202434205

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202434205 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：112149428 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 12 月 19 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/35 (2006.01)* *A61K31/41 (2006.01)*
A61K31/16 (2006.01) *A61K31/075 (2006.01)*
A61K31/535 (2006.01) *A61K31/34 (2006.01)*
A61K31/54 (2006.01) *A61K31/337 (2006.01)*
A61K31/381 (2006.01) *A61K31/357 (2006.01)*
A61K31/40 (2006.01) *A61K31/435 (2006.01)*
A61P37/00 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*
A61P25/00 (2006.01) *A61P3/00 (2006.01)*

(30)優先權：2022/12/20 美國 63/433,987
2023/05/10 美國 63/501,320

(71)申請人：美商凡特斯治療美國公司 (美國) VENTUS THERAPEUTICS U.S., INC. (US)
美國

(72)發明人：貝弗里奇 拉姆齊 BEVERIDGE, RAMSAY (CA)；伯奇 傑森 BURCH, JASON (CA)；西布拉 史蒂芬 CIBLAT, STEPHANE (CA)；西爾 派崔克 CYR, PATRICK (CA)

(74)代理人：陳長文；朱淑尹；黃裕煦

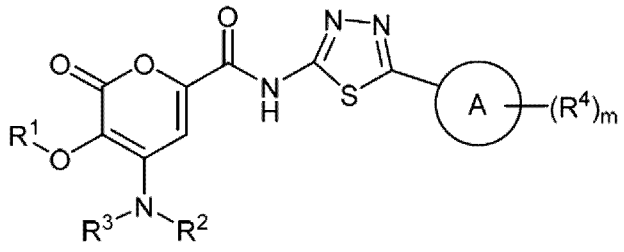
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：50 項 圖式數：0 共 361 頁

(54)名稱

環狀 GMP-AMP 合成酶之抑制劑及其用途

(57)摘要

本發明係關於式(**I**)化合物：

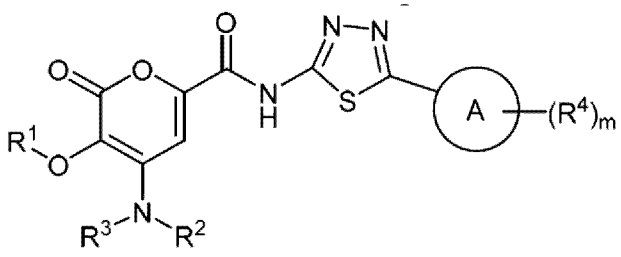


(I)

，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 A、R^1、R^2、R^3、R^4 及 m 描述於本文中；製備方法、治療方法及包含其之醫藥組合物。本發明進一步係關於該等式(**I**)化合物及其醫藥學上可接受之鹽在治療 cGAS 相關疾病及病症中之用途。

The present disclosure relates to compounds of Formula (**I**):

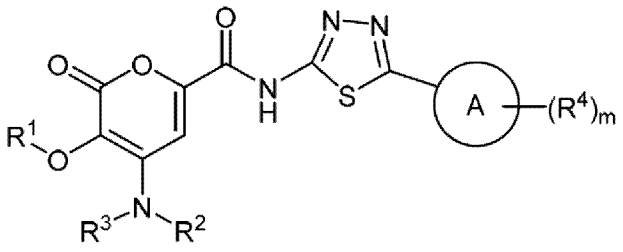


(I)

,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Ring A, R ^{1}, R ^{2}, R ^{3}, R ^{4}, and m are described herein, methods of preparation, methods of treatment, and pharmaceutical compositions comprising same. The present disclosure further relates to the use of the compounds of Formula (**I**), and pharmaceutically acceptable salts thereof, in the treatment of cGAS-related diseases and disorders.

特徵化學式：



(I)

2024年2月15日 發明專利說明書 112149428
202415105

【發明摘要】

【中文發明名稱】

環狀GMP-AMP合成酶之抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

INHIBITORS OF CYCLIC GMP-AMP SYNTHASE AND USES THEREOF

【中文】

本發明係關於式(I)化合物：

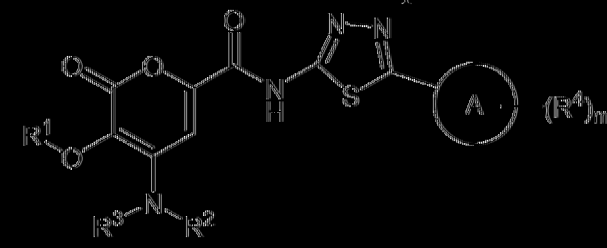


(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A、R^1、R^2、R^3、R^4及m描述於本文中；製備方法、治療方法及包含其之醫藥組合物。本發明進一步係關於該等式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽在治療cGAS相關疾病及病症中之用途。

【英文】

The present disclosure relates to compounds of Formula (I):



(I),

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Ring A, R^1, R^2, R^3, R^4, and m are described herein, methods of preparation, methods of treatment, and pharmaceutical compositions comprising same. The

present disclosure further relates to the use of the compounds of Formula (I), and pharmaceutically acceptable salts thereof, in the treatment of cGAS-related diseases and disorders.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

環狀GMP-AMP合成酶之抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

INHIBITORS OF CYCLIC GMP-AMP SYNTHASE AND USES THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 胞溶質DNA之異常積累會誘導I型干擾素及其他對於抗微生物防禦重要的細胞介素，但亦可誘導自體免疫性。此DNA信號傳導路徑需要干擾素基因刺激劑(STING)轉接蛋白及轉錄因子NF-κB及IRF3，但迄今為止尚不瞭解DNA感測機制。現理解，哺乳動物胞溶質提取物在DNA而非RNA存在下自ATP及GTP活體外合成環狀GMP-AMP (cGAMP) (WO 2014099824)。哺乳動物細胞之DNA轉染或DNA病毒感染亦觸發cGAMP之產生。cGAMP結合STING，引起IRF3活化及干擾素-β (IFNβ)之誘導。因此，cGAMP為後生動物中之第一環狀二核苷酸，且cGAMP充當回應於胞溶質DNA而誘導干擾素產生之內源性第二信使。

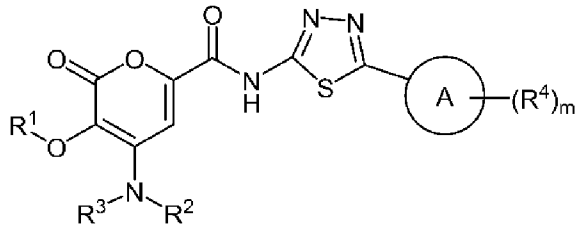
【0002】 cGAMP合成酶(cGAS)為介入環狀GMP-AMP之合成且屬於核苷酸轉移酶家族之酶。cGAS之過度表現以STING依賴性方式活化轉錄因子IRF3且誘導IFNβ。cGAS之減弱藉由DNA轉染或DNA病毒感染抑制IRF3活化及IFNβ誘導。cGAS結合細胞質中之DNA且催化cGAMP合成。此等發現指示，cGAS為藉由產生第二信使cGAMP而誘導干擾素之胞溶質DNA感測因子。

【0003】 已在不同病原性細菌、病毒及反轉錄病毒中確立cGAS在胞溶質DNA感測中之關鍵作用(US 20210155625)。另外，cGAS在各種其他生物過程，諸如細胞老化及潛在癌細胞監視中之破裂微核的識別中為必需的。

【0004】 需要靶向cGAS之治療劑。對cGAS具有特異性之小分子抑制劑在治療由不當cGAS活性及所得非所要I型干擾素活性引起之疾病方面將具有較大價值。本發明意欲滿足與當前cGAS抑制療法相關之此未滿足之需求。

【發明內容】

【0005】 本文提供式(**I**)之cGAS抑制劑：



(**I**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A、R^1、R^2、R^3、R^4及m描述於本文中。

【0006】 進一步提供製備方法、治療方法及包含其之醫藥組合物。

定義

【0007】 下文更詳細地描述特定官能基及化學術語之定義。化學元素係根據Handbook of Chemistry and Physics第75版內封之元素週期表(CAS版)來鑑別，且特定官能基大體上係其中所描述來定義。另外有機化學之一般原理以及特定官能部分及反應性描述於以下各者中：*Organic Chemistry*, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999；Smith and March *March's Advanced Organic Chemistry*, 第5版, John

Wiley & Sons公司, New York, 2001；Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers公司, New York, 1989；及Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 第3版, Cambridge University Press, Cambridge, 1987。

【0008】 本文所描述之化合物可包含一或多個不對稱中心，且因此可以各種立體異構形式存在，例如鏡像異構體及/或非鏡像異構體。舉例而言，本文所描述之化合物可呈個別鏡像異構體、非鏡像異構體或幾何異構體形式，或可呈立體異構體之混合物的形式，包括外消旋混合物及富集一或多種立體異構體之混合物。可利用熟習此項技術者已知之方法，包括對掌性高壓液相層析(HPLC)及對掌性鹽的形成及結晶，而自混合物中分離出異構體；或可藉由不對稱合成來製備較佳異構體。參見例如Jacques等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981)；Wilen等人, *Tetrahedron* 33:2725 (1977)；Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962)；及Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*第268頁(E.L. Eliel編, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。本文所描述之化合物可另外涵蓋實質上不含其他異構體之個別異構體，且替代地呈各種異構體之混合物形式。

【0009】 除非另有說明，否則本文所描述之化合物亦意欲包括僅在一或多個經同位素增濃之原子的存在方面不同之化合物。舉例而言，具有除氫經氘或氚置換、^{19}F經^{18}F置換或碳經^{13}C增濃或^{14}C增濃之碳置換以外本發明之結構之化合物屬於本發明之範疇內。此等化合物可用作例如生物分析中之分析工具或探針。

【0010】當列舉值之範圍時，其意欲涵蓋該範圍內之各值及子範圍。舉例而言，「C_{1-6}烷基」意欲涵蓋C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_{1-6}、C_{1-5}、C_{1-4}、C_{1-3}、C_{1-2}、C_{2-6}、C_{2-5}、C_{2-4}、C_{2-3}、C_{3-6}、C_{3-5}、C_{3-4}、C_{4-6}、C_{4-5}及C_{5-6}烷基。

【0011】「烷基」係指具有1至10個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴基團的基團(「C_{1-10}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至9個碳原子(「C_{1-9}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至8個碳原子(「C_{1-8}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至7個碳原子(「C_{1-7}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至6個碳原子(「C_{1-6}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至5個碳原子(「C_{1-5}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至4個碳原子(「C_{1-4}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至3個碳原子(「C_{1-3}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至2個碳原子(「C_{1-2}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1個碳原子(「C_1烷基」)。在一些實施例中，烷基具有2至6個碳原子(「C_{2-6}烷基」)。C_{1-6}烷基之實例包括甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、異丙基(C_3)、正丁基(C_4)、三級丁基(C_4)、二級丁基(C_4)、異丁基(C_4)、正戊基(C_5)、3-戊基(C_5)、戊基(amyl) (C_5)、新戊基(C_5)、3-甲基-2-丁基(C_5)、三級戊基(C_5)及正己基(C_6)。烷基的額外實例包括正庚基(C_7)、正辛基(C_8)及其類似基團。除非另外規定，否則烷基之各例子獨立地未經取代(「未經取代之烷基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之烷基」)。在一些實施例中，烷基為未經取代之C_{1-10}烷基(例如-CH_3)。在一些實施例中，烷基為經取代之C_{1-10}烷基。

【0012】「鹵代烷基」係指本文所定義之經取代之烷基，其中一或多個氫原子獨立地經鹵素，例如氟、溴、氯或碘置換。「全鹵烷基」為鹵

代烷基之子集，且係指其中所有氫原子獨立地經鹵素，例如氟、溴、氯或碘置換的烷基。在一些實施例中，鹵代烷基部分具有1至8個碳原子(「C_{1-8}鹵代烷基」)。在一些實施例中，鹵代烷基部分具有1至6個碳原子(「C_{1-6}鹵代烷基」)。在一些實施例中，鹵代烷基部分具有1至4個碳原子(「C_{1-4}鹵代烷基」)。在一些實施例中，鹵代烷基部分具有1至3個碳原子(「C_{1-3}鹵代烷基」)。在一些實施例中，鹵代烷基部分具有1至2個碳原子(「C_{1-2}鹵代烷基」)。在一些實施例中，所有鹵代烷基氫原子經氟置換，提供全氟烷基。在一些實施例中，所有鹵代烷基氫原子經氯置換，提供「全氯烷基」。鹵代烷基之實例包括$-CF_3$、$-CF_2CF_3$、$-CF_2CF_2CF_3$、$-CCl_3$、$-CFCl_2$、$-CF_2Cl$及其類似基團。

【0013】「烯基」係指具有2至10個碳原子及一或多個碳碳雙鍵(例如1、2、3或4個雙鍵)之直鏈或分支鏈烴基團的基團(「C_{2-10}烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至9個碳原子(「C_{2-9}烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至8個碳原子(「C_{2-8}烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至7個碳原子(「C_{2-7}烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至6個碳原子(「C_{2-6}烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至5個碳原子(「C_{2-5}烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至4個碳原子(「C_{2-4}烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至3個碳原子(「C_{2-3}烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2個碳原子(「C_2烯基」)。一或多個碳碳雙鍵可位於內部(諸如2-丁烯基中)或末端(諸如1-丁烯基中)。C_{2-4}烯基之實例包括乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)及其類似基團。C_{2-6}烯基之實例包括前述C_{2-4}烯基以及戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)、己烯基(C_6)及其類似基團。烯基之額外實例包括庚烯基(C_7)、辛

烯基(C_8)、辛三烯基(C_8)及其類似基團。除非另外規定，否則烯基之各例子獨立地未經取代(「未經取代之烯基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之烯基」)。在一些實施例中，烯基為未經取代之C_{2-10}烯基。在一些實施例中，烯基為經取代之C_{2-10}烯基。

【0014】「炔基」係指具有2至10個碳原子及一或多個碳碳參鍵(例如1、2、3或4個參鍵)之直鏈或分支鏈烴基團的基團(「C_{2-10}炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至9個碳原子(「C_{2-9}炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至8個碳原子(「C_{2-8}炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至7個碳原子(「C_{2-7}炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至6個碳原子(「C_{2-6}炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至5個碳原子(「C_{2-5}炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至4個碳原子(「C_{2-4}炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2至3個碳原子(「C_{2-3}炔基」)。在一些實施例中，炔基具有2個碳原子(「C_2炔基」)。一或多個碳碳參鍵可位於內部(諸如2-丁炔基中)或末端(諸如1-丁炔基中)。C_{2-4}炔基之實例包括但不限於乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)及其類似基團。C_{2-6}烯基之實例包括前述C_{2-4}炔基以及戊炔基(C_5)、己炔基(C_6)及其類似基團。炔基之額外實例包括庚炔基(C_7)、辛炔基(C_8)及其類似基團。除非另外規定，否則炔基之各例子獨立地未經取代(「未經取代之炔基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之炔基」)。在一些實施例中，炔基為未經取代之C_{2-10}炔基。在一些實施例中，炔基為經取代之C_{2-10}炔基。

【0015】「碳環基」或「碳環」係指非芳族環系統中具有3至14個環碳原子(「C_{3-14}碳環基」)及零個雜原子的非芳族環烴基團之基團。在一

些實施例中，碳環基具有3至10個環碳原子(「C_{3-10}碳環基」)。在一些實施例中，碳環基具有3至9個環碳原子(「C_{3-9}碳環基」)。在一些實施例中，碳環基具有3至8個環碳原子(「C_{3-8}碳環基」)。在一些實施例中，碳環基具有3至7個環碳原子(「C_{3-7}碳環基」)。在一些實施例中，碳環基具有3至6個環碳原子(「C_{3-6}碳環基」)。在一些實施例中，碳環基具有4至6個環碳原子(「C_{4-6}碳環基」)。在一些實施例中，碳環基具有5至6個環碳原子(「C_{5-6}碳環基」)。在一些實施例中，碳環基具有5至10個環碳原子(「C_{5-10}碳環基」)。例示性C_{3-6}碳環基包括但不限於環丙基(C_3)、環丙烯基(C_3)、環丁基(C_4)、環丁烯基(C_4)、環戊基(C_5)、環戊烯基(C_5)、環己基(C_6)、環己烯基(C_6)、環己二烯基(C_6)及其類似基團。例示性C_{3-8}碳環基包括但不限於前述C_{3-6}碳環基以及環庚基(C_7)、環庚烯基(C_7)、環庚二烯基(C_7)、環庚三烯基(C_7)、環辛基(C_8)、環辛烯基(C_8)、雙環[2.2.1]庚基(C_7)、雙環[2.2.2]辛基(C_8)及其類似基團。例示性C_{3-10}碳環基包括但不限於前述C_{3-8}碳環基以及環壬基(C_9)、環壬烯基(C_9)、環癸基(C_{10})、環癸烯基(C_{10})、八氫-1*H*-茚基(C_9)、十氫萘基(C_{10})、螺[4.5]癸基(C_{10})及其類似基團。依前述實例說明，在一些實施例中，碳環基為單環(「單環碳環基」)或多環(例如，含有稠合、橋連或螺環系統，諸如雙環系統(「雙環碳環基」)或三環系統(「三環碳環基」))且可為飽和的或可含有一或多個碳碳雙鍵或參鍵。「碳環基」亦包括環系統，其中上文所定義之碳環基環與一或多個芳基或雜芳基稠合，其中連接點在碳環基環上，且在此等情況下，碳數目表示多環系統中之碳數目。除非另外規定，否則碳環基之各例子獨立地未經取代(「未經取代之碳環基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之碳環基」)。在一些實施例中，碳環基為未經取代之C_{3-14}碳環

基。在一些實施例中，碳環基為經取代之C_{3-14}碳環基。

【0016】 在一些實施例中，「碳環基」為具有3至14個環碳原子之單環飽和碳環基(「C_{3-14}環烷基」)。在一些實施例中，「碳環基」為具有3至10個環碳原子之單環飽和碳環基(「C_{3-10}環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有3至8個環碳原子(「C_{3-8}環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有3至6個環碳原子(「C_{3-6}環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有4至6個環碳原子(「C_{4-6}環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有5至6個環碳原子(「C_{5-6}環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有5至10個環碳原子(「C_{5-10}環烷基」)。C_{5-6}環烷基之實例包括環戊基(C_5)及環己基(C_5)。C_{3-6}環烷基之實例包括前述C_{5-6}環烷基以及環丙基(C_3)及環丁基(C_4)。C_{3-8}環烷基之實例包括前述C_{3-6}環烷基以及環庚基(C_7)及環辛基(C_8)。除非另外規定，否則環烷基之各例子獨立地未經取代(「未經取代之環烷基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之環烷基」)。在一些實施例中，環烷基為未經取代之C_{3-14}環烷基。在一些實施例中，環烷基為經取代之C_{3-14}環烷基。

【0017】 「雜環基」或「雜環」係指具有環碳原子及1至4個環雜原子之3員至14員非芳族環系統的基團，其中各環雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「3員至14員雜環基」)。應理解，環硫或環氮可以含氧狀態存在，諸如N-氧化物(N-O)、磺醯基($S(=O)_2$)或亞磺醯基(S=O)環雜原子。在含有一或多個氮原子之雜環基中，在價數允許時，連接點可為碳或氮原子。雜環基可為單環(「單環雜環基」)或多環(例如，稠合、橋連或螺環系統，諸如雙環系統(「雙環雜環基」)或三環系統(「三環雜環基」))，且可為飽和的或可含有一或多個碳碳雙鍵或參鍵。雜環基多環系統可在一個或

兩個環中包括一或多個雜原子。「雜環基」亦包括(i)多環系統，其中上文所定義之雜環基環與一或多個碳環基稠合(例如螺稠合或環稠合)或橋連，其中連接點在碳環基或雜環基環上，或(ii)多環系統，其中上文所定義之雜環基環與一或多個芳基或雜芳基稠合，其中連接點在雜環基環上，且在此等情況(i)及(ii)下，環成員之數目表示多環系統中之環成員之數目。除非另外規定，否則雜環基之各例子獨立地未經取代(「未經取代之雜環基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之雜環基」)。在一些實施例中，雜環基為未經取代之3員至14員雜環基。在一些實施例中，雜環基為經取代之3員至14員雜環基。

【0018】 在一些實施例中，雜環基為具有環碳原子及1至4個環雜原子之5員至10員非芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5員至10員雜環基」)。在一些實施例中，雜環基為具有環碳原子及1至4個環雜原子之5員至8員非芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5員至8員雜環基」)。在一些實施例中，雜環基為具有環碳原子及1至4個環雜原子之5員至6員非芳族環系統，其中各雜原子係獨立地選自氮、氧及硫(「5員至6員雜環基」)。在一些實施例中，5員至6員雜環基具有1至3個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5員至6員雜環基具有1至2個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5員至6員雜環基具有1個選自氮、氧及硫之環雜原子。

【0019】 含有1個雜原子之例示性3員雜環基包括但不限於氮丙啶基、環氧乙基及硫雜環丙基。含有1個雜原子之例示性4員雜環基包括但不限於氮雜環丁基、氧雜環丁基及硫雜環丁基。含有1個雜原子之例示性5員雜環基包括但不限於四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫噻吩

