧基異菸鹼醛及**INT-2**製備**GBT527**。



GBT576 製備2-側氧基-5-[[2-(2-丙-2-基吡啶-3-基)吡啶-3-基]甲氧基]-1H-吡啶-4-甲醛

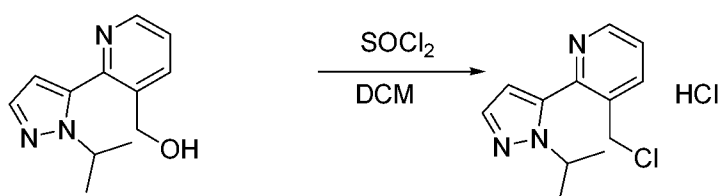


步驟1：



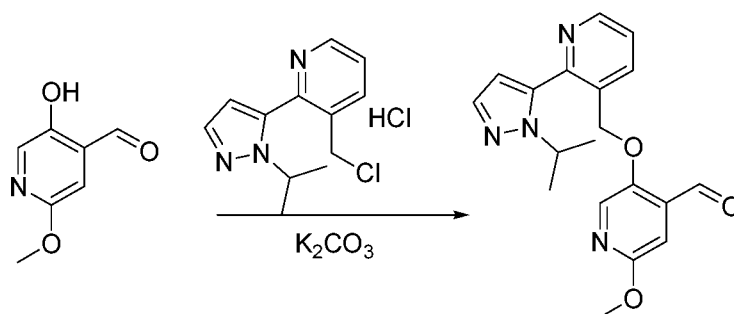
向(*E*)-1-(3-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)吡啶-2-基)-3-(二甲基胺基)丙-2-烯-1-酮(粗物質, 1.03 g, 3.22 mmol, 1 eq.; INT-1)於EtOH(10 mL)中之溶液中添加異丙基胍鹽酸鹽(430 mg, 3.86 mmol, 1.2 eq.)。在80°C下加熱混合物2小時, 冷卻, 添加HCl(6 N, 0.5 mL)且攪拌隔夜。濃縮混合物且用EtOAc(80 mL)及NaHCO₃(飽和)(10 mL)溶液稀釋。分離各層且用EtOAc萃取水層三次。經Na₂SO₄乾燥經合併之有機層, 濃縮且使用EtOAc作為溶離劑進行矽膠純化, 得到呈淺黃色油狀之(2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲醇(500 mg, 71%)及(2-(1-異丙基-1H-吡唑-3-基)吡啶-5-基)甲醇(55 mg, 25%)。2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲醇之資料: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.0 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.55 (七重峰, *J* = 6.6 Hz 1H), 1.98-2.05 (br, 1H), 1.47 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。LRMS (M+H⁺) *m/z* 218.1。 (2-(1-異丙基-1H-吡唑-3-基)吡啶-5-基)甲醇之資料: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.0, 6.5 Hz, 1H), 6.07 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.58 (七重峰, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.60 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H)。MS (ESI) *m/z* 218.1 [M+H]⁺。

步驟2：



在室溫下向(2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲醇(560 mg, 2.58 mmol)於DCM(10 mL)中之溶液中添加SOCl₂(3.0 mL)。在室溫下攪拌反應混合物4小時且濃縮至乾。將粗固體懸浮於甲苯中且濃縮至乾。重複該製程三次且在真空下乾燥，得到呈灰白色固體狀之3-(氯甲基)-2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶鹽酸鹽(700 mg)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

步驟3：



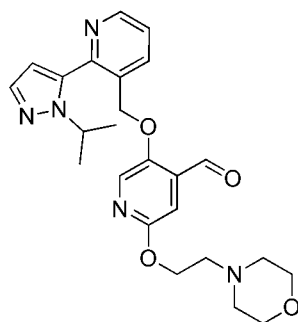
在70°C下加熱5-羥基-2-甲氧基異菸鹼醛(395 mg, 2.58 mmol, 1 eq.)、3-(氯甲基)-2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶鹽酸鹽(700 mg, 2.58 mmol, 1 eq.)及K₂CO₃(1.4 g, 10.32 mmol, 4 eq.)於DMF(10.0 mL)中之混合物2小時。冷卻混合物，過濾，濃縮且使用EtOAc與己烷之混合物作為溶離劑進行矽膠純化，得到呈灰白色固體狀之5-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛(590 mg, 65%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.41 (s, 1H), 8.76 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.37 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.65 (七重峰, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.49 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)；MS (ESI) *m/z* 353.1

$[M+H]^+$ 。

向5-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛(590 mg)於水(5.0 mL)中之懸浮液中添加HCl(6 N, 4 mL)。混合物變成均質溶液後，使其在-78°C下冷凍成固體且在高真空下抽吸隔夜。在45°C下繼續抽吸黃色固體20小時，溶解於水(2.0 mL)中且用NaOH(2 N)鹼化至pH 11。用DCM洗滌水層三次且調整混合物之pH值至pH 6-7。收集固體且乾燥，得到呈黃色固體狀之2-側氧基-5-[[2-(2-丙-2-基吡唑-3-基)吡啶-3-基]甲氧基]-1H-吡啶-4-甲醛。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.3 (s, 1H), 8.8 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.1 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.5 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 6.6 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.9 (s, 2H), 4.7 (七重峰, J = 6.6 Hz, 1H), 1.5 (d, J = 6.6 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 339.4 $[M+H]^+$ 。

GBT779 製備2-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-5-[[2-(2-丙-2-基吡唑-3-基)吡啶-3-基]甲氧基]吡啶-4-甲醛

根據通用方法B由5-羥基-2-(2-嗎啉基乙氧基)異菸鹼醛及**INT-4**製備**GTB779**。

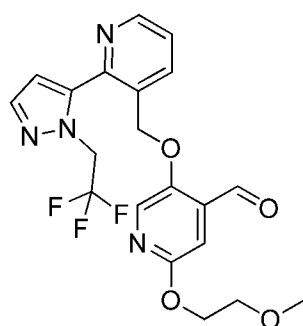


¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.33 (s, 1H), 8.68 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.06

(s, 2H), 4.57 (s, 0H), 4.32 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.69-3.62 (m, 4H), 2.70 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.53-2.45 (m, 4H), 1.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H) ; MS (ESI) m/z 452 $[M+H]^+$ 。

GBT832 製備2-(2-甲氧基乙氧基)-5-[[2-[2-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-3-基]吡啶-3-基]甲氧基]吡啶-4-甲醛。

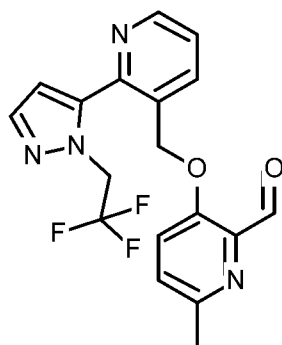
根據通用方法B由5-羥基-2-(2-甲氧基乙氧基)異菸鹼醛(**INT-5**)及**INT-2**製備GTB832。



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.32 (s, 1H), 8.67 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 7.9, 4.8$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.47 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.17 (q, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.39-4.32 (m, 2H), 3.70-3.63 (m, 2H) ; MS (ESI) m/z 437 $[M+H]^+$ 。

GBT835 製備6-甲基-3-[[2-[2-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-3-基]吡啶-3-基]甲氧基]吡啶-2-甲醛

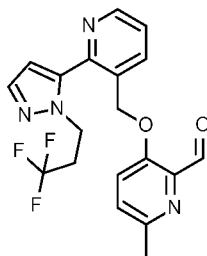
根據通用方法B由3-羥基-6-甲基吡啶甲醛及**INT-2**製備GTB835。



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.23 (s, 1H), 8.64 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 7.9, 4.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.19 (q, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.12 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H); MS (ESI) m/z 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

GBT836 製備6-甲基-3-[[2-[2-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-3-基]吡啶-3-基]甲氧基]吡啶-2-甲醛

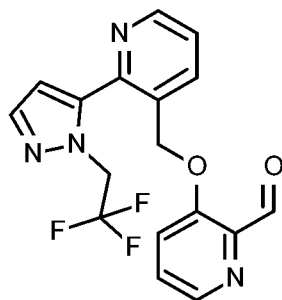
根據通用方法B由3-羥基-6-甲基吡啶甲醛及**INT-3**製備GTB836。



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.31 (s, 1H), 8.75 (dd, $J = 4.7, 1.7$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 7.9, 4.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.61-4.44 (m, 2H), 2.96-2.75 (m, 2H), 2.62 (s, 3H); MS (ESI) m/z 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

GBT839 製備3-[[2-[2-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-3-基]吡啶-3-基]甲氧基]吡啶-2-甲醛

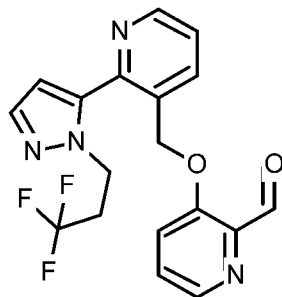
根據通用方法B由3-羥基吡啶甲醛及**INT-2**製備GTB839。



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.26 (s, 1H), 8.65 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1H), 8.38 (dd, $J = 4.4, 1.0$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.19 (q, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.15 (s, 2H); MS (ESI) m/z 363.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

GBT840 製備3-[[2-[2-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-3-基]吡啶-3-基]甲氧基]吡啶-2-甲醛

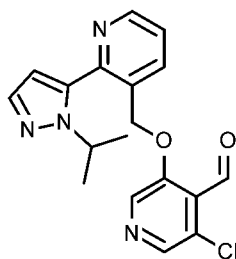
根據通用方法B由3-羥基吡啶甲醛及**INT-3**製備GTB839。



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.24 (s, 1H), 8.66 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.39 (dd, $J = 4.5, 1.1$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.49-4.40 (m, 2H), 2.87-2.64 (m, 2H); MS (ESI) m/z 377.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

GBT841 製備3-氯-5-[[2-(2-丙-2-基吡啶-3-基)吡啶-3-基]甲氧基]吡啶-4-甲醛。

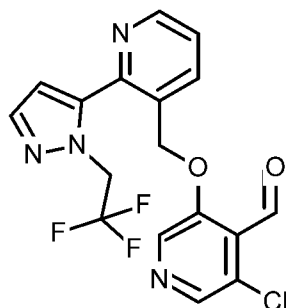
根據通用方法B由3-氯-5-羥基異菸鹼醛及**INT-4**製備GTB841。



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.51 (s, 1H), 8.77 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 7.9, 4.8$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.66 (七重峰, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.49 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H) ; MS (ESI) m/z 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

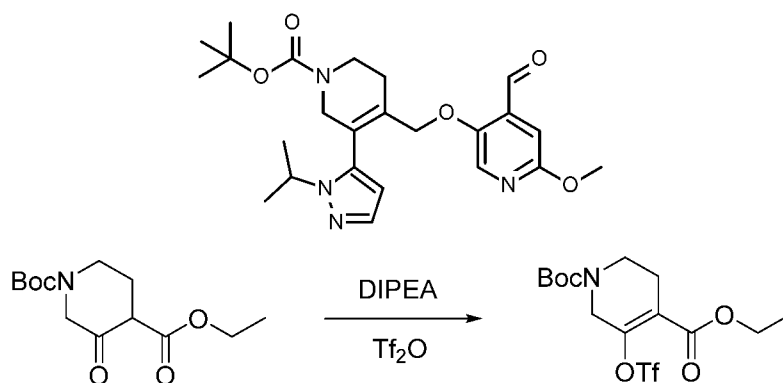
GBT844 製備3-氯-5-[[2-[2-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-3-基]吡啶-3-基]甲氧基]吡啶-4-甲醛。

根據通用方法B由3-氯-5-羥基異菸鹼醛及**INT-2**製備GTB844。

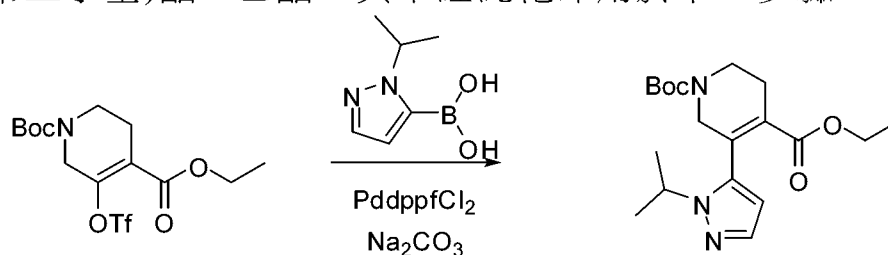


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.43 (s, 1H), 8.67 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.06 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 7.9, 4.8$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.21-5.10 (m, 4H) ; MS (ESI) m/z 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

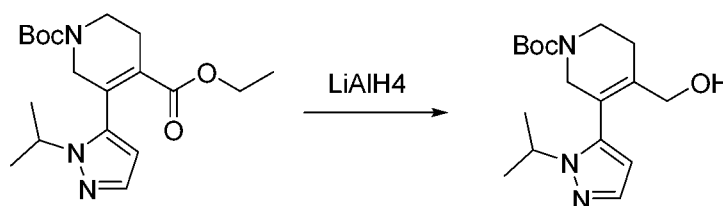
GBT860 製備4-(((4-甲醯基-6-甲氧基吡啶-3-基)氧基)甲基)-5-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯



步驟1：在 -78°C 下向3-側氧基哌啶-1,4-二甲酸1-第三丁酯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 TiF_2O (1.36 mL, 8.11 mmol)，隨後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 NaHCO_3 、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)酯4-乙酯，其不經純化即用於下一步驟。

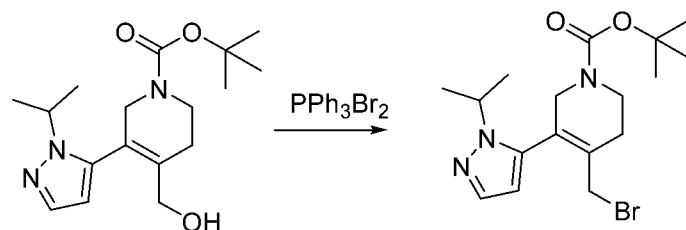


步驟2：向3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-5,6-二氫吡啶-1,4(2H)-二甲酸1-第三丁酯4-乙酯(1.49 g, 3.7 mmol)及(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)硼酸(0.57 g, 3.7 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.27 g, 0.37 mmol)及碳酸鈉(1.18 g, 11.10)於水(3 mL)中之溶液，用 N_2 使混合物脫氣5分鐘且在 100°C 下加熱15小時，冷卻至室溫後用EtOAc稀釋混合物且用飽和 NaHCO_3 及鹽水洗滌，合併有機層，乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由管柱層析(己烷/EtOAc = 3:1)純化，得到所要產物830 mg(62%)。

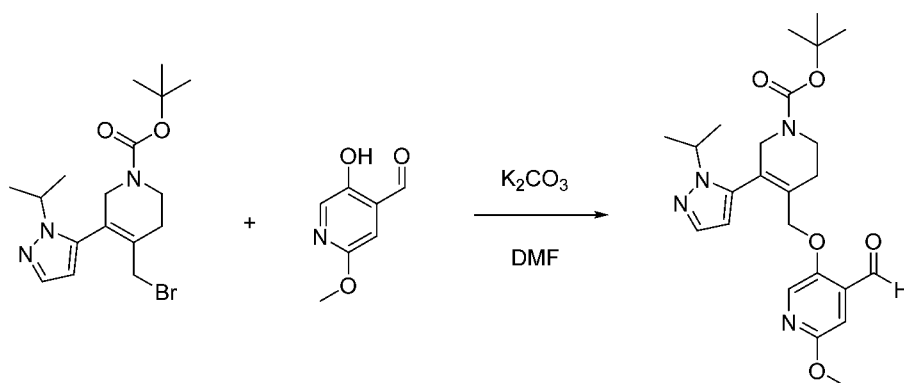


步驟3：在 -20°C 下向5-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-3,6-二氫吡啶-1,4(2H)-二甲酸1-(第三丁基)酯4-乙酯(450 mg, 1.24 mmol)於THF(6 mL)中之溶液中添加 LiAlH_4 (1 M之THF溶液, 1.49 mL, 1.49 mmol)，在 -20°C 下攪拌反應物30分鐘且用飽和 NH_4Cl 淬滅，用EtOAc萃取水層，用鹽水洗

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-吡唑-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(370 mg，91%)。



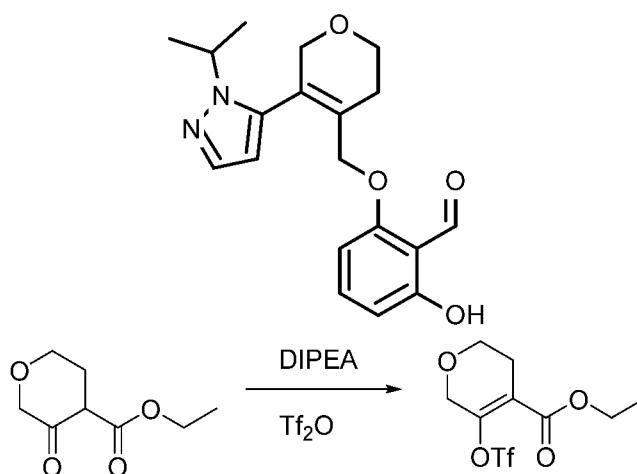
步驟4：在室溫下向既定4-(羥基甲基)-5-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(25 mg，0.08 mmol)於DCM(1 mL)中之溶液中添加三苯基膦溴加合物(40 mg，0.09 mmol)，攪拌30分鐘後，用DCM稀釋，用飽和NaHCO₃、鹽水洗滌，乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由管柱純化，得到4-(溴甲基)-5-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(18 mg)。



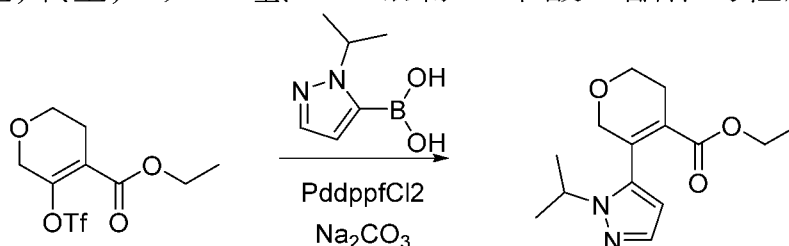
步驟5：向4-(溴甲基)-5-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(18 mg，0.05 mmol)及5-羥基-2-甲氧基異菸鹼醛(10 mg，0.06 mmol)於DMF(1 mL)中之溶液中添加K₂CO₃(14 mg，0.1 mmol)。在室溫下攪拌1小時後，用水及EtOAc稀釋，分離有機層且用EtOAc萃取水層，合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由管柱(己烷/EtOAc = 2:1)純化，得到4-(((4-甲醯基-6-甲氧基吡啶-3-基)氧基)甲

基)-3-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(7.2 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm) 10.39 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.56 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.05(s, 1H), 6.11 (d, J=1.6 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.66 (bs, 2H), 2.46 (bs, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.43 (d, 6.4 Hz, 6H)。MS (ESI) m/z 457.3 [M+H]⁺。

GBT861 製備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

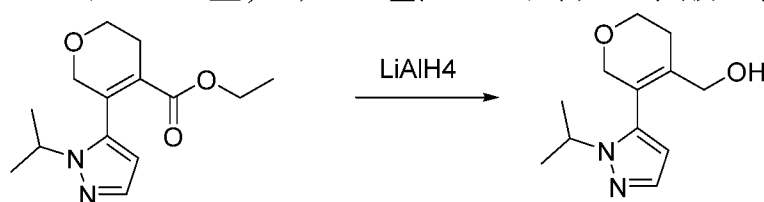


步驟1：在-78°C下向3-側氧基四氫-2H-吡喃-4-甲酸乙酯(1.0 g，5.81 mmol)於DCM(30 mL)中之溶液中添加DIPEA(1.22 mL，6.97 mmol)及Tf₂O(1.08 mL，6.39 mmol)，隨後使其升溫至室溫且在室溫下攪拌2小時，用DCM稀釋溶液，用飽和NaHCO₃、鹽水洗滌，乾燥且濃縮，得到5-(((三氟甲基)磺基)氧基)-3,6-二氫-2H-吡喃-4-甲酸乙酯作為粗產物(2 g)。

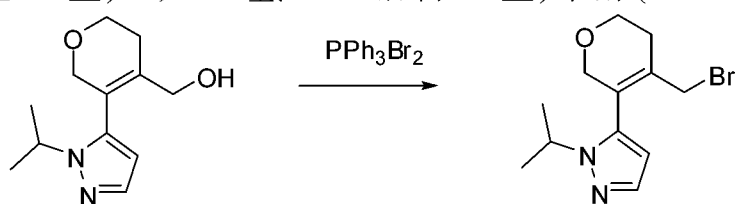


步驟2：向5-(((三氟甲基)磺基)氧基)-3,6-二氫-2H-吡喃-4-甲酸乙酯(來自步驟1之粗物質)及1-異丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-

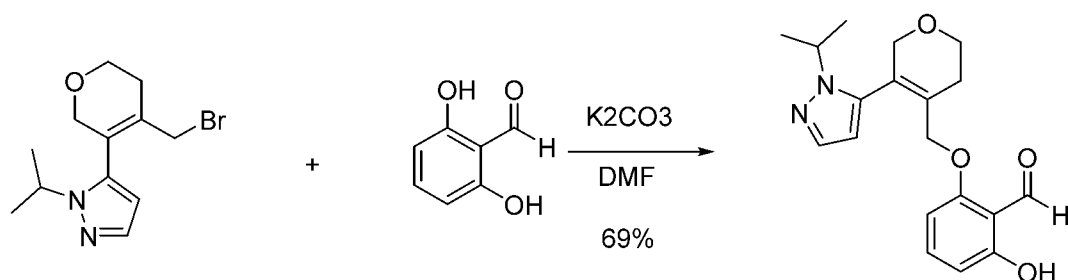
基)-1H-吡唑(1.37 g, 5.82 mmol)於二噁烷(20 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl₂(430 mg, 0.58 mmol)及Na₂CO₃(1.85 g, 17.46 mmol)於水(6 mL)中之溶液, 用N₂使混合物脫氣5分鐘, 且在100°C下加熱15小時, 冷卻至室溫後, 用EtOAc稀釋混合物且用飽和NaHCO₃及鹽水洗滌, 合併有機層, 乾燥且濃縮, 得到粗產物, 藉由管柱層析(己烷/EtOAc = 3:1)純化, 得到5-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-3,6-二氫-2H-哌喃-4-甲酸乙酯(850 mg)。



步驟3:在-20°C下向5-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-3,6-二氫-2H-哌喃-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°C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-吡唑-5-基)-3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)甲醇(500 mg)。

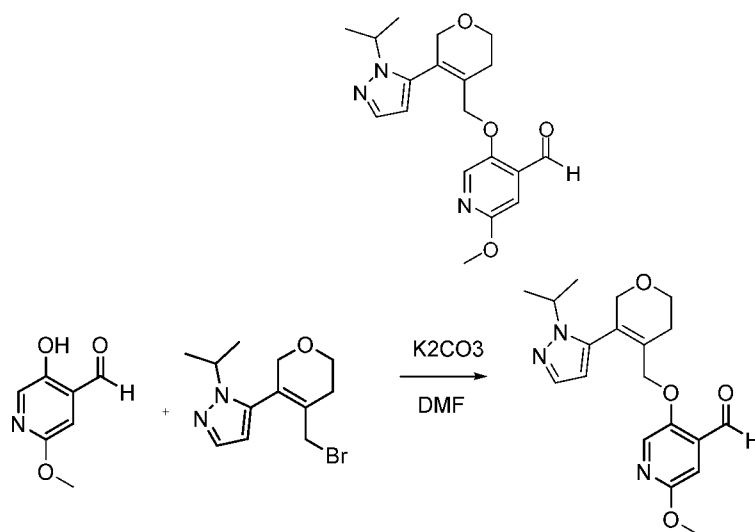


步驟4:在室溫下向(5-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)甲醇(300 mg, 1.35 mmol)於DCM(5 mL)中之溶液中添加二溴三苯基磷烷(630 mg, 1.35 mmol), 攪拌30分鐘後, 用DCM稀釋, 用飽和NaHCO₃、鹽水洗滌有機層, 乾燥且濃縮, 得到粗產物, 藉由管柱(己烷/EtOAc = 4:1)純化, 得到5-(4-(溴甲基)-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑(360 mg)。



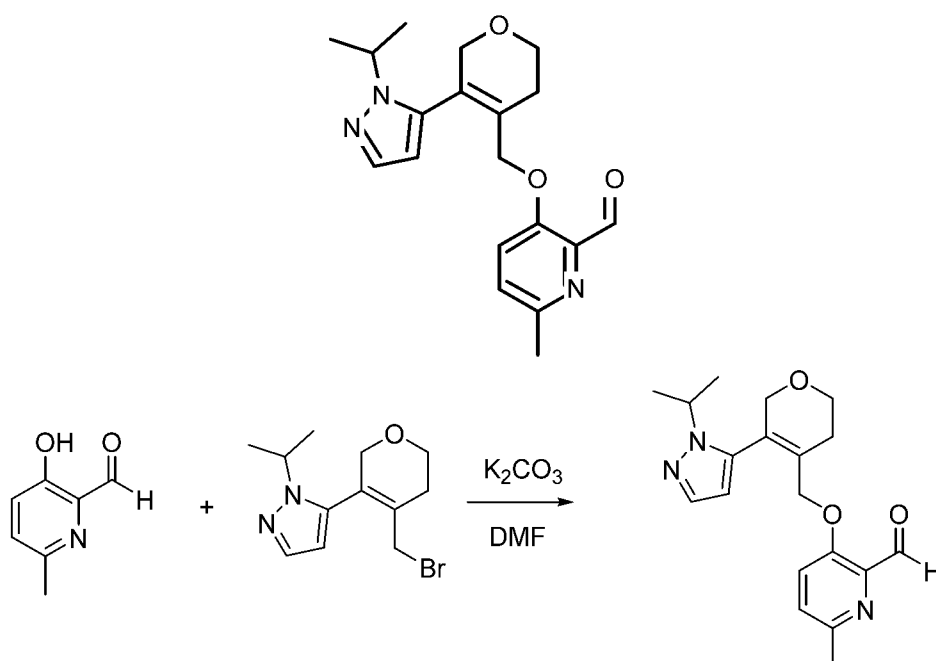
步驟5：向5-(4-(溴甲基)-5,6-二氫-2H-吡喃-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑(110 mg, 0.38 mmol)及2,6-二羥基苯甲醛(100 mg, 0.76 mmol)於DMF(6 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (110 mg, 0.76 mmol)。在室溫下攪拌1小時後，用水及EtOAc稀釋，分離有機層且用EtOAc萃取水層。合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由管柱(己烷/EtOAc = 1:1)純化，得到2-羥基-6-((5-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯甲醛(90 mg)。 1H NMR (400 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 $[M+H]^+$ 。

GBT863 製備2-甲氧基-5-[[5-(2-丙-2-基吡唑-3-基)-3,6-二氫-2H-吡喃-4-基]甲氧基]吡啶-4-甲醛



向 5-(4-(溴甲基)-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)-1-異丙基-1H-吡啶 (50 mg, 0.19 mmol) (參見 **GBT861** 之合成) 及 5-羥基-2-甲氧基異菸鹼醛 (30 mg, 0.23 mmol) 於 DMF (1 mL) 中之溶液中添加 K_2CO_3 (50 mg, 0.38 mmol)。在室溫下攪拌 3 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 5-((5-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛 (26 mg)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 10.40 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.54 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.08 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.98 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.47 (s, 2H), 1.41 (d, $J=6.8$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z 358.4 $[M+H]^+$ 。

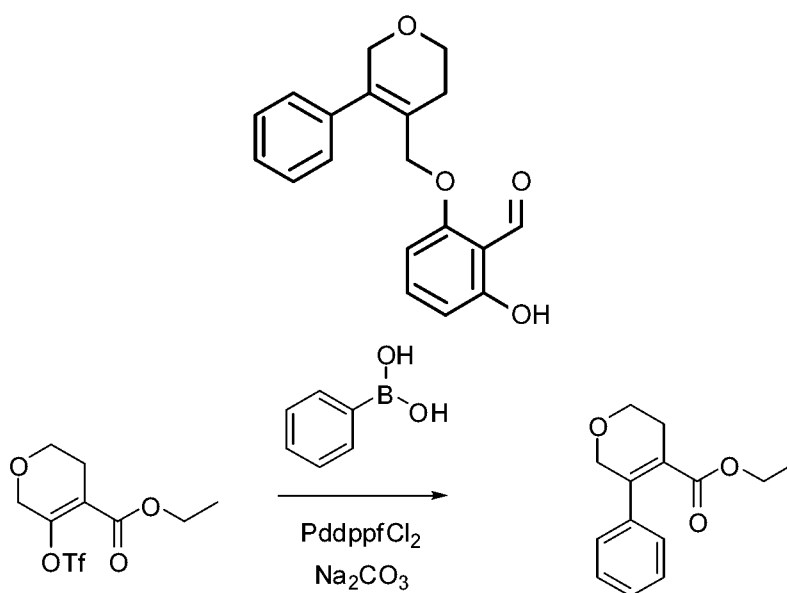
GBT864 製備 6-甲基-3-[[5-(2-丙-2-基吡啶-3-基)-3,6-二氫-2H-哌喃-4-基]甲氧基]吡啶-2-甲醛



向 5-(4-(溴甲基)-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)-1-異丙基-1H-吡啶 (50 mg, 0.19 mmol) (參見 **GBT861** 之合成) 及 3-羥基-6-甲基吡啶甲醛 (30 mg,

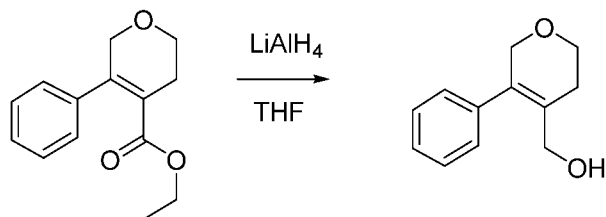
0.24 mmol)於DMF(1 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (50 mg, 0.38 mmol)。在室溫下攪拌3小時後，用水及EtOAc稀釋，分離有機層且用EtOAc萃取水層，合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由管柱(己烷/EtOAc = 40:60)純化，得到5-((5-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛(37 mg)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 10.30 (s, 1H), 7.54 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.98 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.51 (s, 2H), 1.39 (d, $J=6.4$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z 342.4 $[M+H]^+$ 。

GBT867 製備2-羥基-6-[(5-苯基-3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯甲醛

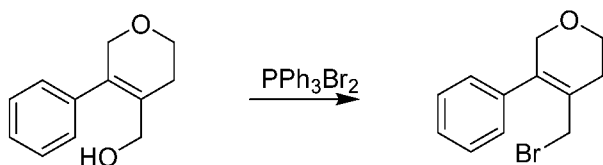


步驟1：向5-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-3,6-二氫-2H-哌喃-4-甲酸乙酯(1.77 g, 5.81 mmol)及苯基硼酸(1.42 g, 11.62 mmol)於二噁烷(15 ml)中之溶液中添加 $Pd(dppf)Cl_2$ (430 mg, 0.58 mmol)及 Na_2CO_3 (1.85 g, 17.46 mmol)於水(4.5 mL)中之溶液，用 N_2 使混合物脫氣5分鐘且在 $100^\circ C$ 下加熱15小時，冷卻至室溫後，用EtOAc稀釋混合物且用飽和 $NaHCO_3$ 及鹽水洗

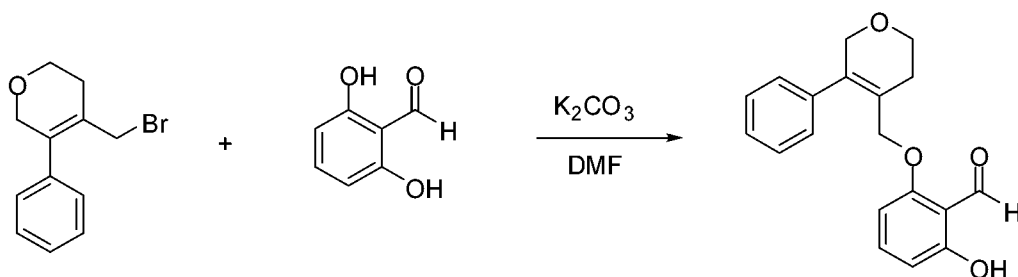
滌，合併有機層，乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由管柱層析(己烷/EtOAc = 4:1)純化，得到5-苯基-3,6-二氫-2H-呔喃-4-甲酸乙酯(1.05 g, 78%)。



步驟2：在 -20°C 下向5-苯基-3,6-二氫-2H-呔喃-4-甲酸乙酯(1.05 g, 4.52 mmol)於THF(20 mL)中之溶液中添加 LiAlH_4 (1 M之THF溶液, 5.42 mL, 5.42 mmol)，在 -20°C 下攪拌反應物30分鐘且用飽和 NH_4Cl 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35:65)純化，得到(5-苯基-3,6-二氫-2H-呔喃-4-基)甲醇(720 mg)。



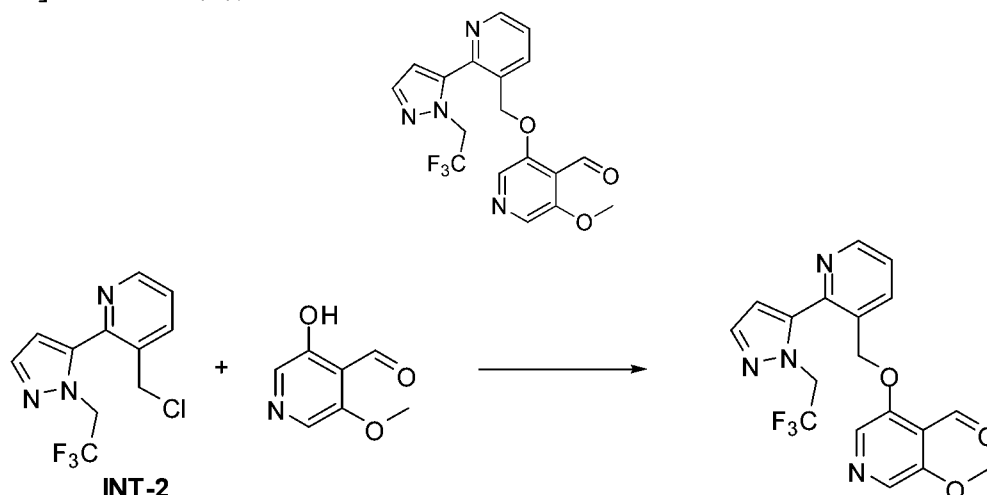
步驟3：在室溫下向(5-苯基-3,6-二氫-2H-呔喃-4-基)甲醇(360 mg, 1.89 mmol)於DCM(6 mL)中之溶液中添加二溴三苯基磷烷(880 mg, 2.08 mmol)，攪拌30分鐘後，用DCM稀釋，用飽和 NaHCO_3 、鹽水洗滌有機層，乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由管柱(己烷/EtOAc = 9:1)純化，得到4-(溴甲基)-5-苯基-3,6-二氫-2H-呔喃(380 mg)。



步驟4：向4-(溴甲基)-5-苯基-3,6-二氫-2H-呔喃(110 mg, 0.45 mmol)及2,6-二羥基苯甲醛(120 mg, 0.90 mmol)於DMF(3 mL)中之溶液中添加

K_2CO_3 (120 mg, 0.90 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 = 3:1)純化，得到2-羥基-6-((5-苯基-3,6-二氫-2H-嘓喃-4-基)甲氧基)苯甲醛(120 mg)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 11.92 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.18 (m, 2H), 6.49 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.95 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.41 (m, 2H); MS (ESI) m/z 309。

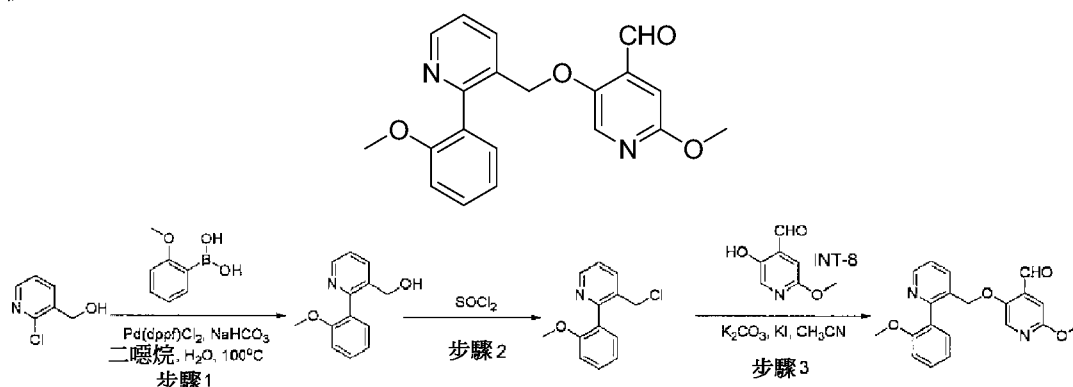
GBT868 製備3-甲氧基-5-[[2-[2-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-3-基]吡啶-3-基]甲氧基]吡啶-4-甲醛



向3-羥基-5-甲氧基異菸鹼醛(0.13 g, 0.88 mmol)於DMF中之溶液中添加3-(氯甲基)-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)吡啶(0.24 g, 0.88 mmol)(**INT-2**)及碳酸鉀(0.49 g, 3.52 mmol)且加熱反應混合物(60°C)。3小時後，經由二氧化矽塞(MeOH/ CH_2Cl_2 , 0-20%)過濾反應混合物。藉由製備型HPLC純化所得殘餘物，得到2-甲氧基-6-((2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛(12 mg, 5%產率)。 1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 10.54 (s, 1H), 8.71 (dd, $J = 5.0, 1.8$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (ddd, $J = 7.9, 1.7, 0.7$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.67 (dd, $J = 1.9, 0.5$

Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.0, 4.5$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 0.5$ Hz, 3H), 6.56 (dd, $J = 1.9, 0.5$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.28-5.15 (m, 2H), 4.04 (s, 3H); MS (ESI) m/z 393 $[M+H]^+$ 。