基、吡咯啶基、二氫吡咯基及吡咯基-2,5-二酮。含有2個雜原子之例示性5員雜環基包括但不限於二氧戊環基、氧硫雜環戊基及二硫雜環戊基。含有3個雜原子之例示性5員雜環基包括但不限於三唑啉基、噁二唑啉基及噻二唑啉基。含有1個雜原子之例示性6員雜環基包括但不限於哌啶基、四氫哌喃基、二氫吡啶基及噻烷基。含有2個雜原子之例示性6員雜環基包括但不限於哌哄基、味啉基、二噻烷基及二噁烷基。含有3個雜原子之例示性6員雜環基包括但不限於三氮雜環己基。含有1個雜原子之例示性7員雜環基包括但不限於氮雜環庚基、氧雜環庚基及硫雜環庚基。含有1個雜原子之例示性8員雜環基包括但不限於氮雜環辛基、氧雜環辛基及硫雜環辛基。例示性雙環雜環基包括但不限於吲哚啉基、異吲哚啉基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、四氫苯并噻吩基、四氫苯并呋喃基、四氫吲哚基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、十氫異喹啉基、八氫吲哚烯基、八氫異吲哚烯基、十氫嘌啶基、十氫-1,8-嘌啶基、八氫吡咯并[3,2-b]吡咯、吲哚啉基、鄰苯二甲醯亞胺基、萘二甲醯亞胺基、吲烷基、吲烯基、1H-苯并[e][1,4]二氮呯基、1,4,5,7-四氫哌喃并[3,4-b]吡咯基、5,6-二氫-4H-呋喃并[3,2-b]吡咯基、6,7-二氫-5H-呋喃并[3,2-b]哌喃基、5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃基、2,3-二氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶基、4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、4,5,6,7-四氫呋喃并[3,2-c]吡啶基、4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-b]吡啶基、1,2,3,4-四氫-1,6-嘌啶基及其類似基團。

【0020】「芳基」係指單環或多環(例如，雙環或三環) 4n+2芳族環系統(例如，具有6、10或14個在環狀陣列中共用之π電子)之基團，其具有芳族環系統中提供之6至14個環碳原子及零個雜原子(「C_{6-14}芳基」)。在

一些實施例中，芳基具有6個環碳原子(「C_6芳基」；例如，苯基)。在一些實施例中，芳基具有10個環碳原子(「C_{10}芳基」；例如萘基，諸如1-萘基及2-萘基)。在一些實施例中，芳基具有14個環碳原子(「C_{14}芳基」；例如，蒽基)。「芳基」亦包括多環系統，其中上文所定義之芳基環與一或多個碳環基或雜環基稠合，其中基團或連接點在芳基環上，且在此等情況下，碳原子數目表示多環系統中之碳原子數目。除非另外規定，否則芳基之各例子獨立地未經取代(「未經取代之芳基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之芳基」)。在一些實施例中，芳基為未經取代之C_{6-14}芳基。在一些實施例中，芳基為經取代之C_{6-14}芳基。

【0021】「雜芳基」係指5員至14員單環或多環(例如，雙環、三環)4n+2芳族環系統(例如，具有6、10或14個在環狀陣列中共用之π電子)之基團，其具有芳族環系統中提供之環碳原子及1至4個環雜原子，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5員至14員雜芳基」)。在含有一或多個氮原子之雜芳基中，在價數允許時，連接點可為碳或氮原子。雜芳基多環系統可以在一個或兩個環中包括一或多個雜原子。「雜芳基」亦包括多環系統，其中上文所定義之雜芳基環(i)與一或多個碳環基或雜環基稠合，其中連接點在雜芳基環上，或(ii)與一或多個芳基稠合，其中連接點在芳基或雜芳基環上，且在此等情況(i)及(ii)下，環成員之數目表示稠合多環系統中之環成員之數目。其中一個環不含環雜原子之多環雜芳基(例如吲哚基、喹啉基、咔唑基及其類似基團)，連接點可在任一環上，亦即攜帶環雜原子之環(例如2-吲哚基)或不含環雜原子之環(例如5-吲哚基)。

【0022】在一些實施例中，雜芳基為具有提供於芳族環系統中之環碳原子及1至4個環雜原子之5員至10員芳族環系統，其中各雜原子獨立地

選自氮、氧及硫(「5員至10員雜芳基」)。在一些實施例中，雜芳基為具有提供於芳族環系統中之環碳原子及1至4個環雜原子之5員至8員芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5員至8員雜芳基」)。在一些實施例中，雜芳基為具有提供於芳族環系統中之環碳原子及1至4個環雜原子之5員至6員芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5員至6員雜芳基」)。在一些實施例中，5員至6員雜芳基具有1至3個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5員至6員雜芳基具有1至2個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5員至6員雜芳基具有1個選自氮、氧及硫之環雜原子。除非另外規定，否則雜芳基之各例子獨立地未經取代(「未經取代之雜芳基」)或經一或多個取代基取代(「經取代之雜芳基」)。在一些實施例中，雜芳基為未經取代之5員至14員雜芳基。在一些實施例中，雜芳基為經取代之5員至14員雜芳基。

【0023】 含有1個雜原子之例示性5員雜芳基包括但不限於吡咯基、呋喃基及噻吩基。含有2個雜原子之例示性5員雜芳基包括但不限於咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基及異噻唑基。含有3個雜原子之例示性5員雜芳基包括但不限於三唑基、噁二唑基及噻二唑基。含有4個雜原子之例示性5員雜芳基包括但不限於四唑基。含有1個雜原子之例示性6員雜芳基包括但不限於吡啶基。含有2個雜原子之例示性6員雜芳基包括但不限於嗒吩基、嘧啶基及吡吩基。含有3或4個雜原子之例示性6員雜芳基分別包括但不限於三吩基及四吩基。含有1個雜原子之例示性7員雜芳基包括但不限於氮呯基、噁呯基及噻呯基。例示性5,6-雙環雜芳基包括但不限於吲哚基、異吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、異苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并異呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑

基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并噻二唑基、吲哚啉基及嘌呤基。例示性6,6-雙環雜芳基包括但不限於嗪啶基、喋啶基、喹啉基、異喹啉基、啐啉基、喹喏啉基、呔啉基及喹唑啉基。例示性三環雜芳基包括但不限於啡啶基、二苯并呋喃基、咔唑基、吖啶基、啡噻啉基、啡噁啉基及啡啉基。

【0024】「鹵基」或「鹵素」係指氟(氟基，-F)、氯(氯基，-Cl)、溴(溴基，-Br)或碘(碘基，-I)基團。

【0025】「部分不飽和」係指包括至少一個雙鍵或參鍵之環部分。術語「部分不飽和」意欲涵蓋具有多個不飽和位點之環，但並不意欲包括芳族基團(例如芳基或雜芳基部分)。

【0026】「飽和」係指不含有雙鍵或參鍵之環部分，亦即環含有之全部係單鍵。

【0027】基團前加上字頭「伸」表示該基團為二價部分，例如伸烷基為烷基之二價部分，鹵代伸烷基為鹵代烷基之二價部分，伸烯基為烯基之二價部分，伸炔基為炔基之二價部分，伸雜烷基為雜烷基之二價部分，伸雜烯基為雜烯基之二價部分，伸雜炔基為雜炔基之二價部分，伸碳環基為碳環基之二價部分，伸雜環基為雜環基之二價部分，伸芳基為芳基之二價部分，且伸雜芳基為雜芳基之二價部分。舉例而言，伸烷基可為C_{1-6}伸烷基，其可為直鏈或分支鏈。伸烷基可進一步為C_{1-4}伸烷基。例示性C_{1-4}伸烷基包括但不限於$-CH_2-$、$-CH(CH_3)-$、$-C(CH_3)_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH_2CH(CH_3)-$、$-CH_2C(CH_3)_2-$、$-CH_2CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$及其類似基團。

【0028】「鹽」係指任何及所有鹽。

【0029】「醫藥學上可接受之鹽」係指在合理的醫學判斷範疇內適用於與人類及低等動物之組織接觸而無異常毒性、刺激、過敏反應及其類似情況且與合理的益處/風險比相稱的彼等鹽。醫藥學上可接受之酸加成鹽之實例包括但不限於由無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸鹽形成之鹽，或由有機酸，諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸形成之鹽，或藉由使用此項技術中所用之其他方法，諸如離子交換形成之鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及其類似鹽。衍生自適當鹼之醫藥學上可接受之鹽包括鹼金屬、鹼土金屬、銨及$N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$鹽。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及其類似鹽。適當時，其他醫藥學上可接受之鹽包括使用相對離子，諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳烷基磺酸根及芳基磺酸根形成之無毒銨、四級銨及胺陽離子。

【0030】「游離鹼」係指並非鹽或醫藥學上可接受之鹽的中性非離子化形式之化合物。

【0031】「脫離基」為關於在異質鍵裂解中伴隨一對電子脫離之分子片段之技術理解術語，其中分子片段為陰離子或中性分子。參見例如Smith, March *Advanced Organic Chemistry*第6版(501-502)。例示性脫離基包括但不限於鹵基(例如氯、溴、碘)及經磺醯基取代之羥基(例如-O-甲苯磺醯基、-O-甲磺醯基及-O-苯磺酸基)。

【0032】「患者」或「個體」在本文中可互換使用，且係指哺乳動物，例如人類、小鼠、大鼠、天竺鼠、狗、貓、馬、牛、豬，或非人類靈長類動物，諸如猴、黑猩猩、狒狒或恆河猴。在某些實施例中，患者或個體為人類。

【0033】「有效量」或「治療有效量」在本文中可互換使用，且係指足以在疾病、病症或病狀治療中提供治療益處，或足以延遲或最小化有需要之個體中與疾病、病症或病狀相關之一或多種症狀的量之化合物。有效量可涵蓋改善總體療法、減少或避免疾病或病狀之症狀或病因，或增強另一治療劑之治療功效的量。化合物之有效量可視諸如以下因素而變化：所要生物學終點、化合物之藥物動力學、所治療之疾病、投與模式及個體之年齡、健康狀況及病狀。

【0034】「疾病」、「病症」、「病狀」或「病況」在本文中可互換使用。

【0035】「治療(treating)」或「治療(treat)」或「治療(treatment)」描述出於對抗個體之疾病、病狀或病症之目的而對有需要之個體進行管理及照護，且包括投與化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以緩解疾病、病狀或病症之症狀或併發症，或消除疾病、病狀或病症。術語「治療」亦可包括對活體外細胞或動物模型之治療。應瞭解，提及「治療

(treating)」或「治療(treatment)」包括緩解病狀之已確立症狀，且因此包括：(1)延遲在個體中發展之病況、病症或病狀之臨床症狀的出現，該個體可罹患或易患病況、病症或病狀，但尚未經歷或呈現病況、病症或病狀之臨床或亞臨床症狀，(2)遏制、減少或延遲疾病之發展或其復發(在維持治療之情況下)或其至少一種臨床或亞臨床症狀，或(3)減輕或緩解疾病，亦即引起病況、病症或病狀或其臨床或亞臨床症狀中之至少一者之消退。

【0036】「調節(modulate)」、「調節(modulating)」及其類似術語係指化合物相對於媒劑改變細胞中之特定生物過程之活性(例如cGAS活性)的能力。

【0037】「抑制(inhibition)」、「抑制(inhibiting)」、「抑制(inhibit)」及「抑制劑」及其類似術語係指化合物相對於媒劑減少、減緩、停止或阻止細胞中之特定生物過程之活性(例如cGAS活性)的能力。

【0038】片語「至少一個」係指一個例子或多於一個例子。

【0039】冠詞「一(a)」及「一(an)」在本發明中用以指一個或超過一個(亦即，至少一個)冠詞的文法對象。

【0040】除非另外指出，否則本發明中使用術語「及/或」以意謂「及」或「或」任一者。

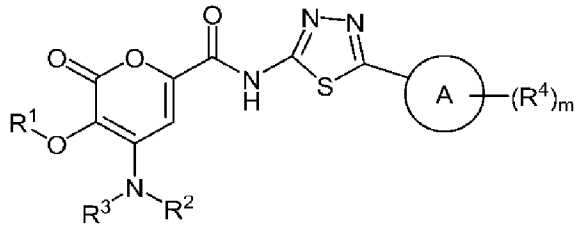
【實施方式】

相關申請案

【0041】本申請案根據35 U.S.C. § 119(e)主張2022年12月20日申請之美國臨時專利申請案U.S.S.N. 63/433,987；及2023年5月10日申請之美國臨時專利申請案U.S.S.N. 63/501,320之優先權，該等申請案中之各者的全部內容以引用之方式併入本文中。

i. 化合物

【0042】 本文提供式(I)化合物：



(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為5員單環雜芳基；

R^1為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、-L_3-(C_3-C_6碳環基)或-L_3-(4員至10員雜環基)，其中該烷基、該烯基、該炔基、該碳環基及該雜環基獨立地經0、1、2、3或4個R^{1A}取代；各R^{1A}獨立地為鹵素、-OR^{1B}、-$N(R^{1B})_2$、-SR^{1B}、-C(=O)OR^{1B}、-C(=O)$N(R^{1C})_2$、-(C_1-C_3伸烷基)-OR^{1B}或-(C_1-C_3伸烷基)-SR^{1B}，或R^{1A}之兩個例子結合在一起形成=O；各R^{1B}獨立地為氫、C_1-C_4烷基或C_1-C_4鹵代烷基，其中該烷基及該鹵代烷基獨立地經0、1、2、3或4個R^{1D}取代；各R^{1C}獨立地為氫、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵代烷基或-OR^{1F}；各R^{1D}獨立地為鹵素、-OR^{1F}或-$N(R^{1F})_2$；且各R^{1F}獨立地為氫、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基；

L_3為鍵、C_1-C_3伸烷基或-(C_1-C_3伸烷基)-O-，其中該伸烷基獨立地經0、1、2、3或4個R^{1E}取代；且各R^{1E}獨立地為-(C_1-C_3伸烷基)-OR^{1B}或-OR^{1B}，或R^{1E}之兩個例子結合在一起形成=O；

R^2為氫或經0、1、2、3或4個R^{2A}取代之C_1-C_6烷基，且各R^{2A}獨立地為鹵素、-OR^{2B}或-$N(R^{2B})_2$，其中各R^{2B}獨立地為氫、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基；

或R^1及R^2與其所連接之原子接合形成獨立地經0、1、2、3或4個R^{1A}

取代之6員或7員雜環基；

R^3為C_1-C_{10}烷基、C_2-C_{10}烯基、C_2-C_{10}炔基、C_3-C_{10}碳環基或4員至10員雜環基，其中該烷基、該烯基、該炔基、該碳環基及該雜環基獨立地經0、1、2、3或4個R^{3A}取代；

或R^2及R^3與其所連接之原子接合形成獨立地經0、1、2、3或4個R^{3A}取代之4員至10員雜環基；

各R^{3A}獨立地為C_1-C_3烷基、C_2-C_3烯基、C_2-C_3炔基、鹵素、=O、-L_1-CN、-L_1-SOR^{3C}、-L_1-SO_2R^{3C}、-L_1-SR^{3B}、-L_1-$PO(R^{3C})_2$、-L_1-OR^{3B}、-L_1-$N(R^{3B})_2$、-L_1-$C(=O)N(R^{3B})_2$、-L_1-$C(=O)OR^{3B}$、-L_1-(C_3-C_6碳環基)、-L_1-(4員至6員雜環基)、-L_1-(C_{6-10}芳基)或-L_1-(5員至10員雜芳基)，或兩個R^{3A}基團與其所連接之原子接合形成C_6芳基、5員至6員雜芳基、C_3-C_6碳環基或4員至6員雜環基，且其中該烷基、該烯基、該炔基、該碳環基、該雜環基、該芳基及該雜芳基獨立地經0、1、2、3或4個R^{3D}取代；

各R^{3B}獨立地為氫、C_1-C_3烷基、C_3-C_6碳環基或4員至6員雜環基，其中該烷基、該碳環基及該雜環基獨立地經0、1、2、3或4個R^{3D}取代；

各R^{3C}獨立地為C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基；

各R^{3D}獨立地為鹵素、-OR^{3E}、-CN、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基；

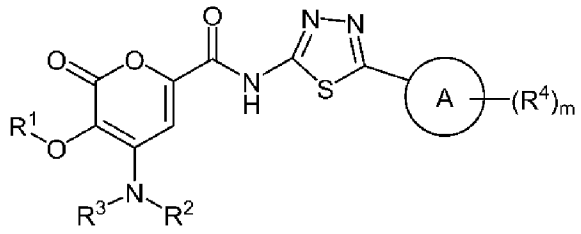
各R^{3E}獨立地為氫、C_1-C_4烷基或C_1-C_4鹵代烷基；

各R^4獨立地為鹵素、-CN、-L_2-OR^{4A}、-L_2-$N(R^{4B})_2$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基，其中各R^{4A}及R^{4B}獨立地為氫、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵代烷基或-$C(=O)R^{4C}$，其中R^{4C}為C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基；

各L_1及L_2獨立地為鍵、C_1-C_3伸烷基或C_1-C_3鹵代伸烷基；及

m為0、1或2。

【0043】 在一些實施例中，本文提供式(I)化合物：



(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為5員單環雜芳基；

R^1為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其中該烷基、該烯基及該炔基獨立地經0、1、2、3或4個R^{1A}取代；各R^{1A}獨立地為鹵素、-OR^{1B}或-$N(R^{1B})_2$；且各R^{1B}獨立地為氫、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基；

R^2為氫或經0、1、2、3或4個R^{2A}取代之C_1-C_6烷基，且各R^{2A}獨立地為鹵素、-OR^{2B}或-$N(R^{2B})_2$，其中各R^{2B}獨立地為氫、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基；

R^3為C_1-C_{10}烷基、C_2-C_{10}烯基、C_2-C_{10}炔基、C_3-C_{10}碳環基或4員至10員雜環基，其中該烷基、該烯基、該炔基、該碳環基及該雜環基獨立地經0、1、2、3或4個R^{3A}取代；

或R^2及R^3與其所連接之原子接合形成獨立地經0、1、2、3或4個R^{3A}取代之4員至10員雜環基；

各R^{3A}獨立地為C_1-C_3烷基、C_2-C_3烯基、C_2-C_3炔基、鹵素、=O、-L_1-CN、-L_1-SOR^{3C}、-L_1-SO_2R^{3C}、-L_1-SR^{3B}、-L_1-OR^{3B}、-L_1-$N(R^{3B})_2$、-L_1-(C_3-C_6碳環基)、-L_1-(4員至6員雜環基)、-L_1-(C_{6-10}芳基)或-L_1-(5員至10員雜芳基)，或兩個R^{3A}基團與其所連接之原子接合形成C_6芳基、5員至6員雜芳基、C_3-C_6碳環基或4員至6員雜環基，且其中該烷基、該烯基、該炔基、該碳環基、該雜環基、該芳基及該雜芳基獨立地經0、1、2、3或4

個R^{3D}取代；

各R^{3B}獨立地為氫、C_1-C_3烷基、C_3-C_6碳環基或4員至6員雜環基，其中該烷基、該碳環基及該雜環基獨立地經0、1、2、3或4個R^{3D}取代；

各R^{3C}獨立地為C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基；

各R^{3D}獨立地為鹵素、-OR^{3E}、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基；

各R^{3E}獨立地為氫、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基；

各R^4獨立地為鹵素、-CN、-L_2-OR^{4A}、-L_2-$N(R^{4B})_2$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基，其中各R^{4A}及R^{4B}獨立地為氫、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基；

各L_1及L_2獨立地為鍵、C_1-C_3伸烷基或C_1-C_3鹵代伸烷基；及

m為0、1或2。

【0044】 在一些實施例中，化合物為式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1為經0、1、2、3或4個R^{1A}取代之C_1-C_6烷基；各R^{1A}獨立地為-OR^{1B}；且各R^{1B}獨立地為氫或C_1-C_3烷基；

R^2為氫或經0、1、2、3或4個R^{2A}取代之C_1-C_6烷基，且各R^{2A}獨立地為-OR^{2B}，其中各R^{2B}獨立地為氫或C_1-C_3烷基；

R^3為C_1-C_{10}烷基、C_3-C_{10}碳環基或4員至10員雜環基，其中該烷基、該碳環基及該雜環基獨立地經0、1、2、3或4個R^{3A}取代；

或R^2及R^3與其所連接之原子接合形成獨立地經0、1、2、3或4個R^{3A}取代之4員至10員雜環基；

各R^{3A}獨立地為C_1-C_3烷基、鹵素、=O、-L_1-CN、-L_1-SO_2R^{3C}、-L_1-OR^{3B}、-L_1-$N(R^{3B})_2$、-L_1-(C_3-C_6碳環基)、-L_1-(4員至6員雜環基)、-L_1-

(C_{6-10}芳基)或-L_1-(5員至10員雜芳基)，或兩個R^{3A}基團與其所連接之原子接合形成C_6芳基、5員至6員雜芳基、C_3-C_6碳環基或4員至6員雜環基，且其中該烷基、該碳環基、該雜環基、該芳基及該雜芳基獨立地經0、1、2、3或4個R^{3D}取代；

各R^{3C}獨立地為C_1-C_3烷基；

各R^{3D}獨立地為鹵素或-OR^{3E}；

R^{3E}為C_1-C_3烷基；

各R^4獨立地為鹵素、-CN、-L_2-OR^{4A}、-L_2-$N(R^{4B})_2$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基；各R^{4A}及R^{4B}獨立地為氫、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基；

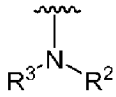
各L_1及L_2獨立地為鍵或C_1-C_3伸烷基；及

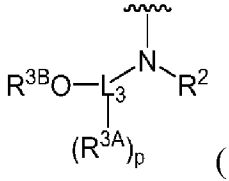
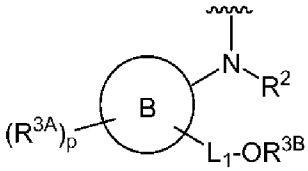
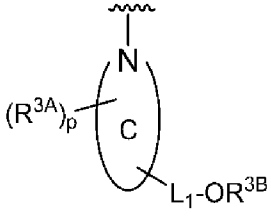
m為1或2。

【0045】 申請人已發現，包含在哌啶環之C_3位置處之-OR^1基團、在哌啶環之C_4位置處之胺基部分及5員單環雜芳基環A的組合的式(**I**)化合物，相比於不存在該組合之化合物，展示一或多種所需藥物樣特性之改良，諸如未結合清除率、滲透率、生物可用性、hcGAS效能及抑制活性及/或溶解度之改良。申請人另外發現，併入作為基團R^3之例示性取代基的-L^1-OR^{3B}基團，可展示此等所需特性中之一或多者的額外改良。作為一非限制性實例，依實例之**表D**中所示，化合物103包括-CH_2OCH_3提供在hcGAS Kinase glo及hcGAS LCMS分析兩者中具有改良之抑制活性的化合物114。