GBT870 製備2-甲氧基-5-[[2-(2-甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲氧基]吡啶-4-甲醛



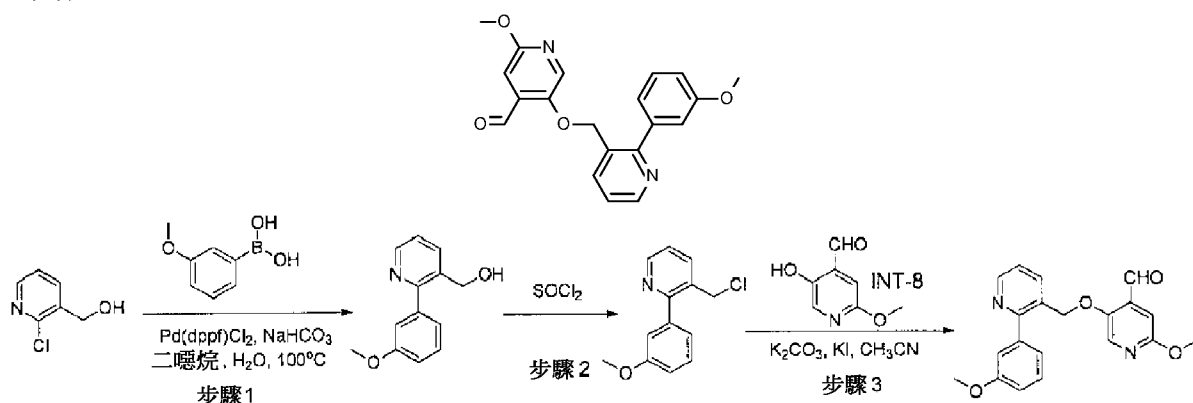
步驟1：向50-mL圓底燒瓶中置放(2-氯吡啶-3-基)甲醇(500 mg, 3.48 mmol, 1.00當量)於二噁烷與H₂O之溶劑混合物(10/10 mL)中之溶液。向反應混合物中添加(2-甲氧基苯基)硼酸(532 mg, 3.50 mmol, 1.20當量)、碳酸氫鈉(882 mg, 10.50 mmol, 3.00當量)及Pd(dppf)Cl₂(286 mg, 0.39 mmol, 0.10當量)。在100°C下攪拌所得溶液2小時，隨後用100 mL H₂O稀釋。用2×100 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且在真空下濃縮經合併之有機層。將殘餘物施用於用乙酸乙酯/石油醚(1:5)作為溶離劑之矽膠管柱上，得到650 mg(87%)呈黃色固體狀之[2-(2-甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲醇。

步驟2：向50-mL圓底燒瓶中置放[2-(2-甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲醇(600 mg, 2.79 mmol, 1.00當量)於亞硫醯氯(10 mL)中之溶液。加熱所得溶液至回流後維持2小時，隨後在真空下濃縮。此得到600 mg(92%)呈黃色固體狀之3-(氯甲基)-2-(2-甲氧基苯基)吡啶。

步驟3：向100-mL圓底燒瓶中置放3-(氯甲基)-2-(2-甲氧基苯基)吡啶

(306 mg, 1.31 mmol, 1.00當量)於CH₃CN(20 mL)中之溶液。向反應混合物中添加5-羥基-2-甲氧基吡啶-4-甲醛(200 mg, 1.31 mmol, 1.00當量)、碳酸鉀(364 mg, 2.63 mmol, 2.00當量)及KI(44 mg, 0.27 mmol, 0.20當量)。在60°C下攪拌所得溶液5小時，隨後在真空下濃縮。藉由製備型HPLC用以下條件(製備型HPLC-010)純化粗產物(200 mg)：管柱，SunFire製備型C18 OBD管柱，5 μm，19×150 mm；移動相：含0.1% HCOOH之水及MeCN(在10分鐘內10.0% MeCN升至40.0%，在2分鐘內升至95.0%，在2分鐘內降至10.0%)；偵測器，Waters2545 Uv偵測器254及220 nm。此得到65 mg(9%)呈黃色固體狀之2-甲氧基-5-[[2-(2-甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲氧基]吡啶-4-甲醛雙(三氟乙酸)。化合物展現105-107°C之熔點。¹HNMR(300MHz, CDCl₃) δ 10.32 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.36(m, 3H), 6.99 (m, 3H), 5.35 (s, 2H), 3.86(m, 6H)；MS (ESI) m/z 351 [M+H]⁺。

GBT871 製備2-甲氧基-5-[[2-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲氧基]吡啶-4-甲醛



步驟1：向用氮氣氛圍吹洗且維持氮氣惰性氛圍之50-mL圓底燒瓶中置放(3-甲氧基苯基)硼酸(1.6 g, 10.53 mmol, 1.20當量)、(2-氯吡啶-3-基)甲醇(1 g, 6.97 mmol, 1.00當量)、碳酸氫鈉(1.7 g, 20.24 mmol, 3.00當量)。

量)、Pd(dppf)Cl₂(0.57 g, 0.10當量)於二噁烷(10 mL)與水(10 mL)之溶劑混合物中之溶液。在100°C下攪拌所得溶液1.5小時,隨後用20 mL H₂O稀釋。用2×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液,且在真空下濃縮經合併之有機層。將殘餘物施用於用乙酸乙酯/石油醚(1:50-1:1)作為溶離劑之矽膠管柱上,得到1.3 g(87%)呈無色油狀之[2-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲醇。

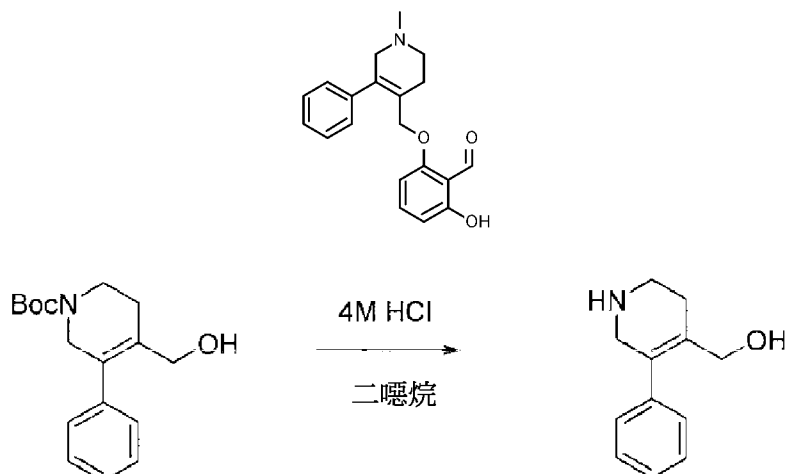
步驟2:向50-mL圓底燒瓶中置放[2-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲醇(1 g, 4.65 mmol, 1.00當量)於亞硫醯氯(20 mL)中之溶液。在回流下攪拌所得溶液2小時。在真空下濃縮所得混合物,得到600 mg(55%)呈白色固體狀之3-(氯甲基)-2-(3-甲氧基苯基)吡啶。

步驟3:向100-mL圓底燒瓶中置放3-(氯甲基)-2-(3-甲氧基苯基)吡啶(234 mg, 1.00 mmol, 1.00當量)、5-羥基-2-甲氧基吡啶-4-甲醛(153 mg, 1.00 mmol, 1.00當量)及碳酸鉀(278 mg, 2.01 mmol, 2.00當量)於CH₃CN(30 mL)中之溶液。在70°C下攪拌所得溶液4小時,隨後在真空下濃縮。藉由製備型HPLC用以下條件(製備型HPLC-010)純化粗產物(200 mg):管柱,SunFire製備型C18 OBD管柱,5 μm,19×150 mm;移動相:含0.1% TFA之水及MeCN(在10分鐘內20% MeCN升至40%,在2分鐘內升至95%,在1分鐘內降至20%);偵測器,Waters2545 Uv偵測器254及220 nm。此得到100.8 mg(17%)呈黃色固體狀之2-甲氧基-5-[[2-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲氧基]吡啶-4-甲醛雙(三氟乙酸)。

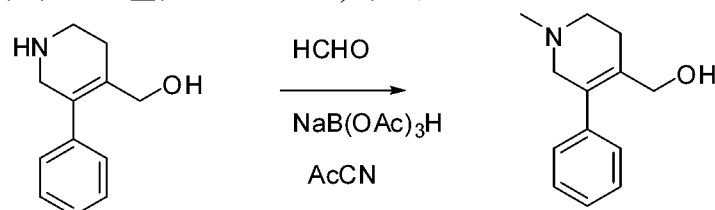
¹HNMR(300MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.01(s, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.39(s, 1H), 8.10(m, 2H), 7.57 (d, J= 9Hz, 2H), 7.42 (m, 1H), 6.97 (m, 3H), 5.33 (s, 2H) 3.80 (m, 6H); MS (ESI) m/z 351 [M+H]⁺。

GBT874 製備2-羥基-6-[(1-甲基-5-苯基-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基)甲

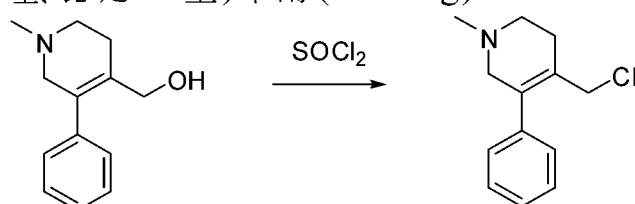
氧基]苯甲醛



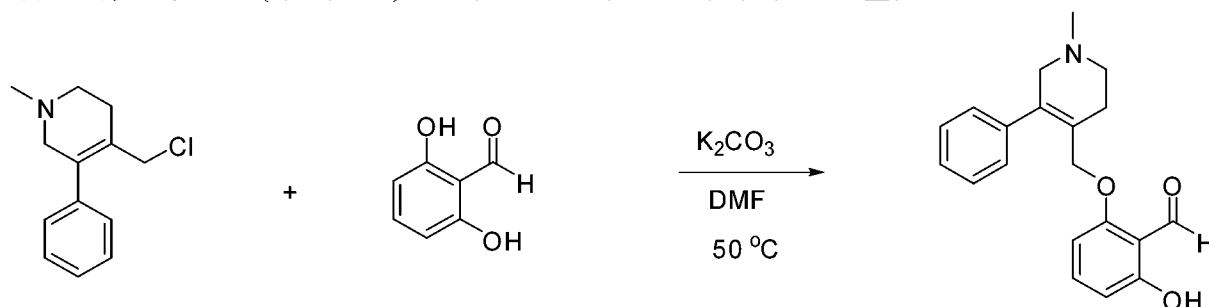
步驟1：在室溫下向圓底燒瓶中4-(羥基甲基)-3-苯基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(300 mg, 1.04 mmol)之固體中添加4 N HCl之二噁烷溶液(6 mL)，攪拌1小時後，濃縮混合物且在高真空下乾燥，得到鹽酸鹽形式之(5-苯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)甲醇。



步驟2：向(5-苯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)甲醇鹽酸鹽(230 mg, 1.04 mmol)於ACN(10 mL)中之溶液中依序添加Et₃N(0.15 mL, 1.04 mmol)及福馬林(340 mg, 4.16 mmol)。在室溫下攪拌10分鐘後，添加Na(OAc)₃BH(440 mg, 2.08 mmol)且攪拌30分鐘，濃縮混合物以移除大多數ACN，且用CHCl₃稀釋殘餘物，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(DCM/MeOH = 9:1)純化，得到(1-甲基-5-苯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)甲醇(140 mg)。

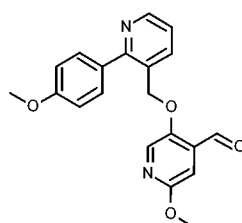


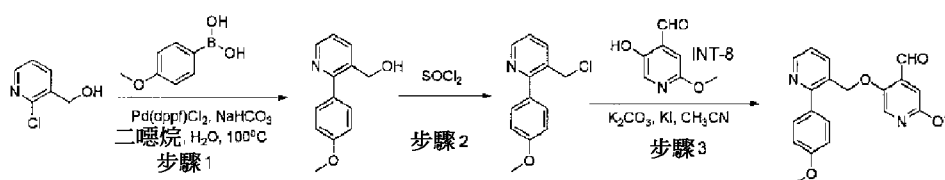
步驟3：在室溫下向(1-甲基-5-苯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)甲醇(130 mg, 0.64 mmol)於DCM(4 mL)中之溶液中添加SOCl₂(1.16 mL, 16 mmol)，在室溫下攪拌30分鐘後，濃縮混合物，在高真空下乾燥，得到粗鹽酸鹽形式之4-(氯甲基)-1-甲基-5-苯基-1,2,3,6-四氫吡啶。



步驟4：向K₂CO₃(350 mg, 2.56 mmol)及2,6-二羥基苯甲醛(180 mg, 1.28 mmol)於DMF(3 mL)中之懸浮液中添加4-(氯甲基)-1-甲基-5-苯基-1,2,3,6-四氫吡啶(140 mg, 0.64 mmol)於DMF(4 mL)中之溶液，在50°C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，藉由管柱(己烷/EtOAc = 1:1，繼而DCM/MeOH = 90:10)純化，得到2-羥基-6-((1-甲基-5-苯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)甲氧基)苯甲醛(55 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 11.92 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.34 (m, 5H), 7.19 (dd, J = 8.4, 8.0 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.68 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.42 (s, 3H)；MS (ESI) m/z 324.3 [M+H]⁺。

GBT875 製備2-甲氧基-5-[[2-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲氧基]吡啶-4-甲醛





步驟1：向用氮氣氛圍吹洗且維持氮氣惰性氛圍之50-mL圓底燒瓶中置放(4-甲氧基苯基)硼酸(1.6 g, 10.53 mmol, 1.20當量)、(2-氯吡啶-3-基)甲醇(1 g, 6.97 mmol, 1.00當量)、碳酸氫鈉(1.7 g, 20.24 mmol, 3.00當量)、Pd(dppf)Cl₂(0.57 g, 0.10當量)於二噁烷(10 mL)與水(10 mL)之溶劑混合物中之溶液。在100°C下攪拌所得溶液1.5小時，隨後用20 mL H₂O稀釋。用2×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，且在真空下濃縮經合併之有機層。將殘餘物施用於用乙酸乙酯/石油醚(1:50-1:1)作為溶離劑之矽膠管柱上，得到1 g(67%)呈無色油狀之[2-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲醇。

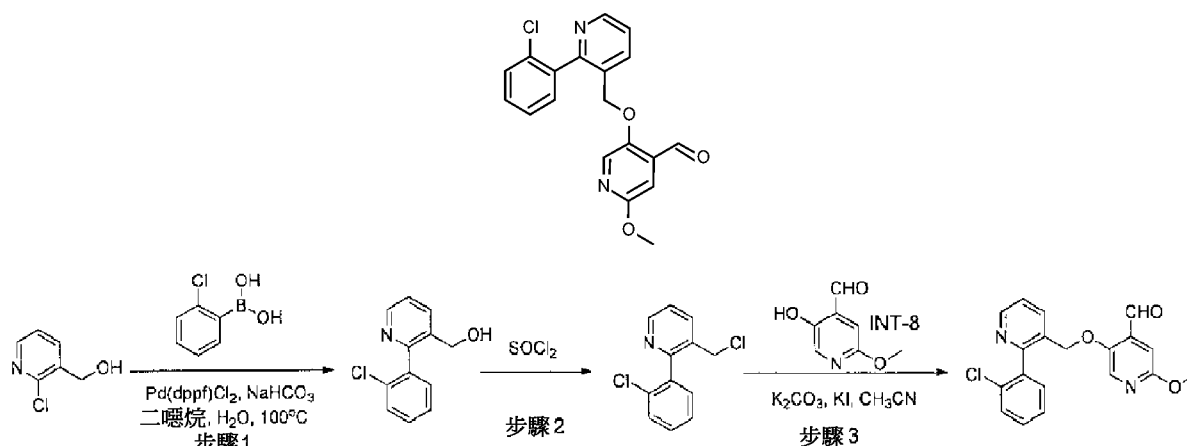
步驟2：向50-mL圓底燒瓶中置放[2-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-基]甲醇(1 g, 4.65 mmol, 1.00當量)於亞硫醯氯(20 mL)中之溶液。在回流下攪拌所得溶液2小時。在真空下濃縮所得混合物，得到600 mg(55%)呈白色固體狀之3-(氯甲基)-2-(4-甲氧基苯基)吡啶。

步驟3：向50-mL圓底燒瓶中置放3-(氯甲基)-2-(2-甲氧基苯基)吡啶(234 mg, 1.00 mmol, 1.00當量)、5-羥基-2-甲氧基吡啶-4-甲醛(153 mg, 1.00 mmol, 1.00當量)及碳酸鉀(278 mg, 2.01 mmol, 2.00當量)於CH₃CN(20 mL)中之溶液。在70°C下攪拌所得溶液4小時，隨後在真空下濃縮。藉由製備型HPLC用以下條件(製備型HPLC-010)純化粗產物(300 mg)：管柱，SunFire製備型C18 OBD管柱，5 μm, 19×150 mm；移動相：含0.1% TFA之水及MeCN(在10分鐘內20.0% MeCN升至50.0%，在2分鐘內升至95.0%，在1分鐘內降至20.0%)；偵測器，Waters2545 UV偵測器254及220 nm。此得到265.1 mg(46%)呈棕色油狀之2-甲氧基-5-[[2-(4-甲氧基

苯基)吡啶-3-基]甲氧基]吡啶-4-甲醛; 雙(三氟乙酸)。

^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 10.08(s, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.15(m, 2H), 7.50(m, 1H), 7.37(m, 1H), 7.18(m, 2H), 7.16(m, 1H), 6.99(m, 1H), 5.34(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.77(s, 3H); MS (ESI) m/z 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

GBT877 製備5-[[2-(2-氯苯基)吡啶-3-基]甲氧基]-2-甲氧基吡啶-4-甲醛



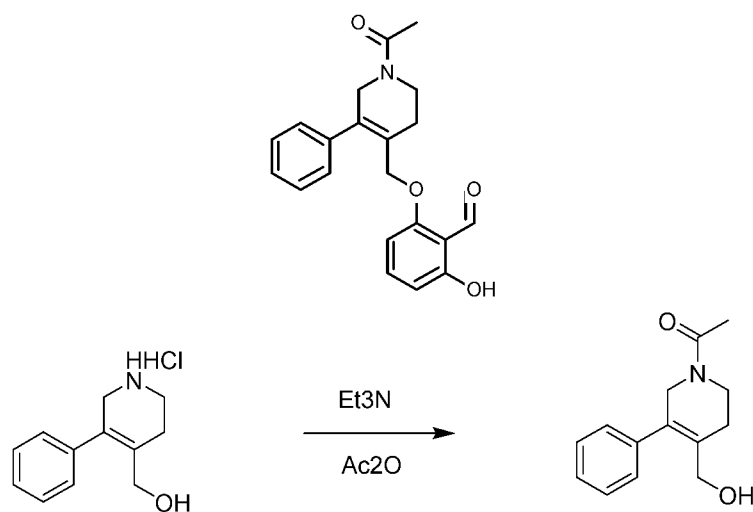
步驟1：向50-mL圓底燒瓶中置放(2-氯苯基)硼酸(1.6 g, 10.23 mmol, 1.20 當量)、(2-氯吡啶-3-基)甲醇(1 g, 6.97 mmol, 1.00 當量)、Pd(dppf)Cl₂(570 mg, 0.78 mmol, 0.10當量)及碳酸氫鈉(1.7 g, 20.24 mmol, 3.00當量)於二噁烷(10 mL)與水(10 mL)之溶劑混合物中之溶液。在70°C下攪拌所得溶液3小時，隨後用20 mL H₂O稀釋。用2×20 mL二氯甲烷萃取所得溶液，且在真空下濃縮經合併之有機層。將殘餘物施用於用乙酸乙酯/石油醚(1:100-1:5)作為溶離劑之矽膠管柱上，得到1 g(65%)呈白色固體狀之[2-(2-氯苯基)吡啶-3-基]甲醇。

步驟2：向25-mL圓底燒瓶中置放[2-(2-氯苯基)吡啶-3-基]甲醇(1 g, 4.55 mmol, 1.00當量)於亞硫醯氯(5 mL)中之溶液。在回流下攪拌所得溶液1小時。在真空下濃縮所得混合物，得到1 g(92%)呈白色固體狀之3-(氯甲基)-2-(2-氯苯基)吡啶。

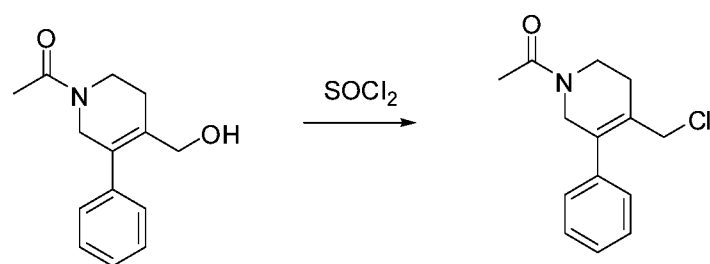
步驟3：向50-mL圓底燒瓶中置放3-(氯甲基)-2-(2-氯苯基)吡啶(309 mg, 1.30 mmol, 1.00當量)、5-羥基-2-甲氧基吡啶-4-甲醛(200 mg, 1.31 mmol, 1.00當量)及碳酸鉀(361 mg, 2.61 mmol, 1.50當量)於CH₃CN(20 mL)中之溶液。在70°C下攪拌所得溶液4小時，隨後在真空下濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物。此得到86.2 mg(11%)呈棕色油狀之5-[[2-(2-氯苯基)吡啶-3-基]甲氧基]-2-甲氧基吡啶-4-甲醛；雙(三氟乙酸)。

¹HNMR(300MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.06(s, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.19(m, 1H), 8.05(s, 1H), 7.56(m, 2H), 7.41(m, 3H), 6.92(s, 1H), 5.14(m, 2H), 3.81(s, 3H)；MS (ESI) *m/z* 355 [M+H]⁺。

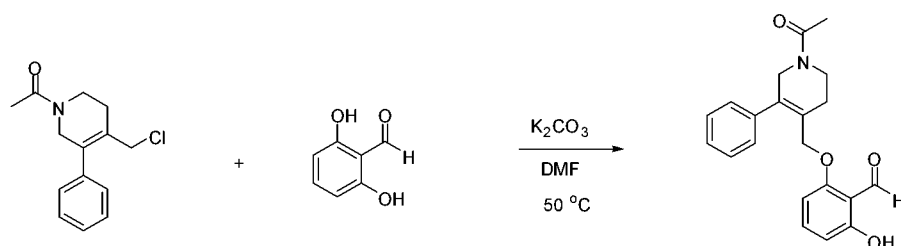
GBT878 製備2-[(1-乙醯基-5-苯基-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基)甲氧基]-6-羥基苯甲醛



步驟1：在0°C下向(5-苯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)甲醇鹽酸鹽(90 mg, 0.38 mmol)於DCM(2 mL)中之溶液中添加Et₃N(0.11 mL, 0.76 mmol)及Ac₂O(0.04 mL, 0.38 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-苯基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮作為粗產物(95 mg)。



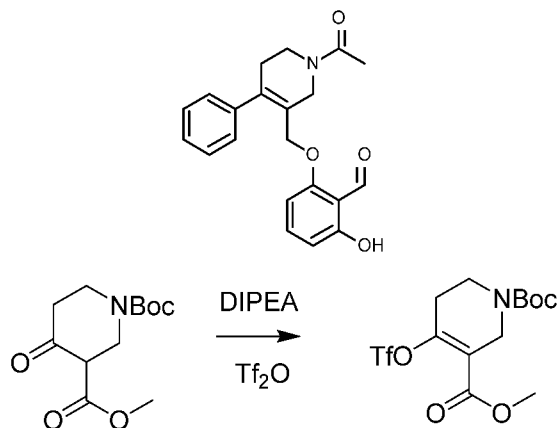
步驟2：向1-(4-(羥基甲基)-3-苯基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮(86 mg, 0.37 mmol)於DCM(2 mL)中之溶液中添加 SOCl_2 (0.67 mL, 9.25 mmol)。在室溫下攪拌15分鐘後，濃縮混合物且用飽和 NaHCO_3 及EtOAc稀釋，分離有機層且用EtOAc萃取水層，合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥且濃縮，得到粗油，藉由管柱(己烷/EtOAc = 100:0至25:75)純化，得到1-(4-(氯甲基)-5-苯基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(35 mg)。



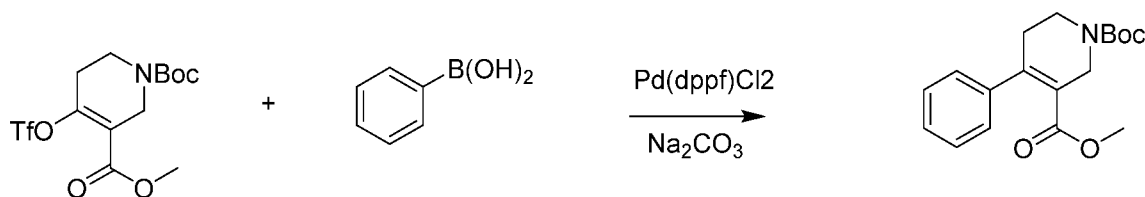
步驟3：向 K_2CO_3 (40 mg, 0.28 mmol)及2,6-二羥基苯甲醛(40 mg, 0.28 mmol)於DMF(1 mL)中之懸浮液中添加1-(4-(氯甲基)-5-苯基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(35 mg, 0.14 mmol)於DMF(1 mL)中之溶液，在 50°C 下加熱混合物3小時，冷卻至室溫且用EtOAc稀釋，分離有機層且用EtOAc萃取水層。合併EtOAc層，用飽和 NaHCO_3 、鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮，得到粗油，藉由管柱(DCM/MeOH = 90:10)純化，得到2-((1-(4-(氯甲基)-5-苯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)甲氧基)-6-羥基苯甲醛(17 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , NMR展示存在旋轉異構體，僅報導一組信號) δ (ppm) 11.93 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 7.34 (m, 5H), 7.22 (m, 1H), 6.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.68 (t,

$J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.18 (s, 3H) ; MS (ESI) m/z 352.5 $[M+H]^+$ 。

GBT881 製備 2-[(1-乙醯基-4-苯基-3,6-二氫-2H-吡啶-5-基)甲氧基]-6-羥基苯甲醛

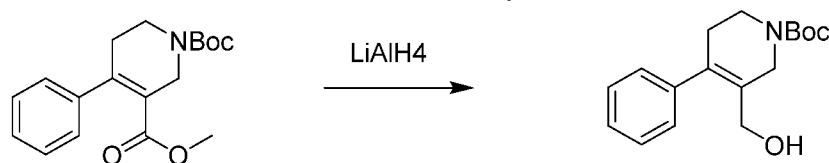


步驟1：在 -78°C 下向4-側氧基哌啶-1,3-二甲酸1-第三丁酯3-甲酯(2.50 g, 9.72 mmol)於DCM(50 mL)中之溶液中添加DIPEA(2.03 mL, 11.66 mmol)及 Tf_2O (1.80 mL, 10.69 mmol)，隨後使其升溫至室溫且再攪拌2小時，用DCM稀釋溶液且用飽和 NaHCO_3 洗滌有機層，乾燥且濃縮，得到4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-5,6-二氫吡啶-1,3(2H)-二甲酸1-第三丁酯3-甲酯作為粗產物(4.4 g)。

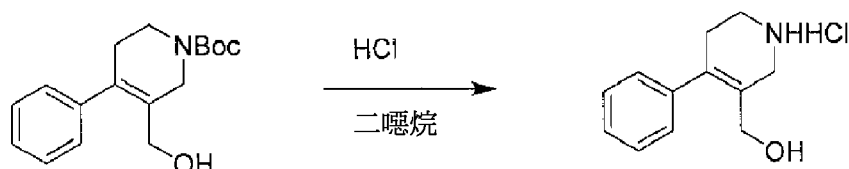


步驟2：向4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-5,6-二氫吡啶-1,3(2H)-二甲酸1-第三丁酯3-甲酯(1.95 g, 5 mmol)及苯基硼酸(1.22 g, 10 mmol)於二噁烷(20 mL)中之溶液中添加 Pd(dppf)Cl_2 及 Na_2CO_3 (3.18 g, 30 mmol)於水(6 mL)中之溶液，用 N_2 脫氣5分鐘後，在 100°C 下加熱反應物15小時，冷卻混合物至室溫，用EtOAc稀釋，用水、鹽水洗滌有機層，乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由管柱(己烷/EtOAc = 3:1)純化，得到4-苯基-5,6-二氫吡啶

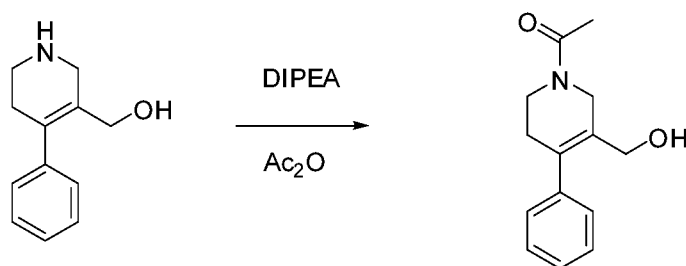
-1,3(2H)-二甲酸1-第三丁酯3-甲酯(740 mg)。



步驟3：在-20℃下向4-苯基-5,6-二氫吡啶-1,3(2H)-二甲酸1-第三丁酯3-甲酯(740 mg, 2.33 mmol)於THF(7.2 mL)中之溶液中逐滴添加1 M LiAlH₄之THF溶液(2.80 mL, 2.80 mmol)，在-20℃下攪拌30分鐘後，用飽和NH₄Cl淬滅，用EtOAc萃取混合物。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 = 60:40)純化，得到5-(羥基甲基)-4-苯基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(512 mg)。

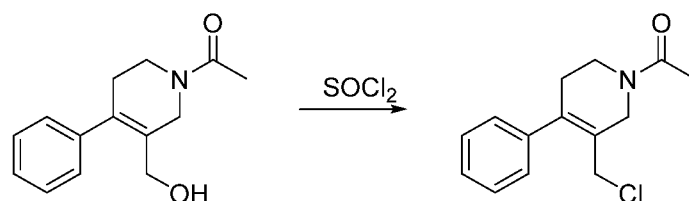


步驟4：向3-(羥基甲基)-4-苯基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(510 mg, 1.76 mmol)中添加4 N HCl之二噁烷溶液(3 ml)，在室溫下攪拌1小時後濃縮，得到鹽酸鹽形式之(4-苯基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)甲醇。

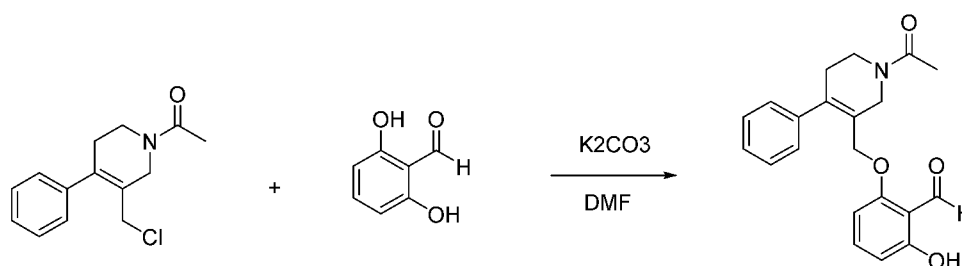


步驟5：向(4-苯基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)甲醇鹽酸鹽(110 mg, 0.49 mmol)於DCM(2 mL)中之溶液中添加DIPEA(0.17 mL, 0.98 mmol)及Ac₂O(0.05 g, 0.49 mmol)，15分鐘後，用水稀釋且用DCM萃取。合併有機層，乾燥且濃縮，藉由管柱(EtOAc, 繼而DCM/MeOH = 9:1)純化所得粗油，得到1-(5-(羥基甲基)-4-苯基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮(88

mg)。

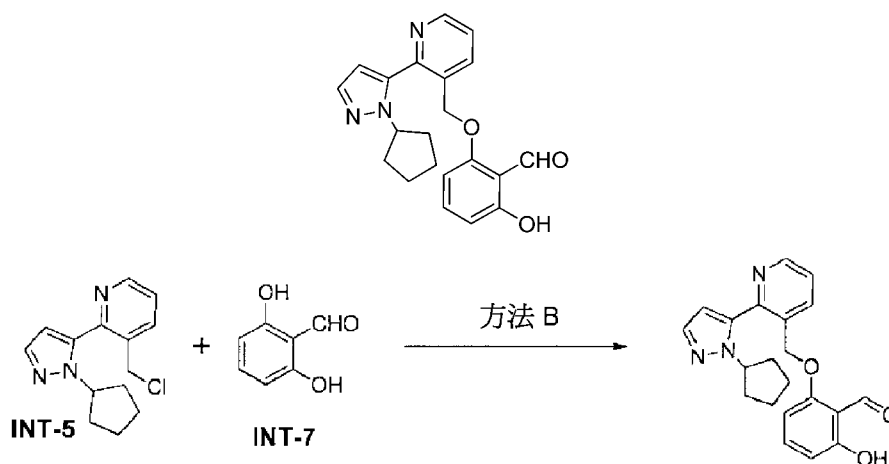


步驟6：在0℃下向1-(3-(羥基甲基)-4-苯基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮(88 mg, 0.38 mmol)於DCM(2 mL)中之溶液中添加SOCl₂(0.67 mL, 9.50 mmol)。在0℃下攪拌15分鐘後，濃縮溶液以移除SOCl₂，在高真空下乾燥，得到1-(5-(氯甲基)-4-苯基-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮作為粗產物。



步驟7：向1-(3-(氯甲基)-4-苯基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)乙酮(100 mg, 0.40 mmol)及2,6-二羥基苯甲醛(110 mg, 0.80 mmol)於DMF(2.5 mL)中之溶液中添加K₂CO₃(170 mg, 1.20 mmol)，在50度下加熱2小時後，用EtOAc稀釋反應物，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-4-苯基-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)甲氧基)-6-羥基苯甲醛(26 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) 11.97 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.17 (m, 2H), 6.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.18 (s, 3H)；MS (ESI) m/z 352.3 [M+H]⁺。

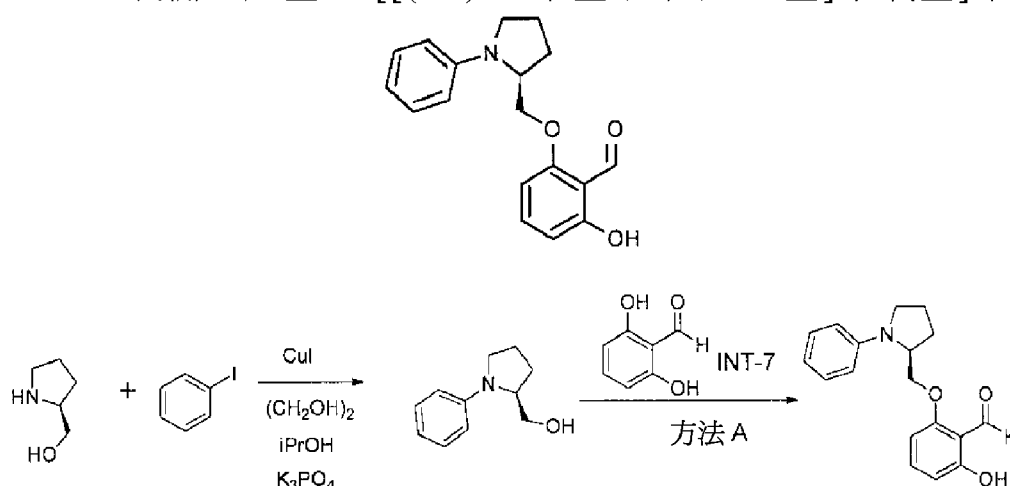
GBT887 製備2-((2-(1-環戊基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-6-羥基苯甲醛



向3-(氯甲基)-2-(1-環戊基-1H-吡唑-5-基)吡啶鹽酸鹽(44.7 mg, 0.15 mmol)及2,6-二羥基苯甲醛(83 mg, 0.6 mmol, 4 eq)及碳酸鉀(41.5 mg, 0.3 mmol, 2 eq)之混合物中添加1 mL無水DMF。加熱混合物至80°C後維持40分鐘。藉由LCMS證實反應幾乎完成。在50°C下在旋轉蒸發儀上移除溶劑。向所得棕色殘餘物中添加水3 mL及0.3 mL甲酸，音波處理混合物以確定所有碳酸酯均被中和。隨後在45°C下在旋轉蒸發儀上移除溶劑。向黃色殘餘物中添加DCM(4×1 mL)，音波處理混合物且過濾。濃縮濾液，得到呈黃色-淡棕色膜狀之粗產物。其含有產物2,6-二羥基苯甲醛及一些起始氯化物，未觀察到雙烷基化產物。將殘餘物溶解於2 mL DCM中，過濾且裝載於4 g ZAP SiO₂管柱上。在Biotage Isolera一系統上用5%-100% EtOAc分離進行純化(在約25% EtOAc時產物出現，第二個峰；第一個峰為二羥基苯甲醛)。移除溶劑後獲得呈黃色膜狀之產物，將殘餘物再溶解於0.3 mL CH₃CN中且向其中添加0.5 mL水。冷凍此懸浮液且置於冷凍乾燥器上度過週末。獲得呈淡棕色膜狀之產物(18.6 mg, 34%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 11.94 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.75 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.97

(dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 7.7, 4.8$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.79-4.67 (m, 1H), 2.18-1.95 (m, 4H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.66-1.50 (m, 2H); MS (ESI) m/z 364.3 $[M+H]^+$ 。