【0046】 在一些實施例中，式(**I**)化合物包含至少一個R^{3A}取代基-L_1-OR^{3B}，其中L_1為鍵、C_1-C_3伸烷基或C_1-C_3鹵代伸烷基，且R^3為C_1-C_{10}烷基、C_2-C_{10}烯基、C_2-C_{10}炔基、C_3-C_{10}碳環基或4員至10員雜環基，其

中烷基、烯基、炔基、碳環基或雜環基獨立地經0、1、2或3個額外R^{3A}取代基取代。

【0047】 舉例而言，在一些實施例中，式(**I**)之C_4位置處之胺基部分可為式(**i-a**)、(**ii-a**)或(**iii-a**)之基團：


(**i-a**)、

(**ii-a**)、

或 (**iii-a**)，

其中L^1、R^{3A}及R^{3B}係本文所定義；

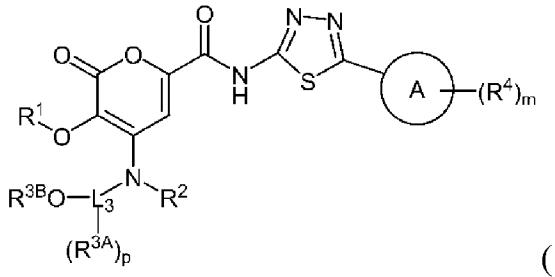
L_3為C_1-C_{10}伸烷基、C_2-C_{10}伸烯基或C_2-C_{10}伸炔基；

環B為C_3-C_{10}碳環基或4員至10員雜環基；

環C為5員至10員雜環基；及

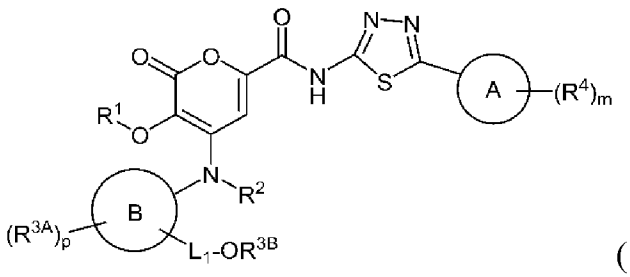
p為0、1、2或3。

【0048】 在式(**I**)之一些實施例中，該化合物具有式(**I'**)：


(**I'**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L_3為C_1-C_{10}伸烷基、C_2-C_{10}伸烯基或C_2-C_{10}伸炔基，且p為0、1、2或3。

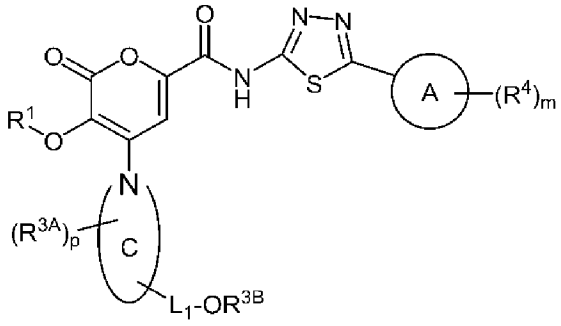
【0049】 在式(**I**)之一些實施例中，該化合物具有式(**I''**)：



(**I''**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環B為C_3-C_{10}碳環基或4員至10員雜環基，且p為0、1、2或3。

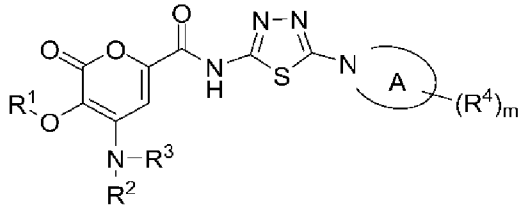
【0050】 在式(**I**)之一些實施例中，該化合物具有式(**I'''**)：



(**I'''**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環C為5員至10員雜環基，且p為0、1、2或3。

【0051】 在式(**I**)之一些額外實施例中，該化合物具有式(**I''''**)：



(**I''''**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中雜芳基環A之氮原子直接連接至噻二唑部分。

【0052】 下文及本文中進一步描述額外實施例。

(a) R^1、R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{1E}、R^{1F}、R^2、R^{2A}、R^{2B}、x、R^3、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{3E}、L_1及L_3

【0053】 依本文中大體上所述，R^1為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、-L_3-(C_3-C_6碳環基)或-L_3-(4員至10員雜環基)，其中該烷基、該

烯基、該炔基、該碳環基及該雜環基獨立地經0、1、2、3或4個R^{1A}取代；

各R^{1A}獨立地為鹵素、-OR^{1B}、-$N(R^{1B})_2$、-SR^{1B}、-C(=O)OR^{1B}、-C(=O)$N(R^{1C})_2$、-(C_1-C_3伸烷基)-OR^{1B}或-(C_1-C_3伸烷基)-SR^{1B}，或R^{1A}之兩個例子結合在一起形成=O；

各R^{1B}獨立地為氫、C_1-C_4烷基或C_1-C_4鹵代烷基，其中該烷基及該鹵代烷基獨立地經0、1、2、3或4個R^{1D}取代；

各R^{1C}獨立地為氫、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵代烷基或-OR^{1F}；

各R^{1D}獨立地為鹵素、-OR^{1F}或-$N(R^{1F})_2$；及

各R^{1F}獨立地為氫、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基；

L_3為鍵、C_1-C_3伸烷基或-(C_1-C_3伸烷基)-O-，其中該伸烷基獨立地經0、1、2、3或4個R^{1E}取代；及

各R^{1E}獨立地為-(C_1-C_3伸烷基)-OR^{1B}或-OR^{1B}，或R^{1E}之兩個例子結合在一起形成=O。

【0054】 在一些實施例中，R^1為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其中該烷基、該烯基及該炔基獨立地經0、1、2、3或4個R^{1A}取代；各R^{1A}獨立地為鹵素、-OR^{1B}或-$N(R^{1B})_2$；且各R^{1B}獨立地為氫、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基。

【0055】 在一些實施例中，R^1為經0、1、2、3或4個R^{1A}取代之C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^1為經0、1、2、3或4個R^{1A}取代之C_1-C_4烷基。在一些實施例中，R^1為經0、1、2、3或4個R^{1A}取代之C_1-C_3烷基。在一些實施例中，R^1為經0、1、2、3或4個R^{1A}取代之C_1-C_2烷基。

【0056】 在一些實施例中，R^1為經0、1、2、3或4個R^{1A}取代之C_2-

C_6烯基。在一些實施例中，R^1為經0、1、2、3或4個R^{1A}取代之C_2-C_4烯基。在一些實施例中，R^1為經0、1、2、3或4個R^{1A}取代之C_2-C_3烯基。

【0057】 在一些實施例中，R^1為經0、1、2、3或4個R^{1A}取代之C_2-C_6炔基。在一些實施例中，R^1為經0、1、2、3或4個R^{1A}取代之C_2-C_4炔基。在一些實施例中，R^1為經0、1、2或3個R^{1A}取代之C_2-C_3炔基。

【0058】 在一些實施例中，R^1為經0個R^{1A}取代之C_1-C_6烷基。

【0059】 在一些實施例中，R^1為經1個R^{1A}取代之C_1-C_6烷基；R^{1A}為鹵素、-OR^{1B}或-$N(R^{1B})_2$；且各R^{1B}獨立地為氫、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基。

【0060】 在一些實施例中，R^1為經1個R^{1A}取代之C_1-C_6烷基；R^{1A}為-OR^{1B}；且R^{1B}為氫、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基。

【0061】 在一些實施例中，R^1為經1個R^{1A}取代之C_1-C_6烷基；R^{1A}為-OR^{1B}；且R^{1B}為氫。

【0062】 在一些實施例中，R^1為經1個R^{1A}取代之C_1-C_6烷基；R^{1A}為-OR^{1B}；且R^{1B}為C_1-C_3烷基。

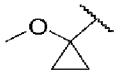
【0063】 在一些實施例中，R^1為經1個R^{1A}取代之C_1-C_6烷基；R^{1A}為-$C(=O)N(R^{1C})_2$；且各R^{1C}獨立地為氫或-OR^{1B}。

【0064】 在一些實施例中，R^1為經1個R^{1A}取代之C_1-C_6烷基；R^{1A}為-$C(=O)N(R^{1C})_2$；且R^{1C}之一個例子為氫，且另一個為-OR^{1B}。

【0065】 在一些實施例中，R^1為-L_3-(C_3-C_6碳環基)，其中該碳環基經0、1、2、3或4個R^{1A}取代。在一些實施例中，R^1為-L_3-(C_3-C_4碳環基)，其中該碳環基經0、1、2、3或4個R^{1A}取代。在一些實施例中，R^1為-L_3-(C_3碳環基)，其中該碳環基經0、1、2、3或4個R^{1A}取代。

【0066】 在一些實施例中，R^1為-L_3-(C_3-C_6碳環基)，其中該碳環基經1個R^{1A}取代；且R^{1A}為-OR^{1B}。在一些實施例中，R^1為-L_3-(C_3-C_4碳環基)，其中該碳環基經1個R^{1A}取代；且R^{1A}為-OR^{1B}。在一些實施例中，R^1為-L_3-(C_3碳環基)，其中該碳環基經1個R^{1A}取代；且R^{1A}為-OR^{1B}。

【0067】 在一些實施例中，R^1為-L_3-(C_3-C_6碳環基)，其中該碳環基經1個R^{1A}取代；L_3為C_1-C_3伸烷基；且R^{1A}為-OR^{1B}。在一些實施例中，R^1為-L_3-(C_3-C_4碳環基)，其中該碳環基經1個R^{1A}取代；L_3為C_1-C_3伸烷基；且R^{1A}為-OR^{1B}。在一些實施例中，R^1為-L_3-(C_3碳環基)，其中該碳環基經1個R^{1A}取代；L_3為C_1-C_3伸烷基；且R^{1A}為-OR^{1B}。

【0068】 在一些實施例中，當R^1為-L_3-(C_{3-6}碳環基)時，碳環基環為：。

【0069】 在一些實施例中，R^1為-L_3-(4員至10員雜環基)，其中該雜環基經0、1、2、3或4個R^{1A}取代。在一些實施例中，R^1為-L_3-(5員至6員雜環基)，其中該雜環基經0、1、2、3或4個R^{1A}取代。在一些實施例中，R^1為-L_3-(6員雜環基)，其中該雜環基經0、1、2、3或4個R^{1A}取代。在一些實施例中，R^1為-L_3-(5員雜環基)，其中該雜環基經0、1、2、3或4個R^{1A}取代。

【0070】 在一些實施例中，R^1為-L_3-(4員至10員雜環基)，其中該雜環基經0個R^{1A}取代；且L_3為C_1-C_3伸烷基，其中該伸烷基經0個R^{1E}取代。在一些實施例中，R^1為-L_3-(5員至6員雜環基)，其中該雜環基經0個R^{1A}取代；且L_3為C_1-C_3伸烷基，其中該伸烷基經0個R^{1E}取代。在一些實施例中，R^1為-L_3-(6員雜環基)，其中該雜環基經0個R^{1A}取代；且L_3為C_1-C_3伸烷基，其中該伸烷基經0個R^{1E}取代。

【0071】 在一些實施例中，R^1為-L_3-(4員至10員雜環基)，其中該雜環基經0個R^{1A}取代；且L_3為鍵。在一些實施例中，R^1為-L_3-(5員至6員雜環基)，其中該雜環基經0個R^{1A}取代；且L_3為鍵。在一些實施例中，R^1為-L_3-(5員雜環基)，其中該雜環基經0個R^{1A}取代；且L_3為鍵。

【0072】 在一些實施例中，當R^1為-L_3-(4員至10員雜環基)時，雜環基環包含1、2或3個獨立地選自O、N及S之環雜原子。在一些實施例中，當R^1為-L_3-(4員至10員雜環基)時，雜環基環包含1或2個獨立地選自O、N及S之環雜原子。

【0073】 在一些實施例中，當R^1為-L_3-(7員至10員雜環基)時，雜環基環包含1、2或3個獨立地選自O、N及S之環雜原子。在一些實施例中，當R^1為-L_3-(7員至10員雜環基)時，雜環基環包含1或2個獨立地選自O、N及S之環雜原子。

【0074】 在一些實施例中，當R^1為-L_3-(4員至6員雜環基)時，雜環基環包含1、2或3個獨立地選自O、N及S之環雜原子。在一些實施例中，當R^1為-L_3-(4員至6員雜環基)時，雜環基環包含1或2個獨立地選自O、N及S之環雜原子。

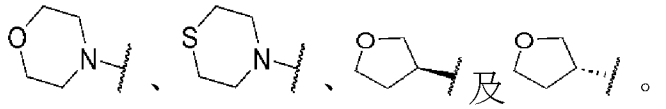
【0075】 在一些實施例中，當R^1為-L_3-(5員至6員雜環基)時，雜環基環包含1、2或3個獨立地選自O、N及S之環雜原子。在一些實施例中，當R^1為-L_3-(5員至6員雜環基)時，雜環基環包含1或2個獨立地選自O、N及S之環雜原子。

【0076】 在一些實施例中，當R^1為-L_3-(6員雜環基)時，雜環基環包含1、2或3個獨立地選自O、N及S之環雜原子。在一些實施例中，當R^1為-L_3-(6員雜環基)時，雜環基環包含1或2個獨立地選自O、N及S之環雜原

子。

【0077】 在一些實施例中，當R^1為-L_3-(5員雜環基)時，雜環基環包含1或2個獨立地選自O、N及S之環雜原子。在一些實施例中，當R^1為-L_3-(5員雜環基)時，雜環基環包含1個環O原子。

【0078】 在一些實施例中，當R^1為-L_3-(4員至10員雜環基)時，雜環基環係選自：



【0079】 依本文中大體上所述，L_3為鍵、C_1-C_3伸烷基或-(C_1-C_3伸烷基)-O-，其中該伸烷基獨立地經0、1、2、3或4個R^{1E}取代。

【0080】 在一些實施例中，L_3為鍵。

【0081】 在一些實施例中，L_3為獨立地經0、1、2、3或4個R^{1E}取代之C_1-C_3伸烷基。在一些實施例中，L_3為獨立地經0、1、2、3或4個R^{1E}取代之C_1-C_2伸烷基。在一些實施例中，L_3為獨立地經0、1或2個R^{1E}取代之C_1伸烷基。

【0082】 在一些實施例中，L_3為獨立地經0個R^{1E}取代之C_1-C_3伸烷基。在一些實施例中，L_3為獨立地經0個R^{1E}取代之C_1-C_2伸烷基。在一些實施例中，L_3為經0個R^{1E}取代之C_1伸烷基。

【0083】 在一些實施例中，至少一個R^{1A}獨立地為鹵素、-OR^{1B}或-$N(R^{1B})_2$。

【0084】 在一些實施例中，至少一個R^{1A}獨立地為鹵素。

【0085】 在一些實施例中，至少一個R^{1A}獨立地為-OR^{1B}或-$N(R^{1B})_2$。

【0086】 在一些實施例中，至少一個R^{1A}獨立地為-OR^{1B}。

【0087】 在一些實施例中，至少一個R^{1A}獨立地為-OH。在一些實施例中，至少一個R^{1A}獨立地為-O(C_1-C_3烷基)。

【0088】 在一些實施例中，至少一個R^{1A}獨立地為-N(R^{1B})$_2$。

【0089】 在一些實施例中，R^{1A}之至少一個例子為-C(=O)OR^{1B}。

【0090】 在一些實施例中，R^{1A}之至少一個例子為-C(=O)N(R^{1C})$_2$。

【0091】 在一些實施例中，至少一個R^{1B}獨立地為氫、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基。

【0092】 在一些實施例中，至少一個R^{1B}獨立地為氫。

【0093】 在一些實施例中，至少一個R^{1B}獨立地為C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基。

【0094】 在一些實施例中，至少一個R^{1B}獨立地為C_1-C_3烷基。

【0095】 在一些實施例中，至少一個R^{1B}獨立地為C_1-C_3鹵代烷基。

【0096】 在一些實施例中，至少一個R^{1C}獨立地為氫。

【0097】 在一些實施例中，至少一個R^{1C}獨立地為C_1-C_3烷基。

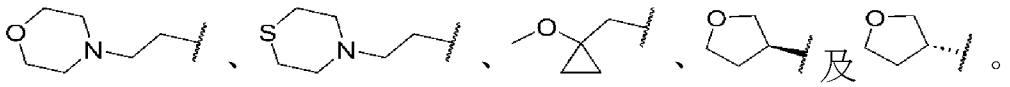
【0098】 在一些實施例中，至少一個R^{1C}獨立地為C_1-C_3鹵代烷基。

【0099】 在一些實施例中，至少一個R^{1C}獨立地為-OR^{1B}。在一些實施例中，至少一個R^{1C}獨立地為-OCH_3。

【0100】 在一些實施例中，R^1為-CH_3、-CH_2-C(CH_3)$_2$-CH_2OCH_3、-CH_2CH_2OH或-$CH_2CH_2OCH_3$。

【0101】 在一些實施例中，R^1為-CH_3。在一些實施例中，R^1為-CH_2-C(CH_3)$_2$-CH_2OCH_3。在一些實施例中，R^1為-CH_2CH_2OH。在一些實施例中，R^1為-$CH_2CH_2OCH_3$。

【0102】 在一些實施例中，R^1係選自：



【0103】 依本文大體上定義，R^2為氫或經0、1、2、3或4個R^{2A}取代之C_1-C_6烷基，各R^{2A}獨立地為鹵素、-OR^{2B}或-$N(R^{2B})_2$，其中各R^{2B}獨立地為氫、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基；R^3為C_1-C_{10}烷基、C_2-C_{10}烯基、C_2-C_{10}炔基、C_3-C_{10}碳環基或4員至10員雜環基，其中該烷基、該烯基、該炔基、該碳環基及該雜環基獨立地經0、1、2、3或4個R^{3A}取代；或R^2及R^3與其所連接之原子接合形成獨立地經0、1、2、3或4個R^{3A}取代之4員至10員雜環基。

【0104】 在一些實施例中，R^2為氫或C_1-C_6烷基，其中該烷基獨立地經0、1、2、3或4個R^{2A}取代，且各R^{2A}獨立地為鹵素、-OR^{2B}或-$N(R^{2B})_2$，其中各R^{2B}獨立地為氫、C_{1-3}烷基或C_{1-3}鹵代烷基。

【0105】 在一些實施例中，R^2為氫或經0、1、2、3或4個R^{2A}取代之C_1-C_6烷基。

【0106】 在一些實施例中，R^2為氫。在一些實施例中，R^2為經0、1、2、3或4個R^{2A}取代之C_1-C_6烷基。

【0107】 在一些實施例中，R^2為經0個R^{2A}取代之C_1-C_6烷基。

【0108】 在一些實施例中，R^2為經1個R^{2A}取代之C_1-C_6烷基。

【0109】 在一些實施例中，R^2為經2個R^{2A}取代之C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^2為經3個R^{2A}取代之C_1-C_6烷基。在一些實施例中，R^2為經4個R^{2A}取代之C_1-C_6烷基。

【0110】 在一些實施例中，至少一個R^{2A}獨立地為鹵素、-OR^{2B}或-$N(R^{2B})_2$。

【0111】 在一些實施例中，至少一個R^{2A}獨立地為鹵素。

【0112】 在一些實施例中，至少一個R^{2A}獨立地為-OR^{2B}。

【0113】 在一些實施例中，至少一個R^{2A}獨立地為-OH。

【0114】 在一些實施例中，至少一個R^{2A}獨立地為-O(C_1-C_3烷基)。

【0115】 在一些實施例中，至少一個R^{2A}獨立地為-O(CH_3)。

【0116】 在一些實施例中，至少一個R^{2A}獨立地為-N(R^{2B})$_2$。

【0117】 在一些實施例中，至少一個R^{2B}獨立地為氫、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基。

【0118】 在一些實施例中，至少一個R^{2B}獨立地為氫。

【0119】 在一些實施例中，至少一個R^{2B}獨立地為C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基。

【0120】 在一些實施例中，至少一個R^{2B}獨立地為C_1-C_3烷基。

【0121】 在一些實施例中，至少一個R^{2B}獨立地為甲基。在一些實施例中，至少一個R^{2B}獨立地為乙基。在一些實施例中，至少一個R^{2B}獨立地為丙基。

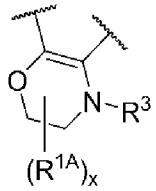
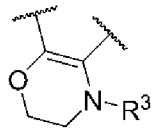
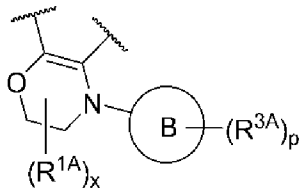
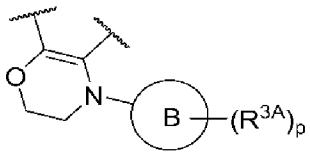
【0122】 在一些實施例中，至少一個R^{2B}獨立地為C_1-C_3鹵代烷基。

【0123】 在一些實施例中，R^1及R^2與其所連接之原子接合形成獨立地經0、1、2、3或4個R^{1A}取代之6員或7員雜環基。

【0124】 在一些實施例中，R^1及R^2與其所連接之原子接合形成獨立地經0、1、2、3或4個R^{1A}取代之6員雜環基。

【0125】 在一些實施例中，R^1及R^2與其所連接之原子接合形成經0個R^{1A}取代之6員雜環基。在一些實施例中，R^1及R^2與其所連接之原子接合形成經1個R^{1A}取代之6員雜環基。在一些實施例中，R^1及R^2與其所連接之原子接合形成經2個R^{1A}取代之6員雜環基。在一些實施例中，R^1及R^2與