GBT888 製備2-羥基-6-[[[(2S)-1-苯基吡咯啉-2-基]甲氧基]苯甲醛

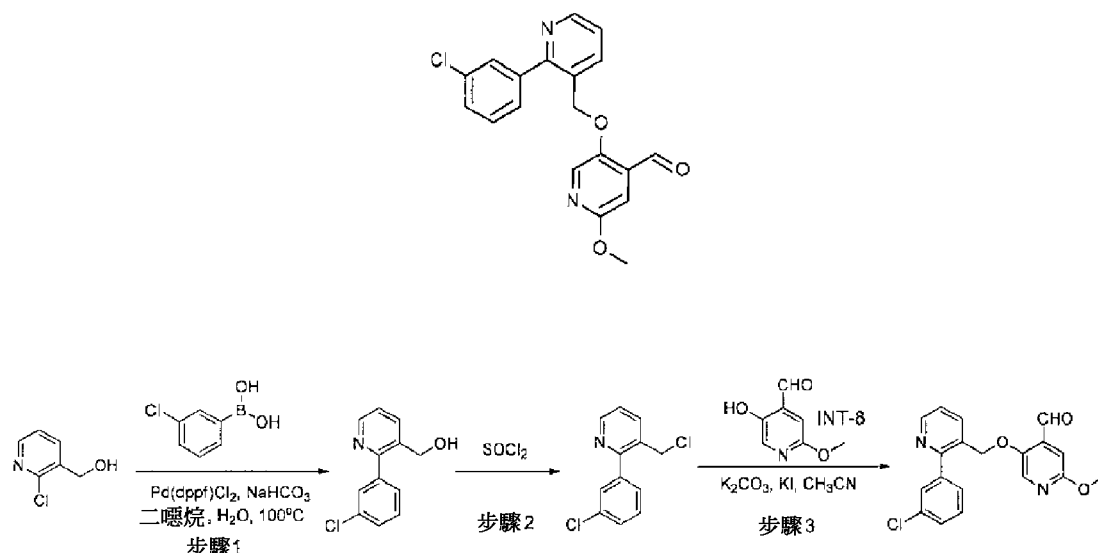


步驟1：向(S)-吡咯啉-2-基甲醇(1.52 g, 15 mmol)及CuI(190 mg, 1 mmol)於iPrOH(10 mL)中之溶液中添加(CH₂OH)₂(1.11 mL, 20 mmol)、碘苯(2.04 g, 20 mmol)及K₃PO₄(4.25 g, 20 mmol)，用N₂脫氣後，在88°C下加熱混合物15小時。添加水及乙醚，分離有機層且再用乙醚萃取水層。合併有機層，濃縮且藉由管柱(己烷/EtOAc = 2:1)純化所得粗油，得到(S)-(1-苯基吡咯啉-2-基)甲醇(1.6 g)。

步驟2：在室溫下向(S)-(1-苯基吡咯啉-2-基)甲醇(45 mg, 0.23 mmol)及2,6-二羥基苯甲醛(60 mg, 0.46 mmol)於THF(1 mL)中之溶液中依序添加PPh₃(0.12 g, 0.46 mmol)及DIAD(90 mg, 0.46 mmol)。攪拌10分鐘後，濃縮混合物且藉由管柱(己烷/EtOAc = 9:1)純化殘餘物，得到(S)-2-羥基-6-((1-苯基吡咯啉-2-基)甲氧基)苯甲醛(14 mg)。¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) (ppm) 11.96 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.73 (m, 3H), 6.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.15 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.11 (m, 4H) ; MS (ESI) m/z 298.4 。

GBT892 製備5-[[2-(3-氯苯基)吡啶-3-基]甲氧基]-2-甲氧基吡啶-4-甲醛



步驟1：向50-mL圓底燒瓶中置放(3-氯苯基)硼酸(1.6 g，10.23 mmol，1.20 當量)、(2-氯吡啶-3-基)甲醇(1 g，6.97 mmol，1.00 當量)、Pd(dppf)Cl₂(570 mg，0.78 mmol，0.10當量)及碳酸氫鈉(1.7 g，20.24 mmol，3.00當量)於二噁烷(10 mL)與水(10 mL)之溶劑混合物中之溶液。在70°C下攪拌所得溶液3小時，隨後用20 mL H₂O稀釋。用2×20 mL二氯甲烷萃取所得溶液，且在真空下濃縮經合併之有機層。將殘餘物施用於用乙酸乙酯/石油醚(1:100-1:5)作為溶離劑之矽膠管柱上，得到1.2 g(78%)呈白色固體狀之[2-(3-氯苯基)吡啶-3-基]甲醇。

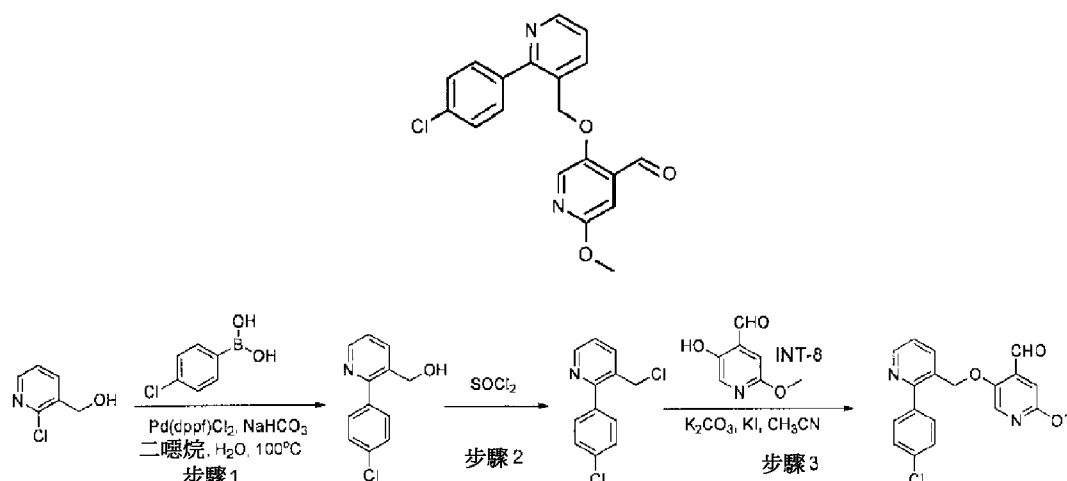
步驟2：向50-mL圓底燒瓶中置放[2-(3-氯苯基)吡啶-3-基]甲醇(600 mg，2.73 mmol，1.00當量)於亞硫醯氯(10 mL)中之溶液。在回流下攪拌所得溶液1小時。在真空下濃縮所得混合物。此得到500 mg (77%)呈白色

固體狀之3-(氯甲基)-2-(3-氯苯基)吡啶。

步驟3：向50-mL圓底燒瓶中置放3-(氯甲基)-2-(3-氯苯基)吡啶(309 mg, 1.30 mmol, 1.00當量)、5-羥基-2-甲氧基吡啶-4-甲醛(200 mg, 1.31 mmol, 1.00當量)及碳酸鉀(361 mg, 2.61 mmol, 2.00當量)於CH₃CN(20 mL)中之溶液。在70℃下攪拌所得溶液4小時，隨後在真空下濃縮。藉由製備型HPLC用以下條件(製備型HPLC-010)純化粗產物(300 mg)：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10分鐘內20.0% MeCN升至60.0%，在2分鐘內升至95.0%，在1分鐘內降至20.0%)；偵測器，Waters2545 Uv偵測器254及220 nm。此得到71 mg(9%)呈黃色固體狀之5-[[2-(3-氯苯基)吡啶-3-基]甲氧基]-2-甲氧基吡啶-4-甲醛；雙(三氟乙酸)。

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.07(s, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.20(m, 2H), 7.79(s, 1H), 7.60(m, 4H), 6.95(m, 1H), 5.21(m, 2H), 3.85(s, 3H)；MS (ESI) m/z 355 [M+H]⁺。

GBT893 製備5-[[2-(4-氯苯基)吡啶-3-基]甲氧基]-2-甲氧基吡啶-4-甲醛



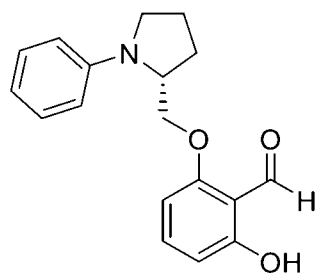
步驟1：向100-mL圓底燒瓶中置放(4-氯苯基)硼酸(1.6 g, 10.23 mmol, 1.20當量)、(2-氯吡啶-3-基)甲醇(1 g, 6.97 mmol, 1.00當量)、

Pd(dppf)Cl₂(570 mg, 0.78 mmol, 0.10當量)及碳酸氫鈉(1.7 g, 20.24 mmol, 3.00當量)於二噁烷(10 mL)與水(10 mL)之溶劑混合物中之溶液。在70°C下攪拌所得溶液4小時，隨後用100 mL H₂O稀釋。用2×200 mL二氯甲烷萃取所得溶液，且在真空下濃縮經合併之有機層。將殘餘物施用於用乙酸乙酯/石油醚(1:100-1:5)作為溶離劑之矽膠管柱上，得到1 g(65%)呈淡黃色油狀之[2-(4-氯苯基)吡啶-3-基]甲醇。

步驟2：向25-mL圓底燒瓶中置放[2-(4-氯苯基)吡啶-3-基]甲醇(1 g, 4.55 mmol, 1.00當量)於亞硫醯氯(5 mL)中之溶液。在回流下攪拌所得溶液1小時。在真空下濃縮所得混合物。此得到1 g (92%)呈白色固體狀之3-(氯甲基)-2-(4-氯苯基)吡啶。

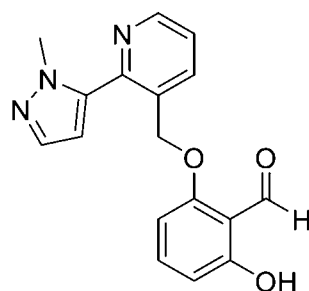
步驟3：向50-mL圓底燒瓶中置放3-(氯甲基)-2-(4-氯苯基)吡啶(309 mg, 1.30 mmol, 1.00當量)、5-羥基-2-甲氧基吡啶-4-甲醛(200 mg, 1.31 mmol, 1.00當量)及碳酸鉀(361 mg, 2.61 mmol, 2.00當量)於CH₃CN(20 mL)中之溶液。在70°C下攪拌所得溶液4小時，隨後在真空下濃縮。藉由製備型HPLC用以下條件(製備型HPLC-010)純化粗產物(300 mg)：管柱，SunFire製備型C18 OBD管柱，5 μm, 19×150 mm；移動相：含0.05% TFA之水及MeCN(在10分鐘內20.0% MeCN升至60.0%，在2分鐘內升至95.0%，在1分鐘內降至20.0%)；偵測器，Waters2545 Uv偵測器254及220 nm。此得到148.2 mg(20%)呈黃色固體狀之5-[[2-(4-氯苯基)吡啶-3-基]甲氧基]-2-甲氧基吡啶-4-甲醛；雙(三氟乙酸)。

¹HNMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.05(s, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.16(m, 2H), 7.64(m, 2H), 7.50(m, 3H), 5.32(s, 2H), 3.81(s, 3H); MS (ESI) *m/z* 355 [M+H]⁺。

GBT903

(R)-2-羥基-6-((1-苯基吡咯啉-2-基)甲氧基)苯甲醛

GBT903-製備(R)-2-羥基-6-((1-苯基吡咯啉-2-基)甲氧基)苯甲醛。該化合物由(R)-吡咯啉-2-基甲醇及碘苯根據流程8反應步驟3及4製備。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 11.96 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 10.37 (s, 1H), 7.37 (td, J = 8.4, 0.4 Hz, 1H), 7.31-7.18 (m, 2H), 6.77-6.64 (m, 3H), 6.53 (dt, J = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 4.25-4.12 (m, 2H), 3.88-3.78 (m, 1H), 3.53 (dt, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 3.27-3.16 (m, 1H), 2.11 (dqt, J = 13.0, 6.4, 2.8 Hz, 4H)。C₁₈H₁₉NO₃之MS (M+H)⁺實驗值: 298.2。

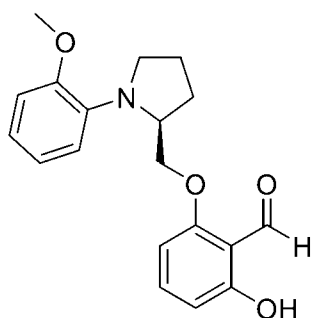
GBT904

2-羥基-6-((2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛

GBT904-製備2-羥基-6-((2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛。該化合物由(2-氯吡啶-3-基)甲醇及1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑根據流程9反應步驟1、2及4製備。在步驟4中，使用2-羥基-6-(甲氧基甲氧基)苯甲醛；反應後MOM醚保護基脫落，得

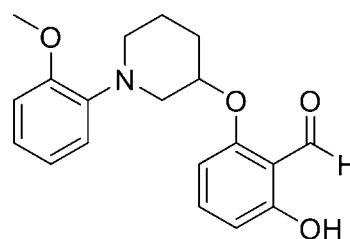
到最終產物。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 11.94 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.75 (dd, $J = 4.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.58 (dt, $J = 8.5, 0.7$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J = 8.3, 0.8$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.95 (s, 3H)。 $C_{17}H_{15}N_3O_3$ 之MS (M+H)實驗值: 310.3。

GBT907及GBT908



(*S*)-2-羥基-6-((1-(2-甲氧基苯基)吡咯啉

-2-基)甲氧基)苯甲醛



2-羥基-6-((1-(2-甲氧基苯基)哌啶-3-基)氧

基)苯甲醛

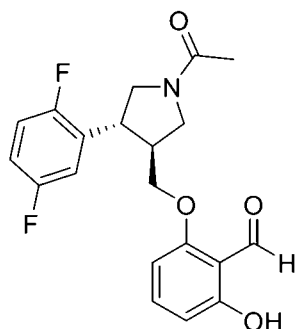
GBT907及GBT908-製備(*S*)-2-羥基-6-((1-(2-甲氧基苯基)吡咯啉-2-基)甲氧基)苯甲醛(GBT907)及2-羥基-6-((1-(2-甲氧基苯基)哌啶-3-基)氧基)苯甲醛(GBT908). 使(*S*)-吡咯啉-2-基甲醇與2-碘苯甲醚反應，隨後根據流程8進行光延反應，得到GBT907與GBT908之3:2比率混合物，將其藉由逆相製備型HPLC分離。

GBT907-(*S*)-2-羥基-6-((1-(2-甲氧基苯基)吡咯啉-2-基)甲氧基)苯甲醛 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 11.96 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H), 10.37 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.39 (td, $J = 8.4, 0.4$ Hz, 1H), 7.04-6.87 (m, 3H), 6.84 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 6.52 (ddt, $J = 13.7, 8.4, 0.7$ Hz, 2H), 4.66 (tt, $J = 8.2, 3.9$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.29 (dt, $J = 9.9, 4.3$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 11.3, 8.3$ Hz, 1H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.20 (dd, $J = 12.4, 4.9$ Hz,

1H), 2.00 (dp, $J = 13.0, 4.6$ Hz, 1H), 1.94-1.79 (m, 1H), 1.72 (dddd, $J = 13.0, 10.7, 9.0, 4.3$ Hz, 1H)。 $C_{19}H_{21}NO_4$ 之MS (M+H)+實驗值: 328.3。

GBT908-2-羥基-6-((1-(2-甲氧基苯基)哌啶-3-基)氧基)苯甲醛 (40 mg, 1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 11.91 (s, 1H), 10.09 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.93-6.80 (m, 4H), 6.46 (dt, $J = 8.5, 0.7$ Hz, 1H), 6.23 (dd, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1H), 4.49 (tt, $J = 7.2, 4.7$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 9.3, 4.4$ Hz, 1H), 3.88-3.78 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.63 (ddd, $J = 9.1, 7.3, 6.3$ Hz, 1H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.35-2.22 (m, 1H), 2.09-1.86 (m, 3H), $C_{19}H_{21}NO_4$ 之MS (M+H)+實驗值: 328.3)。

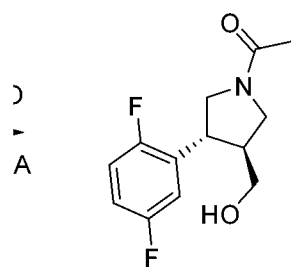
GBT912



2-(((3S,4R)-1-乙酰基-4-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-3-基)甲氧基)-6-羥基苯甲醛

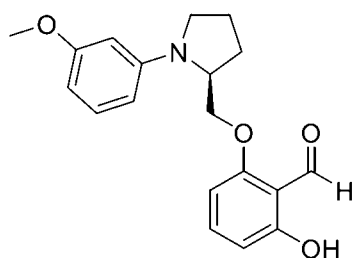
GBT912-2-(((3S,4R)-1-乙酰基-4-(2,5-二氟苯基)吡咯啶-3-基)甲氧基)-6-羥基苯甲醛。該化合物由-(2,5-二氟苯基)-4-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)乙-1-酮及2,6-二羥基苯甲醛(INT-7)使用通用方法A(光延條件)製備。 1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 11.90 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.4, 6.4$ Hz, 1H), 7.01 (m, 3H), 6.53 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 8.3, 0.8$ Hz, 1H), 4.02 (m, 4H), 3.55 (m, 3H), 2.96 (m, 1H), 2.11 (s, 3H)。 $C_{20}H_{19}F_2NO_4$ 之MS (M+H)+實驗值: 376.3。

製備-(2,5-二氟苯基)-4-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)乙-1-酮

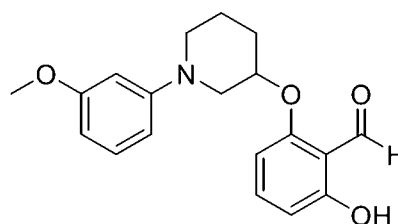


在0°C下向((3*S*,4*R*)-4-(2,5-二氟苯基)吡咯啉-3-基)甲醇鹽酸鹽(200 mg, 0.8 mmol)於DCM(2 mL)中之溶液中添加DIPEA(0.3 mL, 1.68 mmol)及Ac₂O(90 mg, 0.84 mmol), 攪拌30分鐘後, 用DCM稀釋溶液, 用飽和NaHCO₃、鹽水洗滌有機層, 經MgSO₄乾燥且濃縮, 得到1-((3*R*,4*S*)-3-(2,5-二氟苯基)-4-(羥基甲基)吡咯啉-1-基)乙-1-酮作為粗產物(175 mg)。

GBT913及GBT914



(*S*)-2-羥基-6-((1-(3-甲氧基苯基)吡咯啉-2-基)甲氧基)苯甲醛



2-羥基-6-((1-(3-甲氧基苯基)哌啶-3-基)氧基)苯甲醛

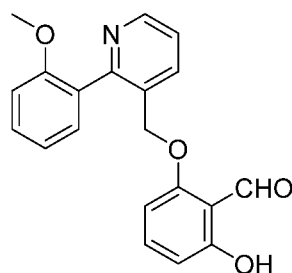
GBT913及GBT914-製備(*S*)-2-羥基-6-((1-(3-甲氧基苯基)吡咯啉-2-基)甲氧基)苯甲醛(GBT913)及2-羥基-6-((1-(3-甲氧基苯基)哌啶-3-基)氧基)苯甲醛(GBT914)。使(*S*)-吡咯啉-2-基甲醇與3-碘苯甲醚反應, 隨後根據流程8進行光延反應, 得到GBT913與GBT914之5:4比率混合物, 將其藉由逆相製備型HPLC分離。

GBT913-(*S*)-2-羥基-6-((1-(3-甲氧基苯基)吡咯啉-2-基)甲氧基)苯甲醛 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 11.95 (s, 1H), 10.37 (t, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.53 (dq, *J* = 8.4, 0.6 Hz, 1H),

6.36-6.24 (m, 3H), 6.23 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.23-4.12 (m, 2H), 3.79 (s, 4H), 3.50 (ddd, $J = 9.0, 5.6, 3.5$ Hz, 1H), 3.27-3.16 (m, 1H), 2.17-1.98 (m, 4H)。 $C_{19}H_{21}NO_4$ 之MS (M+H)+實驗值: 328.3

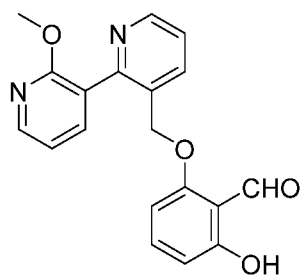
GBT914-2-羥基-6-((1-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基)氧基)苯甲醛 1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 11.94 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H), 10.25 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.39 (td, $J = 8.4, 0.4$ Hz, 1H), 7.19-7.08 (m, 1H), 6.51 (dt, $J = 8.5, 0.7$ Hz, 2H), 6.48-6.37 (m, 3H), 4.58 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74-3.64 (m, 1H), 3.39 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J = 12.4, 7.6$ Hz, 1H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.14 (s, 1H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 1H)。 $C_{19}H_{21}NO_4$ 之MS (M+H)+實驗值: 328.4。

GBT916



GBT916-2-羥基-6-((2-(2-甲氧基苯基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛。該化合物由(2-氯吡啶-3-基)甲醇及(2-甲氧基苯基)硼酸根據流程9反應步驟1、2及4製備。在步驟4中，用2,6-二羥基苯甲醛烷基化，HPLC純化後獲得產物TFA鹽。 1H NMR (300MHz, DMSO, ppm): 11.71 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.13 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.31 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.47 (m, 1H) 6.38 (m, d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.73 (s, 3H); MS (ES, m/z): 336 $[M+1]^+$ 。

GBT917

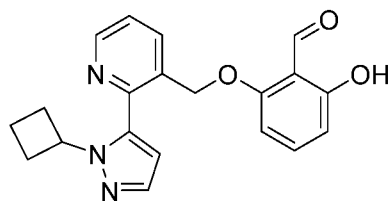


GBT917-2-羥基-6-((2'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-3-基)甲氧基)苯甲醛。

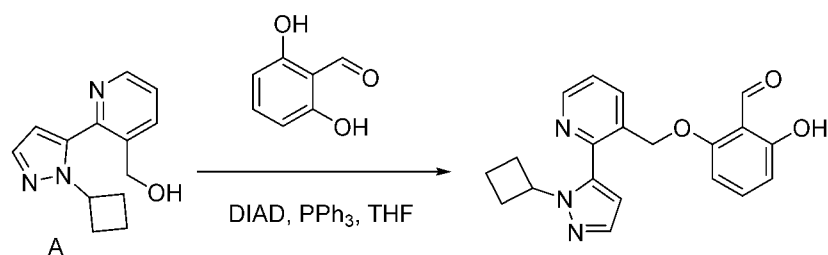
該化合物由(2-氯吡啶-3-基)甲醇及(2-甲氧基吡啶-3-基)酮酸根據流程9反應步驟1、2及4製備。在步驟4中，用2,6-二羥基苯甲醛烷基化，HPLC純化後獲得產物TFA鹽。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , ppm): 11.91 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.71 (t, 1H), 8.69 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.94 (s, 3H); MS (ES, m/z): 337 $[\text{M}+1]^+$

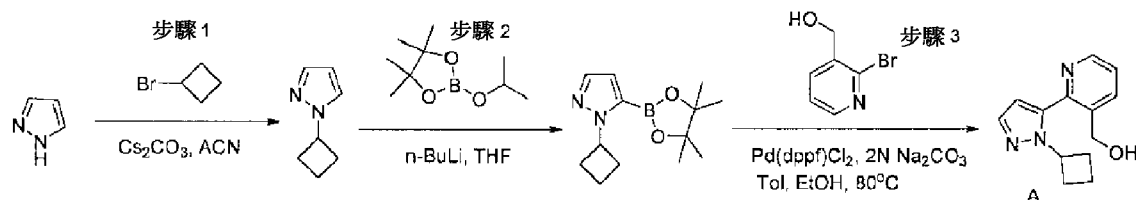
GBT930



GBT930-2-((2-(1-環丁基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-6-羥基苯甲醛。該化合物藉由使(2-(1-環丁基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲醇(A)與2,6-二羥基苯甲醛(INT3)進行光延反應(流程9，步驟3)製備。獲得呈淺黃色固體狀之產物。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , ppm): 11.95 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.75 (m, 1H), 7.97 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 6.56 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.23 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.85 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.25 (m, 2H); (ES, m/z): 350 $[\text{M}+1]^+$



製備中間物A。中間物A由吡唑在三個步驟中根據如下流程製備。



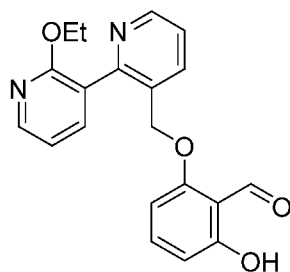
步驟1：向500-mL圓底燒瓶中置放1H-吡唑(10 g，146.89 mmol，1.00當量)、 Cs_2CO_3 (95.9 g，294.33 mmol，2.00當量)及溴環丁烷(29.7 g，220.00 mmol，1.50當量)於 CH_3CN (150 mL)中之溶液。在80°C下攪拌所得溶液隔夜，隨後在真空下濃縮。將殘餘物施用於用乙酸乙酯/石油醚(1:400-1:200)作為溶離劑之矽膠管柱上，得到8 g(45%)呈無色液體狀之1-環丁基-1H-吡唑。

步驟2：向250-mL圓底燒瓶中置放1-環丁基-1H-吡唑(6.5 g，53.21 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(100 mL)中之溶液。繼而在-30°C下在攪拌下逐滴添加BuLi(2.5 M，22.7 mL，1.10當量)。在相同溫度下攪拌混合物30分鐘。在-78°C下在攪拌下向其中逐滴添加4,4,5,5-四甲基-2-(丙-2-基氧基)-1,3,2-二氧硼啉(14.9 g，80.08 mmol，1.50當量)。在-78°C下攪拌所得溶液3小時，隨後藉由添加30 mL水淬滅。用2×200 mL二氯甲烷萃取所得溶液。在真空下濃縮經合併之有機層。將殘餘物施用於用乙酸乙酯/石油醚(1:200-1:30)作為溶離劑之矽膠管柱上，得到6.2 g(47%)呈無色油狀之1-環丁基-5-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑。

步驟3：向100-mL圓底燒瓶中置放1-環丁基-5-(四甲基-1,3,2-二氧硼

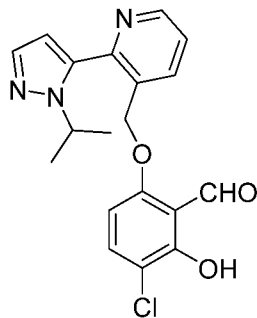
噻-2-基)-1H-吡啶(791 mg, 3.19 mmol, 2.00當量)、(2-溴吡啶-3-基)甲醇(500 mg, 2.66 mmol, 1.00當量)、Pd(dppf)Cl₂(217 mg, 0.30 mmol, 0.10當量)及碳酸鈉(670 mg, 6.32 mmol, 3.00當量)於二噁烷(10 mL)與水(10 mL)之溶劑混合物中之溶液。在80°C下攪拌所得溶液2小時。用3×20 mL二氯甲烷萃取所得溶液。在真空下濃縮經合併之有機層。將殘餘物施用於用乙酸乙酯/石油醚(1:3-1:1)作為溶離劑之矽膠管柱上，得到200 mg(33%)呈黃色油狀之[2-(1-環丁基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基]甲醇。

GBT934

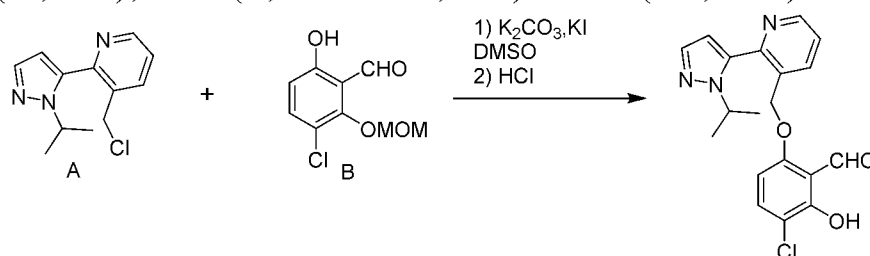


GBT934-2-((2'-乙氧基-[2,3'-聯吡啶])-3-基)甲氧基)-6-羥基苯甲醛

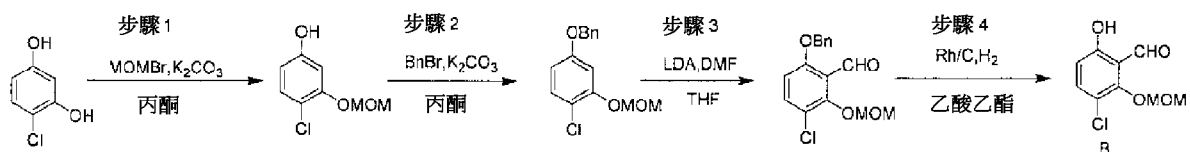
該化合物由(2-氯吡啶-3-基)甲醇及((2-乙氧基吡啶-3-基)酮酸根據流程9反應步驟1、2及4製備。在步驟4中，用2,6-二羥基苯甲醛(INT3)烷基化，HPLC純化後獲得呈白色固體狀之產物TFA鹽。¹HNMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 11.91 (*br s*, 1H), 10.29 (*s*, 1H), 8.97 (*s*, 2H), 8.97 (*br s*, 1H), 8.46 (*d*, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.40 (*d*, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.87 (*s*, 1H), 7.81 (*d*, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.53 (*t*, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.12 (*t*, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.59 (*d*, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.14 (*d*, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.17 (*s*, 2H), 4.46 (*q*, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.32 (*t*, *J* = 6.8 Hz, 3H); MS (ES, *m/z*:) 351.1 [M+1]⁺

GBT948

GBT948-3-氯-2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛。該化合物使用流程9之通用反應步驟4藉由用3-(氯甲基)-2-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶(A)O-烷基化3-氯-6-羥基-2-(甲氧基甲氧基)苯甲醛(B)且隨後藉由用6 N HCl之THF水溶液處理去除MOM醚保護基來製備。¹H NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 12.49(s, 1H), 10.34(s, 1H), 8.80(dd, *J*=3.6Hz, 1H), 8.00(dd, *J*=5.7Hz, 1H), 7.63(d, *J*=1.2Hz, 1H), 7.47(m, 2H), 6.36 (m, 2H), 5.11 (d, *J*=10.8Hz, 2H), 4.70(m, 1H), 4.61(m, 1H), 1.53(d, *J*=4.5Hz, 6H); MS (ES, *m/z*): 372[M+1]⁺



根據以下合成流程製備經MOM保護之酚醛中間物B：



步驟1：向2000-mL圓底燒瓶中置放4-氯苯-1,3-二醇(50.0 g, 345.89 mmol, 1.00當量)及碳酸鉀(95 g, 687.36 mmol, 2.00當量)於丙酮(1000 mL)中之溶液。繼而在攪拌下逐滴添加MOMBr(40 g, 320.10 mmol, 0.90當量)。在室溫下攪拌所得溶液60小時。濾出固體。在真空下濃縮所得混合物。

將殘餘物施用於用乙酸乙酯/石油醚(1:10-1:2)作為溶離劑之矽膠管柱上，得到49 g(75%)呈無色油狀之4-氯-3-(甲氧基甲氧基)酚。

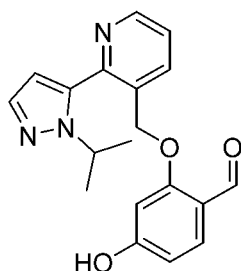
步驟2：向1000-mL圓底燒瓶中置放4-氯-3-(甲氧基甲氧基)酚(49.0 g，259.80 mmol，1.00當量)及碳酸鉀(57.4 g，415.31 mmol，1.60當量)於丙酮(500 mL)中之溶液。繼而在40分鐘內在攪拌下逐滴添加BnBr(55 g，321.58 mmol，1.20當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。濾出固體。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施用於用乙酸乙酯/石油醚(1:99-1:10-1:2)作為溶離劑之矽膠管柱上，得到40.0 g(55%)呈無色油狀之4-(苯甲氧基)-1-氯-2-(甲氧基甲氧基)苯。

步驟3：向500-mL三頸圓底燒瓶中置放雙(丙-2-基)胺(29.7 g，293.51 mmol，5.00當量)於四氫呋喃(70 mL)中之溶液。繼而在-78°C下在攪拌下逐滴添加BuLi(100 mL，3.00當量)。在-78°C下攪拌混合物10分鐘，隨後在0°C下攪拌10分鐘。在-78°C下在攪拌下向其中逐滴添加4-(苯甲氧基)-1-氯-2-(甲氧基甲氧基)苯(23.3 g，83.59 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(70 mL)中之溶液。在-40°C下攪拌混合物1小時。在-78°C下在攪拌下向混合物中逐滴添加N,N-二甲基甲醯胺(18.3 g，250.38 mmol，3.00當量)。在-78°C下攪拌所得溶液30分鐘。隨後藉由添加50 mL NH₄Cl(水溶液)淬滅反應物。用50 mL水稀釋所得溶液。用3×100 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，合併有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施用於用乙酸乙酯/石油醚(1:5)作為溶離劑之矽膠管柱上。此得到8.8 g(34%)呈黃色固體狀之6-(苯甲氧基)-3-氯-2-(甲氧基甲氧基)苯甲醛。

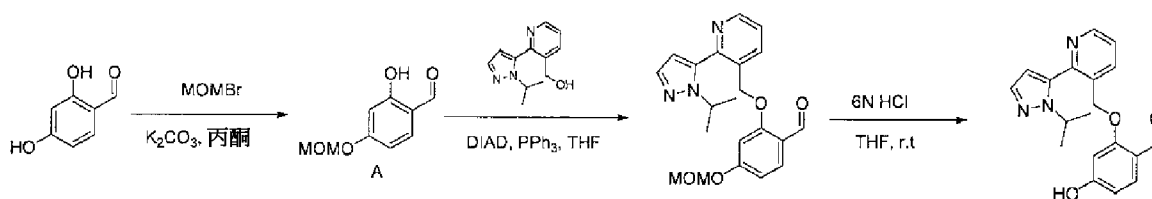
步驟4：向500-mL圓底燒瓶中置放6-(苯甲氧基)-3-氯-2-(甲氧基甲氧基)苯甲醛(8.8 g，28.69 mmol，1.00當量)於乙酸乙酯(100 mL)中之溶液。

向反應物中添加Rh/C(1.0 g)。在室溫下在1個大氣壓之氫氣下攪拌所得溶液20小時。濾出固體。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施用於用乙酸乙酯/石油醚(1:2)作為溶離劑之矽膠管柱上。此得到5.2 g(84%)呈黃色固體狀之3-氯-6-羥基-2-(甲氧基甲氧基)苯甲醛。

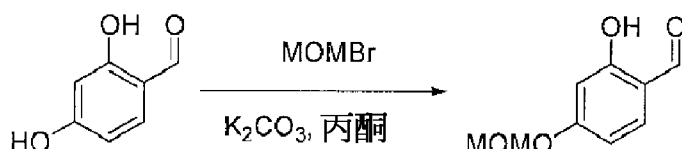
GBT954



GBT954-4-羥基-2-((2-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛。該化合物藉由使2-羥基-4-(甲氧基甲氧基)苯甲醛(A)與(2-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲醇(B)進行光延反應(流程9,步驟3)且隨後藉由用6 N HCl之THF水溶液處理去除MOM醚保護基來製備。¹HNMR (400MHz, DMSO, ppm): 10.70 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.22 (d, J=8Hz, 1H), 7.59 (m, 3H), 6.52 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 4.65 (m, 1H), 1.37 (m, 6H); (ES, *m/z*): 338 [M+1]⁺



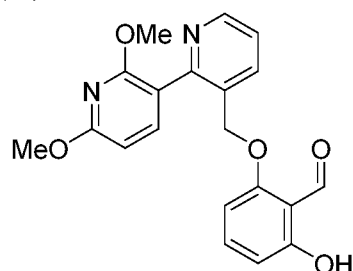
製備中間物2-羥基-4-(甲氧基甲氧基)苯甲醛 (A)



向100-mL圓底燒瓶中置放2,4-二羥基苯甲醛(3 g, 21.72 mmol, 1.00當量)、MOMBr(3.2 g, 25.60 mmol, 1.20當量)及溴碳酸鉀(3.9 g, 28.22

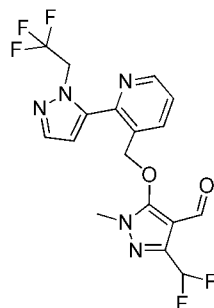
mmol，1.30當量)於丙酮(20 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。用30 mL H₂O稀釋所得溶液。用3×20 mL二氯甲烷萃取所得溶液，合併有機層且在真空下濃縮。將殘餘物施用於用乙酸乙酯/石油醚(1:50-1:30)作為溶離劑之矽膠管柱上，得到2.6 g(66%)呈白色固體狀之2-羥基-4-(甲氧基甲氧基)苯甲醛。

GBT967

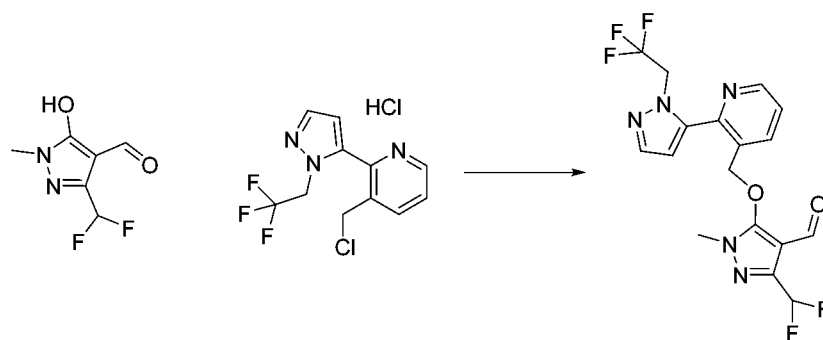


GBT967-2-((2',6'-二甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-3-基)甲氧基)-6-羥基苯甲醛。該化合物由(2-氯吡啶-3-基)甲醇及2,6-二甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶根據流程9反應步驟1、2及4製備。在步驟4中，用2,6-二羥基苯甲醛烷基化，HPLC純化後獲得呈白色固體狀之產物TFA鹽。¹HNMR (400MHz, DMSO, ppm): 10.04 (s, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.14 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.73 (d, J=8Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 6.50 (m, 3H), 5.16 (m, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.86 (s, 1H)；(ES, *m/z*): 367 [M+1]⁺

GBT000985

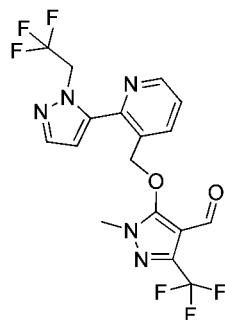


GBT985-3-(二氟甲基)-1-甲基-5-((2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-1H-吡啶-4-甲醛。

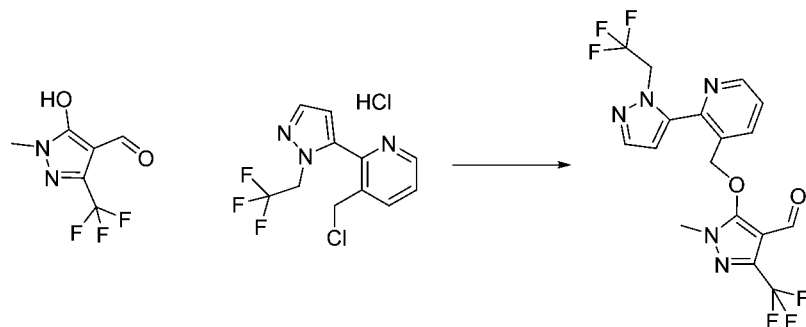


將3-(二氟甲基)-5-羥基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(100 mg, 0.568 mmol)溶解於DMF(2.8 ml)中。隨後添加3-(氯甲基)-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶鹽酸鹽(0.195 g, 0.625 mmol)及碳酸鉀(0.235 g, 1.7 mmol)且在60°C加熱塊中攪拌混合物16小時。冷卻反應混合物且添加水(50 ml)及乙酸乙酯(100 ml)。分離各相且用乙酸乙酯(2×50 ml)萃取水相。用水(20 mL)及飽和氯化鈉水溶液(20 ml)洗滌經合併之有機相。經硫酸鈉乾燥且蒸發後，藉由矽膠層析(5-50%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到86 mg(36%)呈灰白色固體狀之3-(二氟甲基)-1-甲基-5-((2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-1H-吡唑-4-甲醛。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.97 (s, 1H), 8.75 (d, J = 3.64 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.31 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.69 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 4.66, 7.83 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 53.67 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 1.78 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.24 (q, J = 8.60 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H)。MS (ESI) m/z 416 [M+H]⁺。

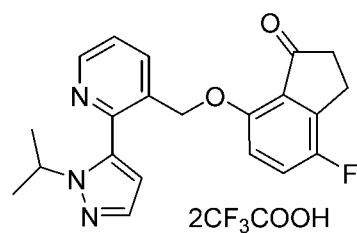
GBT986



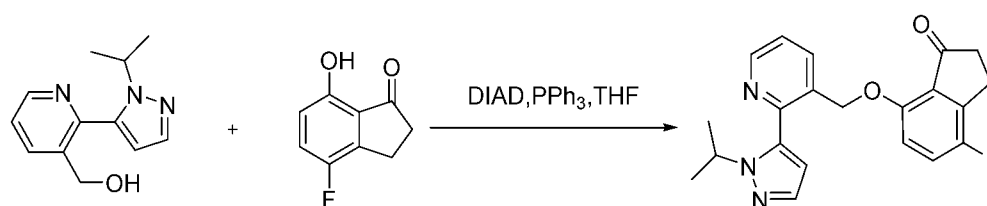
GBT986-1-甲基-5-((2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-

基)甲氧基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-甲醛

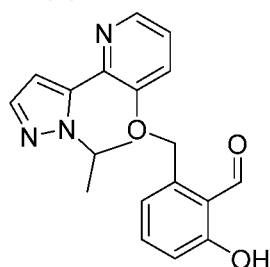
將5-羥基-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-甲醛(100 mg, 0.515 mmol)溶解於DMF(2.5 ml)中。隨後添加3-(氯甲基)-2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)吡啶鹽酸鹽(0.177 g, 0.567 mmol)及碳酸鉀(0.213 g, 1.545 mmol)且在60°C加熱塊中攪拌混合物16小時。冷卻反應混合物且添加水(50 ml)及乙酸乙酯(100 ml)。分離各相且用乙酸乙酯(2×50 ml)萃取水相。用水(20 mL)及飽和氯化鈉水溶液(20 ml)洗滌經合併之有機相。經硫酸鈉乾燥且蒸發後，藉由矽膠層析(5-50%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到86 mg(36%)呈灰白色固體狀之1-甲基-5-((2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-甲醛。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.87 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 4.33 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.73 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.74 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 4.64, 7.84 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 1.70 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.24 (q, *J* = 8.60 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H)。MS (ESI) *m/z* 434 [M+H]⁺。

GBT1065**GBT1065-4-氟-7-((2-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧**

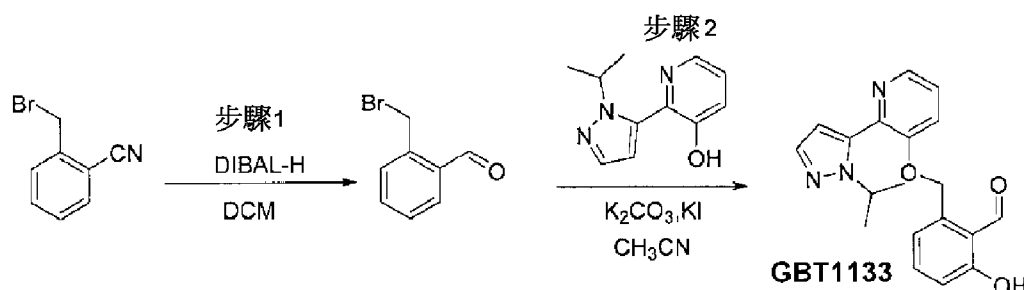
基)-2,3-二氫-1H-茛-1-酮雙(2,2,2-三氟乙酸酯)。該化合物藉由使4-氟-7-羟基-2,3-二氫-1H-茛-1-酮與[2-[1-(丙-2-基)-1H-吡啶-5-基]吡啶-3-基]甲醇根據流程9反應步驟3進行光延反應來製備。HPLC純化後獲得呈白色固體狀之產物TFA鹽。¹HNMR (300MHz, DMSO, ppm): 8.72 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.56(m, 1H), 7.51(d, J=1.8Hz, 1H), 7.43(m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.58(d, J=1.8Hz, 1H), 5.08(s, 2H), 4.63(m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 1.33 (d, J=6.6Hz, 6H) ; MS (ES, m/z): 366[M+1]⁺



GBT1133



GBT1133-2-(((2-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)氧基)甲基)苯甲醛。該化合物由乙基2-(溴甲基)苯甲腈在2個步驟中根據如下反應流程製備。

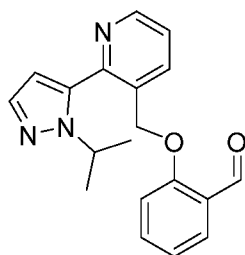


步驟1：向100-mL圓底燒瓶中置放2-(溴甲基)苯甲腈(1.0 g，5.10 mmol，1.00 當量)於二氯甲烷(40 mL)中之溶液。繼而在0°C下添加

DIBAL-H(5.5 mL, 1.10當量)。在0°C下攪拌所得溶液3.5小時。隨後藉由在0°C下添加10 mL 5% HBr淬滅反應物。用3×30 mL二氯甲烷萃取所得溶液且經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層。將殘餘物施用於用乙酸乙酯/石油醚(1:10)作為溶離劑之矽膠管柱上。此得到500 mg(49%)呈綠色油狀之2-(溴甲基)苯甲醛。

步驟2：向50-mL圓底燒瓶中置放2-(溴甲基)苯甲醛(150 mg, 0.75 mmol, 1.00當量)於CH₃CN(25 mL)中之溶液。向反應物中添加2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-5-基]吡啶-3-醇(150 mg, 0.74 mmol, 1.00當量)、碳酸鉀(210 mg, 1.52 mmol, 2.00當量)及KI(40 mg, 0.30當量)。加熱所得溶液至回流後維持6小時，隨後冷卻至室溫。用20 mL H₂O稀釋所得溶液，隨後用3×20 mL乙酸乙酯萃取。用1×30 mL鹽水洗滌經合併之有機層且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC用以下條件(製備型HPLC-010)純化粗產物(200 mg)：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38.0% MeCN升至55.0%)；偵測器，nm。此得到98.6 mg(41%)呈淡黃色固體狀之2-[(2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-5-基]吡啶-3-基]氧基)甲基]苯甲醛；¹HNMR (300MHz, CDCl₃, ppm): 10.01 (s, 1H), 8.43 (m, 1H), 7.88(m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.61-7.79(m, 6H), 6.61(d, *J*=2.1Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.69-4.78 (m, 1H), 1.46(d, *J*=6.6Hz, 6H)；(ES, *m/z*): 322 [M+1]⁺

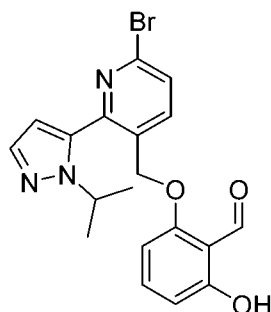
GBT1197



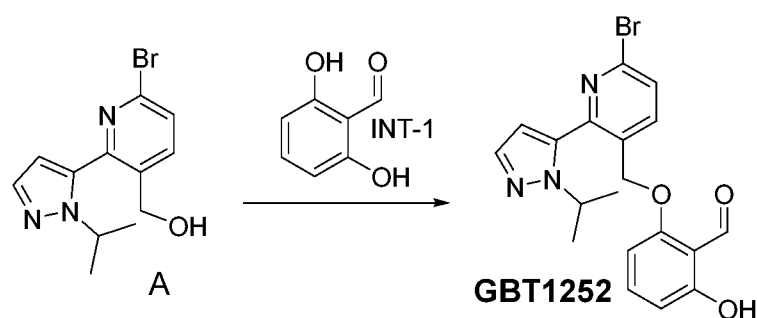
GBT1197-2-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛。

該化合物藉由用3-(氯甲基)-2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶(INT-4)O-烷基化2-羥基苯甲醛來製備。HPLC純化後獲得呈白色固體狀之產物TFA鹽。

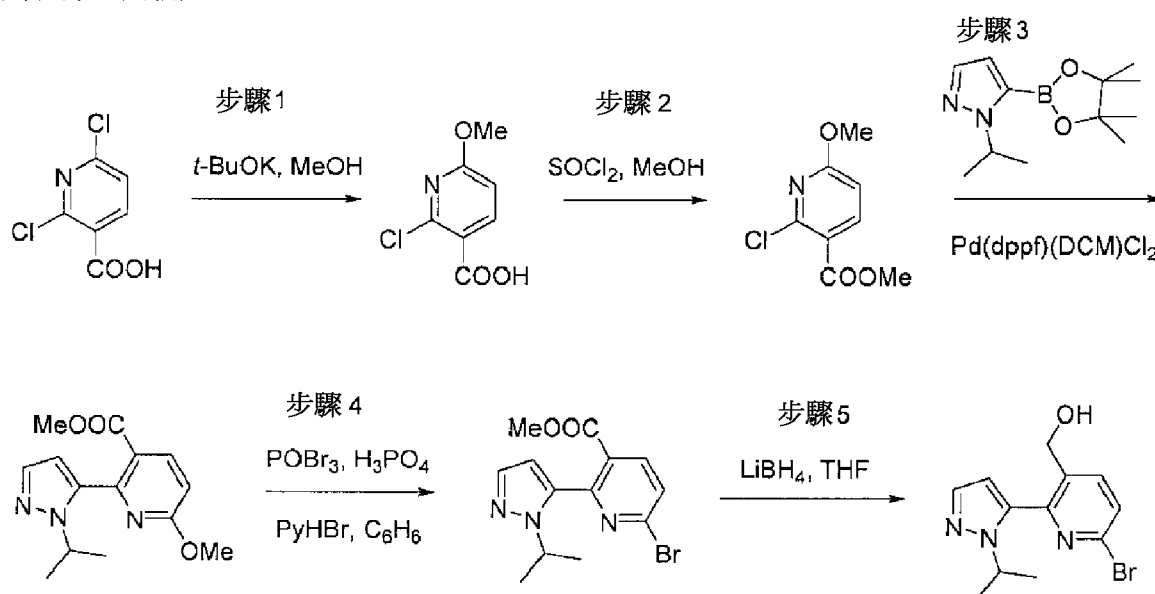
^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , *ppm*): 10.49(s, 1H), 8.78(m, 1H), 8.16(m, 1H), 7.88(m, 1H), 7.69(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.54(m, 2H), 7.13(m, 1H), 6.90(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.41(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.62 (m, 1H); (ES, m/z): 322[M+1] $^+$

GBT1252

GBT1252-2-((6-溴-2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-6-羥基苯甲醛。該化合物藉由使(6-溴-2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲醇(中間物A)與2,6-二羥基苯甲醛 (INT-3)根據流程9反應步驟3進行光延反應來製備。急驟管柱純化後獲得呈白色固體狀之產物。 ^1H NMR (300MHz, DMSO, *ppm*): 11.70 (s, 1H), 11.20 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (t, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.55 (dd, $J = 8.4\text{ Hz}$, 3.6 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.65-4.55 (m, 1H), 1.38 (d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 6H); (ES, m/z :) 418.1 [M+1] $^+$



製備中間物A。中間物A由2,6-二氯吡啶-3-甲酸在五個步驟中根據如下合成流程製備。



步驟1：向500-mL圓底燒瓶中置放2,6-二氯吡啶-3-甲酸(25 g，130.21 mmol，1.00當量)於甲醇(350 mL)中之溶液。繼而在0°C下逐份添加t-BuOK(43.8 g，390.34 mmol，3.00當量)。加熱所得溶液至回流後維持3天。在真空下濃縮所得混合物，隨後用400 mL水稀釋。用鹽酸水溶液調整溶液之pH值至1。藉由過濾收集固體。在減壓下在烘箱中乾燥該固體。此得到20.5 g(84%)呈白色固體狀之2-氯-6-甲氧基吡啶-3-甲酸。

步驟2：向100-mL圓底燒瓶中置放2-氯-6-甲氧基吡啶-3-甲酸(11.3 g，60.24 mmol，1.00當量)於甲醇(50 mL)中之溶液。繼而在0°C下在攪拌下逐滴添加SOCl₂(26 mL，5.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液1小時且在回流下再攪拌2小時。用100 mL水稀釋所得溶液。用2 M碳酸鈉水溶液調整

溶液之pH值至10。用3×80 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。用1×150 mL水及1×100 mL鹽水洗滌所得混合物，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施用於用乙酸乙酯/石油醚(1:10)作為溶離劑之矽膠管柱上，得到7.8 g(64%)呈白色固體狀之2-氯-6-甲氧基吡啶-3-甲酸甲酯。

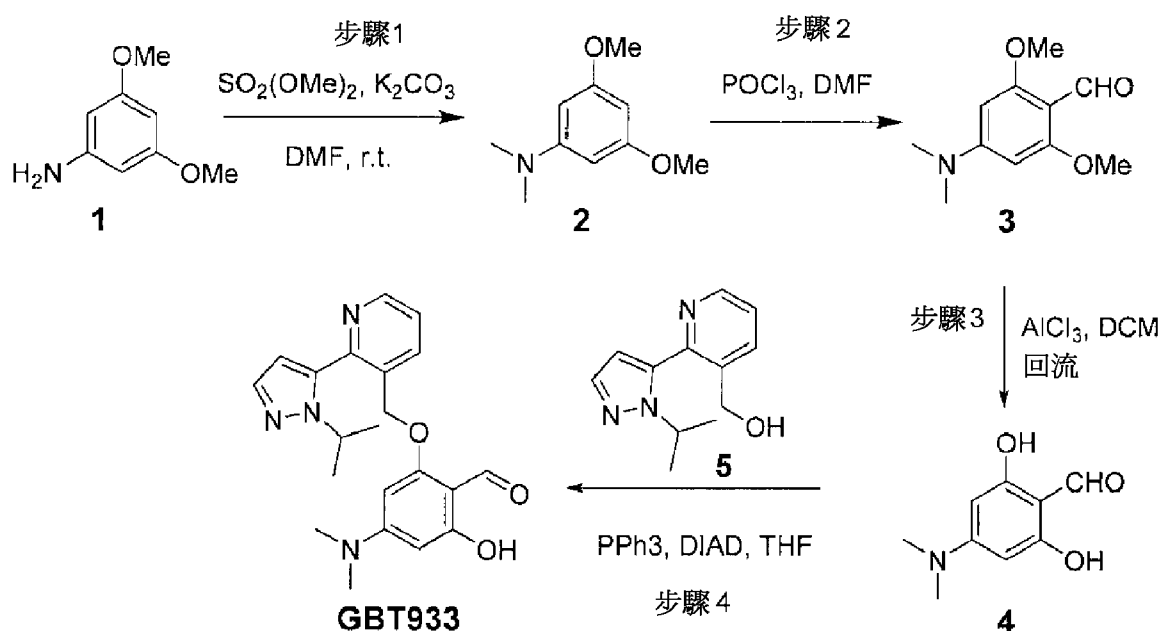
步驟3：向用氮氣氛圍吹洗且維持氮氣惰性氛圍之100-mL圓底燒瓶中置放2-氯-6-甲氧基吡啶-3-甲酸甲酯(3.29 g, 16.32 mmol, 1.00當量)、1-(丙-2-基)-5-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶(4.63 g, 19.61 mmol, 1.20當量)、甲苯(45 mL)、乙醇(15 mL)、碳酸鈉(2 M之水溶液)(15 mL)。繼而添加Pd(dppf)(DCM)Cl₂(665 mg, 0.05當量)。在90°C下攪拌所得溶液20小時。隨後藉由添加20 mL水及100 mL乙酸乙酯淬滅反應物。用2×50 mL水及1×50 mL鹽水洗滌所得混合物。經無水硫酸鈉乾燥混合物。將殘餘物施用於用乙酸乙酯/石油醚(1:25-1:15)作為溶離劑之矽膠管柱上，得到3.83 g(85%)呈淡黃色油狀之6-甲氧基-2-[1-(丙-2-基)-1H-吡啶-5-基]吡啶-3-甲酸甲酯。

步驟4：向250-mL圓底燒瓶中置放6-甲氧基-2-[1-(丙-2-基)-1H-吡啶-5-基]吡啶-3-甲酸甲酯(3.6 g, 13.08 mmol, 1.00當量)、C₆H₆(60 mL)、H₃PO₄(85%)(150 mg, 1.53 mmol, 0.10當量)、PyHBr(208 mg, 1.30 mmol, 0.10當量)、POBr₃(11.5 g, 40.11 mmol, 3.00當量)。加熱所得溶液至回流後維持40小時。用冰浴冷卻反應混合物至0°C。用飽和碳酸鉀調整溶液之pH值至10。用3×80 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。用2×50 mL水及1×50 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。將殘餘物施用於用乙酸乙酯/石油醚(1:10-1:8)作為溶離劑之矽膠管柱上。此得到2.62 g(62%)呈黃色油狀之6-溴-2-[1-(丙-2-基)-1H-

吡啶-5-基]吡啶-3-甲酸甲酯。

步驟5：向50-mL圓底燒瓶中置放6-溴-2-[1-(丙-2-基)-1H-吡啶-5-基]吡啶-3-甲酸甲酯(2.62 g, 8.08 mmol, 1.00當量)、四氫呋喃(30 mL)。繼而在0°C下添加LiBH₄(350 mg, 16.07 mmol, 2.00當量)。在0°C下攪拌所得溶液30分鐘且在室溫下再攪拌1小時。用冰浴冷卻反應混合物至0°C。隨後藉由添加20 mL水淬滅反應物。用3×60 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。用2×50 mL水及1×50 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。將殘餘物施用於用乙酸乙酯/石固體醚(1:8-1:5)作為溶離劑之矽膠管柱上,得到1.97 g(82%)呈淡黃色固體狀之[6-溴-2-[1-(丙-2-基)-1H-吡啶-5-基]吡啶-3-基]甲醇。

GBT933



GBT933-4-(二甲基胺基)-2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛

步驟1：向250-mL圓底燒瓶中置放3,5-二甲氧基苯胺(1) (4.6 g, 30.03 mmol, 1.00當量)及碳酸鉀(14.6 g, 105.64 mmol, 4.00當量)於N,N-二甲

基甲醯胺(80 mL)中之溶液。繼而在0°C下在攪拌下逐滴添加SO₂(OMe)₂(8.4 g, 66.67 mmol, 2.00當量)。在0°C下攪拌混合物2小時。在室溫下攪拌所得溶液隔夜，隨後藉由添加100 mL水淬滅。用2×80 mL乙酸乙酯萃取所得溶液。用1×50 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。將殘餘物施用於用PE:EA(30:1-10:1)作為溶離劑之矽膠管柱上，得到2.8 g(51%)呈白色固體狀之3,5-二甲氧基-N,N-二甲基苯胺(2)。

步驟2：向50-mL圓底燒瓶中置放3,5-二甲氧基-N,N-二甲基苯胺(2)(2.4 g, 13.24 mmol, 1.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(25 mL)中之溶液。繼而在0°C下在攪拌下逐滴添加POCl₃(2.57 g, 16.76 mmol, 1.30當量)。在0°C下攪拌所得溶液15分鐘，隨後藉由添加100 mL氫氧化鈉(水溶液)淬滅。用氫氧化鈉(水溶液)調整溶液之pH值至12。用3×60 mL乙酸乙酯萃取所得溶液。用1×60 mL水及1×60 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。將殘餘物施用於用乙酸乙酯/石油醚(1:1-1:0)作為溶離劑之矽膠管柱上，得到2.08 g(75%)呈白色固體狀之4-(二甲基胺基)-2,6-二甲氧基苯甲醛(3)。

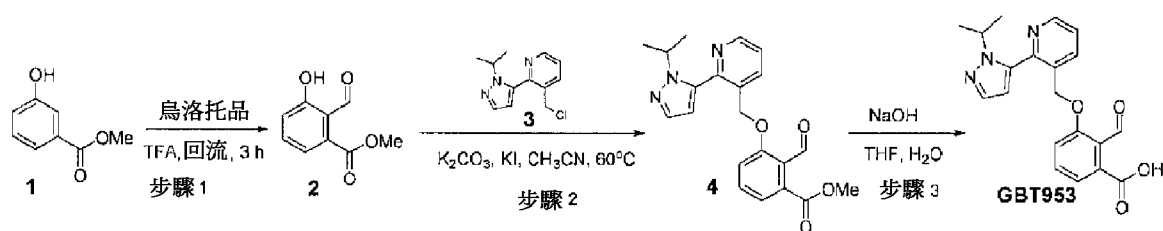
步驟3：向50-mL圓底燒瓶中置放4-(二甲基胺基)-2,6-二甲氧基苯甲醛(3)(630 mg, 3.01 mmol, 1.00當量)於二氯甲烷(25 mL)中之溶液。向反應物中添加AlCl₃(6 g, 45.11 mmol, 12.50當量)。加熱所得溶液至回流後維持24小時。用碳酸氫鈉(水溶液)調整溶液之pH值至8-9。用3×80 mL乙酸乙酯萃取所得溶液。用1×60 mL水及1×60 mL鹽水洗滌經合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物施加於用乙酸乙酯/石油醚(1:4)作為溶離劑之矽膠管柱上，得到383 mg(70%)呈淡黃色固體狀之4-(二甲基

胺基)-2,6-二羥基苯甲醛(4)。

步驟4：向25-mL圓底燒瓶中置放[2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-5-基]吡啶-3-基]甲醇(5)(132 mg, 0.61 mmol, 1.00當量)、4-(二甲基胺基)-2,6-二羥基苯甲醛(4)(110 mg, 0.61 mmol, 1.00當量)、PPh₃(207.3 mg, 0.79 mmol, 1.30當量)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液。在0°C下向反應物中逐滴添加DIAD(160 mg, 0.79 mmol, 1.30當量)。在0°C下攪拌所得溶液10分鐘且在室溫下再攪拌2小時。隨後用10 mL水淬滅反應物。用3×40 mL乙酸乙酯萃取所得溶液。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。藉由製備型HPLC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10分鐘內30.0% MeCN升至60.0%，在4分鐘內升至95.0%，在2分鐘內降至30.0%)；偵測器，Waters2545 UV偵測器254及220 nm。此得到60 mg(26%)呈淡黃色固體狀之4-(二甲基胺基)-2-羥基-6-([2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-5-基]吡啶-3-基]甲氧基)苯甲醛(**GBT933**)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 12.45 (*br s*, 1H), 9.87 (*s*, 1H), 8.70 (*d*, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.96 (*d*, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.58 (*s*, 1H), 7.42-7.39 (*m*, 1H), 6.32 (*s*, 1H), 5.68 (*s*, 1H), 5.43 (*s*, 1H), 4.94 (*s*, 2H), 4.58-4.51 (*m*, 1H), 2.96 (*s*, 6H), 1.40 (*d*, *J* = 6.8 Hz, 1H); MS (ES, *m/z*;) 381.2 [M-2CF₃COOH+1]⁺

GBT953



GBT953-(S)-2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛

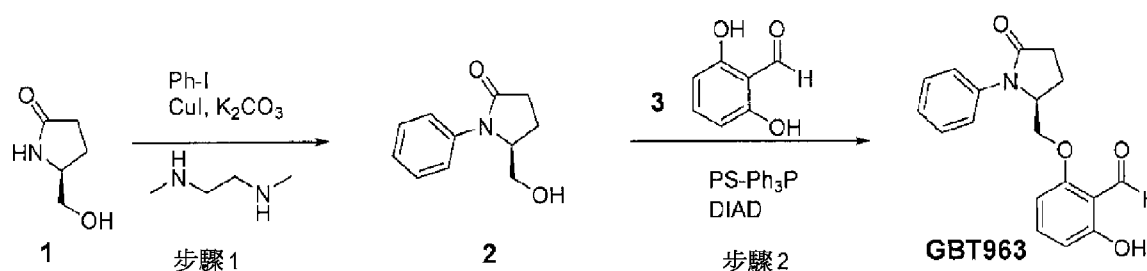
步驟1：向250-mL圓底燒瓶中置放3-羥基苯甲酸甲酯(3 g，19.72 mmol，1.00當量)於三氟乙酸(100 mL)中之溶液。向反應物中添加烏洛托品(5.5 g，39.29 mmol，2.00當量)。加熱所得溶液至回流後維持2小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於用乙酸乙酯/石油醚(1:5)作為溶離劑之矽膠管柱上，得到0.5 g(14%)呈黃色固體狀之2-甲醯基-3-羥基苯甲酸甲酯。

步驟2：向100-mL圓底燒瓶中置放2-甲醯基-3-羥基苯甲酸甲酯(400 mg，2.22 mmol，1.00當量)於CH₃CN(30 mL)中之溶液。向反應物中添加3-(氯甲基)-2-[1-(丙-2-基)-1H-吡啶-5-基]吡啶(523 mg，2.22 mmol，1.00當量)、碳酸鉀(927 mg，6.71 mmol，3.00當量)及KI(40 mg，0.24 mmol，0.10當量)。在60°C下攪拌所得溶液2小時，隨後用200 mL EA稀釋。用2×100 mL鹽水洗滌所得混合物，隨後在真空下濃縮。此得到500 mg(59%)呈黃色油狀之2-甲醯基-3-([2-[1-(丙-2-基)-1H-吡啶-5-基]吡啶-3-基]甲氧基)苯甲酸甲酯。

步驟3：向100-mL圓底燒瓶中置放2-甲醯基-3-([2-[1-(丙-2-基)-1H-吡啶-5-基]吡啶-3-基]甲氧基)苯甲酸甲酯(100 mg，0.26 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液。繼而在0°C下在攪拌下逐滴添加氫氧化鈉(22 mg，0.55 mmol，2.00當量)於水(3 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得溶液

3小時。用氯化氫(3 mol/L)調整溶液之pH值至6。用2×100 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，合併有機層且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC用以下條件(製備型HPLC-010)純化粗產物(100 mg)：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10分鐘內30% MeCN升至60.0%，在3分鐘內升至95%，在2分鐘內降至30%)；偵測器，Waters2545 UV偵測器254及220 nm。此得到30 mg(19%)呈白色固體狀之2-甲醯基-3-([2-[1-(丙-2-基)-1H-吡啶-5-基]吡啶-3-基]甲氧基)苯甲酸；雙(三氟乙酸)。¹HNMR (300MHz, DMSO, ppm): 8.75(dd, J=4.8Hz, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.59(m,3H), 7.40(d, J=7.8Hz, 1H), 7.33(d, J=8.1Hz, 1H), 6.66((d, J=7.8Hz, 1H) , 6.60 (s, 1H), 5.18 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 1.35(m, 6H)；MS (ES, *m/z*):366 [M+1]⁺

GBT963

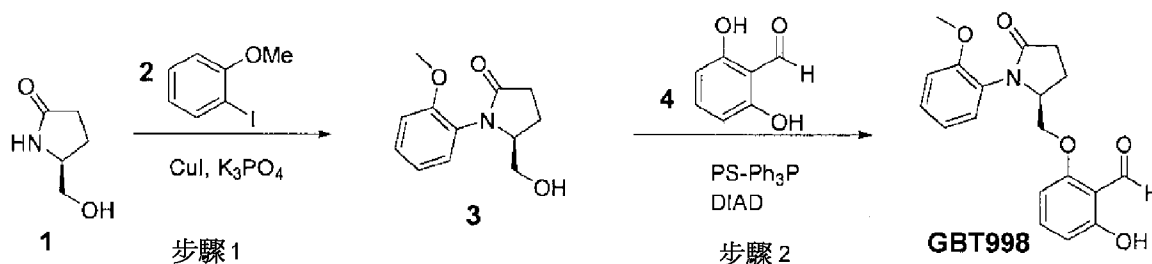


GBT963-(S)-2-羥基-6-((5-側氧基-1-苯基吡咯啶-2-基)甲氧基)苯甲 醛

步驟1：向(S)-5-(羥基甲基)吡咯啶-2-酮(230 mg，2 mmol)及碘苯(0.49 g，2.4 mmol)於二噁烷(4 mL)中之懸浮液中添加CuI(0.08 g，0.4 mmol)、N,N-二甲基乙二胺(0.05 mL，0.4 mmol)、K₂CO₃(0.55 g，4 mmol)。在100°C下加熱24小時後，冷卻混合物且用EtOAc稀釋，濾出不溶物，濃縮濾液且藉由管柱(己烷/EtOAc = 100:0至0:100)純化，得到(S)-5-(羥基甲基)-1-苯基吡咯啶-2-酮(280 mg)。

步驟2：在0℃下向(S)-5-(羥基甲基)-1-苯基吡咯啉-2-酮(100 mg, 0.52 mmol)及2,6-二羥基苯甲醛(0.09 g, 0.65 mmol)於THF(5 mL)中之溶液中添加PPh₃(聚合物支撐, 650 mg, 0.78 mmol)及DIAD(0.16 mL, 0.78 mmol)。攪拌1小時後，用AcCN稀釋，濾出不溶物，濃縮濾液且藉由製備型HPLC純化，得到(S)-2-羥基-6-((5-側氧基-1-苯基吡咯啉-2-基)甲氧基)苯甲醛(86 mg)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 11.91 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H), 9.93 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.50-7.18 (m, 6H), 6.53 (dt, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.21 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 4.70-4.59 (m, 1H), 4.15-4.01 (m, 2H), 2.82-2.58 (m, 2H), 2.50 (ddt, *J* = 13.1, 9.9, 8.3 Hz, 1H), 2.16 (dddd, *J* = 13.6, 9.5, 5.1, 3.9 Hz, 1H)。C₁₈H₁₇NO₄之MS實驗值: 312.3。

GBT998



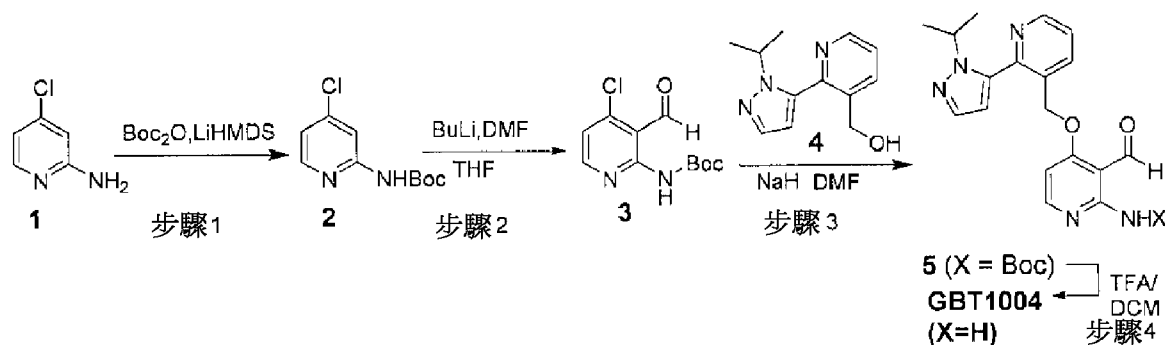
GBT998-(S)-2-羥基-6-((5-側氧基-1-苯基吡咯啉-2-基)甲氧基)苯甲醛

步驟1：向(S)-5-(羥基甲基)吡咯啉-2-酮(230 mg, 2 mmol)及1-碘-2-甲氧基苯(0.56 g, 2.4 mmol)於二噁烷(4 mL)中之懸浮液中添加CuI(0.08 g, 0.4 mmol)、N,N-二甲基乙二胺(0.05 mL, 0.4 mmol)、K₃PO₄(0.85 g, 4 mmol)。在100℃下加熱24小時後，冷卻混合物且用EtOAc稀釋，濾出不溶物，濃縮濾液且藉由管柱(己烷/EtOAc = 100:0至0:100)純化，得到(S)-5-(羥基甲基)-1-(2-甲氧基苯基)吡咯啉-2-酮(110 mg)。

步驟2：在0℃下向(S)-5-(羥基甲基)-1-苯基吡咯啉-2-酮(115 mg, 0.54

mmol)及2,6-二羥基苯甲醛(0.10 g, 0.70 mmol)於THF(4 mL)中之溶液中添加PPh₃(聚合物支撐, 675 mg, 0.81 mmol)及DIAD(0.16 mL, 0.81 mmol)。攪拌1小時後, 用AcCN稀釋, 濾出不溶物, 濃縮濾液且藉由管柱(100% EtOAc)純化, 得到(S)-2-羥基-6-((1-(2-甲氧基苯基)-5-側氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)苯甲醛(53 mg)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 11.92 (s, 1H), 9.68 (t, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.30-7.22 (m, 1H), 7.14 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.99-6.89 (m, 2H), 6.50 (dq, *J* = 8.5, 0.6 Hz, 1H), 6.25-6.18 (m, 1H), 4.55 (dtd, *J* = 9.0, 5.1, 4.0 Hz, 1H), 4.10-3.94 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.75-2.55 (m, 2H), 2.48 (dddd, *J* = 13.0, 9.6, 8.4, 7.3 Hz, 1H), 2.16-2.02 (m, 1H)。C₁₉H₁₉NO₅之MS實驗值: 342.3。

GBT1004



GBT1004-2-胺基-4-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)菸鹼醛

步驟1：到250-mL圓底燒瓶中置放4-氯吡啶-2-胺(10 g, 77.78 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(150 mL)中之溶液。繼而在0°C下在攪拌下逐滴添加LiHMDS(1 M)(156 mL)。在0°C下攪拌混合物20分鐘。向其中添加Boc₂O(17.02 g, 77.98 mmol, 1.00當量)。在0°C下攪拌所得溶液1小時。隨後藉由添加100 mL NH₄Cl淬滅反應物。用2×200 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。用1×150 mL鹽水洗滌所得混合物。在真空下濃縮所得

混合物，用2×20 mL EA/己烷(3:7)洗滌。此得到12.5 g(70%)呈白色固體狀之N-(4-氯吡啶-2-基)胺甲酸第三丁酯。

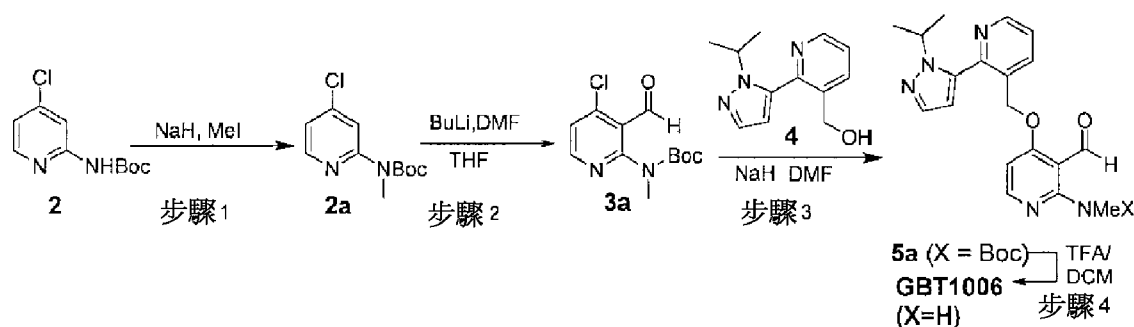
步驟2：向100-mL三頸圓底燒瓶中置放N-(4-氯吡啶-2-基)胺甲酸第三丁酯(2 g, 8.75 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液。繼而在-78°C下在攪拌下在20分鐘內逐滴添加BuLi(2.5 M)(7.0 mL, 2.00當量)。在-78°C下攪拌混合物0.5小時。在-78°C下在攪拌下在5分鐘內向其中逐滴添加N,N-二甲基甲醯胺(2.0 mL, 3.00當量)。在-78°C下攪拌所得溶液1小時。隨後藉由添加3 mL氯化氫(12 M)淬滅反應物。在真空下濃縮所得混合物。用50 mL乙酸乙酯稀釋所得溶液。用1×40 mL 5%碳酸氫鈉及1×30 mL鹽水洗滌所得混合物。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用EA:PE(1:4)之矽膠管柱上。此得到1.46 g(65%)呈黃色固體狀之N-(4-氯-3-甲醯基吡啶-2-基)胺甲酸第三丁酯。