其所連接之原子接合形成經3個R^{1A}取代之6員雜環基。在一些實施例中，R^1及R^2與其所連接之原子接合形成經4個R^{1A}取代之6員雜環基。

【0126】在一些實施例中，R^1及R^2與其所連接之原子接合形成：，其中x為0、1、2、3或4。在一些實施例中，R^1及R^2與其所連接之原子接合形成：。在一些實施例中，R^1及R^2與其所連接之原子接合形成：，其中x為0、1、2、3或4。在一些實施例中，R^1及R^2與其所連接之原子接合形成：。

【0127】依本文大體上定義，x為0、1、2、3或4。在一些實施例中，x為0、1、2或3。在一些實施例中，x為0。在一些實施例中，x為1。在一些實施例中，x為2。在一些實施例中，x為3。在一些實施例中，x為4。

【0128】在一些實施例中，R^3為C_1-C_{10}烷基、C_2-C_{10}烯基、C_2-C_{10}炔基、C_3-C_{10}碳環基或4員至10員雜環基，其中烷基、烯基、炔基、碳環基或雜環基獨立地經0、1、2、3或4個R^{3A}取代。

【0129】在一些實施例中，R^3為C_1-C_{10}烷基、C_3-C_{10}碳環基或4員至10員雜環基，其中烷基、碳環基或雜環基獨立地經0、1、2、3或4個R^{3A}取代。

【0130】在一些實施例中，R^3為經0、1、2、3或4個R^{3A}取代之C_1-

C_{10}烷基。

【0131】 在一些實施例中，R^3為C_1-C_{10}烷基。

【0132】 在一些實施例中，R^3為甲基。在一些實施例中，R^3為乙基。在一些實施例中，R^3為丙基。在一些實施例中，R^3為異丙基。在一些實施例中，R^3為丁基。在一些實施例中，R^3為異丁基。在一些實施例中，R^3為三級丁基。

【0133】 在一些實施例中，R^3為經1個R^{3A}取代之C_1-C_{10}烷基。

【0134】 在一些實施例中，R^3為經1個R^{3A}取代之甲基。在一些實施例中，R^3為經1個R^{3A}取代之乙基。在一些實施例中，R^3為經1個R^{3A}取代之丙基。在一些實施例中，R^3為經1個R^{3A}取代之異丙基。在一些實施例中，R^3為經1個R^{3A}取代之丁基。在一些實施例中，R^3為經1個R^{3A}取代之異丁基。在一些實施例中，R^3為經1個R^{3A}取代之三級丁基。

【0135】 在一些實施例中，R^3為經2個R^{3A}取代之C_1-C_{10}烷基。

【0136】 在一些實施例中，R^3為經2個R^{3A}取代之甲基。在一些實施例中，R^3為經2個R^{3A}取代之乙基。在一些實施例中，R^3為經2個R^{3A}取代之丙基。在一些實施例中，R^3為經2個R^{3A}取代之異丙基。在一些實施例中，R^3為經2個R^{3A}取代之丁基。在一些實施例中，R^3為經2個R^{3A}取代之異丁基。在一些實施例中，R^3為經2個R^{3A}取代之三級丁基。

【0137】 在一些實施例中，R^3為經3個R^{3A}取代之C_1-C_{10}烷基。

【0138】 在一些實施例中，R^3為經3個R^{3A}取代之甲基。在一些實施例中，R^3為經3個R^{3A}取代之乙基。在一些實施例中，R^3為經3個R^{3A}取代之丙基。在一些實施例中，R^3為經3個R^{3A}取代之異丙基。在一些實施例中，R^3為經3個R^{3A}取代之丁基。在一些實施例中，R^3為經3個R^{3A}取代之

異丁基。在一些實施例中，R^3為經3個R^{3A}取代之三級丁基。

【0139】 在一些實施例中，R^3為經4個R^{3A}取代之C_1-C_{10}烷基。

【0140】 在一些實施例中，R^3為經0、1、2、3或4個R^{3A}取代之C_3-C_{10}碳環基。

【0141】 在一些實施例中，R^3為C_3-C_{10}碳環基。

【0142】 在一些實施例中，R^3為稠合C_3-C_{10}碳環基。在一些實施例中，R^3為螺C_3-C_{10}碳環基。在一些實施例中，R^3為橋連C_3-C_{10}碳環基。

【0143】 在一些實施例中，R^3為C_3碳環基。在一些實施例中，R^3為C_4碳環基。在一些實施例中，R^3為C_5碳環基。在一些實施例中，R^3為C_6碳環基。在一些實施例中，R^3為C_7碳環基。在一些實施例中，R^3為C_8碳環基。在一些實施例中，R^3為C_9碳環基。在一些實施例中，R^3為C_{10}碳環基。

【0144】 在一些實施例中，R^3為經1個R^{3A}取代之C_3-C_{10}碳環基。

【0145】 在一些實施例中，R^3為經1個R^{3A}取代之C_3碳環基。在一些實施例中，R^3為經1個R^{3A}取代之C_4碳環基。在一些實施例中，R^3為經1個R^{3A}取代之C_5碳環基。在一些實施例中，R^3為經1個R^{3A}取代之C_6碳環基。在一些實施例中，R^3為經1個R^{3A}取代之C_7碳環基。在一些實施例中，R^3為經1個R^{3A}取代之C_8碳環基。在一些實施例中，R^3為經1個R^{3A}取代之C_9碳環基。在一些實施例中，R^3為經1個R^{3A}取代之C_{10}碳環基。

【0146】 在一些實施例中，R^3為經2個R^{3A}取代之C_3-C_{10}碳環基。

【0147】 在一些實施例中，R^3為經2個R^{3A}取代之C_3碳環基。在一些實施例中，R^3為經2個R^{3A}取代之C_4碳環基。在一些實施例中，R^3為經2個R^{3A}取代之C_5碳環基。在一些實施例中，R^3為經2個R^{3A}取代之C_6碳環基。

在一些實施例中，R^3為經2個R^{3A}取代之C_7碳環基。在一些實施例中，R^3為經2個R^{3A}取代之C_8碳環基。在一些實施例中，R^3為經2個R^{3A}取代之C_9碳環基。在一些實施例中，R^3為經2個R^{3A}取代之C_{10}碳環基。

【0148】 在一些實施例中，R^3為經3個R^{3A}取代之C_3-C_{10}碳環基。

【0149】 在一些實施例中，R^3為經3個R^{3A}取代之C_3碳環基。在一些實施例中，R^3為經3個R^{3A}取代之C_4碳環基。在一些實施例中，R^3為經3個R^{3A}取代之C_5碳環基。在一些實施例中，R^3為經3個R^{3A}取代之C_6碳環基。在一些實施例中，R^3為經3個R^{3A}取代之C_7碳環基。在一些實施例中，R^3為經3個R^{3A}取代之C_8碳環基。在一些實施例中，R^3為經3個R^{3A}取代之C_9碳環基。在一些實施例中，R^3為經3個R^{3A}取代之C_{10}碳環基。

【0150】 在一些實施例中，R^3為經4個R^{3A}取代之C_3-C_{10}碳環基。

【0151】 在一些實施例中，R^3為經0、1、2、3或4個R^{3A}取代之4員至10員雜環基。

【0152】 在一些實施例中，R^3為4員至10員雜環基。

【0153】 在一些實施例中，R^3為稠合6員至10員雜環基。在一些實施例中，R^3為螺6員至10員雜環基。在一些實施例中，R^3為橋連4員至10員雜環基。

【0154】 在一些實施例中，R^3為4員雜環基。在一些實施例中，R^3為5員雜環基。在一些實施例中，R^3為6員雜環基。在一些實施例中，R^3為7員雜環基。在一些實施例中，R^3為8員雜環基。在一些實施例中，R^3為9員雜環基。在一些實施例中，R^3為10員雜環基。

【0155】 在一些實施例中，R^3為經1個R^{3A}取代之4員至10員雜環基。

【0156】在一些實施例中，R^3為經1個R^{3A}取代之4員雜環基。在一些實施例中，R^3為經1個R^{3A}取代之5員雜環基。在一些實施例中，R^3為經1個R^{3A}取代之6員雜環基。在一些實施例中，R^3為經1個R^{3A}取代之7員雜環基。在一些實施例中，R^3為經1個R^{3A}取代之8員雜環基。在一些實施例中，R^3為經1個R^{3A}取代之9員雜環基。在一些實施例中，R^3為經1個R^{3A}取代之10員雜環基。

【0157】在一些實施例中，R^3為經2個R^{3A}取代之4員至10員雜環基。

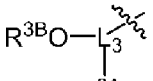
【0158】在一些實施例中，R^3為經2個R^{3A}取代之4員雜環基。在一些實施例中，R^3為經2個R^{3A}取代之5員雜環基。在一些實施例中，R^3為經2個R^{3A}取代之6員雜環基。在一些實施例中，R^3為經2個R^{3A}取代之7員雜環基。在一些實施例中，R^3為經2個R^{3A}取代之8員雜環基。在一些實施例中，R^3為經2個R^{3A}取代之9員雜環基。在一些實施例中，R^3為經2個R^{3A}取代之10員雜環基。

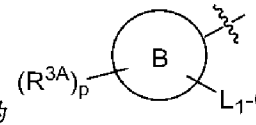
【0159】在一些實施例中，R^3為經3個R^{3A}取代之4員至10員雜環基。

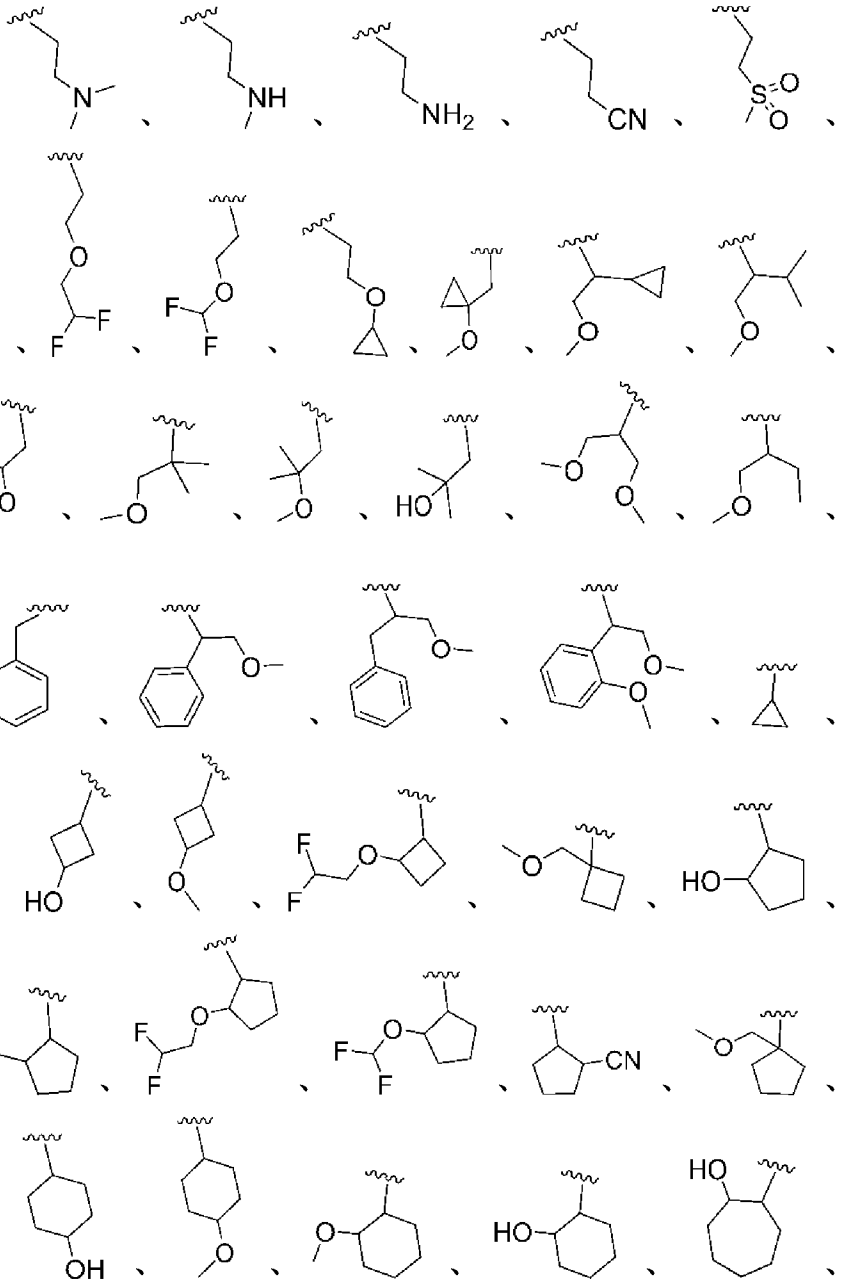
【0160】在一些實施例中，R^3為經3個R^{3A}取代之4員雜環基。在一些實施例中，R^3為經3個R^{3A}取代之5員雜環基。在一些實施例中，R^3為經3個R^{3A}取代之6員雜環基。在一些實施例中，R^3為經3個R^{3A}取代之7員雜環基。在一些實施例中，R^3為經3個R^{3A}取代之8員雜環基。在一些實施例中，R^3為經3個R^{3A}取代之9員雜環基。在一些實施例中，R^3為經3個R^{3A}取代之10員雜環基。

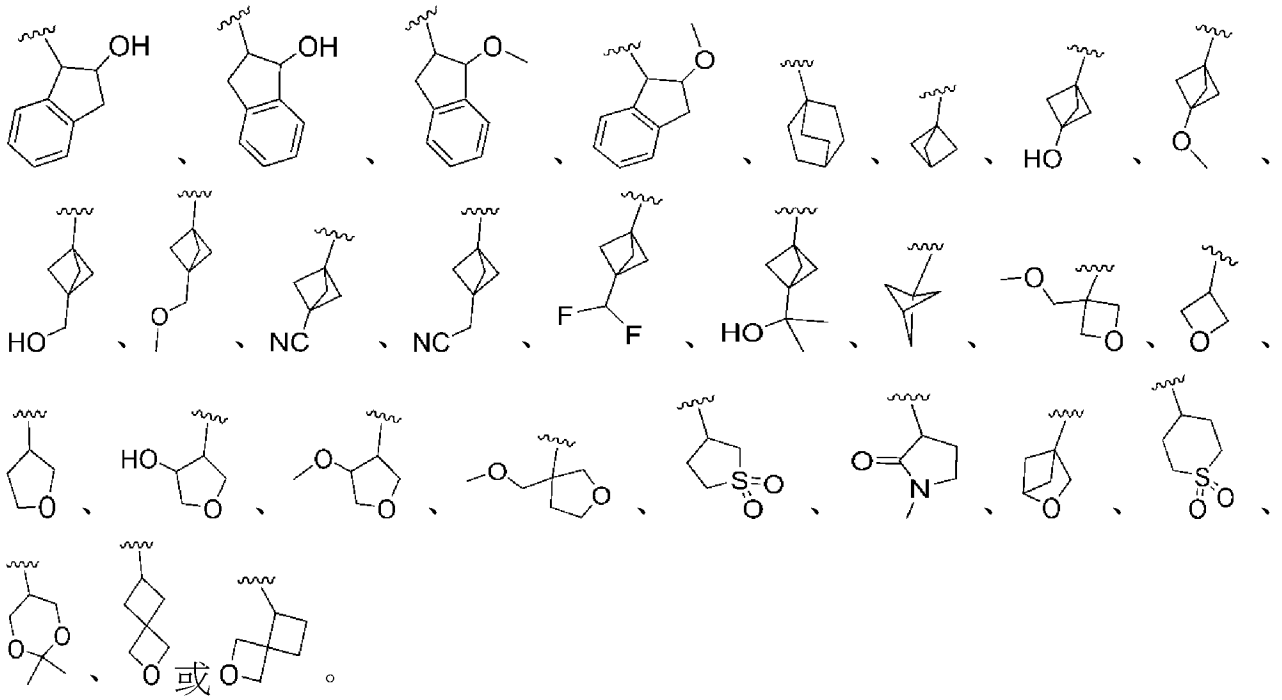
【0161】在一些實施例中，R^3為經4個R^{3A}取代之4員至10員雜環

基。

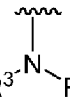
【0162】在某些實施例中，R^3為  ，其中L_3為C_1-C_{10}伸烷基、C_2-C_{10}伸烯基或C_2-C_{10}伸炔基，且p為0、1、2或3。

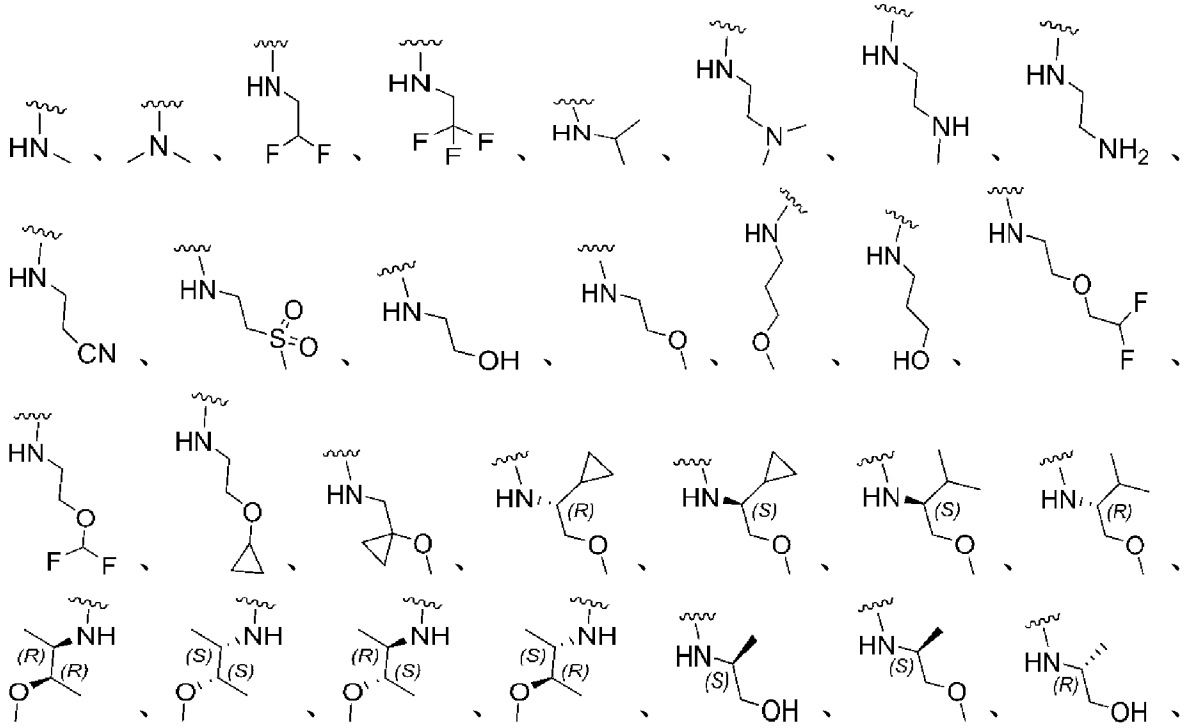
【0163】在某些實施例中，R^3為  ，其中環B為C_3-C_{10}碳環基或4員至10員雜環基，且p為0、1、2或3。

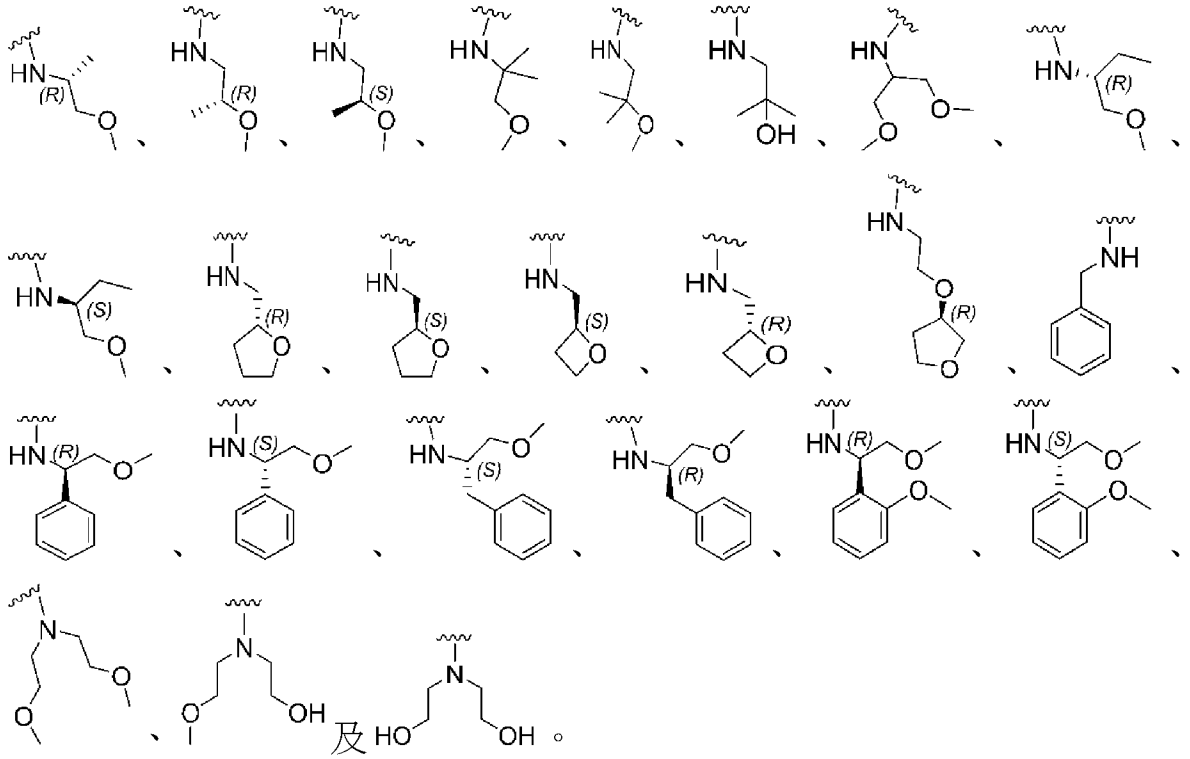
【0164】在某些實施例中，R^3為-CH_3、-CH_2CH_3、-CH_2CHF_2、-CH_2CF_3、-$CH(CH_3)_2$、 