步驟3：向100-mL圓底燒瓶中置放[2-[1-(丙-2-基)-1H-吡啶-5-基]吡啶-3-基]甲醇(500 mg, 2.30 mmol, 1.20當量)於N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)中之溶液。繼而在0°C下添加氫化鈉(190 mg, 7.92 mmol, 2.50當量)。在0°C下攪拌混合物20分鐘。向其中添加N-(4-氯-3-甲醯基吡啶-2-基)胺甲酸第三丁酯(500 mg, 1.95 mmol, 1.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜，隨後藉由添加50 mL水淬滅。用8×20 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，合併有機層且在真空下濃縮。此得到506 mg(59%)呈黃色油狀之N-[3-甲醯基-4-([2-[1-(丙-2-基)-1H-吡啶-5-基]吡啶-3-基]甲氧基)吡啶-2-基]胺甲酸第三丁酯。

步驟4：向100-mL圓底燒瓶中置放三氟乙酸(10 mL)於二氯甲烷(60 mL)中之溶液、N-[3-甲醯基-4-([2-[1-(丙-2-基)-1H-吡啶-5-基]吡啶-3-基]

甲氧基)吡啶-2-基]胺甲酸第三丁酯(500 mg, 1.14 mmol, 1.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。藉由製備型HPLC用以下條件(製備型HPLC-010)純化粗產物(500 mg)：管柱，SunFire製備型C18 OBD管柱，5 μ m，19×150 mm；移動相，含0.05% TFA之水及MeCN(在10分鐘內5.0% MeCN升至26.0%，在2分鐘內升至95.0%，在2分鐘內降至5.0%)；偵測器，Waters2545 Uv偵測器254及220 nm。此得到122.9 mg(32%)呈黃色固體狀之2-胺基-4-([2-[1-(丙-2-基)-1H-吡啶-5-基]吡啶-3-基]甲氧基)吡啶-3-甲醛。¹H NMR (300MHz, DMSO, ppm): 10.12(s, 1H), 8.79(m, 1H), 8.24(m, 2H), 7.59(m, 2H), 6.76(d, J =5.1Hz, 1H), 6.55(d, J =1.2Hz, 1H), 5.43(m, 2H), 4.67(m, 1H), 1.36(m, 6H); MS (ES, m/z): 338 [M+1-3CF₃COOH]⁺

GBT1006



GBT1006-4-((2-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-(甲基胺基)菸鹼醯

步驟1：向100-mL圓底燒瓶中置放N-(4-氯吡啶-2-基)胺甲酸第三丁酯(3.0 g, 13.12 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液。繼而在0°C下添加氫化鈉(631 mg, 26.29 mmol, 1.20當量)。在0°C下攪拌混合物20分鐘。在攪拌下向其中逐滴添加碘甲烷(2.24 g, 15.78 mmol, 1.20當量)。在室溫下攪拌所得溶液6小時。隨後藉由添加30 mL水淬滅反應物。用3×30

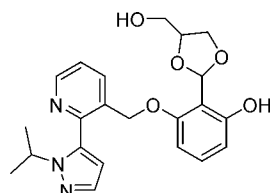
mL 乙酸乙酯萃取所得溶液，合併有機層且在真空下濃縮。此得到3.01 g(95%)呈黃色油狀之N-(4-氯吡啶-2-基)-N-甲基胺甲酸第三丁酯。

步驟2：向100-mL三頸圓底燒瓶中置放N-(4-氯吡啶-2-基)-N-甲基胺甲酸第三丁酯(1.5 g, 6.18 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液。繼而在-78°C下在攪拌下逐滴添加BuLi(2.5 M)(3.0 mL, 1.20當量)。在-78°C下攪拌混合物30分鐘。在-78°C下在攪拌下向其中逐滴添加N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL, 3.00當量)。在-78°C下攪拌所得溶液1小時。隨後藉由添加2.5 mL氯化氫(12 M)淬滅反應物。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於40 mL EA中。用1×30 mL 5%碳酸氫鈉及1×20 mL鹽水洗滌所得混合物。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物施加於使用EA:PE(1:4)之矽膠管柱上。此得到0.97 g(92%)呈黃色固體狀之4-氯-2-(甲基胺基)吡啶-3-甲醛。

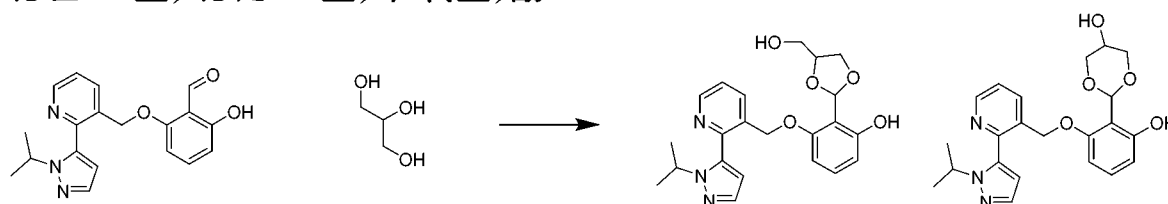
步驟3及4：向100-mL圓底燒瓶中置放[2-[1-(丙-2-基)-1H-吡啶-5-基]吡啶-3-基]甲醇(1.15 g, 5.29 mmol, 1.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(40 mL)中之溶液。繼而在0°C下添加氫化鈉(530 mg, 13.25 mmol, 2.50當量, 60%)。在0°C下攪拌混合物15分鐘。向其中添加4-氯-2-(甲基胺基)吡啶-3-甲醛(900 mg, 5.28 mmol, 1.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。隨後藉由添加30 mL水淬滅反應物。用5×30 mL乙酸乙酯萃取所得溶液，合併有機層且在真空下濃縮。藉由製備型HPLC用以下條件(製備型HPLC-020)純化粗產物(300 mg)：管柱，SunFire製備型C18 OBD管柱，5 μm，19×100 mm；移動相，含0.1% TFA之水及MeCN(在5分鐘內從3.0% MeCN升至20.0%，在2分鐘內升至95.0%，在1分鐘內降至3.0%)；偵測器，waters2489 254 及 220 nm。此得到107.1 mg(6%)呈黃色固體狀之2-(甲基胺基)-4-([2-[1-(丙-2-基)-1H-吡啶-5-基]吡啶-3-基]甲氧基)吡啶-3-甲醛。

^1H NMR (400MHz, DMSO, *ppm*): 8.72 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.52 (m, 3H), 6.56 (s, 1H), 6.26(d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 6.15(d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 5.43 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 2.87(d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 1.46(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 1.35(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H) ; (ES, m/z):352.1 $[\text{M}+1]^+$

GBT1007



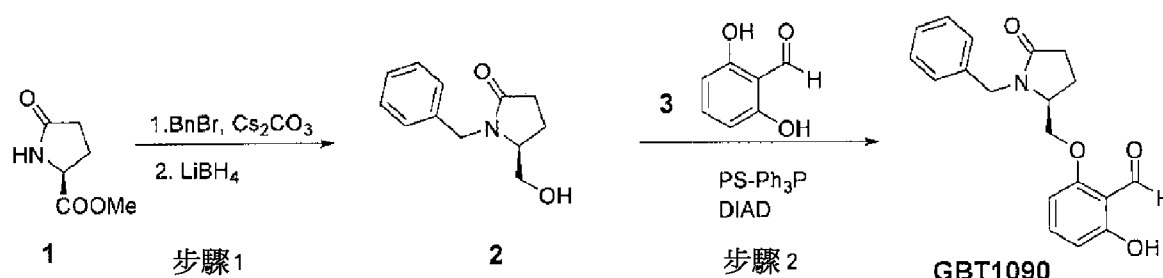
GBT1007-2-(4-(羟基甲基)-1,3-二氧杂环戊烷-2-基)-3-((2-(1-异丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)酚



將2-羟基-6-((2-(1-异丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛(0.4 g , 1.19 mmol)溶解於丙-1,2,3-三醇(5.8 ml , 79 mmol)及DMF(5 ml)之溶液中。添加Amberlyst 15樹脂(80 mg)及3A分子篩(1 g)且在70°C下在加熱塊中攪拌混合物18小時。冷卻後過濾混合物且溶解於乙酸乙酯(200 ml)及水(100 ml)中。分離各相且用乙酸乙酯(2×50 ml)萃取水相。用水(50 mL)及飽和氯化鈉水溶液(50 ml)洗滌經合併之有機相且經硫酸鈉乾燥。蒸發後，藉由矽膠層析(0-90%乙酸乙酯/二氯甲烷)純化殘餘物，自乙腈/水凍乾後得到0.118 g(24%)呈灰白色固體狀之2-(4-(羟基甲基)-1,3-二氧杂环戊烷-2-基)-3-((2-(1-异丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)酚。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.74-8.67 (m, 1H), 8.53 (s, 0.6H), 8.18-8.12 (m, 0.4H), 7.97 (d, $J = 7.90\text{ Hz}$, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.44-7.34 (m, 1H),

7.17-7.07 (m, 1H), 6.55 (d, $J = 8.47$ Hz, 1H), 6.42-6.36 (m, 1H), 6.31-6.23 (m, 1.6H), 5.95-5.89 (m, 0.4H), 4.98 (s, 2H), 4.71-4.58 (m, 1H), 4.40-4.28 (m, 1.5H), 4.24-4.17 (m, 0.6H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 0.6H), 3.73-3.65 (m, 0.6H), 3.56 (dd, $J = 10.09, 20.18$ Hz, 1H), 1.51-1.43 (m, 6H)。MS (ESI) m/z 412 $[M+H]^+$ 。

GBT1090



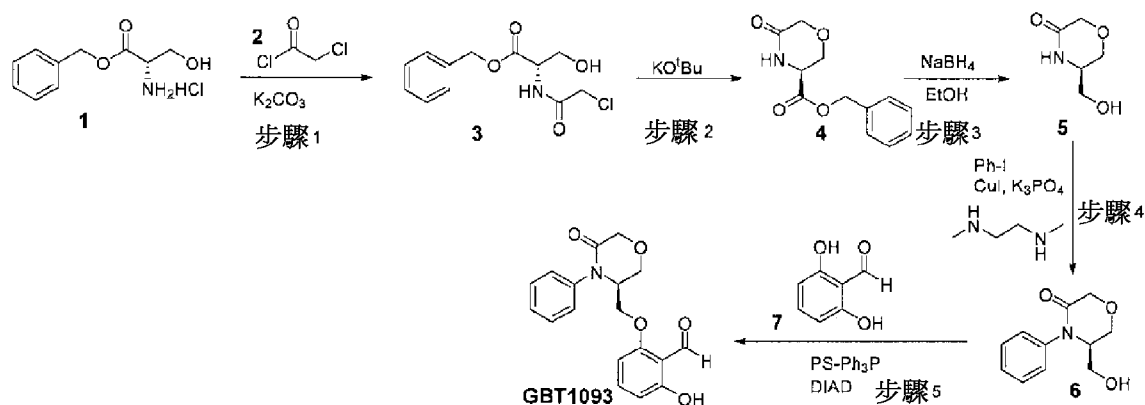
GBT1090-(S)-2-((1-苯甲基-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-6-羥基苯 甲醛

步驟1：向(S)-5-側氧基吡咯啉-2-甲酸甲酯(700 mg, 4.89 mmol)於DMF(5 mL)中之溶液中添加 Cs_2CO_3 (1.97 g, 5.99 mmol)及BnBr(0.59 mL, 4.99 mmol)。在60°C下加熱15小時後，用EtOAc稀釋，用水、鹽水洗滌有機層，乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由管柱(己烷/EtOAc = 40:60)純化，得到(S)-1-苯甲基-5-側氧基吡咯啉-2-甲酸甲酯(240 mg)。在室溫下向(S)-1-苯甲基-5-側氧基吡咯啉-2-甲酸甲酯(240 mg, 1.0 mmol)於THF(2 mL)中之溶液中添加 LiBH_4 (1 M之THF溶液, 1 mL, 1 mmol)。在室溫下攪拌1小時後，用飽和 NH_4Cl 淬滅溶液，用EtOAc萃取水層，合併EtOAc層，乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由管柱(100% EtOAc)純化，得到(S)-1-苯甲基-5-(羥基甲基)吡咯啉-2-酮(170 mg)。

步驟2：在0°C下向(S)-1-苯甲基-5-(羥基甲基)吡咯啉-2-(170 mg, 0.83

mmol)及2,6-二羥基苯甲醛(0.15 g, 1.08 mmol)於THF(6 mL)中之溶液中添加PPh₃(聚合物支撐, 1.0 g, 1.25 mmol)及DIAD(0.24 mL, 1.25 mmol)。隨後使其升溫至室溫且攪拌1小時, 添加AcCN以稀釋混合物, 濾出不溶物, 濃縮濾液且藉由製備型HPLC純化, 得到(S)-2-((1-苯甲基-5-側氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-6-羥基苯甲醛(95 mg)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 11.93 (t, *J* = 0.4 Hz, 1H), 10.17 (t, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 1H), 7.29-7.18 (m, 5H), 6.54 (dt, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.92 (td, *J* = 7.8, 7.2, 3.6 Hz, 1H), 2.68-2.45 (m, 2H), 2.33-2.19 (m, 1H), 2.10-1.96 (m, 1H)。C₁₉H₁₉NO₄之MS (M+H)實驗值: 326.4。

GBT1093



GBT1093-(S)-2-羥基-6-((5-側氧基-4-苯基嗎啉-3-基)甲氧基)苯甲醛

步驟1：向(S)-2-胺基-3-羥基丙酸苯甲酯鹽酸鹽(5 g, 21.58 mmol)於THF-水(1/1, 80 mL)中之溶液中添加K₂CO₃(8.95 g, 64.74 mmol)及氯乙醯氯(2.92 mL, 36.69 mmol)。攪拌1小時後, 用EtOAc稀釋, 用水、鹽水洗滌有機層, 乾燥且濃縮, 得到(2-氯乙醯基)-L-絲胺酸苯甲酯(5 g)。

步驟2：在室溫下向KOtBu(3.16 g, 28.17 mmol)於iPrOH(15 mL)中之溶液中添加(S)-2-(2-氯乙醯胺基)-3-羥基丙酸苯甲酯(2.55 g, 9.39 mmol)

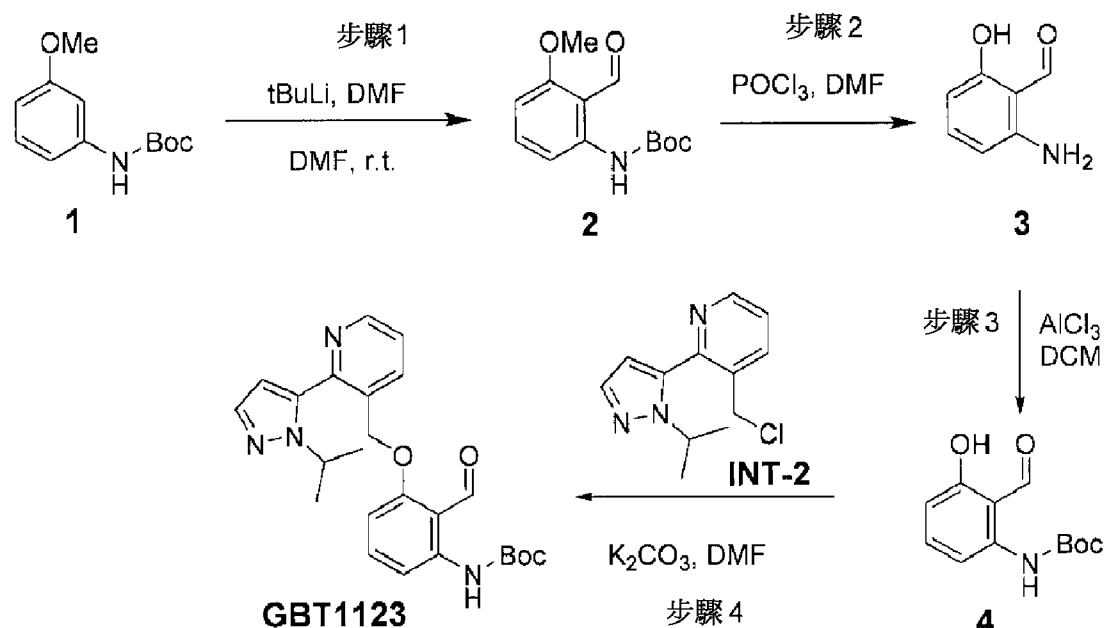
於iPrOH(20 mL)中之溶液。在室溫下攪拌1小時後，在0°C下用6 N HCl(10 mL)淬滅混合物，用EtOAc萃取合併有機層，用鹽水洗滌，乾燥且濃縮，得到(2-氯乙醯基)-L-絲胺酸異丙酯作為粗產物。

步驟3：在0°C下向(S)-5-側氧基嗎啉-3-甲酸苯甲酯於EtOH(7 mL)中之溶液中添加NaBH₄(150 mg)，在室溫下攪拌3小時後，用NH₄Cl(220 mg，於0.6 mL水中)淬滅且濾出不溶物，濃縮濾液且藉由管柱DCM/甲醇= 100:0至80:20)純化，得到(R)-5-(羥基甲基)嗎啉-3-酮(100 mg)。

步驟4：向(R)-5-(羥基甲基)嗎啉-3-酮(100 mg，2 mmol)及3-碘吡啶(0.57 g，2.8 mmol)於二噁烷(4 mL)中之懸浮液中添加CuI(0.08 g，0.4 mmol)、N,N-二甲基乙二胺(0.05 mL，0.4 mmol)、K₃PO₄(0.85 g，4 mmol)。在100°C下加熱24小時後冷卻混合物且用EtOAc稀釋，濾出不溶物，濃縮濾液且藉由管柱(己烷/EtOAc = 100:0至0:100)純化，得到(S)-5-(羥基甲基)-1-(吡啶-3-基)吡咯啉-2-酮(55 mg)。

步驟5：在0°C下向(S)-5-(羥基甲基)-1-(吡啶-3-基)吡咯啉-2-酮(55 mg，0.29 mmol)及2,6-二羥基苯甲醛(0.05 g，0.38 mmol)於THF(2 mL)中之溶液中添加PPh₃(聚合物支撐，367 mg，0.44 mmol)及DIAD(0.09 mL，0.44 mmol)。隨後使其升溫至室溫且攪拌1小時，添加AcCN以稀釋混合物，濾出不溶物，濃縮濾液且藉由製備型HPLC純化，得到(S)-2-羥基-6-((5-側氧基-4-苯基嗎啉-3-基)甲氧基)苯甲醛(29 mg)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 11.88 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H), 9.94 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.53-7.40 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.26 (s, 2H), 6.53 (dt, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.20 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 16.9, 0.9 Hz, 1H), 4.40-4.25 (m, 3H), 4.25-4.16 (m, 1H), 4.15-4.07 (m, 2H)。C₁₈H₁₇NO₅之MS (M+H)實驗值：

328.3。

GBT1123

GBT1123-(2-甲醯基-3-((2-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)胺甲酸第三丁酯

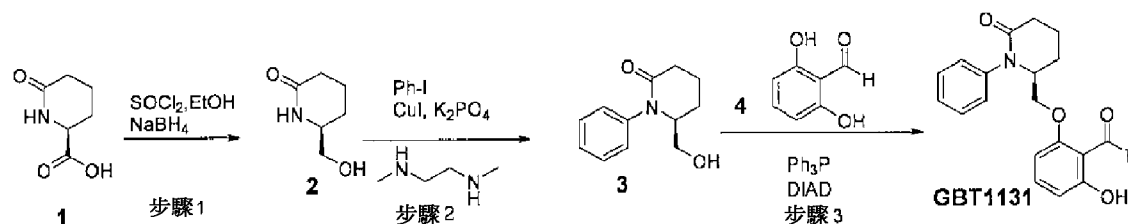
步驟1：將(3-甲氧基苯基)胺甲酸第三丁酯(0.517 g，2.3 mmol)溶解於無水乙醚(12 ml)中且在溶劑浴中冷卻至 -40°C 。逐滴添加第三丁基鋰(4.1 ml 1.7 M 戊烷溶液，6.95 mmol)，使反應物升溫至 -20°C 且攪拌2小時以上。冷卻反應物至約 -78°C ，添加DMF(0.54 ml，6.95 mmol)且使反應物經16小時逐漸升溫至 25°C 。在冰浴中冷卻反應混合物且添加氯化銨溶液(10 ml)。用乙酸乙酯(3×80 ml)萃取反應物，用飽和氯化鈉水溶液(50 ml)洗滌經合併之有機相且經硫酸鈉乾燥。蒸發後，藉由矽膠層析(0-30%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到0.46 g(79%)呈淡色固體狀之(2-甲醯基-3-甲氧基苯基)胺甲酸第三丁酯。MS (ESI) m/z 252 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

步驟2：將(2-甲醯基-3-甲氧基苯基)胺甲酸第三丁酯(0.38 g，1.5 mmol)溶解於二氯甲烷(10 ml)中且逐滴添加至氯化鋁(1 g，7.56 mmol)於

二氯甲烷(15 ml)中之溶液中，同時在冰浴中攪拌。隨後在50°C下在加熱塊中攪拌淺黃色溶液。4小時後，添加冰及水且攪拌混合物15分鐘。用二氯甲烷(3×50 ml)萃取反應混合物，用水(30 ml)及飽和氯化鈉水溶液(30 ml)洗滌經合併之有機相且經硫酸鈉乾燥。蒸發後將粗殘餘物直接運送至下一步驟中。MS (ESI) m/z 138 $[M+H]^+$ 。

步驟3：將2-氨基-6-羥基苯甲醛(0.207 g, 1.5 mmol)溶解於THF(4 ml)中。添加二碳酸二第三丁酯(0.726 g, 3.3 mmol)及4-二甲基氨基吡啶(37 mg, 0.3 mmol)且攪拌反應物18小時。蒸發溶液且藉由矽膠層析(0-40%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，得到50 mg(14%)(2-甲醯基-3-羥基苯基)胺甲酸第三丁酯。MS (ESI) m/z 238 $[M+H]^+$ 。

步驟4：將(2-甲醯基-3-羥基苯基)胺甲酸第三丁酯(50 mg, 0.21 mmol)及氯化3-(氯甲基)-2-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-1-鎘(57 mg, 0.21 mmol)溶解於DMF(3 ml)中。用Ar氣吹洗溶液。添加碳酸鉀(116 mg, 0.84 mmol)且在60°C加熱塊中攪拌反應混合物18小時。冷卻反應物且添加水(50 ml)及乙酸乙酯(50 ml)。分離各相且用乙酸乙酯(2×50 ml)萃取水相。用飽和氯化鈉水溶液洗滌經合併之有機相且經硫酸鈉乾燥。蒸發後，藉由矽膠層析(5-50%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物，自乙腈/水凍乾後得到5 mg(5%)呈白色固體狀之(2-甲醯基-3-((2-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)胺甲酸第三丁酯。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.51 (s, 1H), 8.74 (d, J = 4.81 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.84 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.22 Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 6.91-6.81 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.64 (d, J = 6.51 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 4.57 Hz, 6H), 1.41 (s, 9H)。MS (ESI) m/z 437 $[M+H]^+$ 。

GBT1131**GBT1131-(S)-2-羥基-6-((6-側氧基-1-苯基吡啶-2-基)甲氧基)苯甲醛**

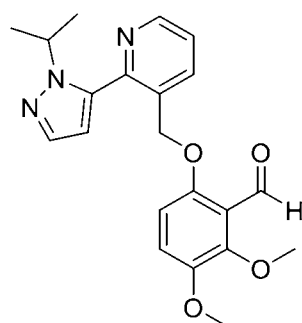
步驟1：在0℃下向(S)-6-側氧基吡啶-2-甲酸(1.0 g, 6.99 mmol)於EtOH(4 mL)中之懸浮液中添加SOCl₂(0.61 mL, 8.39 mmol)。在室溫下攪拌3小時後，將其濃縮以移除所有溶劑，在高真空下乾燥，得到相應乙酯。將該酯溶解於EtOH(15 mL)中且在0℃下添加NaBH₄(300 mg)，使混合物升溫至室溫且再攪拌15小時。用飽和NH₄Cl淬滅混合物，濾出不溶物且濃縮濾液，得到粗產物，藉由管柱(DCM/MeOH = 90:10)純化，得到呈白色固體狀之(S)-6-(羥基甲基)吡啶-2-酮(450 mg)。

步驟2：向(S)-6-(羥基甲基)吡啶-2-酮(150 mg, 1.16 mmol)及碘苯(0.35 g, 1.74 mmol)於二噁烷(2 mL)中之懸浮液中添加CuI(0.09 g, 0.46 mmol)、N,N-二甲基乙二胺(0.04 mL, 0.35 mmol)、K₃PO₄(0.49 g, 2.32 mmol)。在100℃下加熱24小時後，冷卻混合物且用EtOAc稀釋，用鹽水洗滌有機層，乾燥(Na₂SO₄)且濃縮，得到粗產物，藉由管柱(己烷/EtOAc = 100:0至0:100)純化，得到(S)-6-(羥基甲基)-1-苯基吡啶-2-酮(85 mg)。

步驟3：在0℃下向(S)-6-(羥基甲基)-1-苯基吡啶-2-酮(85 mg, 0.44 mmol)及2,6-二羥基苯甲醛(0.08 g, 0.57 mmol)於THF(5 mL)中之溶液中添加PPh₃(聚合物支撐, 550 mg, 0.66 mmol)及DIAD(0.13 mL, 0.66 mmol)。升溫至室溫且再攪拌2小時後，用AcCN稀釋，濾出不溶物，濃縮濾液且進行製備型HPLC，得到(S)-2-羥基-6-((6-側氧基-1-苯基吡啶-2-基)

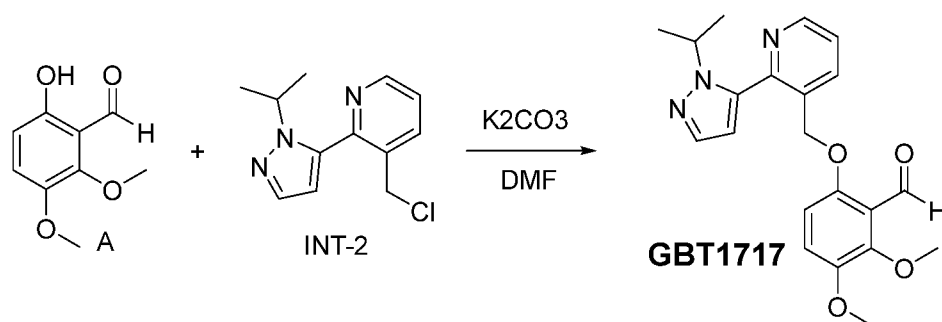
甲氧基)苯甲醛(31 mg)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 11.90 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 10.08 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 2H), 6.60-6.43 (m, 1H), 6.11 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 4.25 (qd, J = 5.7, 4.2 Hz, 1H), 4.04-3.81 (m, 2H), 2.77-2.53 (m, 2H), 2.29-1.87 (m, 4H)。 $C_{19}H_{19}NO_4$ 之MS (M+H)實驗值: 326.5。

GBT001717

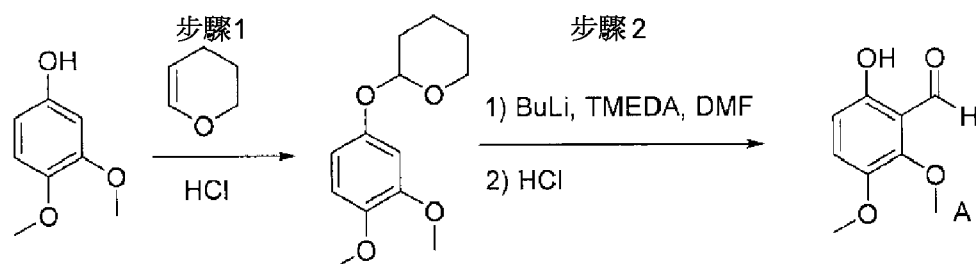


6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2,3-二甲氧基苯甲醛

GBT1717-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2,3-二甲氧基苯甲醛。該化合物藉由根據流程9反應步驟4 O-烷基化6-羥基-2,3-二甲氧基苯甲醛(A)及3-(氯甲基)-2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-5-基]吡啶鹽酸鹽(INT-2)來製備。急驟管柱純化後獲得呈白色固體狀之產物。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.49 (t, J = 0.4 Hz, 1H), 8.69 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.29 (ddd, J = 8.0, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 1.9, 0.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 1.9, 0.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.59 (七重峰, J = 6.7 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 0.4 Hz, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。 $C_{21}H_{23}N_3O_4$ 之MS (M+H)實驗值: 382.5。

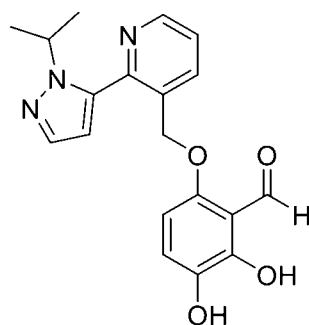


製備中間物A



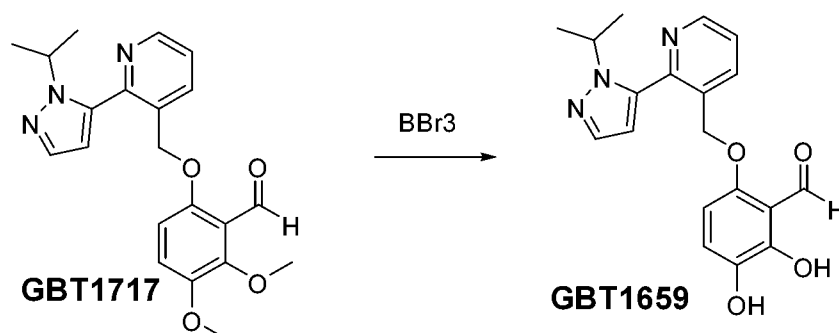
步驟1：在環境溫度下向3,4-二甲氧基酚(2.0 g，12.97 mmol)於二氫呋喃(2 mL，21.87 mmol)中之懸浮液中添加1滴濃鹽酸。攪拌1小時後，用EtOAc稀釋溶液，用飽和NaHCO₃、鹽水洗滌有機層，乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由管柱(己烷/EtOAc = 65:35)純化，得到2-(3,4-二甲氧基苯氧基)四氫-2H-呋喃(2.9 g)。

步驟2：在0°C下向2-(3,4-二甲氧基苯氧基)四氫-2H-呋喃(1.0 g，4.2 mmol)於THF(6 mL)中之溶液中添加TMEDA(0.72 mL，4.83 mmol)及BuLi(2.5 M，2.02 mL，5.05 mmol)。在0°C下攪拌1.5小時後，添加DMF(1.3 mL)。攪拌1小時後，向混合物中添加6 N HCl(4 mL)且在環境溫度下攪拌1小時，再添加12 N HCl(2 mL)以驅使反應完成。用EtOAc及水稀釋溶液，分離有機層且用鹽水洗滌，乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由管柱層析純化，得到6-羥基-2,3-二甲氧基苯甲醛(490 mg)。

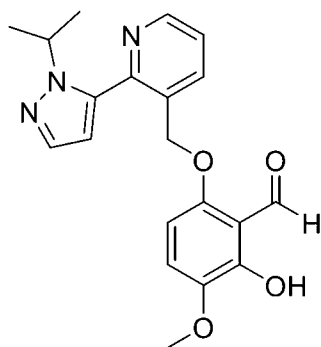
GBT001659

2,3-二羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛

GBT1659-2,3-二羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛。

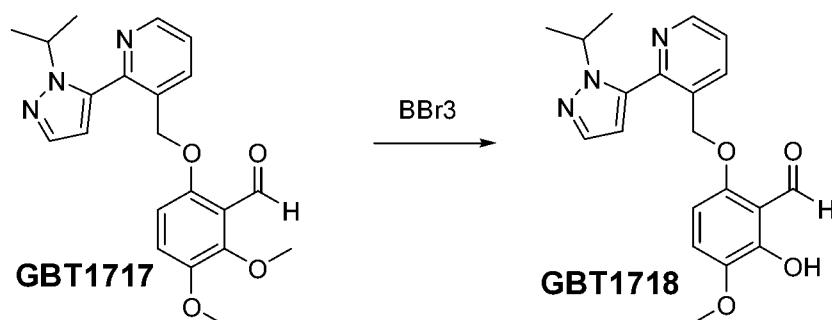


向6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2,3-二甲氧基苯甲醛(24 mg, 0.05 mmol)之溶液中添加 BBr_3 (1 M, 0.5 mL), 在環境溫度下攪拌30分鐘後, 濃縮混合物且藉由製備型HPLC純化粗產物, 得到2,3-二羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛(10 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 12.01 (s, 1H), 10.32 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 8.74 (dd, $J = 4.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.00-7.92 (m, 1H), 7.60 (dd, $J = 1.9, 0.6$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 7.9, 4.8$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.64 (七重峰, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.47 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。之 MS ($\text{M}+\text{H}$) 實驗值 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$: 354.4。

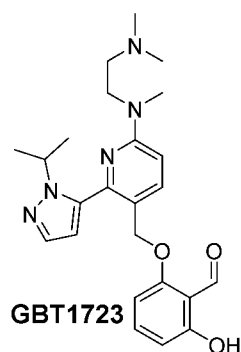
GBT001718

2-羟基-6-((2-(1-异丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲醛

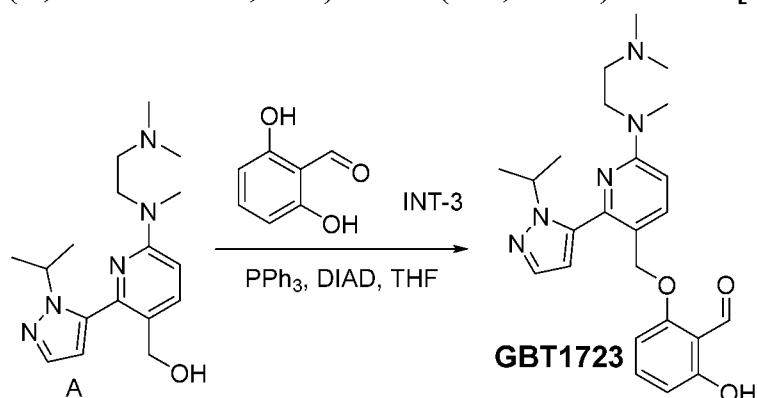
GBT1718-2-羟基-6-((2-(1-异丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲醛



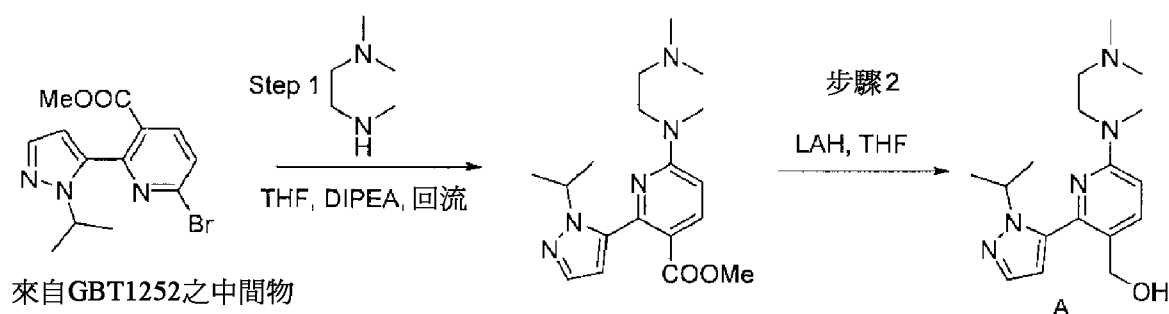
在環境溫度下向6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2,3-二甲氧基苯甲醛(50.00 mg ; 0.13 mmol)於DCM(0.8 mL)中之溶液中添加三溴化硼(0.13 ml ; 1.00 mol/l)。攪拌5分鐘後，濃縮紅色混合物且藉由製備型HPLC純化粗產物，得到2-羟基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲醛(15 mg)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 12.15 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.74 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.97 (ddd, J = 7.9, 1.6, 0.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 1.8, 0.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.34 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.72-4.57 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.47 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。C₂₀H₂₁N₃O₄之MS (M+H)實驗值: 368.4。

GBT001723

GBT001723-2-((6-((2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-6-羥基苯甲醛。該化合物藉由根據流程9反應步驟3使(6-((2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲醇(A)與2,6-二羥基苯甲醛(INT-3)進行光延偶合來製備。急驟管柱純化後獲得呈綠色油狀之產物。¹HNMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 11.87 (*br s*, 1H), 10.21 (*s*, 1H), 7.54(*d*, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (*s*, 1H), 7.26 (*t*, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.50 (*d*, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.41 (*d*, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.20 (*d*, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.18 (*s*, 1H), 4.82 (*s*, 2H), 4.90-4.60 (*m*, 1H), 3.61 (*t*, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.03 (*s*, 3H), 2.43 (*t*, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.20 (*s*, 6H), 1.39 (*d*, *J* = 6.8 Hz, 6H) ; MS(ES, *m/z*:) 438.4 [M + 1]⁺



中間物A根據如下流程製備：



步驟1：向25-mL圓底燒瓶中置放6-溴-2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-5-基]吡啶-3-甲酸甲酯(1.3 g, 4.01 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(15 mL)中之溶液。向反應混合物中添加DIPEA(1.55 g, 3.00當量)及[2-(二甲基胺基)乙基](甲基)胺(2.4 g, 23.49 mmol, 5.00當量)。加熱所得溶液至回流後維持24小時，隨後用30 mL水淬滅。用3×50 mL乙酸乙酯萃取所得溶液。用1×80 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。將殘餘物施用於用二氯甲烷/甲醇(30:1-15:1)作為溶離劑之矽膠管柱上，得到1.22 g(88%)呈淡黃色油狀之6-[[2-(二甲基胺基)乙基](甲基)胺基]-2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-5-基]吡啶-3-甲酸甲酯。

步驟2：向100-mL圓底燒瓶中置放6-[[2-(二甲基胺基)乙基](甲基)胺基]-2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-5-基]吡啶-3-甲酸甲酯(1.2 g, 3.47 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液。繼而在0°C下逐份添加LAH(330 mg, 8.70 mmol, 2.50當量)。在室溫下攪拌所得溶液4小時。藉由添加0.5 mL水、0.5 mL 2.5 M氫氧化鈉(水溶液)淬滅反應物。用50 mL乙酸乙酯稀釋所得溶液。濾出固體且用THF洗滌3次。在真空下濃縮所得混合物。此得到1.1 g(100%)呈無色油狀之(6-[[2-(二甲基胺基)乙基](甲基)胺基]-2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-5-基]吡啶-3-基)甲醇。

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。

如本文所用，表1包括下述化合物或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽：

2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲氧基)-5-甲氧基苯甲醛、
2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲氧基)-5-甲氧基苯甲醛、
2-(咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基甲氧基)-5-甲氧基苯甲醛、
5-甲氧基-2-(喹啉-5-基甲氧基)苯甲醛、
5-甲氧基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲氧基)苯甲醛、
5-甲氧基-2-((8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)苯甲醛、
2-((1H-吡唑-4-基)甲氧基)-5-甲氧基苯甲醛、
5-甲氧基-2-(吡啶-3-基甲氧基)苯甲醛、
2-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-5-甲氧基苯甲醛、
2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛、
2-((3-(2H-四唑-5-基)苯甲基)氧基)-6-羥基苯甲醛、
2-((4-(2H-四唑-5-基)苯甲基)氧基)-6-羥基苯甲醛、
4-((2-甲醯基苯氧基)甲基)苯甲酸甲酯、
4-((2-甲醯基苯氧基)甲基)苯甲酸、
3-((2-甲醯基苯氧基)甲基)苯甲酸甲酯、
2-溴-3-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛、
2-羥基-6-((2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛、
2-羥基-6-((2-(1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)

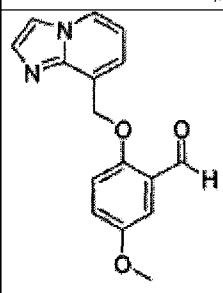
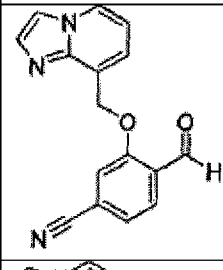
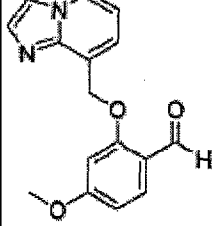
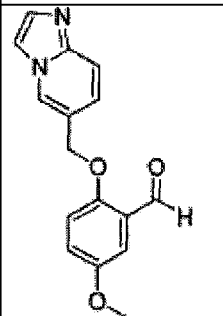
苯甲醛、

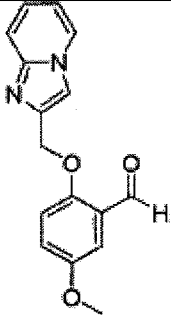
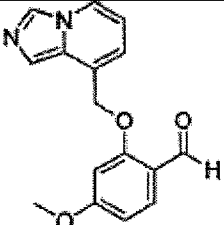
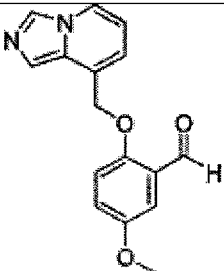
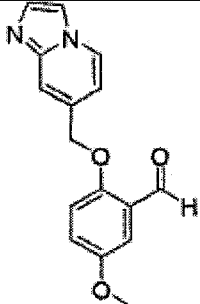
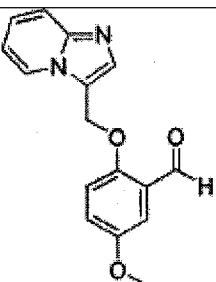
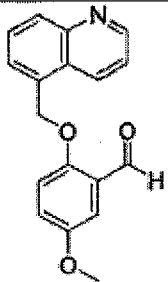
2-氟-6-((2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯
甲醛、

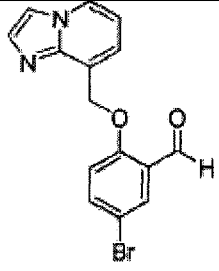
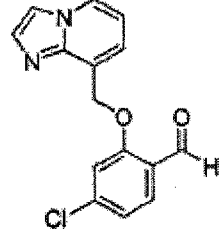
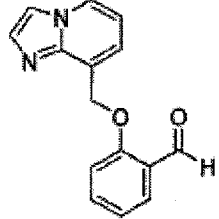
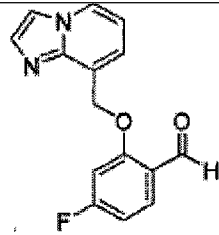
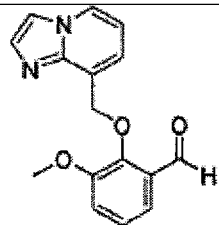
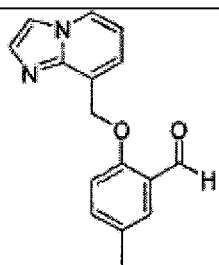
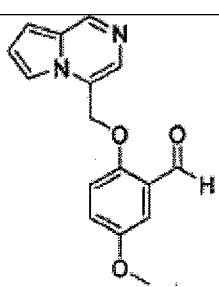
2-氟-6-((2-(1-(3,3,3-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯
甲醛、

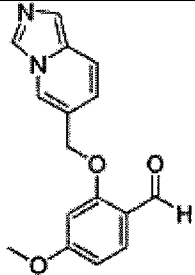
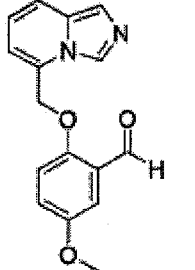
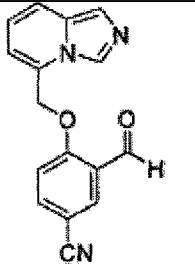
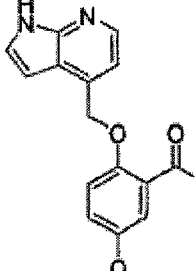
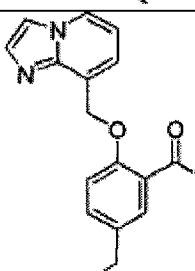
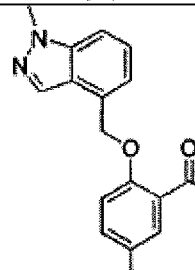
2-氟-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛及

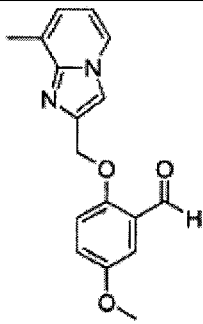
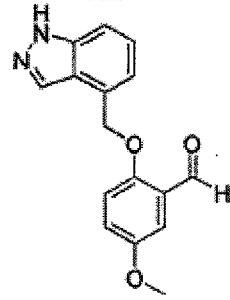
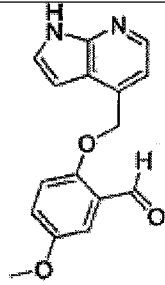
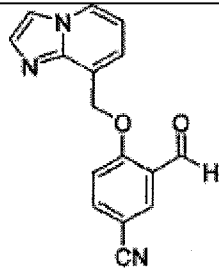
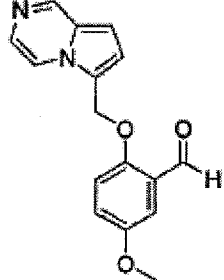
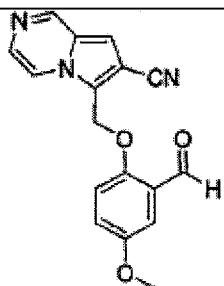
1-(2-甲醯基-3-羥基苯乙基)哌啶-4-甲酸或其互變異構體或醫藥學上
可接受之鹽。

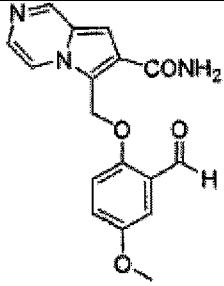
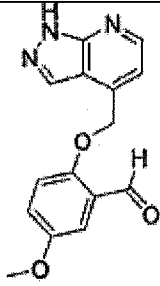
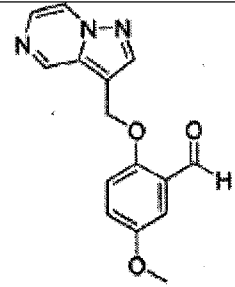
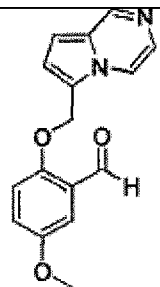
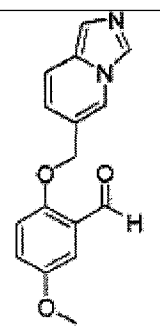
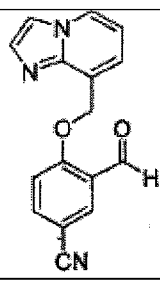
化合物	結構	名稱
1		2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲氧基)-5-甲氧基苯甲醛
2		4-甲醯基-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲氧基)苯甲腈
3		2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲氧基)-4-甲氧基苯甲醛
4		2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲氧基)-5-甲氧基苯甲醛

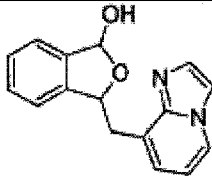
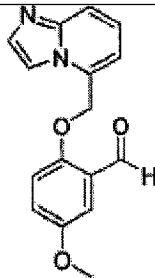
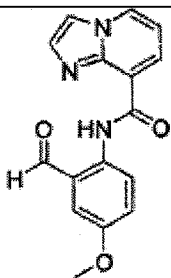
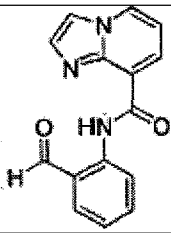
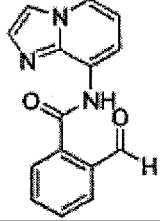
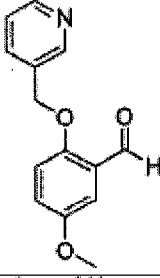
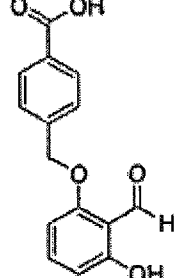
5		2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲氧基)-5-甲氧基苯甲醛
6		2-(咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基甲氧基)-4-甲氧基苯甲醛
7		2-(咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基甲氧基)-5-甲氧基苯甲醛
8		2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基甲氧基)-5-甲氧基苯甲醛
9		2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲氧基)-5-甲氧基苯甲醛
10		5-甲氧基-2-(喹啉-5-基甲氧基)苯甲醛

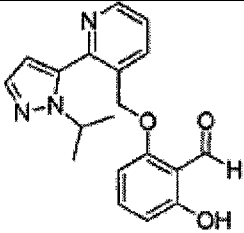
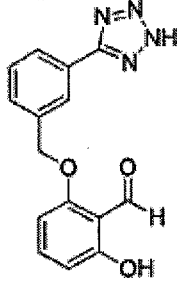
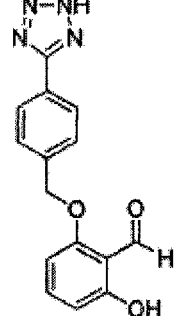
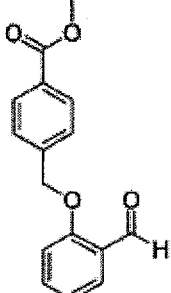
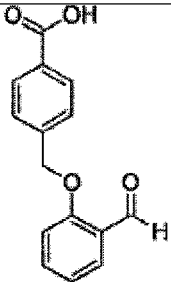
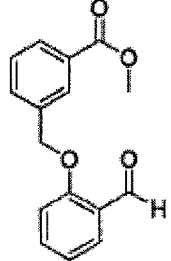
11		5-溴-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲氧基)苯 甲醛
12		4-氯-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲氧基)苯 甲醛
13		2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲氧基)苯甲 醛
14		4-氟-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲氧基)苯 甲醛
15		2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲氧基)-3-甲 氧基苯甲 醛
16		2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲氧基)-5-甲 基苯甲 醛
17		5-甲氧基-2-(吡咯并[1,2-a]吡嗪-4-基甲 氧基)苯甲 醛

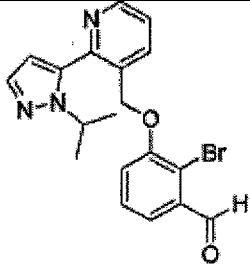
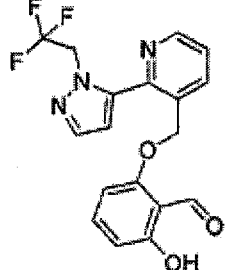
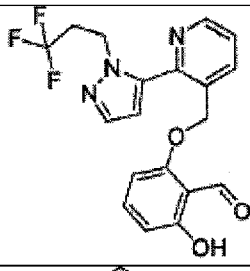
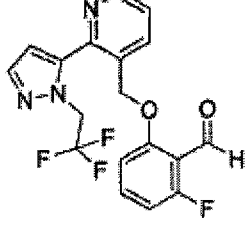
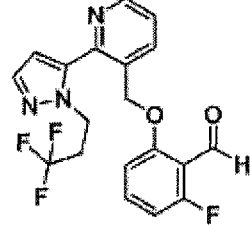
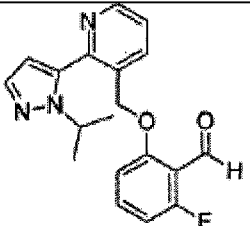
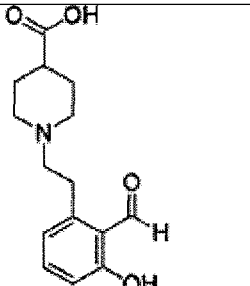
18		2-(咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基甲氧基)-4-甲氧基苯甲醛
19		2-(咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基甲氧基)-5-甲氧基苯甲醛
20		3-甲腈基-4-(咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基甲氧基)苯甲腈
21		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲氧基)-5-甲氧基苯甲醛
22		5-乙基-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲氧基)苯甲醛
23		5-甲氧基-2-((1-甲基)-1H-咪唑-4-基)甲氧基)苯甲醛

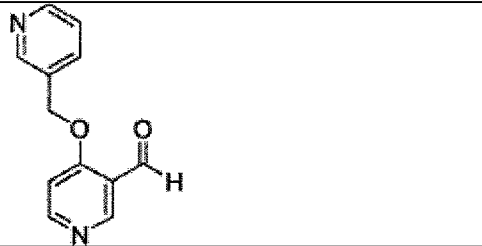
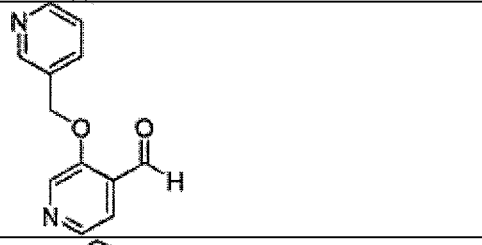
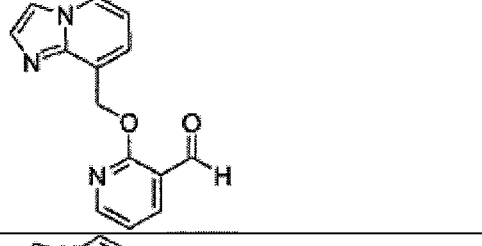
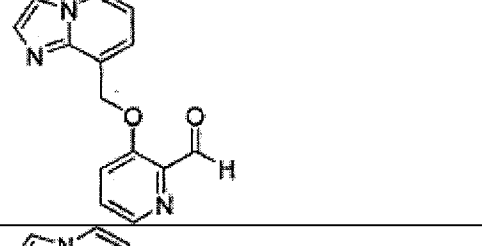
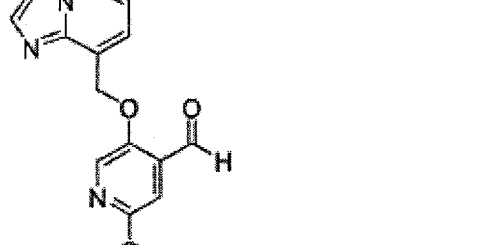
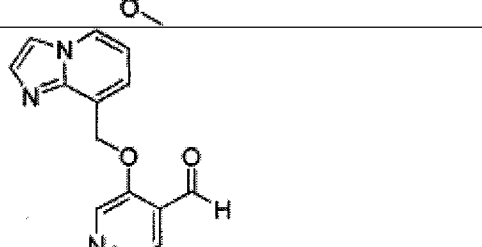
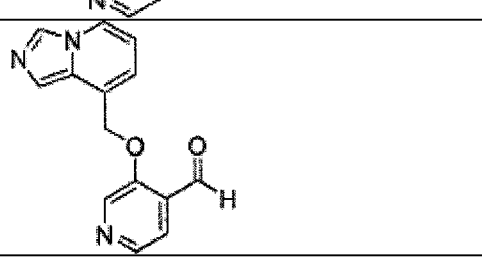
24		5-甲氧基-2-((8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)苯甲醛
25		2-((1H-吲唑-4-基)甲氧基)-5-甲氧基苯甲醛
26		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲氧基)-5-甲氧基苯甲醛
27		3-甲氧基-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲氧基)苯甲腈
28		5-甲氧基-2-(吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-基甲氧基)苯甲醛
29		6-((2-甲氧基-4-甲氧基苯氧基)甲基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈

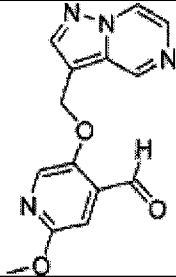
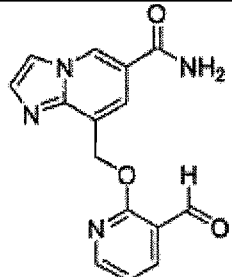
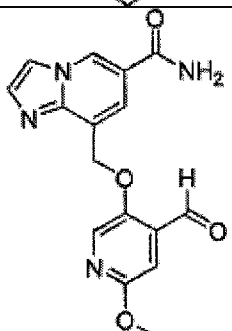
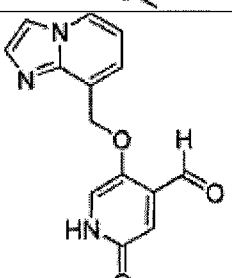
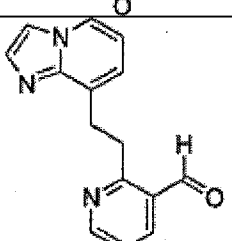
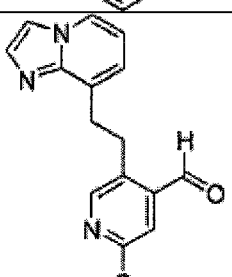
30		6-((2-甲醯基-4-甲氧基苯氧基)甲基)吡咯 并[1,2-a]吡嗪-7-甲醯胺
31		2-((1H-吡唑o[3,4-b]吡啶-4-基)甲氧基)-5- 甲氧基苯甲醛
32		5-甲氧基-2-(吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基甲氧 基)苯甲醛
33		5-甲氧基-2-(吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-基甲氧 基)苯甲醛
34		2-(咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基甲氧基)-5-甲氧 基苯甲醛
35		3-甲醯基-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲氧 基)苯甲腈

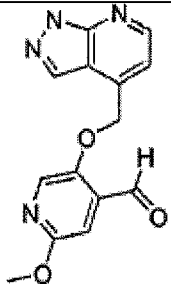
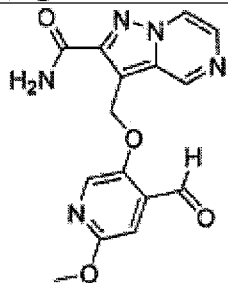
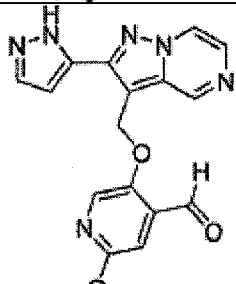
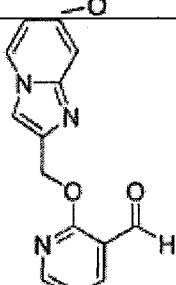
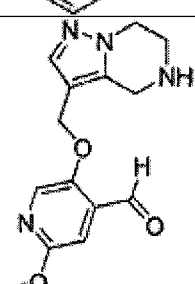
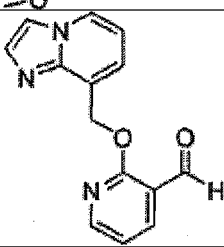
36		3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲基)-1,3-二氫異苯并呋喃-1-醇
37		2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基甲氧基)-5-甲氧基苯甲醛
38		N-(2-甲醯基-4-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺
39		N-(2-甲醯基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺
40		2-甲醯基-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)苯甲醯胺
41		5-甲氧基-2-(吡啶-3-基甲氧基)苯甲醛
42		4-((2-甲醯基-3-羥基苯氧基)甲基)苯甲酸

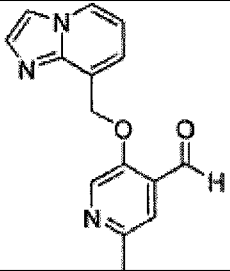
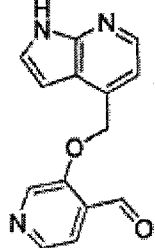
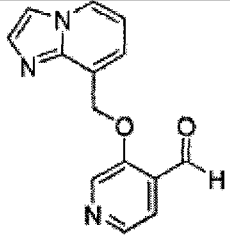
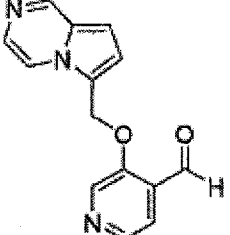
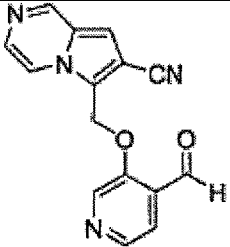
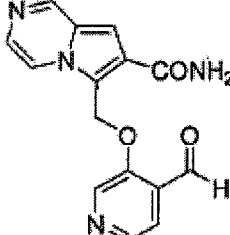
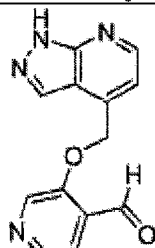
43		2-羥基-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛
44		2-((3-(2H-四唑-5-基)苯甲基)氧基)-6-羥基苯甲醛
45		2-((4-(2H-四唑-5-基)苯甲基)氧基)-6-羥基苯甲醛
46		4-((2-甲氧基苯氧基)甲基)苯甲酸甲酯
47		4-((2-甲氧基苯氧基)甲基)苯甲酸
48		3-((2-甲氧基苯氧基)甲基)苯甲酸甲酯

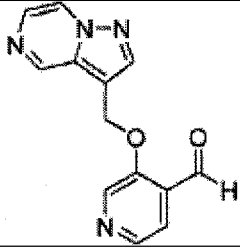
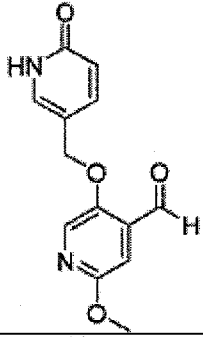
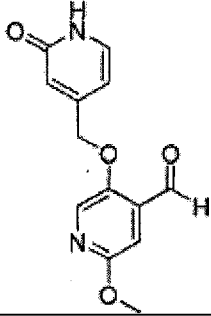
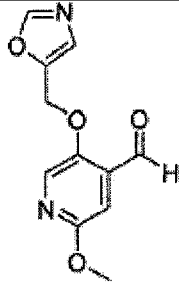
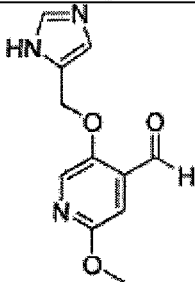
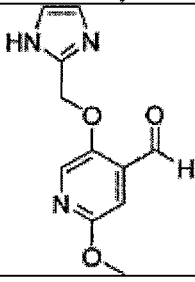
49		2-溴-3-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛
50		2-羥基-6-((2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛
51		2-羥基-6-((2-(1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛
52		2-氟-6-((2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛
53		2-氟-6-((2-(1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛
54		2-氟-6-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛
55		1-(2-甲醯基-3-羥基苯乙基)哌啶-4-甲酸

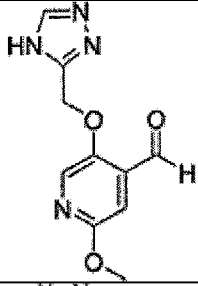
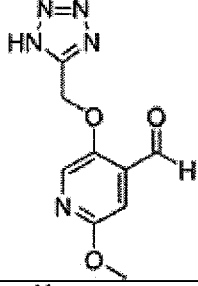
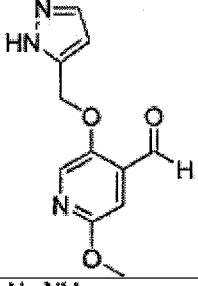
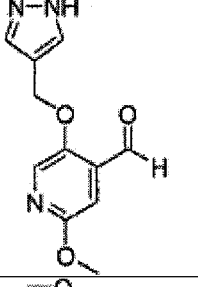
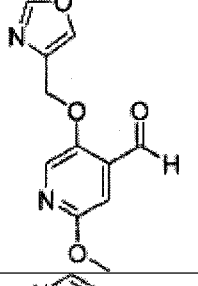
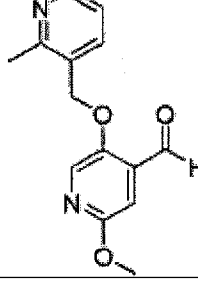
1		4-(吡啶-3-基甲氧基)菸鹼醛
2		3-(吡啶-3-基甲氧基)異菸鹼醛
3		2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲氧基)菸鹼醛
4		3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲氧基)吡啶甲 醛
5		5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲氧基)-2-甲氧 基異菸鹼醛
6		3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲氧基)異菸鹼 醛
7		3-(咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基甲氧基)異菸鹼 醛

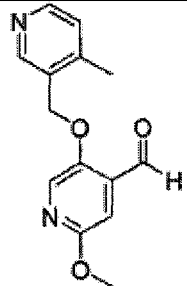
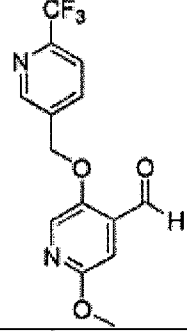
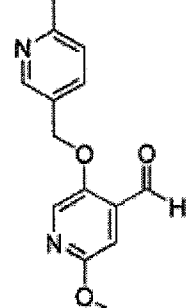
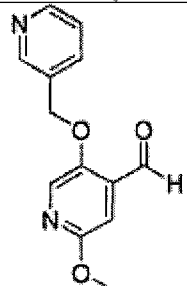
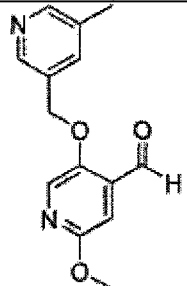
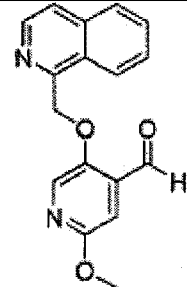
8		2-甲氧基-5-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基甲氧基)異菸鹼醛
9		8-((3-甲噻基吡啶-2-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲噻胺
10		8-((4-甲噻基-6-甲氧基吡啶-3-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲噻胺
11		5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲氧基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-甲醛
12		2-(2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)乙基)菸鹼醛
13		5-(2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)乙基)-2-甲氧基異菸鹼醛

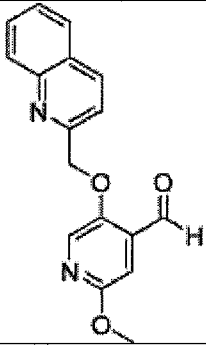
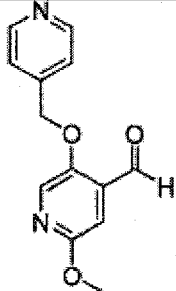
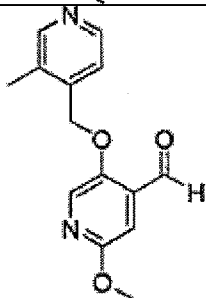
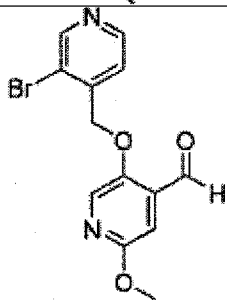
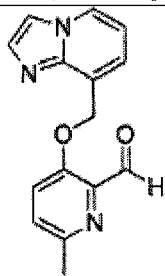
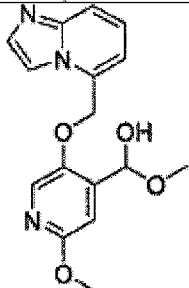
14		5-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
15		3-((4-甲醯基-6-甲氧基吡啶-3-基氧基)甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲醯胺
16		5-((2-(1H-吡唑-5-基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
17		2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲氧基)菸鹼醛
18		2-甲氧基-5-((4,5,6,7-四氫吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)甲氧基)異菸鹼醛
19		2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲氧基)菸鹼醛

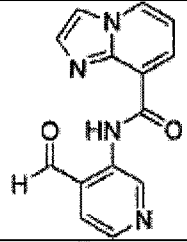
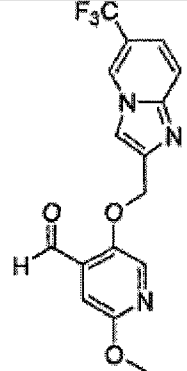
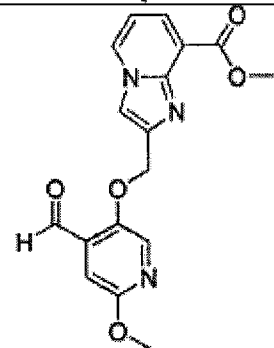
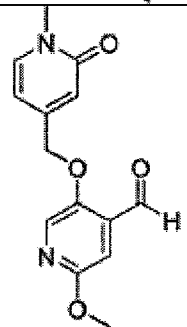
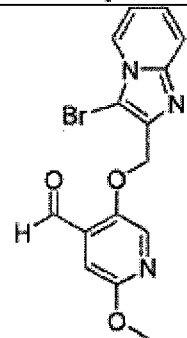
20		5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲氧基)-2-甲基異菸鹼醛
21		3-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲氧基)異菸鹼醛
22		3-((咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲氧基)異菸鹼醛
23		3-(吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-基甲氧基)異菸鹼醛
24		6-((4-甲醯基吡啶-3-基氧基)甲基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲腈
25		6-((4-甲醯基吡啶-3-基氧基)甲基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-甲醯胺
26		3-((1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基)甲氧基)異菸鹼醛

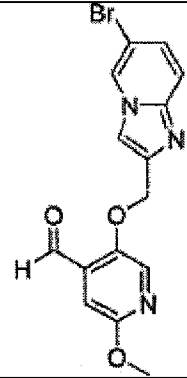
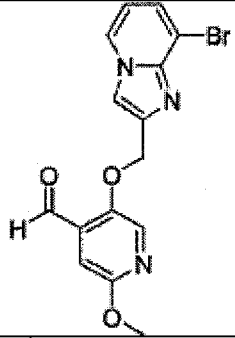
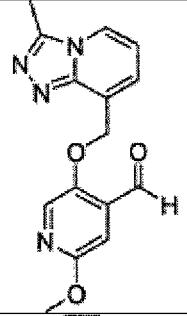
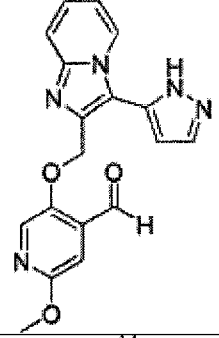
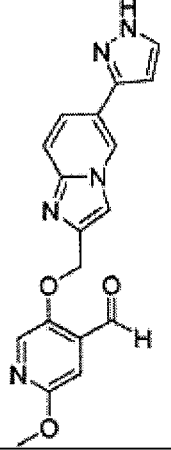
27		3-(吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基甲氧基)異菸鹼醛
28		2-甲氧基-5-((6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛
29		2-甲氧基-5-((2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)甲氧基)異菸鹼醛
30		2-甲氧基-5-(噁唑-5-基)甲氧基)異菸鹼醛
31		5-((1H-咪唑-5-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
32		5-((1H-咪唑-2-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛

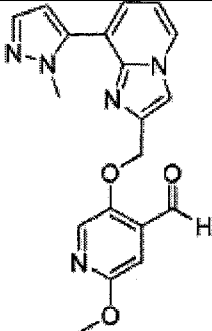
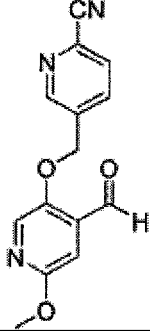
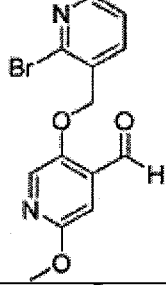
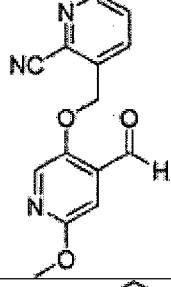
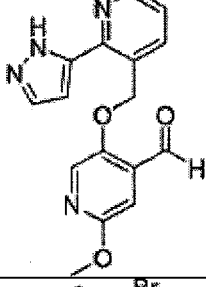
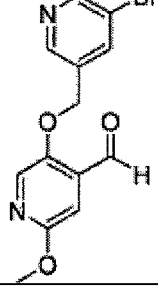
33		5-((4H-1,2,4-三唑-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
34		5-((1H-四唑-5-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
35		5-((1H-吡唑-5-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
36		5-((1H-吡唑-4-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
37		2-甲氧基-5-(噁唑-4-基甲氧基)異菸鹼醛
38		2-甲氧基-5-((2-甲基吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛

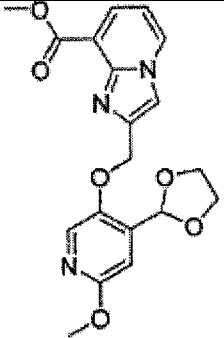
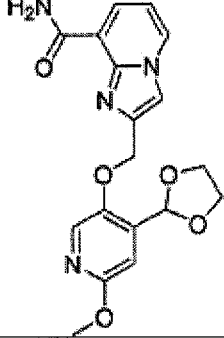
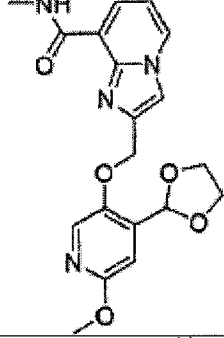
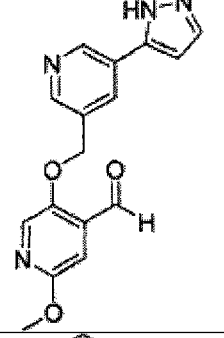
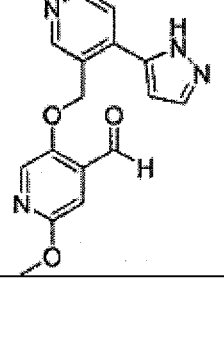
39		2-甲氧基-5-((4-甲基吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛
40		2-甲氧基-5-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛
41		2-甲氧基-5-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛
42		2-甲氧基-5-(吡啶-3-基甲氧基)異菸鹼醛
43		2-甲氧基-5-((5-甲基吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛
44		5-(異喹啉-1-基甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛

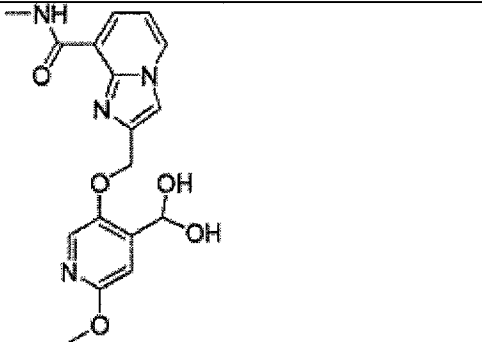
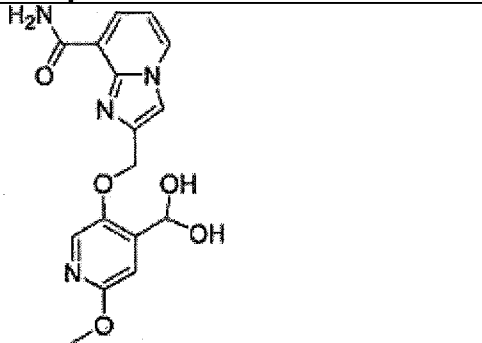
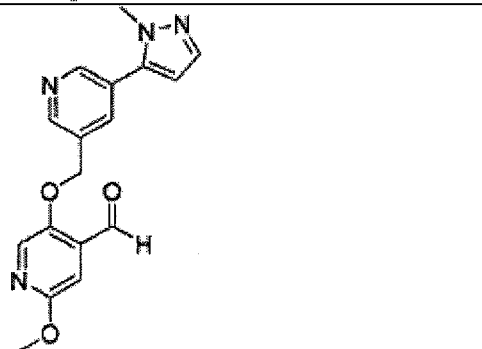
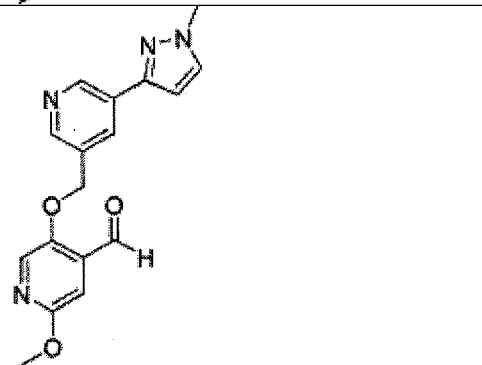
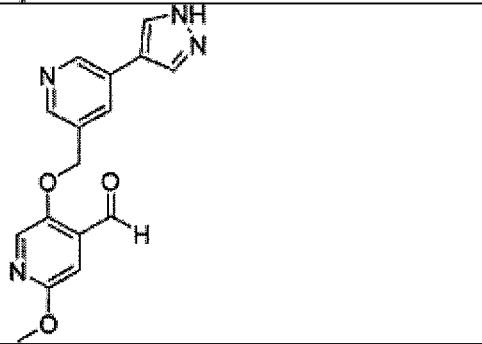
45		2-甲氧基-5-(喹啉-2-基甲氧基)異菸鹼醛
46		2-甲氧基-5-(吡啶-4-基甲氧基)異菸鹼醛
47		2-甲氧基-5-((3-甲基吡啶-4-基)甲氧基)異菸鹼醛
48		5-((3-溴吡啶-4-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
49		3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲氧基)-6-甲基吡啶甲醛
50		(5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基甲氧基)-2-甲氧基吡啶-4-基)(甲氧基)甲醇