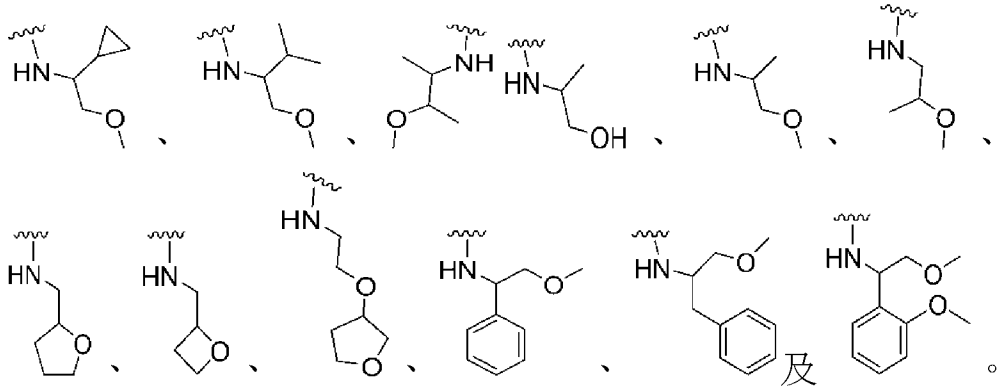
【0165】在一些實施例中，R^2為氫或C_1-C_6烷基，且R^3為C_1-C_{10}烷基。

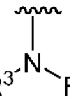
【0166】在一些實施例中，胺基部分係選自由以下組成之群：

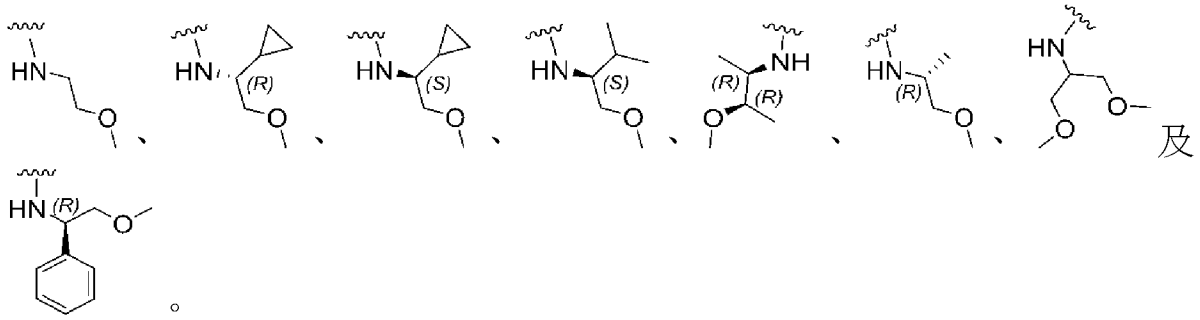


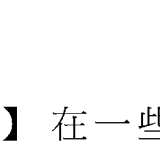
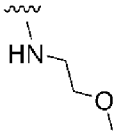
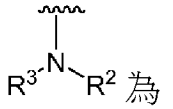
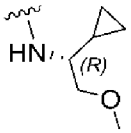
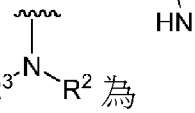
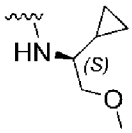
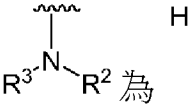
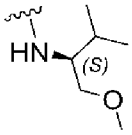
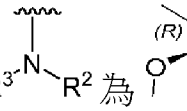
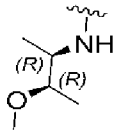
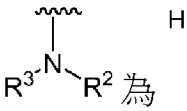
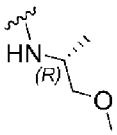
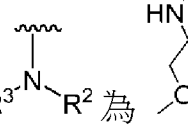
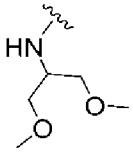
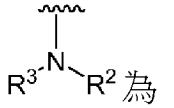
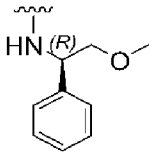


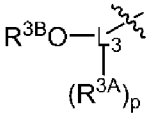
【0167】在一些實施例中，胺基部分  係選自由以下組成之群：

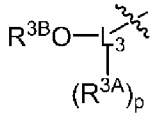


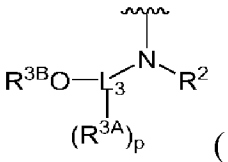
【0168】在一些實施例中，胺基部分  係選自由以下組成之群：



【0169】在一些實施例中，為。在一些實施例中，為。在一些實施例中，為。在一些實施例中，為。在一些實施例中，為。在一些實施例中，為。在一些實施例中，為。在一些實施例中，為。

【0170】在一些實施例中，基團R^3具有式，其中L_3為C_1-C_{10}伸烷基、C_2-C_{10}伸烯基或C_2-C_{10}伸炔基，且p為0、1、2或3。

【0171】在一些實施例中，R^2為氫或C_1-C_6烷基，且R^3為，以提供式(**i-a**)之胺基部分：

　(**i-a**)，

其中L_3為C_1-C_{10}伸烷基、C_2-C_{10}伸烯基或C_2-C_{10}伸炔基，且p為0、1、2或3。

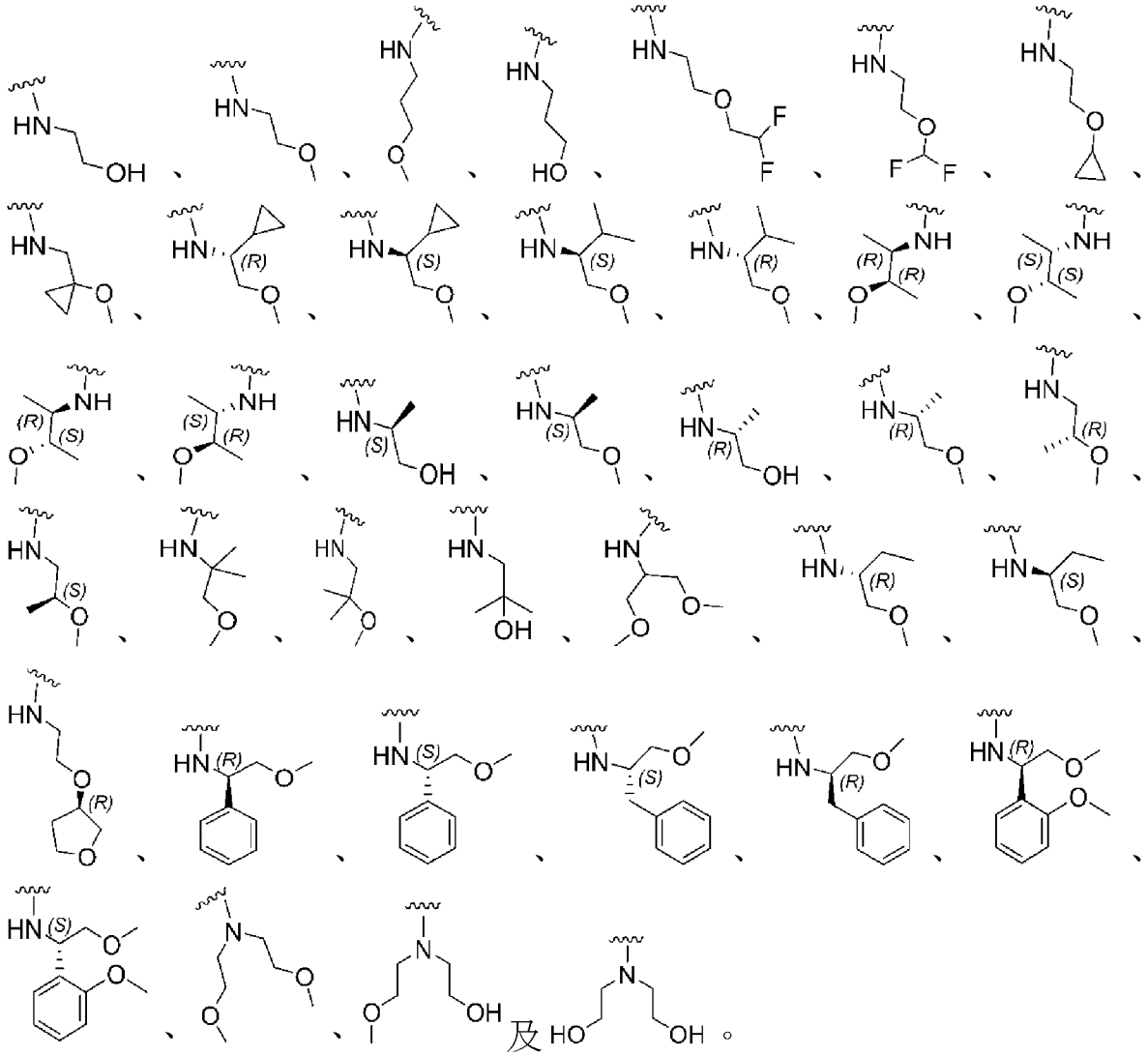
【0172】在一些實施例中，L_3為C_1-C_{10}伸烷基、C_2-C_{10}伸烯基或C_2-C_{10}伸炔基。

【0173】在一些實施例中，L_3為C_1-C_{10}伸烷基。在一些實施例中，L_3為C_1-C_6伸烷基。在一些實施例中，L_3為C_1-C_4伸烷基。在一些實施例

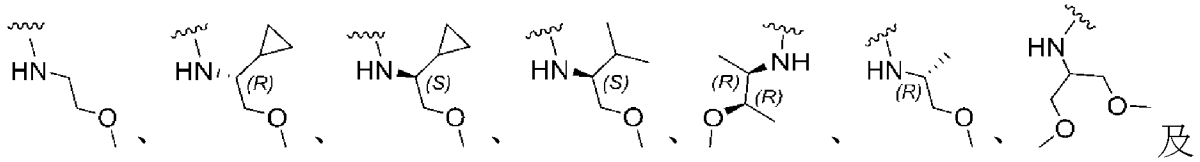
中，L_3為C_1-C_3伸烷基。

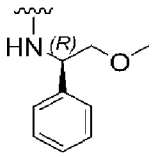
【0174】 在一些實施例中，L_3為C_2-C_{10}伸烯基。在一些實施例中，L_3為C_2-C_{10}伸炔基。

【0175】 在一些實施例中，屬於式(**i-a**)之範疇內的式之胺基部分包括但不限於：



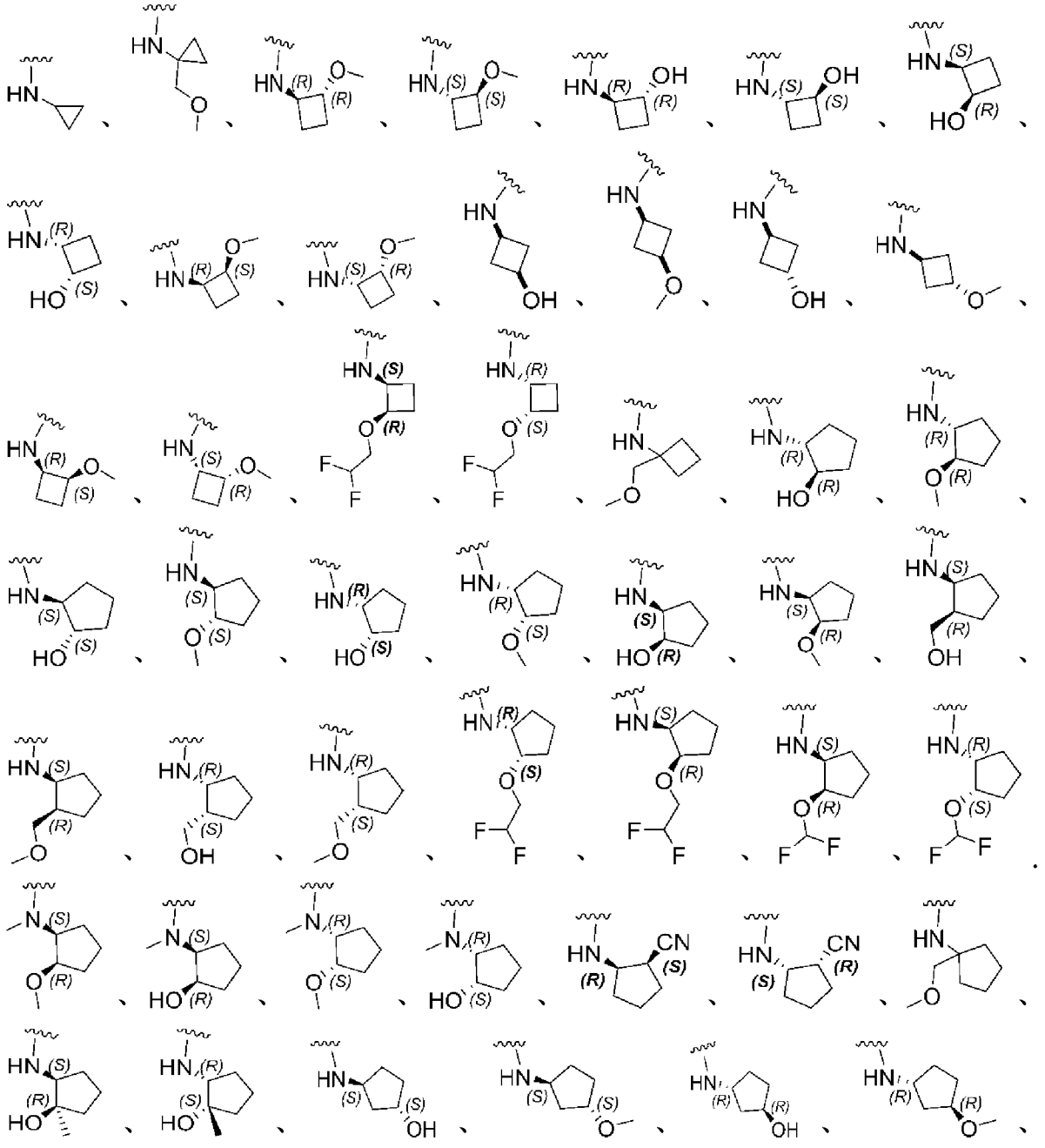
【0176】 在一些實施例中，屬於式(**i-a**)之範疇內的式之胺基部分包括但不限於：

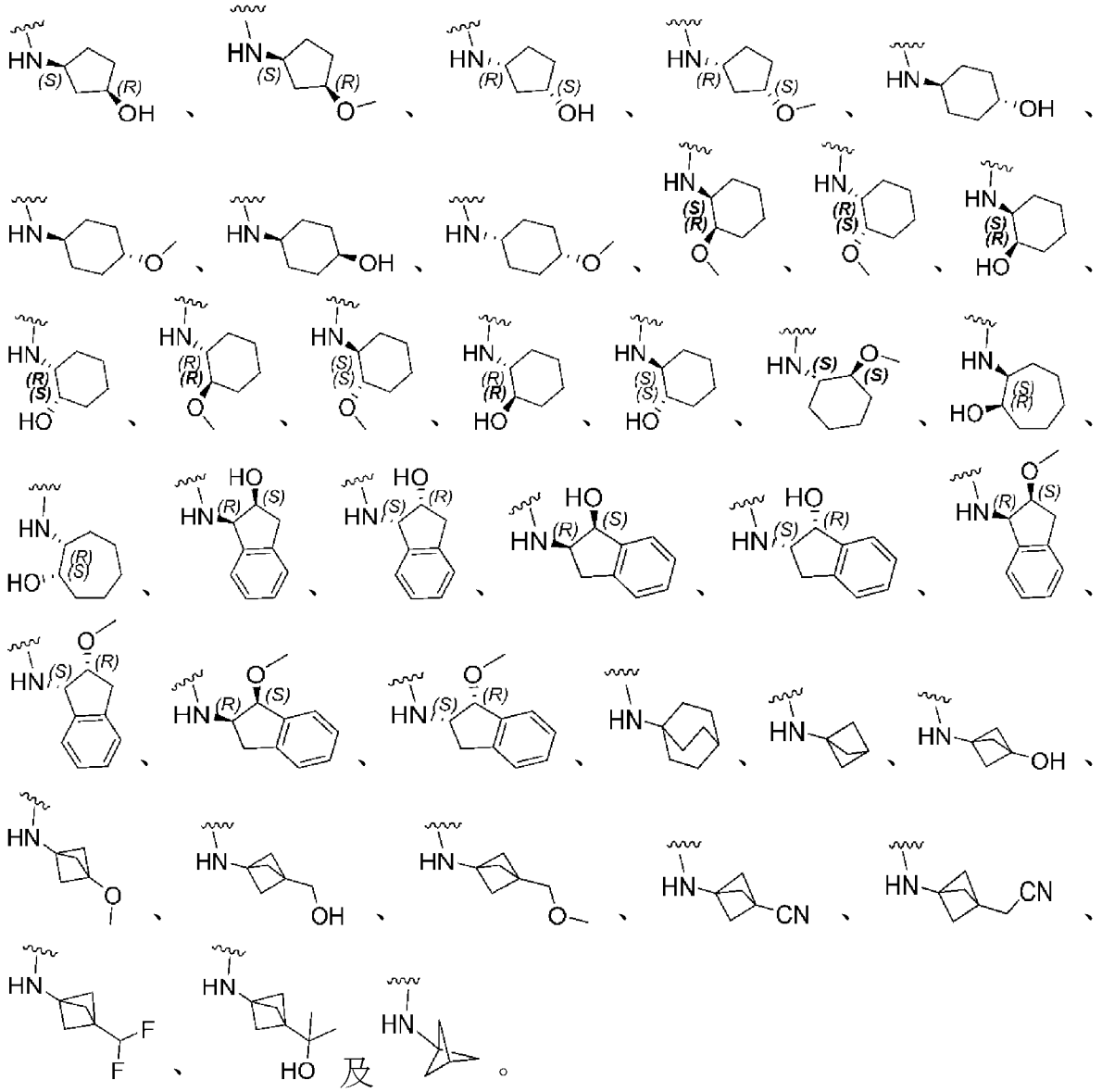



。

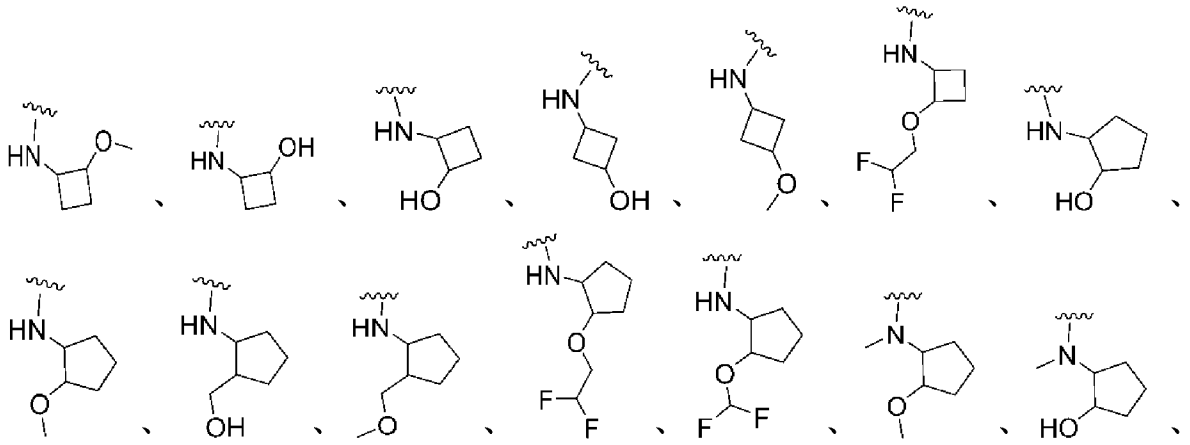
【0177】在一些實施例中，R^2為氫或C_1-C_6烷基，且R^3為C_3-C_{10}碳環基。