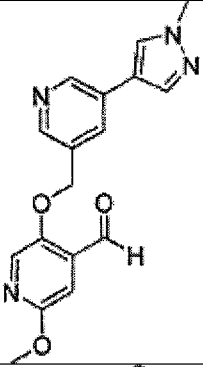
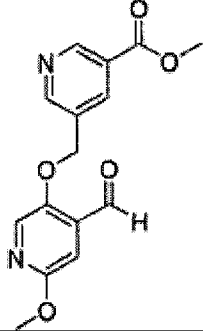
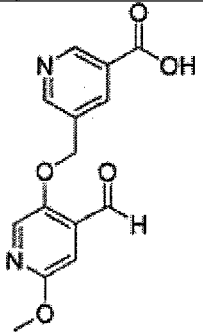
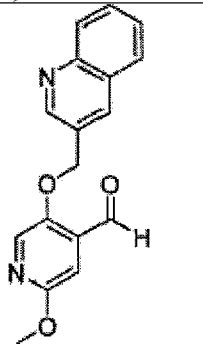
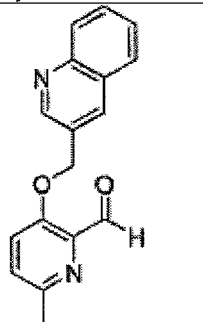
51		N-(4-甲醯基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺
52		2-甲氧基-5-((6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)異菸鹼醛
53		2-((4-甲醯基-6-甲氧基吡啶-3-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸甲酯
54		2-甲氧基-5-((1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)甲氧基)異菸鹼醛
55		5-((3-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛

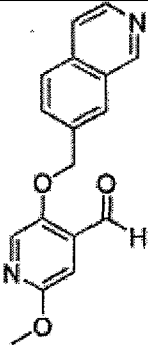
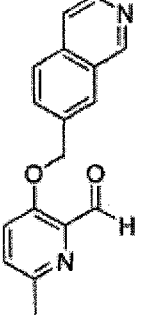
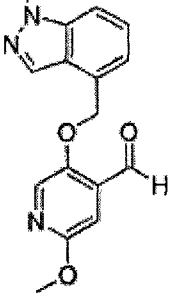
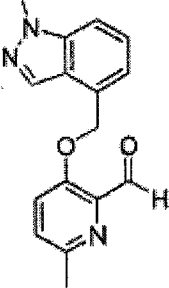
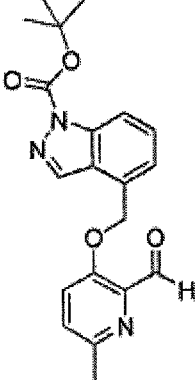
56		5-((6-溴咪唑并[1.2-a]吡啶-2-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
57		5-((8-溴咪唑并[1.2-a]吡啶-2-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
58		2-甲氧基-5-((3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)甲氧基)異菸鹼醛
59		5-((3-(1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
60		5-((6-(1H-吡唑-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛

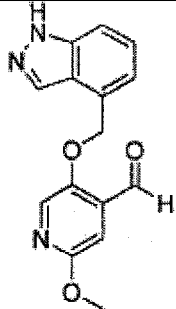
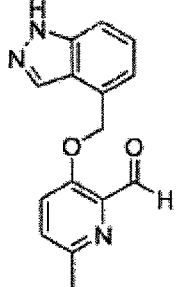
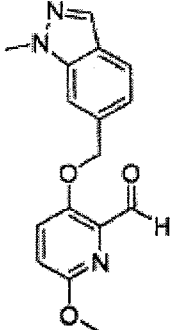
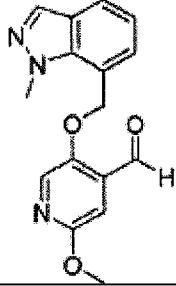
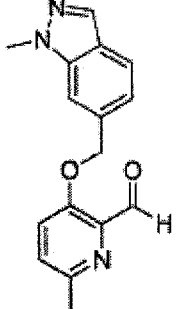
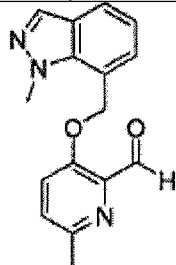
61		2-甲氧基-5-((8-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)異菸鹼醛
62		5-((4-甲腈基-6-甲氧基吡啶-3-基氧基)甲基)吡啶甲腈
63		5-((2-溴吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
64		3-((4-甲腈基-6-甲氧基吡啶-3-基氧基)甲基)吡啶甲腈
65		5-((2-(1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
66		5-((5-溴吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛

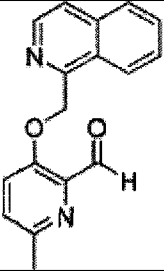
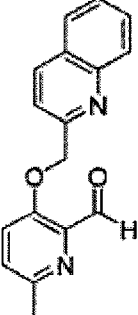
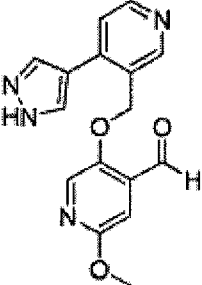
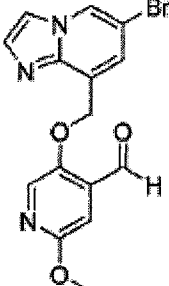
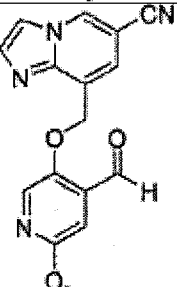
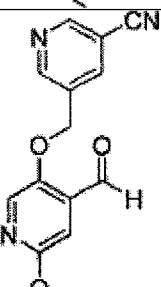
67		2-((4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-6-甲氧基吡啶-3-基氧基)甲基)咪唑[1,2-a]吡啶-8-甲酸甲酯
68		2-((4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-6-甲氧基吡啶-3-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺
69		2-((4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-6-甲氧基吡啶-3-基氧基)甲基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺
70		5-((5-(1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
71		5-((4-(1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛

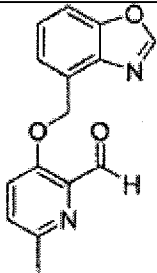
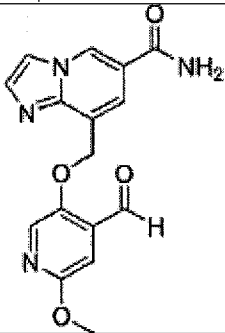
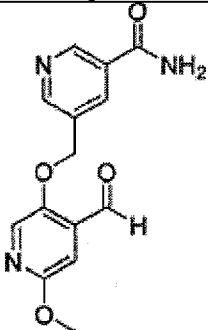
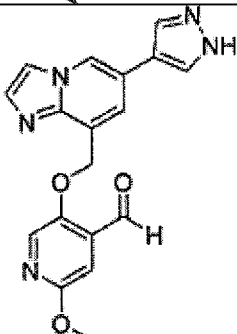
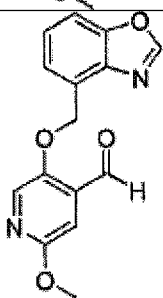
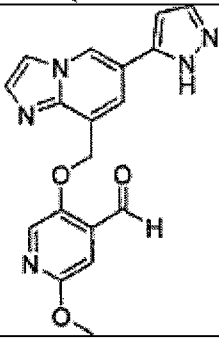
72		2-((4-(二羟基甲基)-6-甲氧基吡啶-3-基氧基)甲基)-N-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺
73		2-((4-(二羟基甲基)-6-甲氧基吡啶-3-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺
74		2-甲氧基-5-((5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛
75		2-甲氧基-5-((5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛
76		5-((5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛

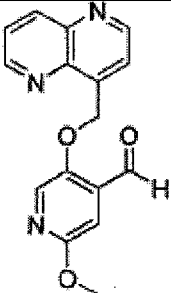
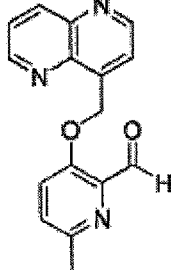
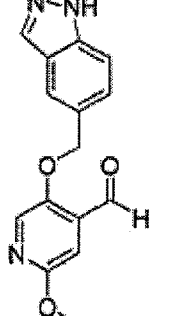
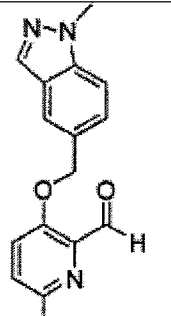
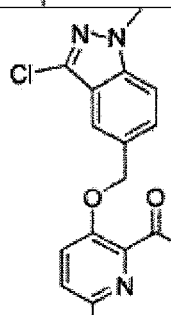
77		2-甲氧基-5-((5-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛
78		5-((4-甲醯基-6-甲氧基吡啶-3-基氧基)甲基)菸鹼酸甲酯
79		5-((4-甲醯基-6-甲氧基吡啶-3-基氧基)甲基)菸鹼酸
80		2-甲氧基-5-(喹啉-3-基甲氧基)異菸鹼醛
81		6-甲基-3-(喹啉-3-基甲氧基)吡啶甲醛

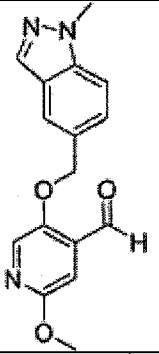
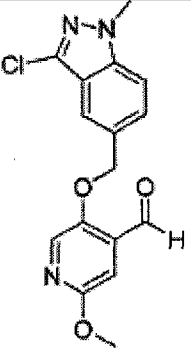
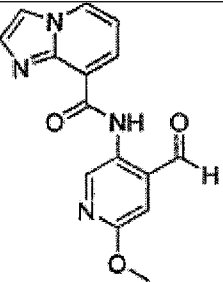
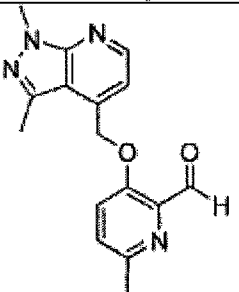
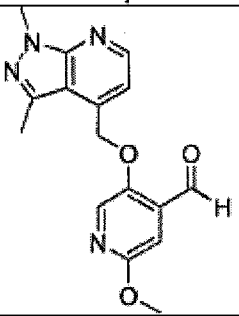
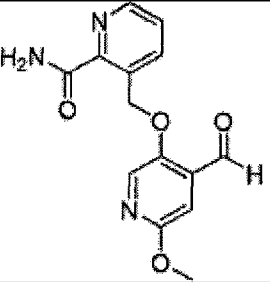
82		5-(異喹啉-7-基甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼 醛
83		3-(異喹啉-7-基甲氧基)-6-甲基吡啶甲醛
84		2-甲氧基-5-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲氧基)異菸鹼 醛
85		6-甲基-3-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲氧基) 吡啶甲醛
86		4-((2-甲鹽基-6-甲基吡啶-3-基氧基)甲 基)-1H-吡唑-1-甲酸第三丁酯

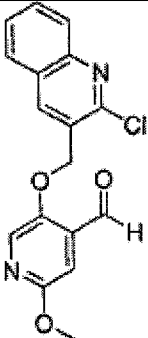
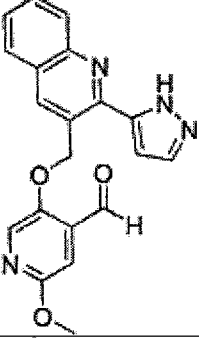
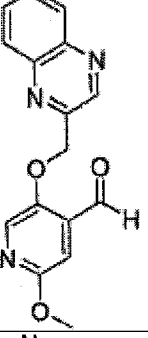
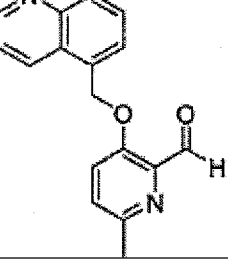
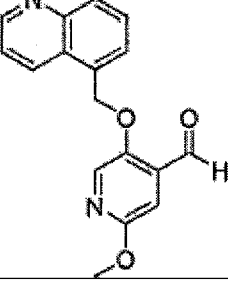
87		5-((1H-吲哚-4-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
88		3-((1H-吲哚-4-基)甲氧基)-6-甲氧基吡啶 甲醛
89		6-甲氧基-3-(((1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)吡啶甲醛
90		2-甲氧基-5-(((1-甲基-1H-吲哚-7-基)甲氧基)異菸鹼醛
91		6-甲氧基-3-(((1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)吡啶甲醛
92		6-甲基-3-(((1-甲基-1H-吲哚-7-基)甲氧基)吡啶甲醛

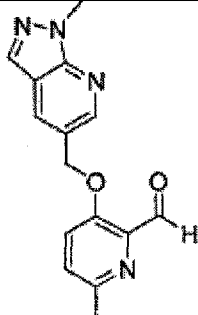
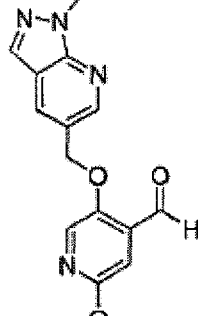
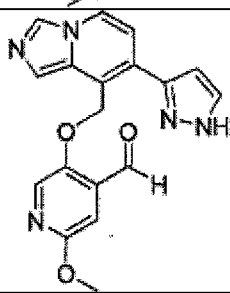
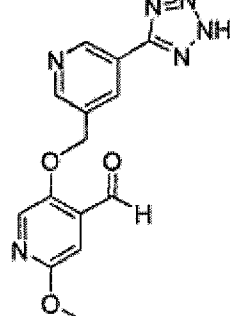
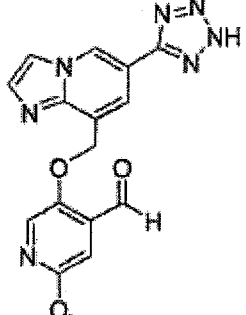
93		3-((異喹啉-1-基甲氧基)-6-甲基吡啶甲醛
94		6-甲基-3-(喹啉-2-基甲氧基)吡啶甲醛
95		5-((4-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
96		5-((6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
97		8-((4-甲醯基-6-甲氧基吡啶-3-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲腈
98		5-((4-甲醯基-6-甲氧基吡啶-3-基氧基)甲基)菸鹼腈

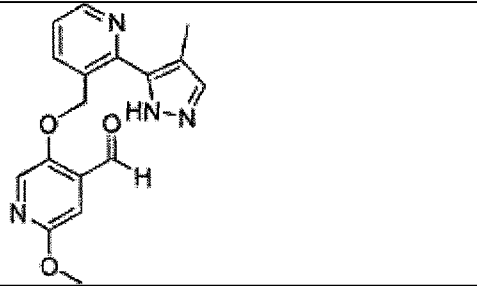
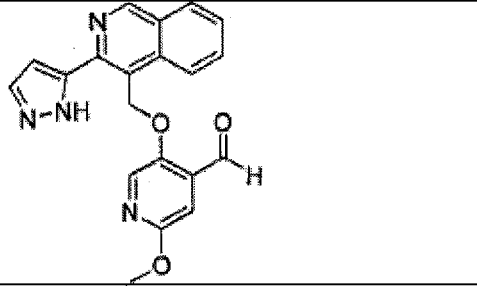
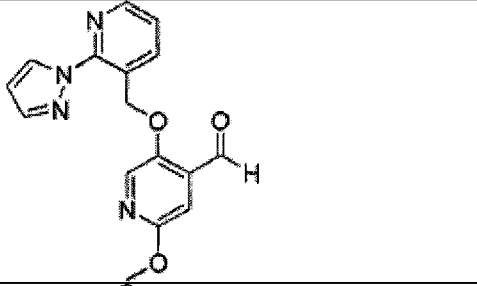
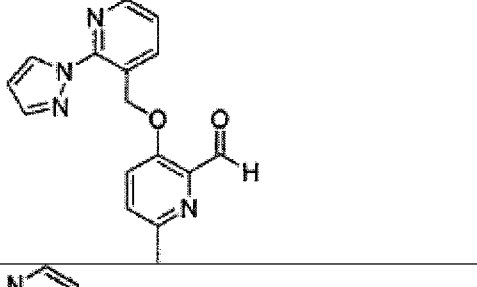
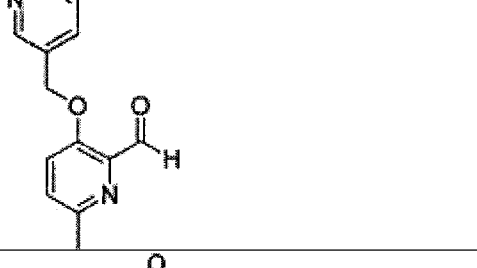
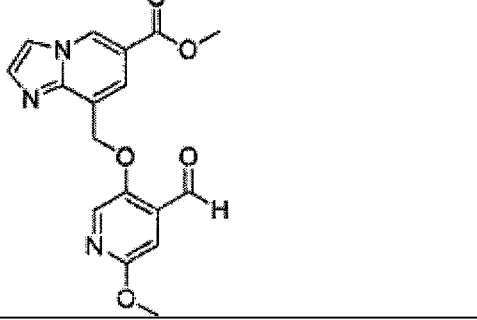
99		3-(苯并[d]噁唑-4-基甲氧基)-6-甲基吡啶 甲醛
100		8-((4-甲醯基-6-甲氧基吡啶-3-基氧基)甲 基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醯胺
101		5-((4-甲醯基-6-甲氧基吡啶-3-基氧基)甲 基)菸鹼醯胺
102		5-((6-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶 -8-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
103		5-(苯并[d]噁唑-4-基甲氧基)-2-甲氧基異 菸鹼醛
104		5-((6-(1H-吡唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶 -8-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛

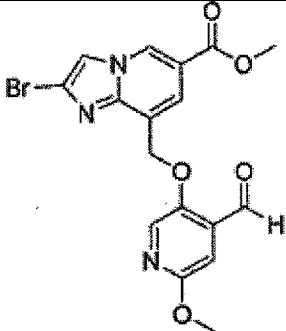
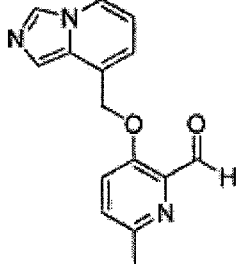
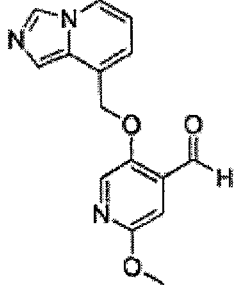
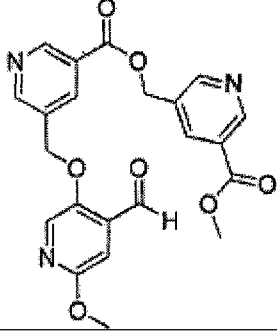
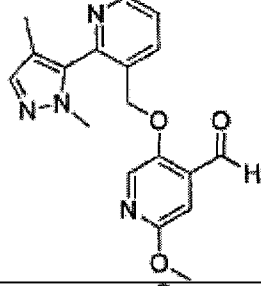
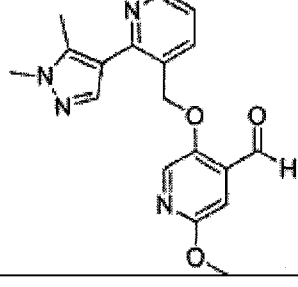
105		5-((1,5-萘啶-4-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸 鹼醛
106		3-((1,5-萘啶-4-基)甲氧基)-6-甲基吡啶甲 醛
107		5-((1H-吡啶-5-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸 鹼醛
108		6-甲基-3-((1-甲基-1H-吡啶-5-基)甲氧基) 吡啶甲醛
109		3-((3氯-1-甲基-1H-吡啶-5-基)甲氧基)-6- 甲基吡啶甲醛

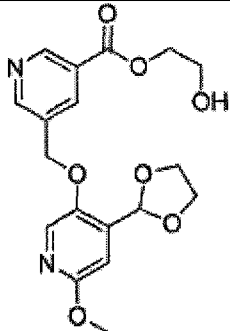
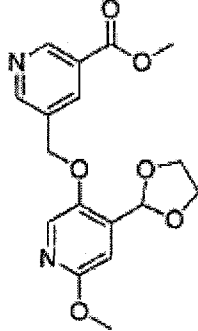
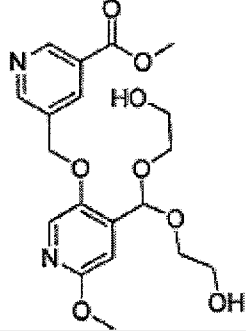
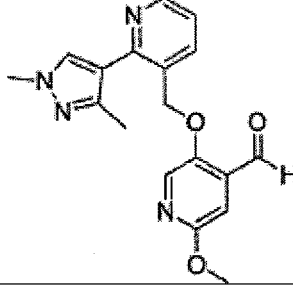
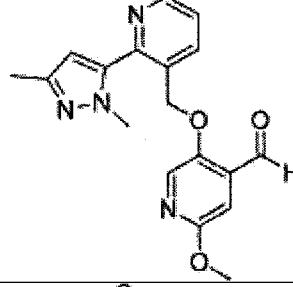
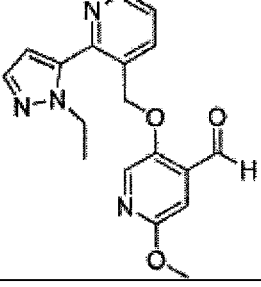
110		2-甲氧基-5-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)異菸鹼醛
111		5-((3-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
112		N-(4-甲氧基-6-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺
113		3-((1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)甲氧基)-6-甲基吡啶甲醯
114		5-((1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
115		3-((4-甲氧基-6-甲氧基吡啶-3-基氧基)甲基)吡啶甲醯胺

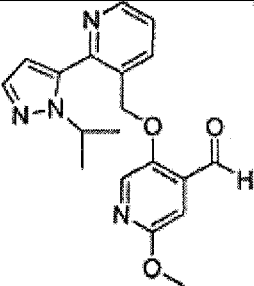
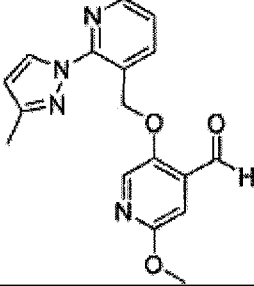
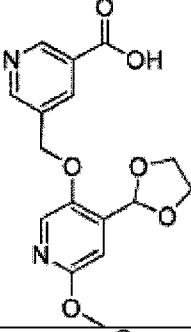
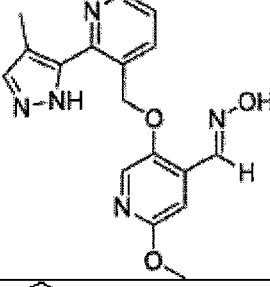
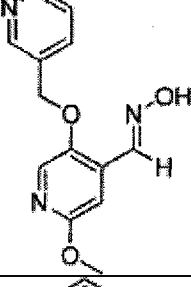
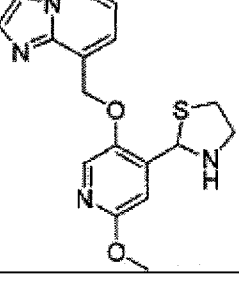
116		5-((2-氯喹啉-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
117		5-((2-(1H-吡唑-5-基)喹啉-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
118		2-甲氧基-5-(喹啉-2-基甲氧基)異菸鹼醛
119		6-甲基-3-(喹啉-5-基甲氧基)吡啶甲醛
120i		2-甲氧基-5-(喹啉-5-基甲氧基)異菸鹼醛

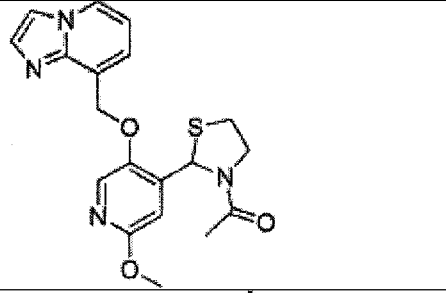
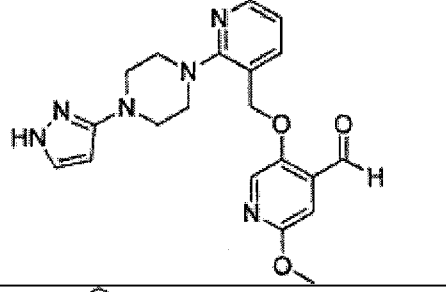
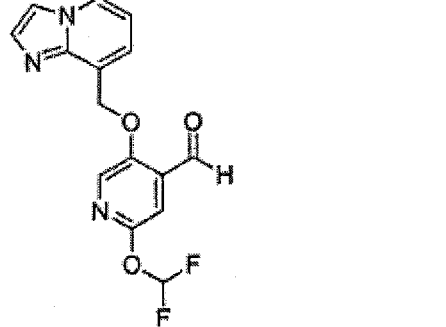
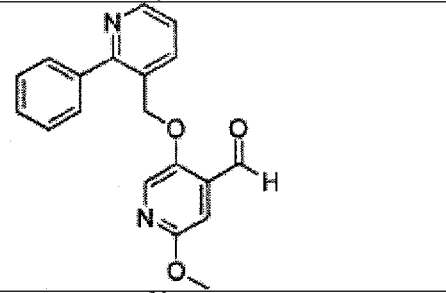
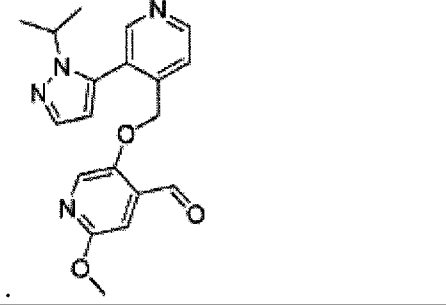
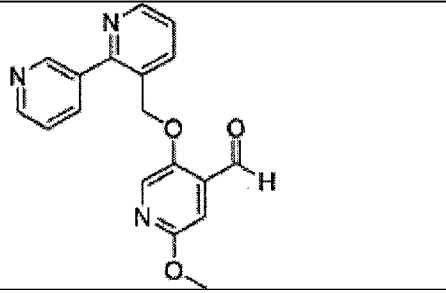
121		6-甲基-3-((1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲氧基)吡啶甲醛
122		2-甲氧基-5-((1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲氧基)異菸鹼醛
123		5-((7-(1H-吡唑-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
124		5-((5-(2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
125		5-((6-(2H-四唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛

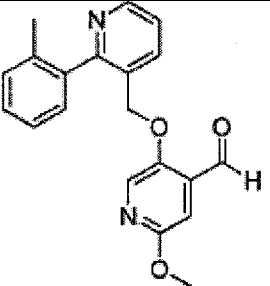
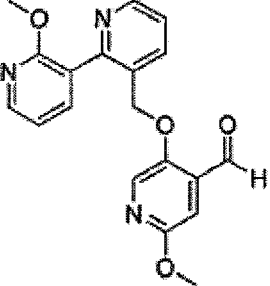
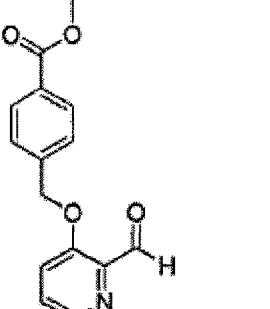
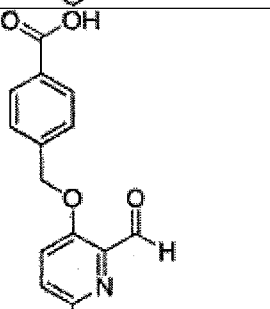
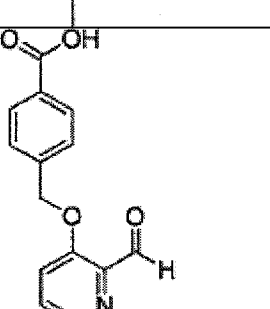
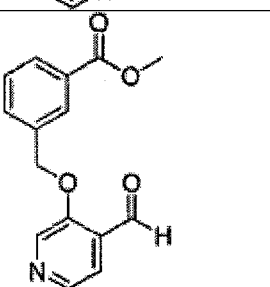
132		2-甲氧基-5-((2-(4-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛
133		5-((3-(1H-吡唑-5-基)異喹啉-4-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
134		5-((2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
135		3-((2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲氧基)-6-甲氧基吡啶甲醛
136		6-甲基-3-(吡啶-3-基甲氧基)吡啶甲醛
137		8-(((4-甲醯基-6-甲氧基吡啶-3-基)氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯

138		2-溴-8-(((4-甲醯基-6-甲氧基吡啶-3-基)氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯
139		3-(咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基甲氧基)-6-甲基吡啶甲醛
140		5-(咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基甲氧基)-2-甲基吡啶甲醛
141		5-(((4-甲醯基-6-甲氧基吡啶-3-基)氧基)甲基)菸鹼酸(5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)甲酯
142		5-((2-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲基吡啶甲醛
143		5-((2-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲基吡啶甲醛

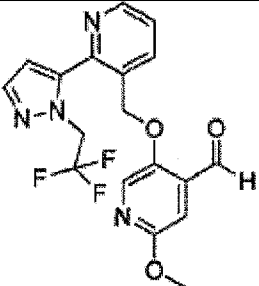
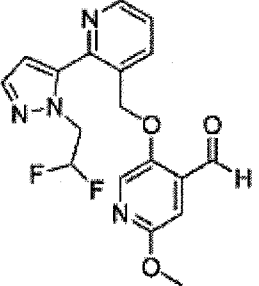
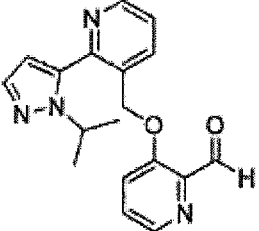
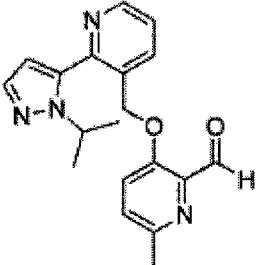
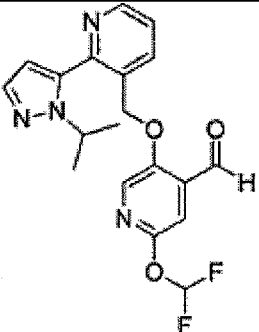
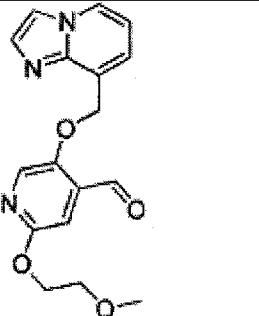
144		5-(((4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-6-甲氧基吡啶-3-基)氧基)甲基)菸鹼酸2-羥基乙酯
145		5-(((4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-6-甲氧基吡啶-3-基)氧基)甲基)菸鹼酸甲酯
146		5-(((4-(雙(2-羥基乙氧基)甲基)-6-甲氧基吡啶-3-基)氧基)甲基)菸鹼酸甲酯
147		5-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
148		5-((2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
149		5-((2-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛

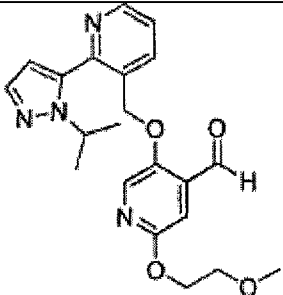
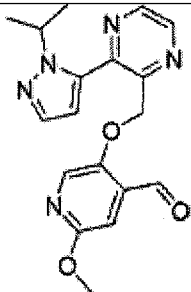
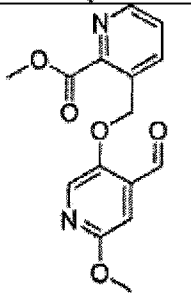
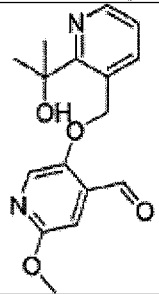
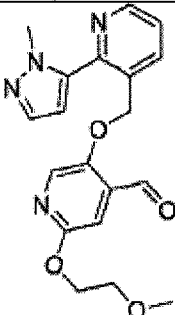
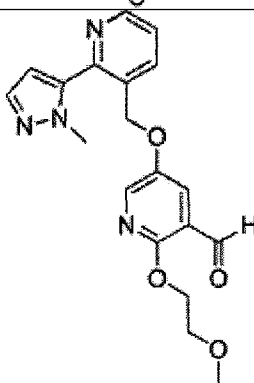
150		5-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
151		2-甲氧基-5-((2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛
152		5-(((4-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-6-甲氧基吡啶-3-基)氧基)甲基)菸鹼酸
153		(E)-2-甲氧基-5-((2-(4-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛肟
154		(E)-2-甲氧基-5-(吡啶-3-基甲氧基)異菸鹼醛肟
155		2-(5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲氧基)-2-甲氧基吡啶-4-基)噻唑啉

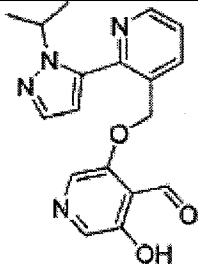
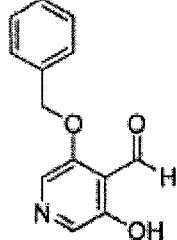
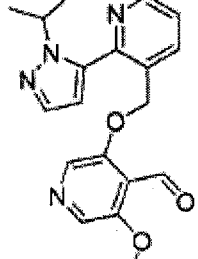
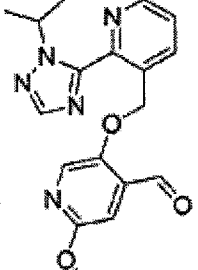
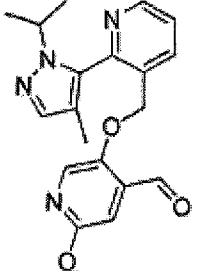
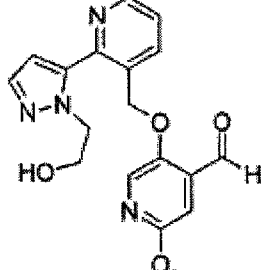
156		1-(2-(5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲氧基)-2-甲氧基吡啶-4-基)噻唑啉-3-基)乙酮
157		5-((2-(4-(1H-吡唑-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
158		2-(二氟甲氧基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲氧基)異菸鹼醛
159		2-甲氧基-5-((2-苯基吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛
160		5-((3-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-4-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
161		5-([2,3'-聯吡啶]-3-基甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛

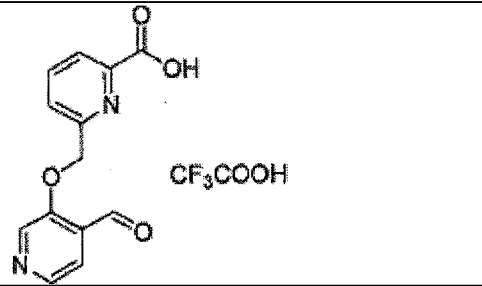
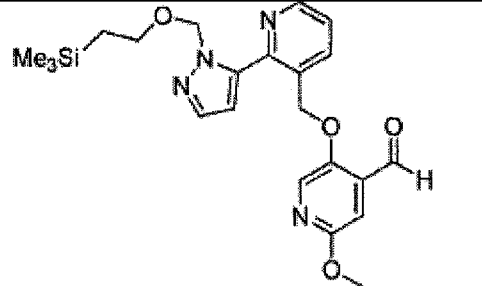
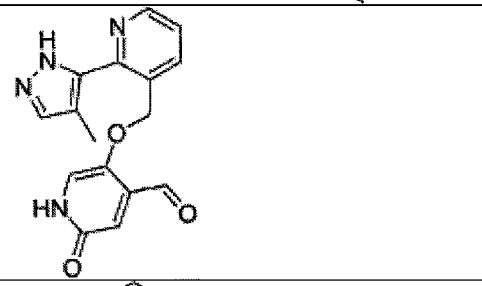
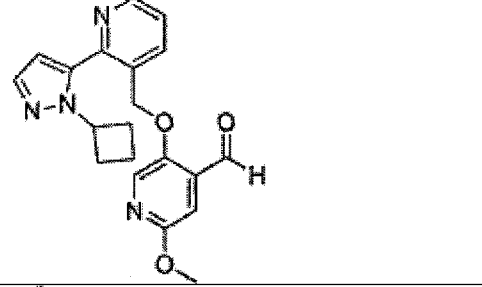
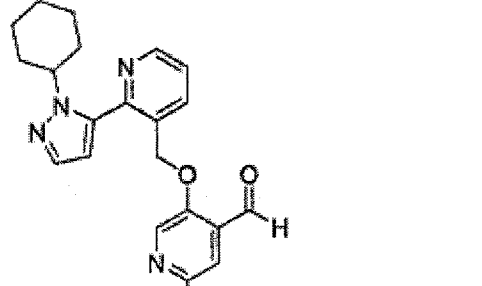
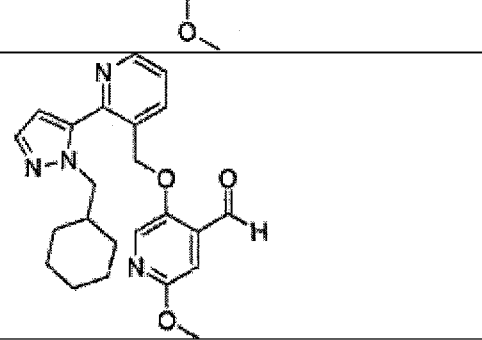
162		2-甲氧基-5-((2-(鄰甲苯基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛
163		2-甲氧基-5-((2'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-3-基)甲氧基)異菸鹼醛
164		4-(((2-甲醯基吡啶-3-基)氧基)甲基)苯甲酸甲酯
165		4-(((2-甲醯基-6-甲基吡啶-3-基-氧基)甲基)苯甲酸
166		4-(((2-甲醯基吡啶-3-基)氧基)甲基)苯甲酸
167		3-(((4-甲醯基吡啶-3-基)氧基)甲基)苯甲酸甲酯