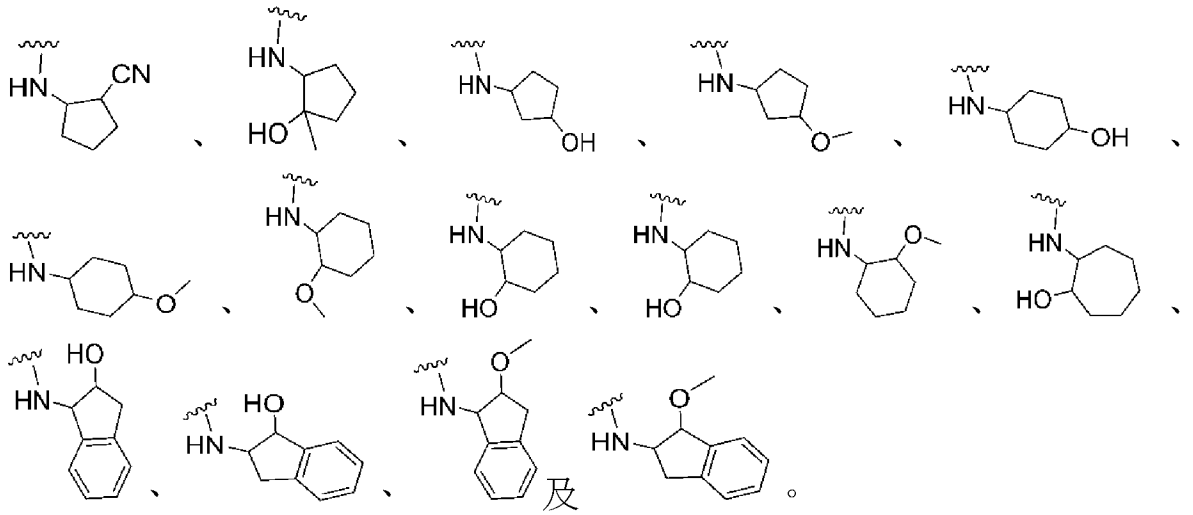
【0178】在一些實施例中，胺基部分係選自由以下組成之群：



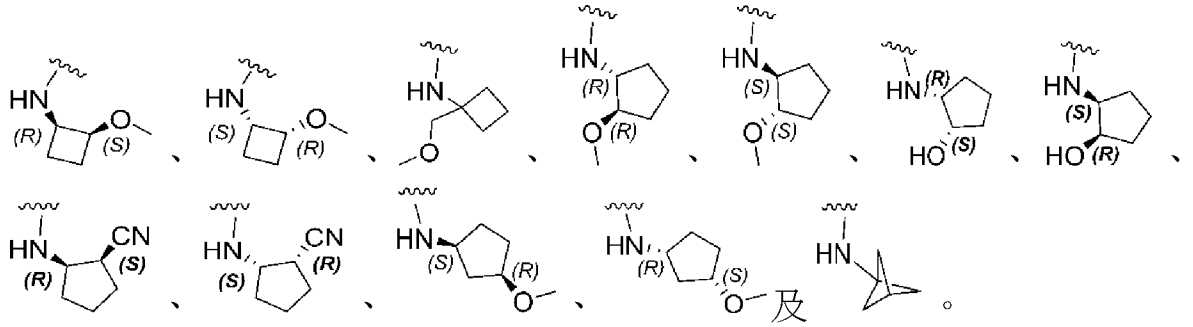


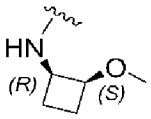
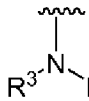
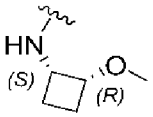
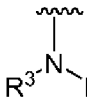
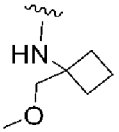
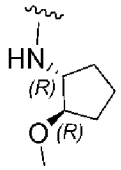
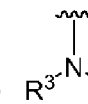
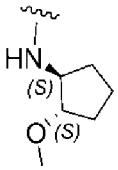
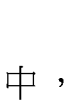
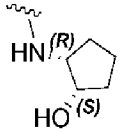
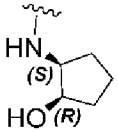
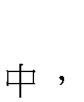
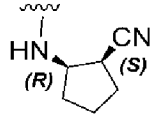
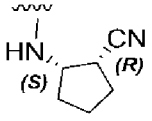
【0179】在一些實施例中，胺基部分  係選自由以下組成之群：

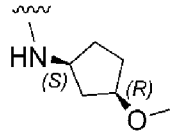
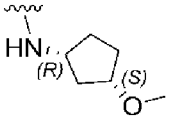
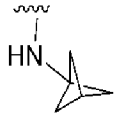




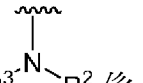
【0180】在一些實施例中，胺基部分  係選自由以下組成之群：

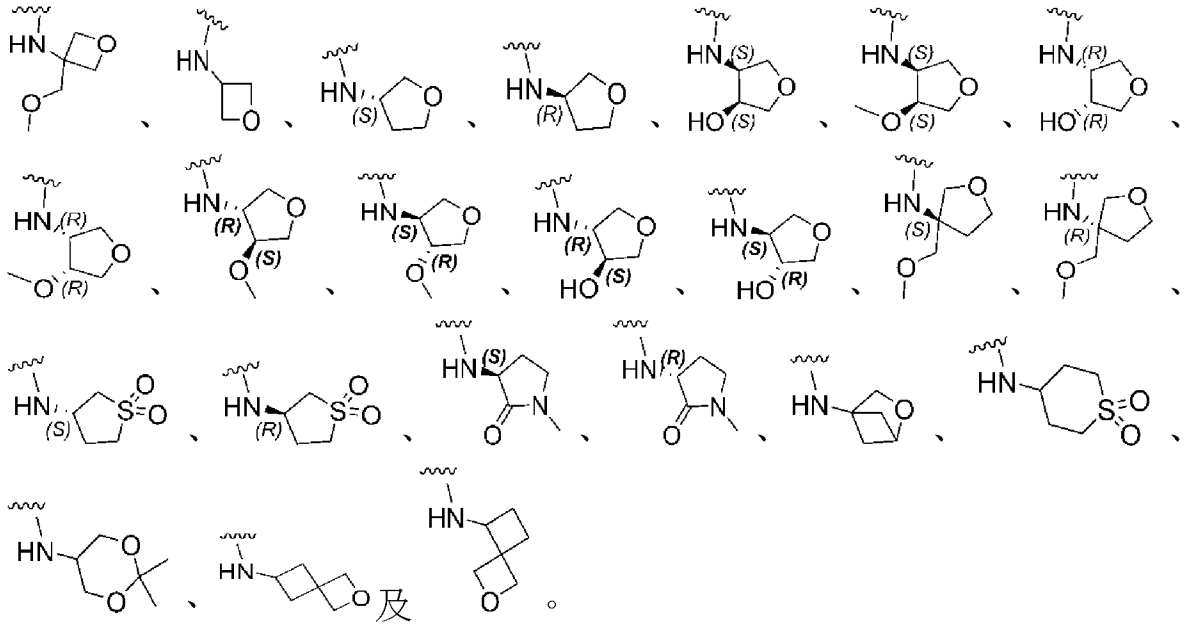


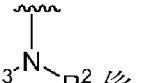
【0181】在一些實施例中， 為 。在一些實施例中， 為 。在一些實施例中， 為 。在一些實施例中， 為 。在一些實施例中， 為 。在一些實施例中， 為 。在一些實施例中， 為 。在一些實施例中， 為 。在一些實施例中， 為 。在一些實

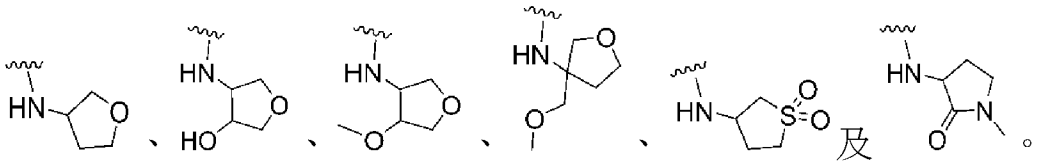
施例中，R^3-N-R^2為。在一些實施例中，R^3-N-R^2為。在一些實施例中，R^3-N-R^2為。

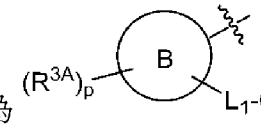
【0182】在一些實施例中，R^2為氫或C_1-C_6烷基，且R^3為4員至10員雜環基。

【0183】在一些實施例中，胺基部分係選自由以下組成之群：

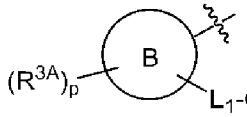
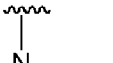


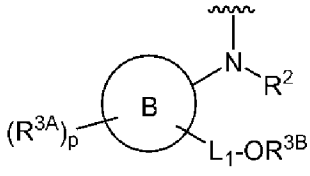
【0184】在一些實施例中，胺基部分係選自由以下組成之群：



【0185】在一些實施例中，R^3為，其中環B為C_3-C_{10}碳環基或4員至10員雜環基，且p為0、1、2或3。

【0186】在一些實施例中，R^2為氫或C_1-C_6烷基，且R^3為

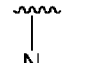

，以提供式(**ii-a**)之胺基部分  ：

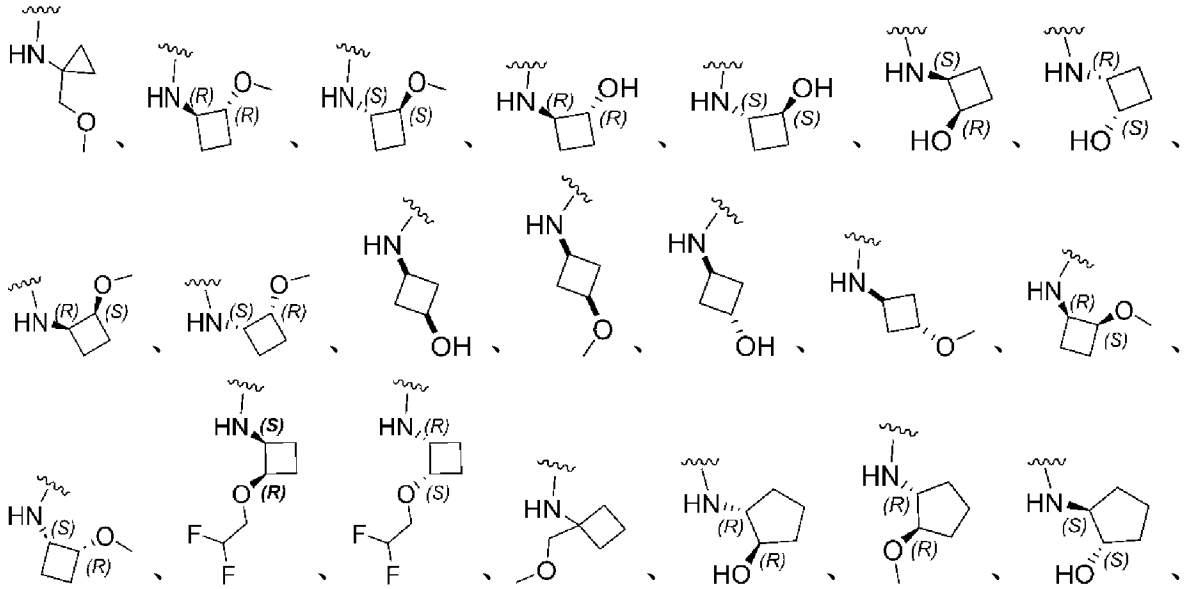

(**ii-a**)，

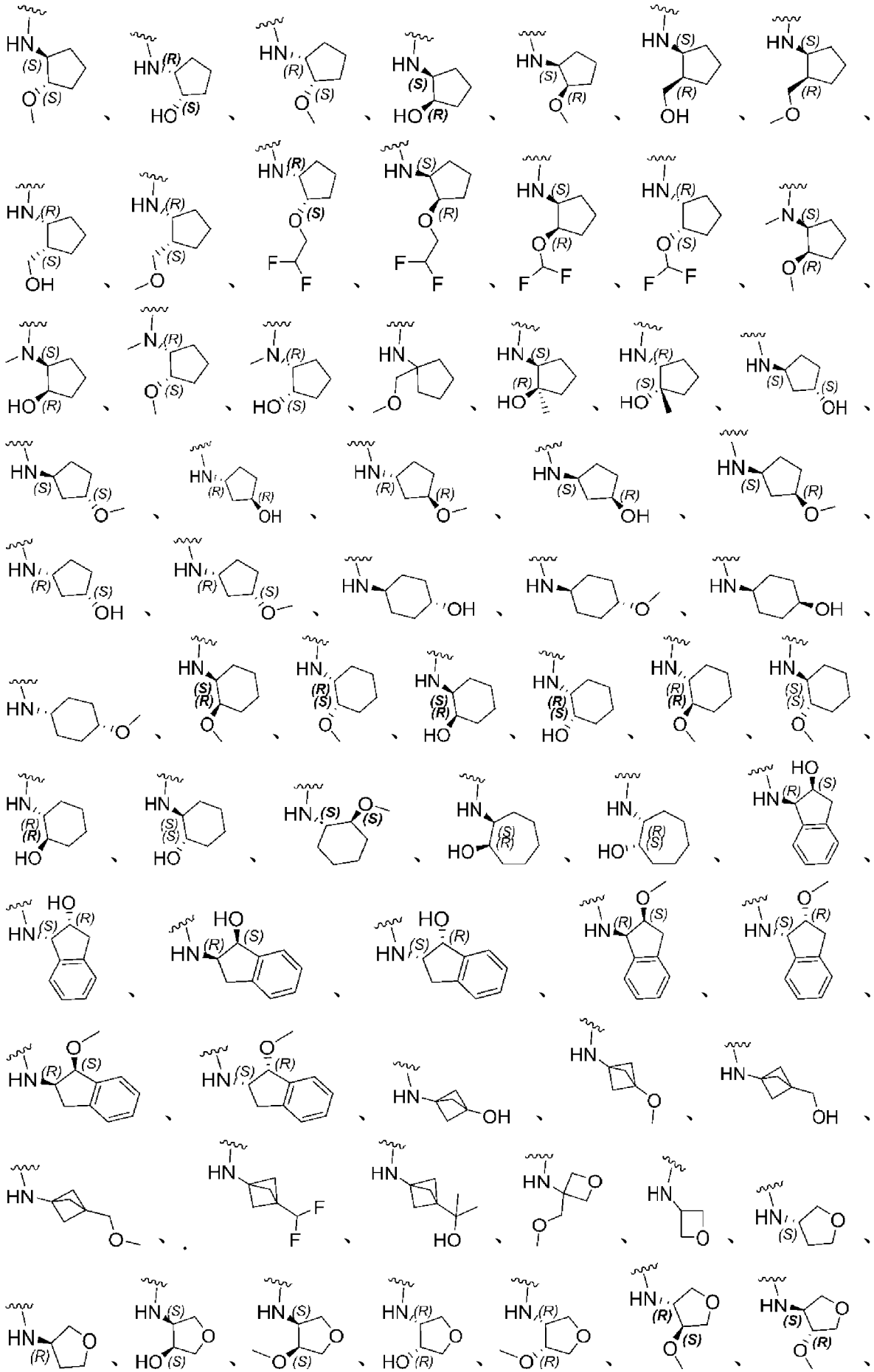
其中環B為C_3-C_{10}碳環基或4員至10員雜環基，且p為0、1、2或3。

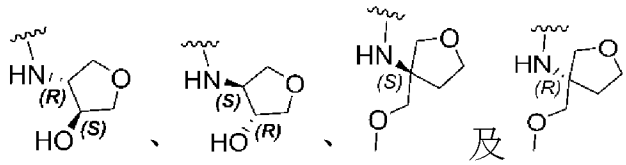
【0187】 在一些實施例中，環B為C_3-C_{10}碳環基或4員至10員雜環基。

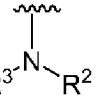
【0188】 在一些實施例中，環B為C_3-C_{10}碳環基。在一些實施例中，環B為單環C_3-C_8碳環基。在一些實施例中，環B為單環C_5-C_7碳環基。在一些實施例中，環B為雙環C_5-C_8碳環基。在一些實施例中，環B為雙環C_9-C_{10}碳環基。在一些實施例中，環B為4員至10員雜環基。在一些實施例中，環B為單環4員至8員雜環基。在一些實施例中，環B為單環4員至6員雜環基。在一些實施例中，環B為單環5員至6員雜環基。

【0189】 在一些實施例中，屬於式(**ii-a**)之範疇內的胺基部分  包括但不限於：

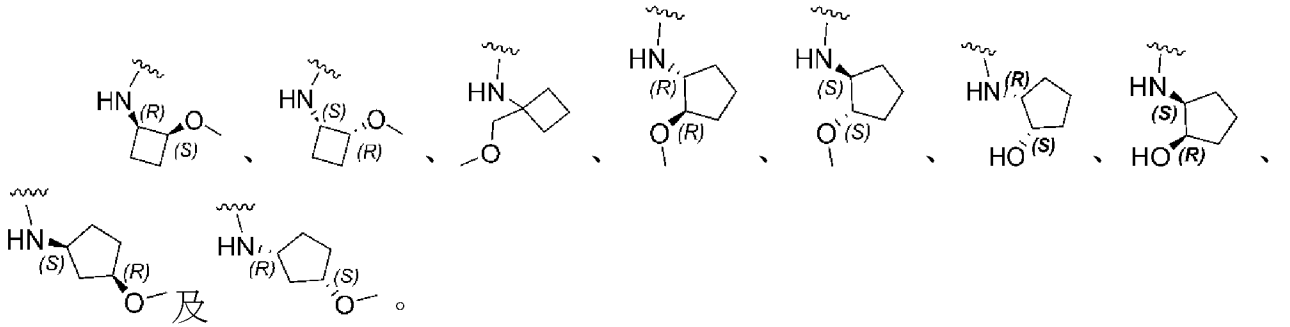






【0190】 在一些實施例中，屬於式(**ii-a**)之範疇內的胺基部分 

包括但不限於：



【0191】 在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子接合形成獨立地經0、1、2、3或4個R^{3A}取代之4員至10員雜環基。

【0192】 在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子接合形成經0、1、2、3或4個R^{3A}取代之4員雜環基。

【0193】 在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子接合形成4員雜環基。

【0194】 在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子接合形成經1個R^{3A}取代之4員雜環基。

【0195】 在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子接合形成經2個R^{3A}取代之4員雜環基。

【0196】 在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子接合形成經3個R^{3A}取代之4員雜環基。

【0197】 在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子接合形成5員雜環基。

【0198】 在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子接合形成經1

個R^{3A}取代之5員雜環基。

【0199】 在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子接合形成經2個R^{3A}取代之5員雜環基。

【0200】 在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子接合形成經3個R^{3A}取代之5員雜環基。

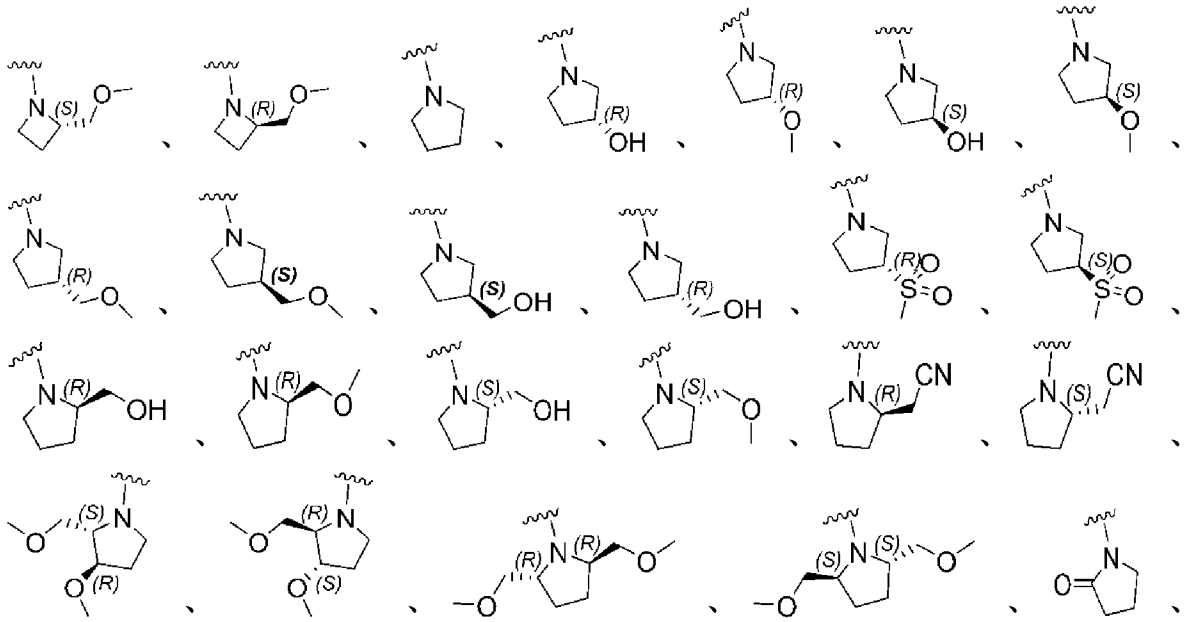
【0201】 在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子接合形成6員雜環基。

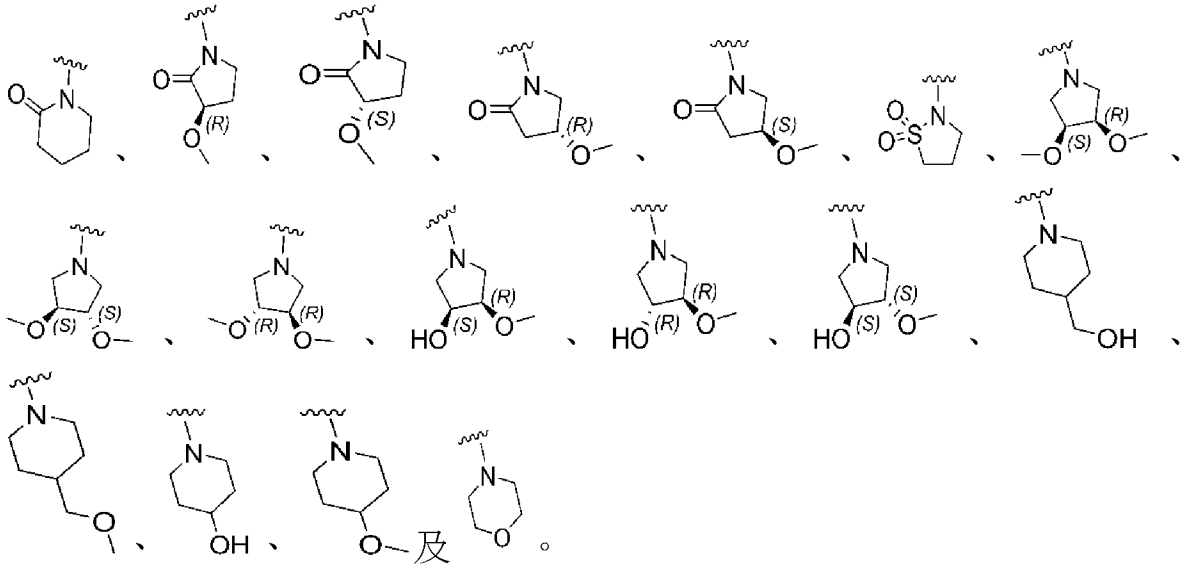
【0202】 在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子接合形成經1個R^{3A}取代之6員雜環基。

【0203】 在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子接合形成經2個R^{3A}取代之6員雜環基。

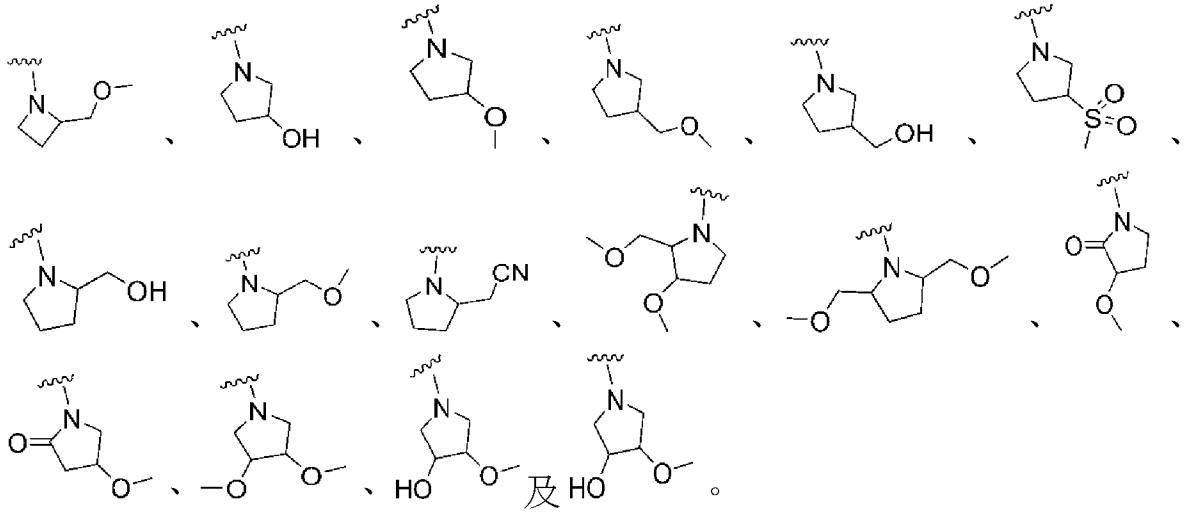
【0204】 在一些實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子接合形成經3個R^{3A}取代之6員雜環基。

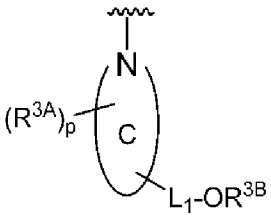
【0205】 在一些實施例中，胺基部分  係選自由以下組成之群：

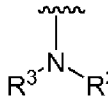


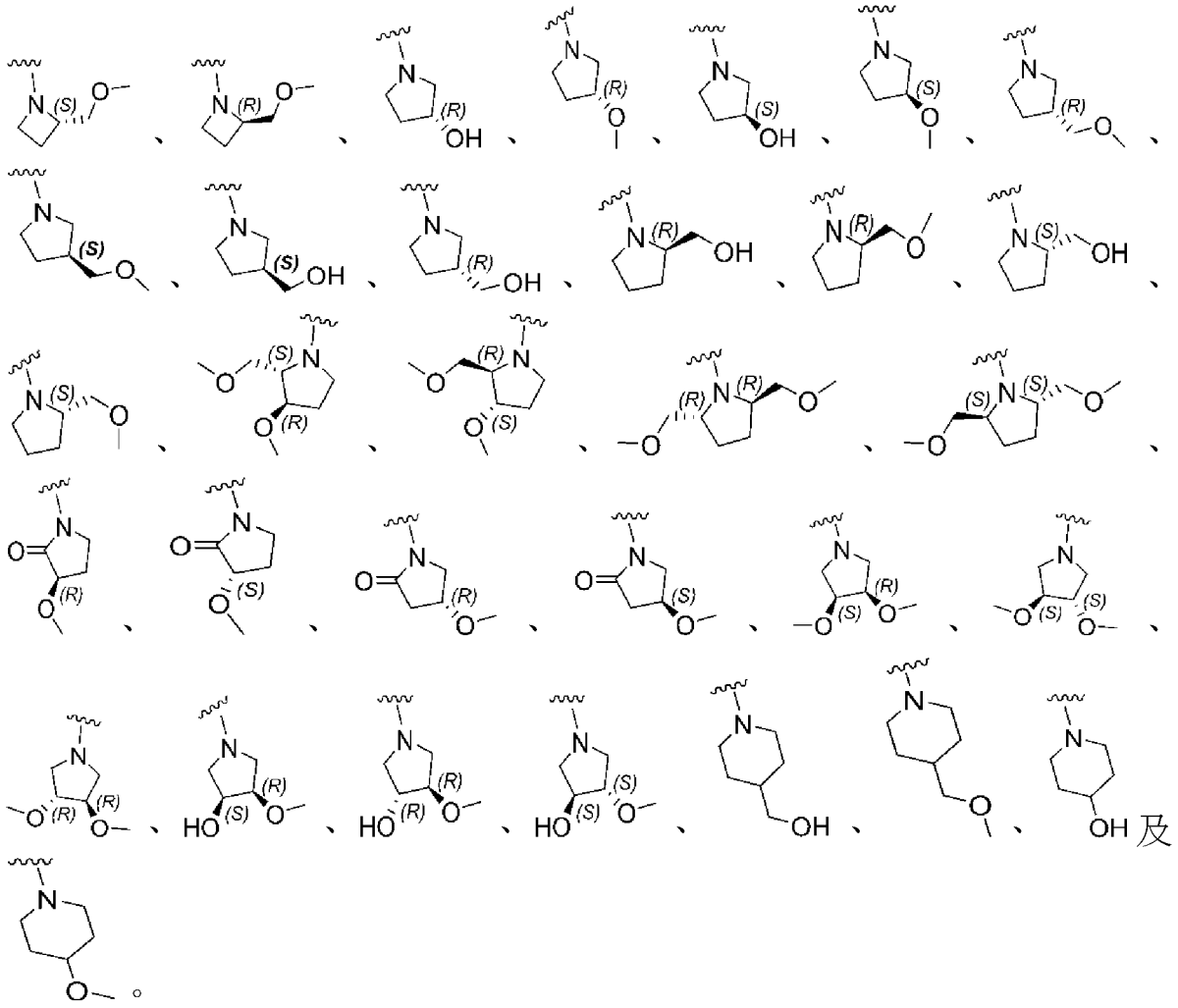


【0206】在一些實施例中，胺基部分  係選自由以下組成之群：



【0207】在一些實施例中，式  之胺基部分之R^2及R^3接合形成式  **(iii-a)**之胺基部分，其中L_1為鍵、C_1-C_3伸烷基或C_1-C_3鹵代伸烷基，環C為5員至10員雜環基，且p為0、1、2或3。

【0208】在一些實施例中，屬於式**(iii-a)**之範疇內的胺基部分  包括但不限於：



【0209】依本文大體上定義，各R^{3A}獨立地為C_1-C_3烷基、C_2-C_3烯基、C_2-C_3炔基、鹵素、=O、-L_1-CN、-L_1-SOR^{3C}、-L_1-SO_2R^{3C}、-L_1-SR^{3B}、-L_1-$PO(R^{3C})_2$、-L_1-OR^{3B}、-L_1-$N(R^{3B})_2$、-L_1-$C(=O)N(R^{3B})_2$、-L_1-$C(=O)OR^{3B}$、-L_1-(C_3-C_6碳環基)、-L_1-(4員至6員雜環基)、-L_1-(C_{6-10}芳基)或-L_1-(5員至10員雜芳基)，或兩個R^{3A}基團與其所連接之原子接合形成C_6芳基、5員至6員雜芳基、C_3-C_6碳環基或4員至6員雜環基，且其中烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3或4個R^{3D}取代。

【0210】在一些實施例中，各R^{3A}獨立地為C_1-C_3烷基、C_2-C_3烯基、C_2-C_3炔基、鹵素、=O、-L_1-CN、-L_1-SOR^{3C}、-L_1-SO_2R^{3C}、-L_1-

SR^{3B}、$-L_1-OR^{3B}$、$-L_1-N(R^{3B})_2$、$-L_1-(C_3-C_6$碳環基)、$-L_1-$(4員至6員雜環基)、$-L_1-(C_{6-10}$芳基)或$-L_1-$(5員至10員雜芳基)，或兩個R^{3A}基團與其所連接之原子接合形成C_6芳基、5員至6員雜芳基、C_3-C_6碳環基或4員至6員雜環基，且其中烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3或4個R^{3D}取代。

【0211】 在一些實施例中，各R^{3A}獨立地為C_1-C_3烷基、C_2-C_3烯基、C_2-C_3炔基、鹵素、=O、$-L_1-CN$、$-L_1-SOR^{3C}$、$-L_1-SO_2R^{3C}$、$-L_1-SR^{3B}$、$-L_1-OR^{3B}$、$-L_1-N(R^{3B})_2$、$-L_1-(C_3-C_6$碳環基)、$-L_1-$(4員至6員雜環基)、$-L_1-(C_{6-10}$芳基)或$-L_1-$(5員至10員雜芳基)，其中烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3或4個R^{3D}取代。

【0212】 在一些實施例中，各R^{3A}獨立地為C_1-C_3烷基、鹵素、=O、$-L_1-CN$、$-L_1-SO_2R^{3C}$、$-L_1-OR^{3B}$、$-L_1-N(R^{3B})_2$、$-L_1-(C_3-C_6$碳環基)、$-L_1-$(4員至6員雜環基)、$-L_1-(C_{6-10}$芳基)或$-L_1-$(5員至10員雜芳基)，其中烷基、碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3或4個R^{3D}取代。

【0213】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經0、1、2、3或4個R^{3D}取代之C_1-C_3烷基。

【0214】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為C_1-C_3烷基。

【0215】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經1個R^{3D}取代之C_1-C_3烷基。

【0216】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經2個R^{3D}取代之C_1-C_3烷基。在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經3個R^{3D}取代之C_1-C_3烷基。在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經4個R^{3D}取代之C_1-C_3

烷基。

【0217】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為鹵素或=O。

【0218】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為鹵素。

【0219】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為F或Cl。

【0220】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為F。在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為Cl。

【0221】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為=O。

【0222】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為$-L_1-CN$、$-L_1-SO_2R^{3C}$、$-L_1-OR^{3B}$或$-L_1-N(R^{3B})_2$。

【0223】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為$-L_1-CN$。

【0224】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為-CN。

【0225】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為$-(C_1-C_3$伸烷基$)-CN$。

【0226】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為$-L_1-SO_2R^{3C}$。

【0227】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為$-SO_2R^{3C}$。

【0228】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為$-(C_1-C_3$伸烷基$)-SO_2R^{3C}$。

【0229】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為$-L_1-PO(R^{3C})_2$。

【0230】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為$-PO(R^{3C})_2$。

【0231】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為$-L_1-OR^{3B}$。

【0232】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為$-OR^{3B}$。

【0233】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為$-L_1-C(=O)N(R^{3B})_2$或$-L_1-C(=O)OR^{3B}$。

【0234】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為-C(=O)N(R^{3B})$_2$或-C(=O)OR^{3B}。

【0235】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為-(C_1-C_3伸烷基)-OR^{3B}。

【0236】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為-L_1-(C_3-C_6碳環基)、-L_1-(4員至6員雜環基)、-L_1-(C_{6-10}芳基)或-L_1-(5員至10員雜芳基)，其中碳環基、雜環基、芳基及雜芳基獨立地經0、1、2、3或4個R^{3D}取代。

【0237】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經0、1、2、3或4個R^{3D}取代之-L_1-(C_3-C_6碳環基)。

【0238】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為-L_1-(C_3-C_6碳環基)。

【0239】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經1個R^{3D}取代之-L_1-(C_3-C_6碳環基)。

【0240】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經2個R^{3D}取代之-L_1-(C_3-C_6碳環基)。在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經3個R^{3D}取代之-L_1-(C_3-C_6碳環基)。在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經4個R^{3D}取代之-L_1-(C_3-C_6碳環基)。

【0241】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經0、1、2、3或4個R^{3D}取代之-(C_3-C_6碳環基)。

【0242】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為-(C_3-C_6碳環基)。

【0243】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經1個R^{3D}取代之-(C_3-C_6碳環基)。

【0244】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經2個R^{3D}取代之-(C_3-C_6碳環基)。在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經3個R^{3D}取代之-(C_3-C_6碳環基)。在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經4個R^{3D}取代之-(C_3-C_6碳環基)。

【0245】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經0、1、2、3或4個R^{3D}取代之-(C_1-C_3伸烷基)-(C_3-C_6碳環基)。

【0246】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為-(C_1-C_3伸烷基)-(C_3-C_6碳環基)。

【0247】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經1個R^{3D}取代之-(C_1-C_3伸烷基)-(C_3-C_6碳環基)。

【0248】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經2個R^{3D}取代之-(C_1-C_3伸烷基)-(C_3-C_6碳環基)。在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經3個R^{3D}取代之-(C_1-C_3伸烷基)-(C_3-C_6碳環基)。在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經4個R^{3D}取代之-(C_1-C_3伸烷基)-(C_3-C_6碳環基)。

【0249】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經0、1、2、3或4個R^{3D}取代之-L_1-(4員至6員雜環基)。

【0250】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為-L_1-(4員至6員雜環基)。

【0251】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經1個R^{3D}取代之-L_1-(4員至6員雜環基)。

【0252】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經2個R^{3D}取代之-L_1-(4員至6員雜環基)。在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經3個R^{3D}取代之-L_1-(4員至6員雜環基)。在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為

經4個R^{3D}取代之-L_1-(4員至6員雜環基)。

【0253】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經0、1、2、3或4個R^{3D}取代之-(4員至6員雜環基)。

【0254】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為-(4員至6員雜環基)。

【0255】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經1個R^{3D}取代之-(4員至6員雜環基)。

【0256】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經2個R^{3D}取代之-(4員至6員雜環基)。在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經3個R^{3D}取代之-(4員至6員雜環基)。在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經4個R^{3D}取代之-(4員至6員雜環基)。

【0257】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經0、1、2、3或4個R^{3D}取代之-(C_1-C_3伸烷基)-(4員至6員雜環基)。

【0258】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為-(C_1-C_3伸烷基)-(4員至6員雜環基)。

【0259】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經1個R^{3D}取代之-(C_1-C_3伸烷基)-(4員至6員雜環基)。

【0260】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經2個R^{3D}取代之-(C_1-C_3伸烷基)-(4員至6員雜環基)。在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經3個R^{3D}取代之-(C_1-C_3伸烷基)-(4員至6員雜環基)。在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經4個R^{3D}取代之-(C_1-C_3伸烷基)-(4員至6員雜環基)。

【0261】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經0、1、2、3或4

個R^{3D}取代之-L_1-(C_{6-10}芳基)。

【0262】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經0、1、2、3或4個R^{3D}取代之-L_1-(C_6芳基)。

【0263】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為-L_1-(C_6芳基)。

【0264】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經1個R^{3D}取代之-L_1-(C_6芳基)。

【0265】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經2個R^{3D}取代之-L_1-(C_6芳基)。在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經3個R^{3D}取代之-L_1-(C_6芳基)。在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經4個R^{3D}取代之-L_1-(C_6芳基)。

【0266】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經0、1、2、3或4個R^{3D}取代之-(C_6芳基)。

【0267】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為-(C_6芳基)。

【0268】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經1個R^{3D}取代之-(C_6芳基)。

【0269】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經2個R^{3D}取代之-(C_6芳基)。在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經3個R^{3D}取代之-(C_6芳基)。在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經4個R^{3D}取代之-(C_6芳基)。

【0270】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經0、1、2、3或4個R^{3D}取代之-(C_1-C_3伸烷基)-(C_6芳基)。

【0271】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為-(C_1-C_3伸烷基)-(C_6芳基)。

【0272】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經1個R^{3D}取代之-(C_1-C_3伸烷基)-(C_6芳基)。

【0273】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經2個R^{3D}取代之-(C_1-C_3伸烷基)-(C_6芳基)。在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經3個R^{3D}取代之-(C_1-C_3伸烷基)-(C_6芳基)。在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經4個R^{3D}取代之-(C_1-C_3伸烷基)-(C_6芳基)。

【0274】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經0、1、2、3或4個R^{3D}取代之-L_1-(5員至10員雜芳基)。

【0275】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為-L_1-(5員至10員雜芳基)。

【0276】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經1個R^{3D}取代之-L_1-(5員至10員雜芳基)。

【0277】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經2個R^{3D}取代之-L_1-(5員至10員雜芳基)。在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經3個R^{3D}取代之-L_1-(5員至10員雜芳基)。在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經4個R^{3D}取代之-L_1-(5員至10員雜芳基)。

【0278】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經0、1、2、3或4個R^{3D}取代之-(5員至10員雜芳基)。

【0279】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為-(5員至10員雜芳基)。

【0280】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經1個R^{3D}取代之-(5員至10員雜芳基)。

【0281】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經2個R^{3D}取代之-

(5員至10員雜芳基)。在一些實施例中，各R^{3A}獨立地為經3個R^{3D}取代之-(5員至10員雜芳基)。在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經4個R^{3D}取代之-(5員至10員雜芳基)。

【0282】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經0、1、2、3或4個R^{3D}取代之-(C_1-C_3伸烷基)-(5員至10員雜芳基)。

【0283】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為-(C_1-C_3伸烷基)-(5員至10員雜芳基)。

【0284】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經1個R^{3D}取代之-(C_1-C_3伸烷基)-(5員至10員雜芳基)。

【0285】 在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經2個R^{3D}取代之-(C_1-C_3伸烷基)-(5員至10員雜芳基)。在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經3個R^{3D}取代之-(C_1-C_3伸烷基)-(5員至10員雜芳基)。在一些實施例中，至少一個R^{3A}獨立地為經4個R^{3D}取代之-(C_1-C_3伸烷基)-(5員至10員雜芳基)。

【0286】 在一些實施例中，兩個R^{3A}基團與其所連接之原子接合形成C_6芳基、5員至6員雜芳基、C_3-C_6碳環基或4員至6員雜環基。

【0287】 在一些實施例中，兩個R^{3A}基團與其所連接之原子接合形成C_6芳基。

【0288】 在一些實施例中，兩個R^{3A}基團與其所連接之原子接合形成5員至6員雜芳基。

【0289】 在一些實施例中，兩個R^{3A}基團與其所連接之原子接合形成C_3-C_6碳環基。

【0290】 在一些實施例中，兩個R^{3A}基團與其所連接之原子接合形

成4員至6員雜環基。

【0291】 依本文大體上定義，各R^{3B}獨立地為氫、C_1-C_3烷基、C_3-C_6碳環基或4員至6員雜環基，其中烷基、碳環基及雜環基獨立地經0、1、2、3或4個R^{3D}取代。

【0292】 在一些實施例中，至少一個R^{3B}獨立地為氫。

【0293】 在一些實施例中，各R^{3B}獨立地為C_1-C_3烷基、C_3-C_6碳環基或4員至6員雜環基，其中烷基、碳環基及雜環基獨立地經0、1、2、3或4個R^{3D}取代。

【0294】 在一些實施例中，各R^{3B}獨立地為C_1-C_3烷基、C_3-C_6碳環基或4員至6員雜環基。

【0295】 在一些實施例中，至少一個R^{3B}獨立地為經0、1、2、3或4個R^{3D}取代之C_1-C_3烷基。

【0296】 在一些實施例中，至少一個R^{3B}獨立地為C_1-C_3烷基。

【0297】 在一些實施例中，至少一個R^{3B}獨立地為經1個R^{3D}取代之C_1-C_3烷基。

【0298】 在一些實施例中，至少一個R^{3B}獨立地為經2個R^{3D}取代之C_1-C_3烷基。

【0299】 在一些實施例中，至少一個R^{3B}獨立地為經3個R^{3D}取代之C_1-C_3烷基。

【0300】 在一些實施例中，至少一個R^{3B}獨立地為經4個R^{3D}取代之C_1-C_3烷基。

【0301】 在一些實施例中，至少一個R^{3B}獨立地為經0、1、2、3或4個R^{3D}取代之C_3-C_6碳環基。

【0302】 在一些實施例中，至少一個R^{3B}獨立地為C_3-C_6碳環基。

【0303】 在一些實施例中，至少一個R^{3B}獨立地為經1個R^{3D}取代之C_3-C_6碳環基。

【0304】 在一些實施例中，至少一個R^{3B}獨立地為經2個R^{3D}取代之C_3-C_6碳環基。

【0305】 在一些實施例中，至少一個R^{3B}獨立地為經3個R^{3D}取代之C_3-C_6碳環基。

【0306】 在一些實施例中，至少一個R^{3B}獨立地為經4個R^{3D}取代之C_3-C_6碳環基。

【0307】 在一些實施例中，至少一個R^{3B}獨立地為經0、1、2、3或4個R^{3D}取代之4員至6員雜環基。

【0308】 在一些實施例中，至少一個R^{3B}獨立地為4員至6員雜環基。

【0309】 在一些實施例中，至少一個R^{3B}獨立地為經1個R^{3D}取代之4員至6員雜環基。

【0310】 在一些實施例中，至少一個R^{3B}獨立地為經2個R^{3D}取代之4員至6員雜環基。

【0311】 在一些實施例中，至少一個R^{3B}獨立地為經3個R^{3D}取代之4員至6員雜環基。

【0312】 在一些實施例中，至少一個R^{3B}獨立地為經4個R^{3D}取代之4員至6員雜環基。

【0313】 依本文大體上定義，各R^{3C}獨立地為C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基。

【0314】 在一些實施例中，至少一個R^{3C}獨立地為C_1-C_3烷基。

【0315】 在一些實施例中，至少一個R^{3C}獨立地為C_1-C_3鹵代烷基。

【0316】 依本文大體上定義，各R^{3D}獨立地為鹵素、-OR^{3E}、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基。

【0317】 在另一態樣中，各R^{3D}獨立地為鹵素、-OR^{3E}、-CN、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基。