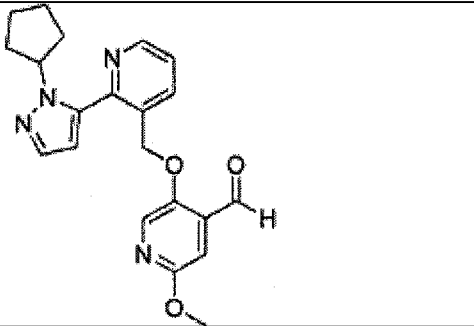
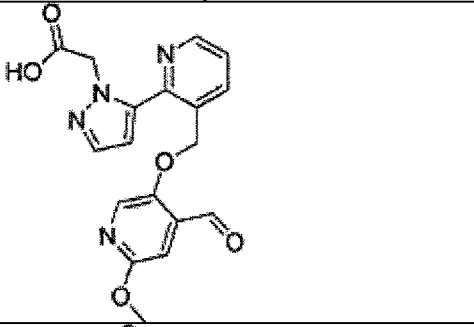
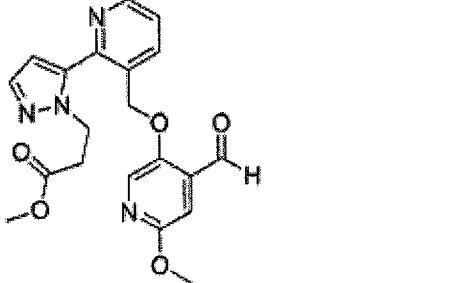
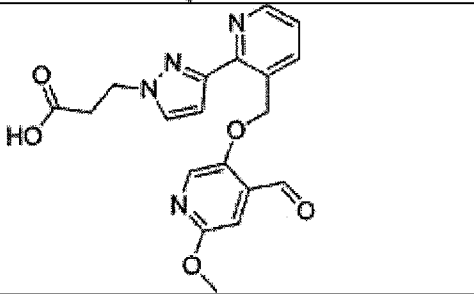
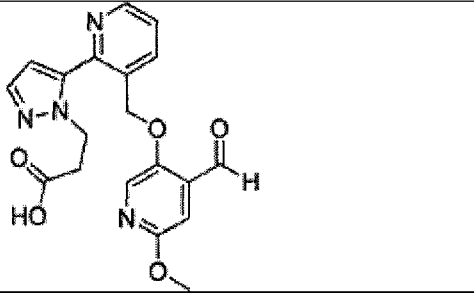
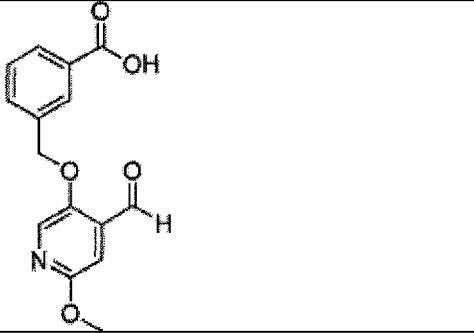
168		3-(((2-甲醯基-6-甲基吡啶-3-基)氧基)甲基)苯甲酸甲酯
169		3-(((4-甲醯基吡啶-3-基)氧基)甲基)苯甲酸
170		3-(((2-甲醯基-6-甲基吡啶-3-基)氧基)甲基)苯甲酸
171		3-(((2-甲醯基吡啶-3-基)氧基)甲基)苯甲酸
172		2-甲氧基-5-(((2-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛
173		2-甲氧基-5-(((2-(1-丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛

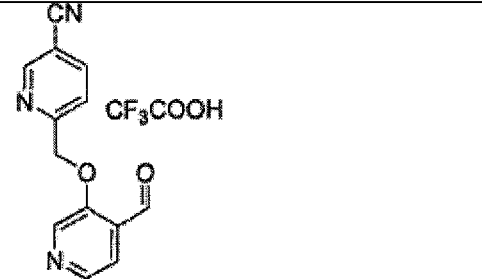
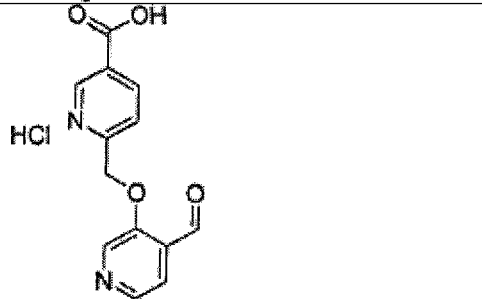
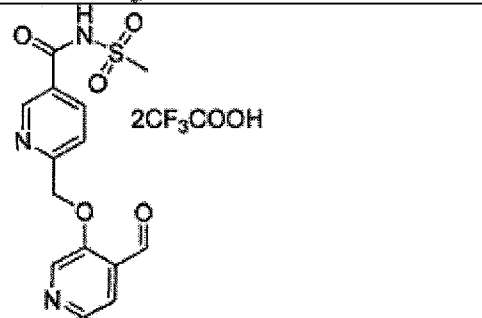
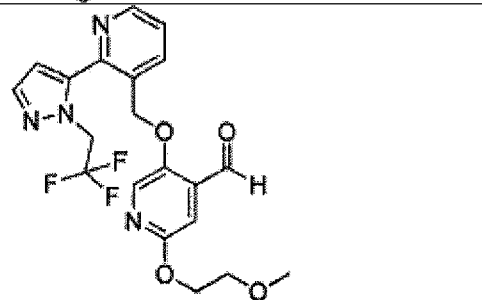
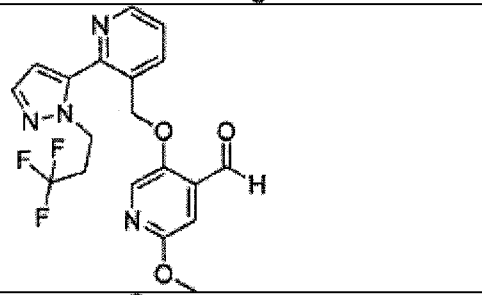
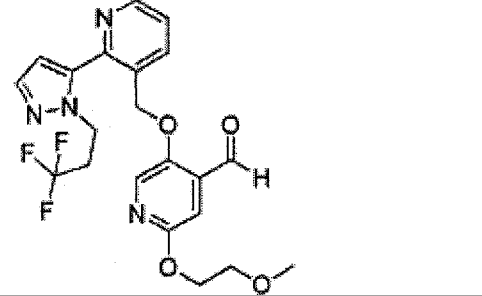
174		2-甲氧基-5-((2-(1-(2,2,2-三氟乙基)1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛
175		5-((2-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
176		3-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶甲醛
177		3-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-6-甲基吡啶甲醛
178		2-(二氟甲氧基)-5-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛
179		5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲氧基)-2-(2-甲氧基乙氧基)異菸鹼醛

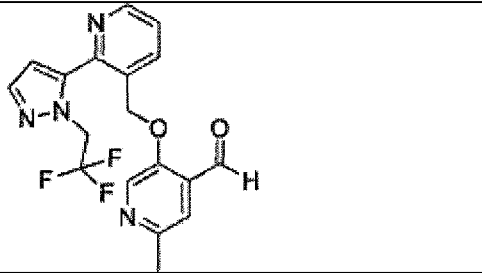
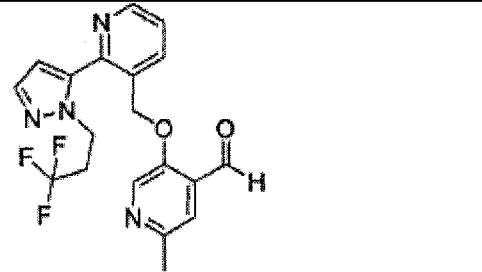
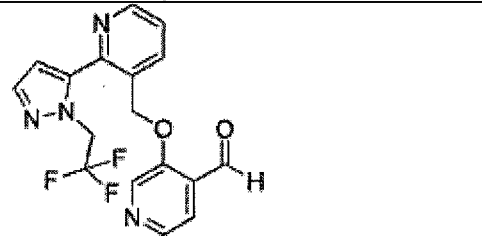
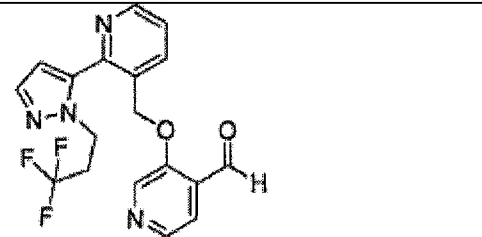
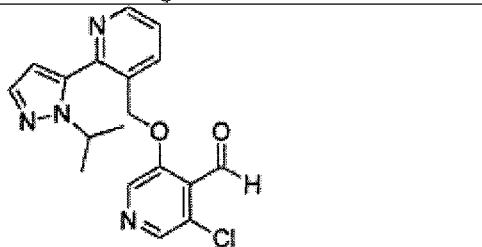
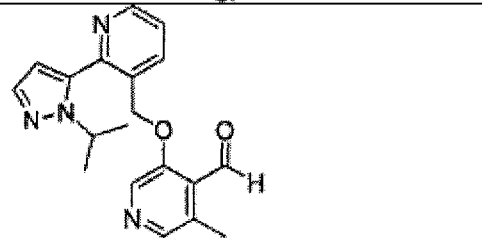
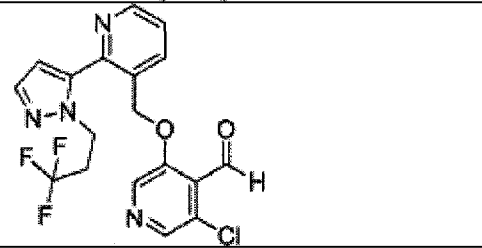
180		5-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-(2-甲氧基乙氧基)異菸鹼醛
181		5-((3-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
182		吡啶甲酸3-((4-甲醯基-6-甲氧基吡啶-3-基氧基)甲基)酯
183		5-((2-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
184		2-(2-甲氧基乙氧基)-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛
185		2-(2-甲氧基乙氧基)-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)菸鹼醛

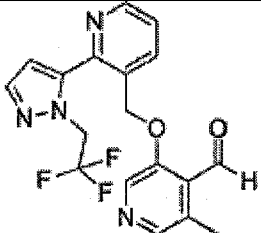
186		3-羥基-5-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛
187		3-(苯甲氧基)-5-羥基異菸鹼醛
188		3-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-5-甲氧基異菸鹼醛
189		5-((2-(2-異丙基-2H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
190		5-((2-(1-異丙基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
191		5-((2-(1-(2-羥基乙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛

192		2,2,2-三氟乙酸乙酸: 6-(((4-甲鹽基吡啶-3-基)氧基)甲基)吡啶甲酸(1:1)
193		2-甲氧基-5-((2-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛
194		5-((2-(4-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-甲醛
195		5-((2-(1-環丁基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
196		5-((2-(1-環己基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
197		5-((2-(1-(環己基甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛

198		5-((2-(1-環戊基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛
199		2-(5-(3-(((4-甲醯基-6-甲氧基吡啶-3-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙酸
200		3-(5-(3-(((4-甲醯基-6-甲氧基吡啶-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯
201		3-(3-(3-(((4-甲醯基-6-甲氧基吡啶-3-基氧基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-基)丙酸
202		3-(5-(3-(((4-甲醯基-6-甲氧基吡啶-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸
203		3-(((4-甲醯基-6-甲氧基吡啶-3-基)氧基)甲基)苯甲酸

204		6-(((4-甲醯基吡啶-3-基)氧基)甲基)菸鹼 腓2,2,2-三氟乙酸酯
205		6-(((4-甲醯基吡啶-3-基)氧基)甲基)菸鹼 酸鹽酸鹽
206		2,2,2-三氟乙酸:6-(((4-甲醯基吡啶-3-基) 氧基)甲基)-N-(甲基磺醯基)菸鹼鹽胺 (2:1)
207		2-(2-甲氧基乙氧基)-5-((2-(1-(2,2,2-三氟 乙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)異 菸鹼醛
208		2-甲氧基-5-((2-(1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡 唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛
209		2-(2-甲氧基乙氧基)-5-((2-(1-(3,3,3-三氟 丙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)異 菸鹼醛

210		2-甲基-5-((2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑 -5-基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛
211		2-甲基-5-((2-(1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑 -5-基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛
212		3-((2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基) 吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛
213		3-((2-(1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑-5-基) 吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛
214		3-氯-5-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶 -3-基)甲氧基)異菸鹼醛
215		3-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基) 甲氧基)-5-甲基異菸鹼醛
216		3-氯-5-((2-(1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑 -5-基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛

217		3-甲基-5-((2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛
-----	---	--

化合物係選自5-羥基-2-(2-甲氧基乙氧基)異菸鹼醛(化合物218)、5-羥基-2-(2-甲氧基乙氧基)菸鹼醛(化合物219)、5-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-甲醛(化合物220)、5-((2-(4-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-甲醛(化合物221)或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽。

5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛、

2-甲氧基-5-((5-甲基吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛、

5-(異喹啉-1-基甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛、

2-甲氧基-5-(喹啉-2-基甲氧基)異菸鹼醛、

2-甲氧基-5-(吡啶-4-基甲氧基)異菸鹼醛、

3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲氧基)-6-甲基吡啶甲醛、

2-((4-甲醯基-6-甲氧基吡啶-3-基氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸甲酯、

2-甲氧基-5-((3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)甲氧基)異菸鹼醛、

5-((2-溴吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛、

5-((2-(1H-吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛、

5-((5-溴吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛、

2-甲氧基-5-((5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛、

5-((4-甲醯基-6-甲氧基吡啶-3-基氧基)甲基)菸鹼酸、

2-甲氧基-5-(喹啉-3-基甲氧基)異菸鹼醛、
2-甲氧基-5-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲氧基)異菸鹼醛、
4-((2-甲醯基-6-甲基吡啶-3-基氧基)甲基)-1H-吡啶-1-甲酸第三丁酯、
6-甲基-3-((1-甲基-1H-吡啶-6-基)甲氧基)吡啶甲醛、
6-甲基-3-((1-甲基-1H-吡啶)-7-基)甲氧基)吡啶甲醛、
3-(異喹啉-1-基甲氧基)-6-甲基吡啶甲醛、
5-(苯并[d]噁唑-4-基甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛、
3-((1,5-噻啶-4-基)甲氧基)-6-甲基吡啶甲醛、
6-甲基-3-((1-甲基-1H-吡啶-5-基)甲氧基)吡啶甲醛、
6-甲基-3-(喹啉-5-基甲氧基)吡啶甲醛、
2-甲氧基-5-(喹啉-5-基甲氧基)異菸鹼醛、
2-甲氧基-5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛、
2-甲氧基-5-((2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛、
5-((2-(2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛、
2-甲氧基-5-((2-(4-甲基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛
5-((3-(1H-吡啶-5-基)異喹啉-4-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛、
5-((2-(1H-吡啶-1-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛、
5-(咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛、
5-((2-(1,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼
醛、
5-((2-(1-乙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛、
5-((2-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼
醛、

2-(二氟甲氧基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲氧基)異菸鹼醛、
2-甲氧基-5-((2-苯基吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛、
5-((3-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-4-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼
醛、
5-([2,3'-聯吡啶]-3-基甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛、
2-甲氧基-5-((2-(鄰甲苯基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛、
2-甲氧基-5-(2'-甲氧基-[2,3'-聯吡啶]-3-基)甲氧基)異菸鹼醛、
4-(((2-甲醯基-6-甲基吡啶-3-基)氧基)甲基)苯甲酸、
4-(((2-甲醯基吡啶-3-基)氧基)甲基)苯甲酸、
3-(((4-甲醯基吡啶-3-基)氧基)甲基)苯甲酸甲酯、
3-(((2-甲醯基-6-甲基吡啶-3-基)氧基)甲基)苯甲酸甲酯、
3-(((4-甲醯基吡啶-3-基)氧基)甲基)苯甲酸、
3-((2-甲醯基-6-甲基吡啶-3-基)氧基)甲基)苯甲酸、
3-(((2-甲醯基吡啶-3-基)氧基)甲基)苯甲酸、
2-甲氧基-5-((2-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)
異菸鹼醛、
2-甲氧基-5-((2-(1-丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛、
2-甲氧基-5-((2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧
基)異菸鹼醛、
5-((2-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基
異菸鹼醛、
3-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶甲醛、
3-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-6-甲基吡啶甲醛、

2-(二氟甲氧基)-5-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛、

5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基甲氧基)-2-(2-甲氧基乙氧基)異菸鹼醛、

5-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-(2-甲氧基乙氧基)異菸鹼醛、

5-((3-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛、

3-((4-甲醯基-6-甲氧基吡啶-3-基氧基)甲基)吡啶甲酸酯、

5-((2-(2-羥基丙-2-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛、

2-(2-甲氧基乙氧基)-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛、

2-(2-甲氧基乙氧基)-5-((2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)菸鹼醛、

3-羥基-5-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛、

3-(苯甲氧基)-5-羥基異菸鹼醛、

3-((2-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-5-甲氧基異菸鹼醛、

5-((2-(2-異丙基-2H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛、

5-((2-(1-異丙基-4-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛、

5-((2-(1-(2-羥基乙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛、

6-(((4-甲醯基吡啶-3-基)氧基)甲基)吡啶甲酸、

2,2,2-三氟乙酸:6-(((4-甲醯基吡啶-3-基)氧基)甲基)吡啶甲酸(1:1)、

2-甲氧基-5-((2-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛、

5-((2-(4-甲基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-甲醛、

5-(2-(1-環丁基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛、

5-(2-(1-環丁基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛、

5-((2-(1-(環己基甲基)-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛、

5-((2-(1-環戊基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-甲氧基異菸鹼醛、

2-(5-(3-((4-甲醯基-6-甲氧基吡啶-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基)乙酸、

3-(5-(3-((4-甲醯基-6-甲氧基吡啶-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基)丙酸甲酯、

3-(3-(3-((4-甲醯基-6-甲氧基吡啶-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基)丙酸、

3-(5-(3-((4-甲醯基-6-甲氧基吡啶-3-基)氧基)甲基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基)丙酸、

3-(((4-甲醯基-6-甲氧基吡啶-3-基)氧基)甲基)苯甲酸、

6-(((4-甲醯基吡啶-3-基)甲基)菸鹼腈2,2,2-三氟乙酸酯、

6-(((4-甲醯基吡啶-3-基)氧基)甲基)菸鹼酸、

6-(((4-甲醯基吡啶-3-基)氧基)甲基)菸鹼酸鹽酸鹽、

6-(((4-甲醯基吡啶-3-基)氧基)甲基)-N-(甲基磺醯基)菸鹼醯胺、

2,2,2-三氟乙酸:6-(((4-甲醯基吡啶-3-基)氧基)甲基)-N-(甲基磺醯基)菸鹼醯胺(2:1)、

2-(2-甲氧基乙氧基)-5-((2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛、

2-甲氧基-5-((2-(1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛、

2-(2-甲氧基乙氧基)-5-((2-(1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛、

2-甲基-5-((2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛、

2-甲基-5-((2-(1-(3,3,3-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛、

3-((2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛、

3-((2-(1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛、

3-氯-5-((2-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)異菸鹼醛、

3-((2-(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)-5-甲基異菸鹼醛、

3-氯-5-((2-(1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)異

菸鹼醛及

3-甲基-5-((2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)甲氧基)

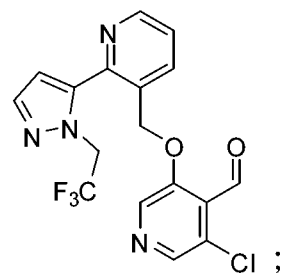
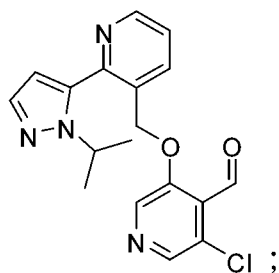
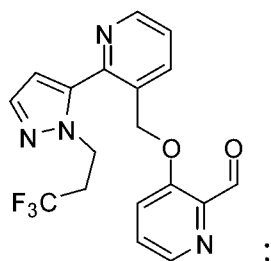
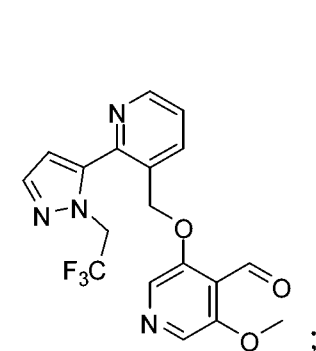
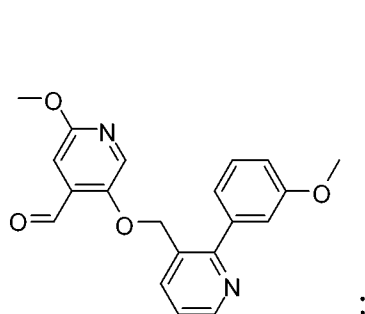
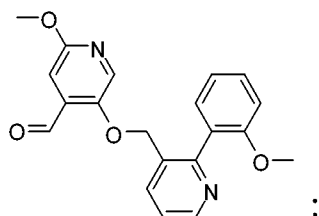
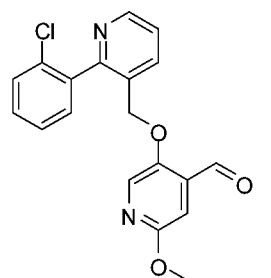
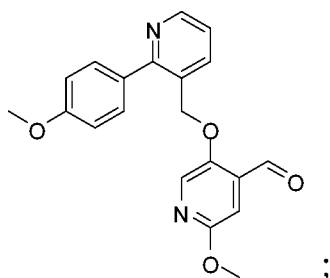
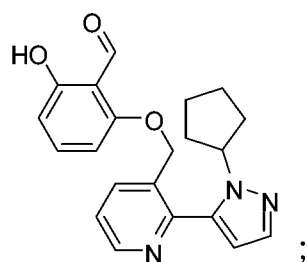
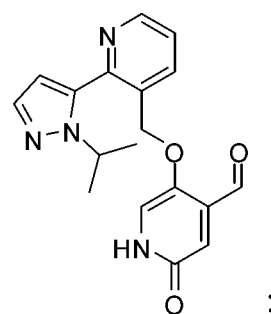
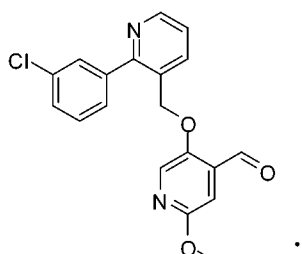
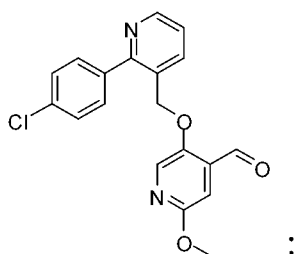
異菸鹼醛，

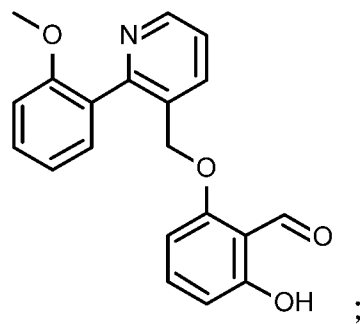
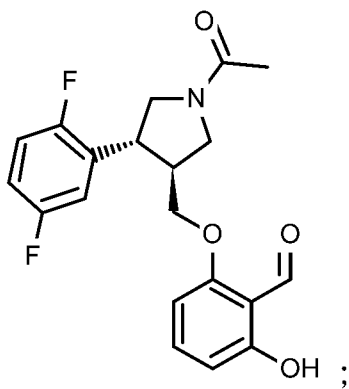
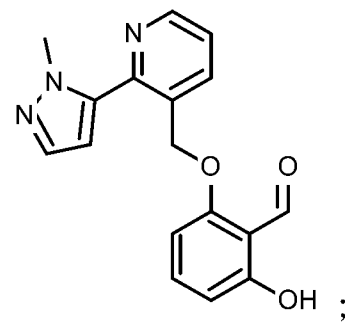
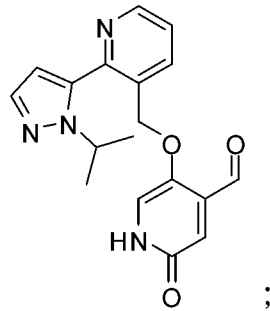
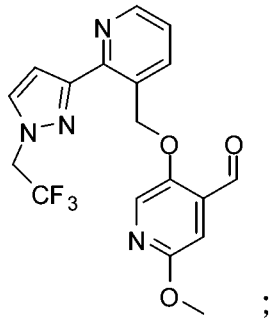
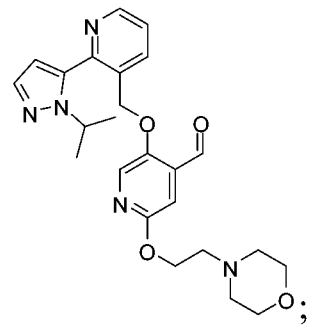
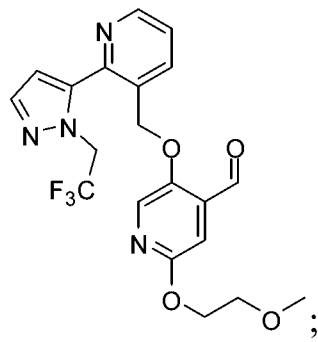
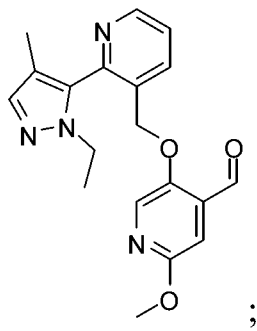
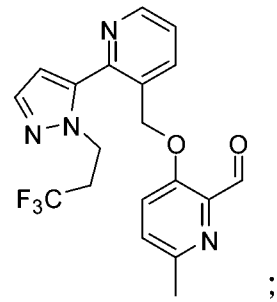
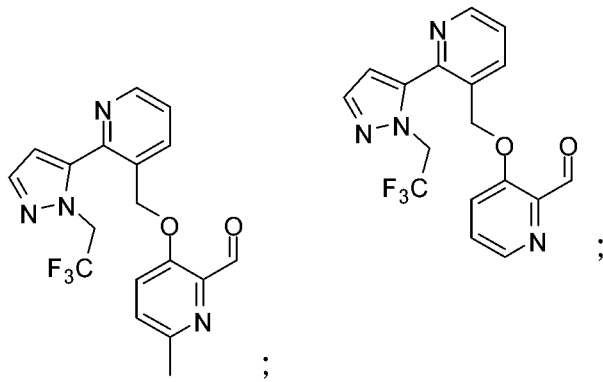
或其互變異構體或醫藥學上可接受之鹽。

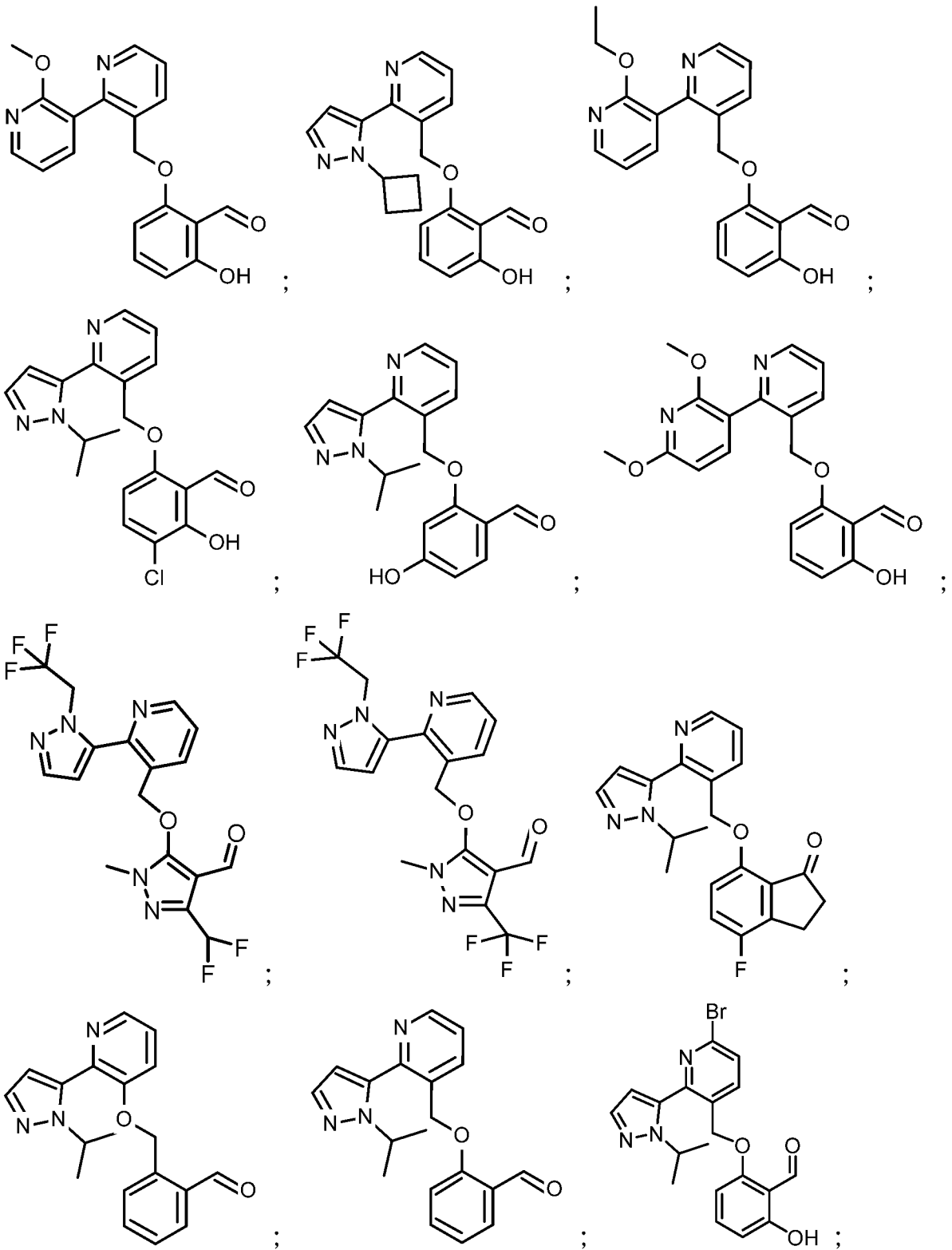
【發明申請專利範圍】

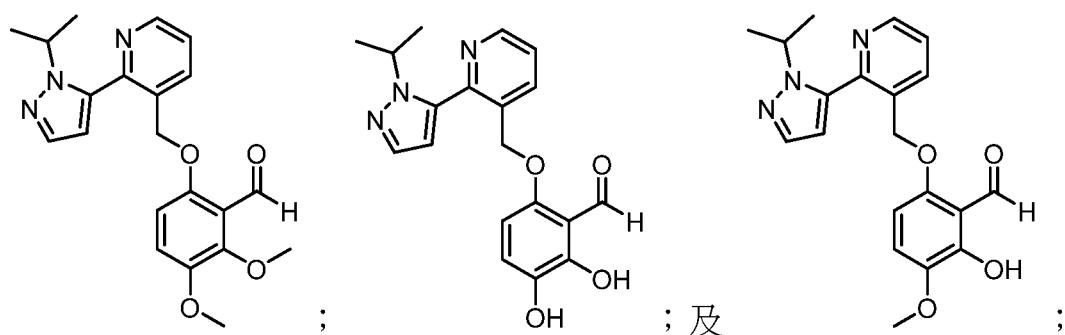
【請求項1】

一種選自由以下所組成之群之化合物，





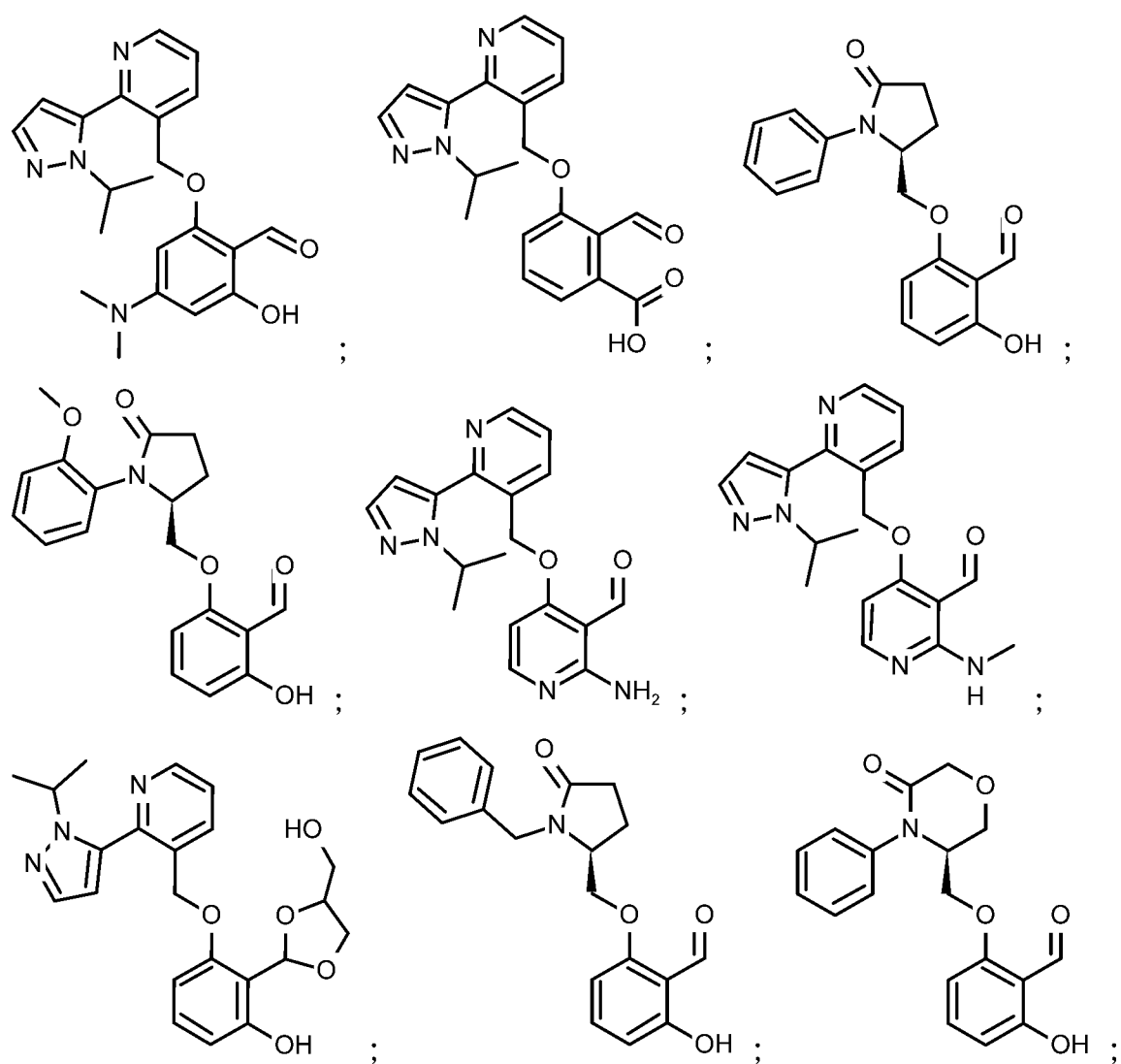


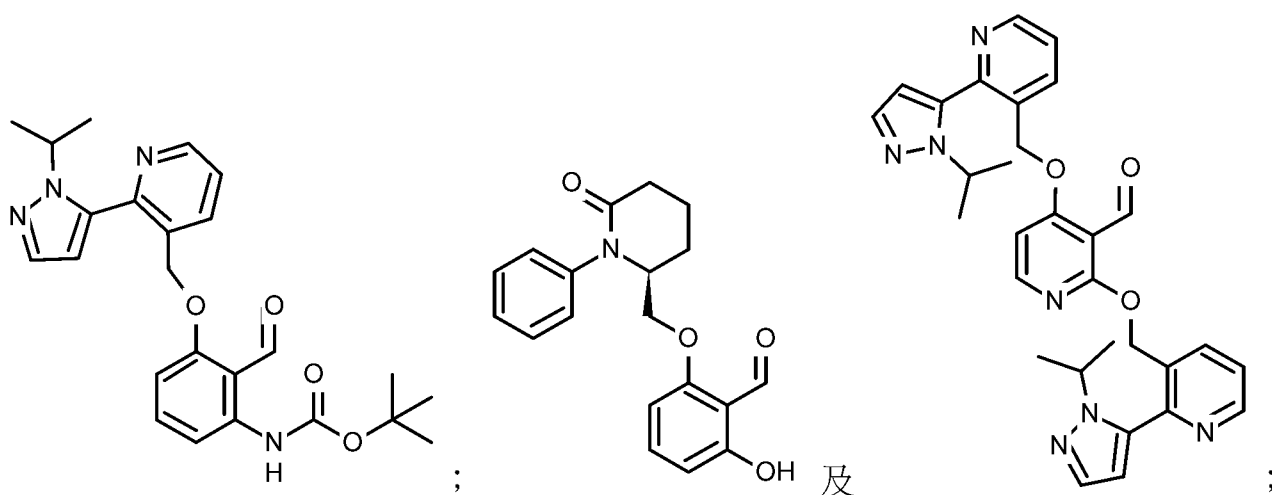


或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項2】

一種選自由以下所組成之群之化合物，





或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項3】

如請求項1或2之化合物，其用於一種提高個體之血紅素S之氧親和力的方法。

【請求項4】

如請求項1或2之化合物，其用於一種治療由血紅素介導之病症的方法。

【請求項5】

如請求項1或2之化合物，其用於一種治療鎌狀細胞病之方法。

【請求項6】

如請求項4之化合物，其中該血紅素為鎌狀血紅素。