【0318】 在一些實施例中，各R^{3D}獨立地為鹵素或-OC_1-C_3烷基。

【0319】 在一些實施例中，至少一個R^{3D}獨立地為鹵素。

【0320】 在一些實施例中，至少一個R^{3D}獨立地為F或Cl。

【0321】 在一些實施例中，至少一個R^{3D}獨立地為F。在一些實施例中，至少一個R^{3D}獨立地為Cl。

【0322】 在一些實施例中，至少一個R^{3D}獨立地為-OR^{3E}。

【0323】 在一些實施例中，至少一個R^{3D}獨立地為-OC_1-C_3烷基。

【0324】 在一些實施例中，至少一個R^{3D}為-CN。

【0325】 依本文大體上定義，各R^{3E}獨立地為氫、C_1-C_4烷基或C_1-C_4鹵代烷基。

【0326】 在一些實施例中，各R^{3E}獨立地為氫、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基。

【0327】 在一些實施例中，至少一個R^{3E}獨立地為氫。

【0328】 在一些實施例中，至少一個R^{3E}獨立地為C_1-C_3烷基。

【0329】 在一些實施例中，至少一個R^{3E}獨立地為C_1-C_3鹵代烷基。

【0330】 依本文大體上定義，各L_1獨立地為鍵、C_1-C_3伸烷基或C_1-C_3鹵代伸烷基。

【0331】 在一些實施例中，各L_1獨立地為鍵或C_1-C_3伸烷基。

【0332】 在一些實施例中，至少一個L_1獨立地為鍵。

【0333】 在一些實施例中，至少一個L_1獨立地為C_1-C_3伸烷基。

【0334】 在一些實施例中，至少一個L_1獨立地為分支鏈C_1-C_3伸烷基。

【0335】 在一些實施例中，至少一個L_1獨立地為C_1伸烷基。在一些實施例中，至少一個L_1獨立地為C_2伸烷基。在一些實施例中，至少一個L_1獨立地為C_3伸烷基。

(b) 環A、R^4、L_2及m

【0336】 依本文大體上定義，環A為5員單環雜芳基。

【0337】 在一些實施例中，環A為包含1或2個獨立地選自氮、氧及硫之環雜原子的5員單環雜芳基。

【0338】 在一些實施例中，環A為包含1個環氮原子之5員單環雜芳基。

【0339】 在一些實施例中，環A為包含2個環氮原子之5員單環雜芳基。

【0340】 在一些實施例中，環A為包含1個環氧原子之5員單環雜芳基。

【0341】 在一些實施例中，環A為包含1個環氮原子及1個環氧原子之5員單環雜芳基。

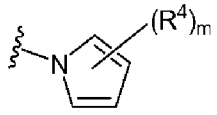
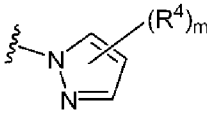
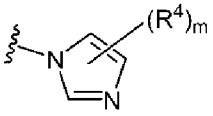
【0342】 在一些實施例中，環A為包含1個環硫原子之5員單環雜芳基。

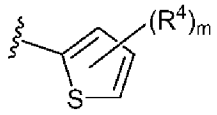
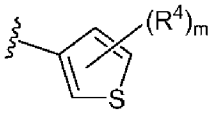
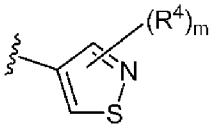
【0343】 在一些實施例中，環A為包含1個環氮原子及1個環硫原子

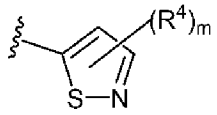
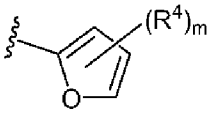
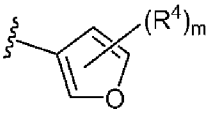
之5員單環雜芳基。

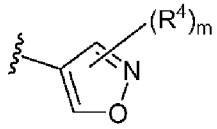
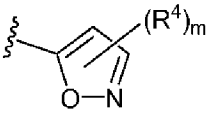
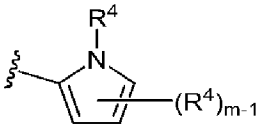
【0344】在一些實施例中，環A為吡咯、呋喃、噻吩、吡唑、咪唑、異噁唑、噁唑、異噻唑或噻唑環。

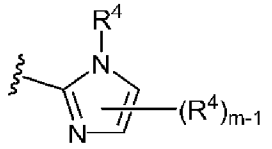
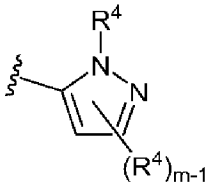
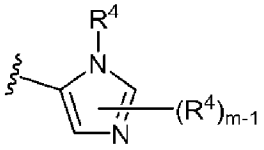
【0345】在一些實施例中，環A為：

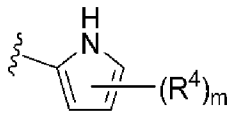
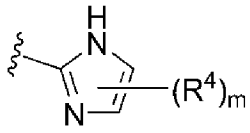
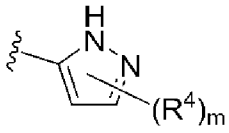

(i-b)、
(ii-b)、
(iii-b)、

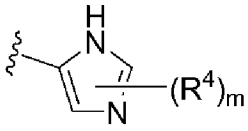

(iv-b)、
(v-b)、
(vi-b)、


(vii-b)、
(viii-b)、
(ix-b)、

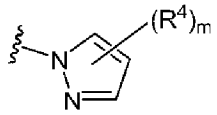
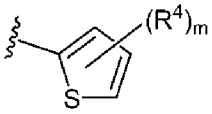
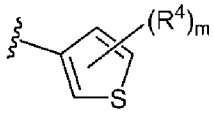

(x-b)、
(xii-b)、
(xiii-b)、

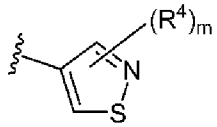
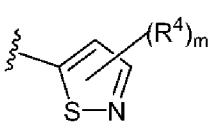
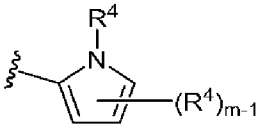

(xiv-b)、
(xv-b)、
(xvi-b)、

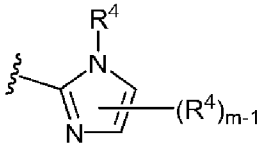

(xvii-b)、
(xviii-b)、

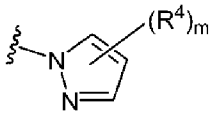
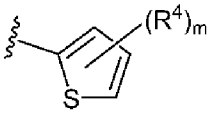
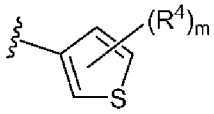
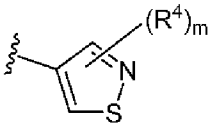
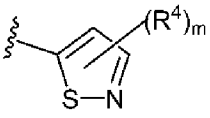
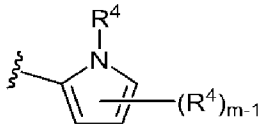
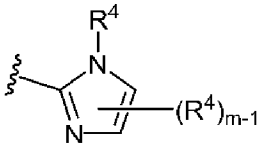
(xix-b)或
(xx-b)。

【0346】在一些實施例中，環A為：

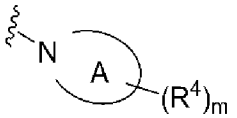

(ii-b)、
(iv-b)、
(v-b)、


(vi-b)、
(vii-b)、
(xiii-b)

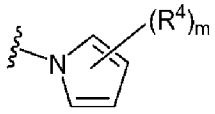
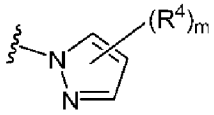
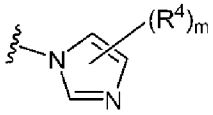
或
(xiv-b)。

【0347】 在一些實施例中，環A為： **(ii-b)**。在一些實施例中，環A為： **(iv-b)**。在一些實施例中，環A為： **(v-b)**。在一些實施例中，環A為： **(vi-b)**。在一些實施例中，環A為： **(vii-b)**。在一些實施例中，環A為： **(xiii-b)**。在一些實施例中，環A為： **(xiv-b)**。

【0348】 在一些實施例中，環A為經由N原子直接連接至噻二唑之5員單環雜芳基，其係式**(xvii-b)**中所提供：

 **(xvii-b)**。

【0349】 屬於式**(xvii-b)**之範疇內的例示性環A環系統包括但不限於：

 **(i-b)**、 **(ii-b)**及 **(iii-b)**。

【0350】 依本文大體上定義，各R^4獨立地為鹵素、-CN、-L_2-OR^{4A}、-L_2-$N(R^{4B})_2$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基，其中R^{4A}及R^{4B}各自獨立地為氫、C_{1-3}烷基、C_{1-3}鹵代烷基、-C(=O)R^{4C}，其中R^{4C}為C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基；各L_2為鍵、C_1-C_3伸烷基或C_1-C_3鹵代伸烷基；且m為0、1或2。

【0351】 依本文大體上定義，各R^4獨立地為鹵素、-CN、-L_2-

OR^{4A}、$-L_2-N(R^{4B})_2$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基，其中R^{4A}及R^{4B}各自獨立地為氫、C_{1-3}烷基或C_{1-3}鹵代烷基；各L_2為鍵、C_1-C_3伸烷基或C_1-C_3鹵代伸烷基；且m為0、1或2。

【0352】 在一些實施例中，各R^4獨立地為鹵素、-CN、$-L_2-OR^{4A}$、$-L_2-N(R^{4B})_2$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基。

【0353】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為鹵素。

【0354】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為-F或-Cl。

【0355】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為-F。在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為-Cl。

【0356】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為-CN。

【0357】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為$-L_2-OR^{4A}$。

【0358】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為$-OR^{4A}$。

【0359】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為-(C_1-C_3伸烷基)-OR^{4A}。

【0360】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為-(C_1伸烷基)-OR^{4A}。

【0361】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為-(C_2伸烷基)-OR^{4A}。

【0362】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為-(C_3伸烷基)-OR^{4A}。

【0363】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為-OH。

【0364】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為-(C_1-C_3伸烷基)-OH。

【0365】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為-(C_1伸烷基)-OH。

【0366】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為-(C_2伸烷基)-OH。

【0367】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為-(C_3伸烷基)-OH。

【0368】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為-O(C_1-C_3烷基)。

【0369】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為-(C_1-C_3伸烷基)-O(C_1-C_3烷基)。

【0370】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為-(C_1伸烷基)-O(C_1-C_3烷基)。

【0371】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為-(C_2伸烷基)-O(C_1-C_3烷基)。

【0372】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為-(C_3伸烷基)-O(C_1-C_3烷基)。

【0373】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為-N(R^{4B})$_2$。

【0374】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為-L_2-N(R^{4B})$_2$。

【0375】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為-(C_1-C_3伸烷基)-N(R^{4B})$_2$。

【0376】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為-NH_2。

【0377】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為-L_2-NH_2。

【0378】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為-(C_1-C_3伸烷基)-NH_2。

【0379】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為-NH(R^{4B})。

【0380】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為-L_2-NH(R^{4B})。

【0381】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為-(C_1-C_3伸烷基)-

$NH(R^{4B})$。

【0382】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為$-N(C_1-C_3烷基)_2$。

【0383】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為$-L_2-N(C_1-C_3烷基)_2$。

【0384】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為$-(C_1-C_3伸烷基)-N(C_1-C_3烷基)_2$。

【0385】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為C_1-C_6烷基。

【0386】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為甲基。在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為乙基。在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為丙基。在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為異丙基。在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為丁基。在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為異丁基。在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為三級丁基。

【0387】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為C_1-C_6鹵代烷基。

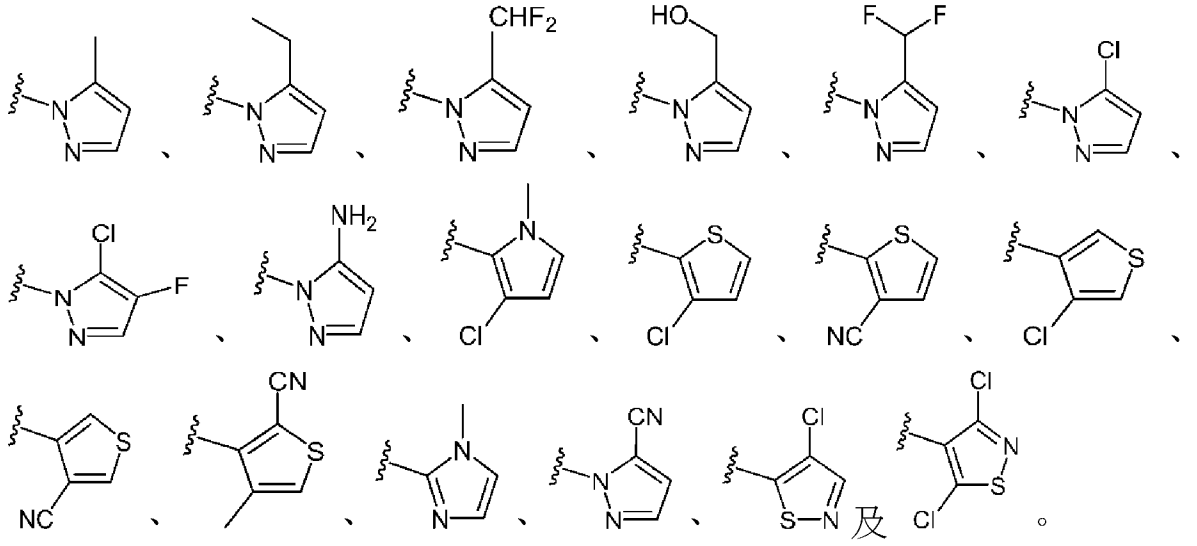
【0388】 在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為鹵代甲基。在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為鹵代乙基。在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為鹵代丙基。在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為鹵代-異丙基。在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為鹵代丁基。在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為鹵代-異丁基。在一些實施例中，至少一個R^4獨立地為鹵代-三級丁基。

【0389】 在一些實施例中，R^4之各例子獨立地選自由以下組成之群：$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CHF_2$、$-CF_3$、-Cl、-CN、$-NH_2$及$-CH_2OH$。

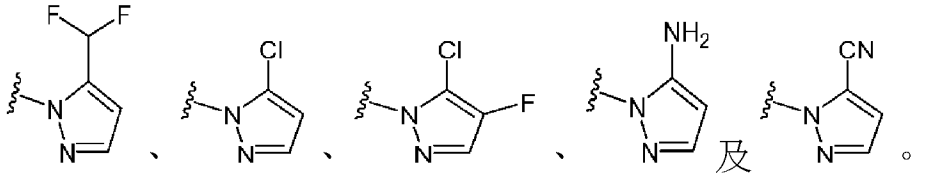
【0390】 在一些實施例中，R^4之至少一個例子獨立地為$-CH_3$或$-CH_2CH_3$。

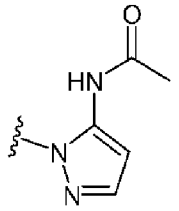
【0391】 在一些實施例中，R^4之至少一個例子獨立地為-CHF_2或-CF_3。

【0392】 在一些實施例中，環A係選自由以下組成之群：



【0393】 在一些實施例中，式(**xvii-b**)之環A環系統係選自由以下組成之群：



【0394】 在一些實施例中，環A為：。

【0395】 依本文大體上定義，各L_2獨立地為鍵、C_1-C_3伸烷基或C_1-C_3鹵代伸烷基。

【0396】 在一些實施例中，各L_2獨立地為鍵或C_1-C_3伸烷基。

【0397】 在一些實施例中，至少一個L_2獨立地為鍵。

【0398】 在一些實施例中，至少一個L_2獨立地為C_1-C_3伸烷基。

【0399】 在一些實施例中，至少一個L_2獨立地為C_1伸烷基。在一些

實施例中，至少一個L_2獨立地為C_2伸烷基。在一些實施例中，至少一個L_2獨立地為C_3伸烷基。

【0400】 依本文大體上定義，m為0、1或2。

【0401】 在一些實施例中，m為0。

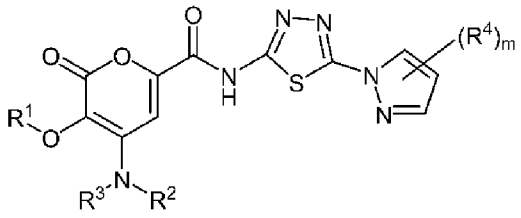
【0402】 在一些實施例中，m為1或2。

【0403】 在一些實施例中，m為1。在一些實施例中，m為2。

(c) 亞屬

【0404】 應理解，對於本發明化合物，變數環A、R^1、R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{1E}、R^{1F}、R^2、R^{2A}、R^{2B}、x、R^3、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{3E}、R^4、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、L_1、L_2、L_3及m在適用時可各自選自本文所述之群，且本文針對變數環A、R^1、R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{1E}、R^{1F}、R^2、R^{2A}、R^{2B}、x、R^3、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{3E}、R^4、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、L_1、L_2、L_3及m中之任一者所描述之任何群在適用時可與本文針對剩餘變數環A、R^1、R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{1E}、R^{1F}、R^2、R^{2A}、R^{2B}、x、R^3、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{3D}、R^{3E}、R^4、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、L_1、L_2、L_3及m中之一或多者所描述的任何群組合。本文中進一步考慮上述實施例之額外例示性組合。

【0405】 舉例而言，在一些實施例中，其中環A為式(**ii-b**)之基團，式(**I**)化合物具有式(**I-a**)：

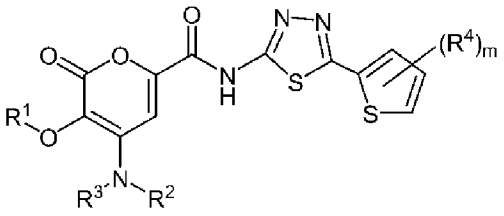


(**I-a**)，

或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，C_4位置處之胺基部分為式(**i-a**)之基團。在某些實施例中，C_4位置處之胺基部分為式(**i-b**)之基

團。在某些實施例中，C_4位置處之胺基部分為式(**i-c**)之基團。在某些實施例中，R^1為甲基($-CH_3$)。在某些實施例中，R^2為氫。在某些實施例中，m為1或2。在一些實施例中，化合物具有式(**I-a**)，其中R^1為甲基，R^2為氫，且m為1或2。

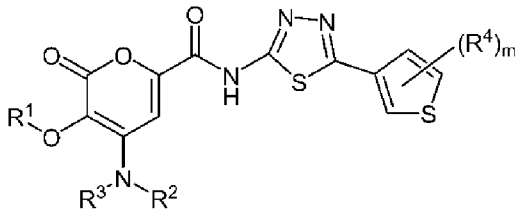
【0406】 在一些實施例中，其中環A為式(**iv-b**)之基團，式(**I**)化合物具有式(**I-b**)：



(**I-b**)，

或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，C_4位置處之胺基部分為式(**i-a**)之基團。在某些實施例中，C_4位置處之胺基部分為式(**i-b**)之基團。在某些實施例中，C_4位置處之胺基部分為式(**i-c**)之基團。在某些實施例中，R^1為甲基($-CH_3$)。在某些實施例中，R^2為氫。在某些實施例中，m為1或2。在一些實施例中，化合物具有式(**I-b**)，其中R^1為甲基，R^2為氫，且m為1或2。

【0407】 在一些實施例中，其中環A為式(**v-b**)之基團，式(**I**)化合物具有式(**I-c**)：

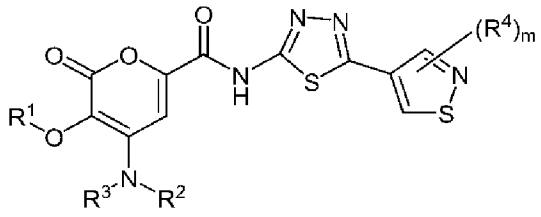


(**I-c**)，

或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，C_4位置處之胺基部分為式(**i-a**)之基團。在某些實施例中，C_4位置處之胺基部分為式(**i-b**)之基團。在某些實施例中，C_4位置處之胺基部分為式(**i-c**)之基團。在某些實施例中，R^1為甲基($-CH_3$)。在某些實施例中，R^2為氫。在某些實施例中，m

為1或2。在一些實施例中，化合物具有式(**I-c**)，其中R^1為甲基，R^2為氫，且m為1或2。

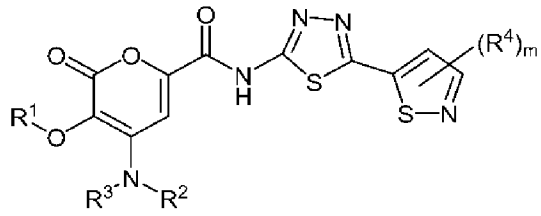
【0408】 在一些實施例中，其中環A為式(**vi-b**)之基團，式(**I**)化合物具有式(**I-d**)：



(**I-d**)，

或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，C_4位置處之胺基部分為式(**i-a**)之基團。在某些實施例中，C_4位置處之胺基部分為式(**i-b**)之基團。在某些實施例中，C_4位置處之胺基部分為式(**i-c**)之基團。在某些實施例中，R^1為甲基($-CH_3$)。在某些實施例中，R^2為氫。在某些實施例中，m為1或2。在一些實施例中，化合物具有式(**I-d**)，其中R^1為甲基，R^2為氫，且m為1或2。

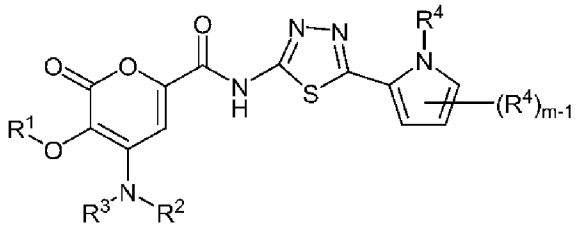
【0409】 在一些實施例中，其中環A為式(**vii-b**)之基團，式(**I**)化合物具有式(**I-e**)：



(**I-e**)，

或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，C_4位置處之胺基部分為式(**i-a**)之基團。在某些實施例中，C_4位置處之胺基部分為式(**i-b**)之基團。在某些實施例中，C_4位置處之胺基部分為式(**i-c**)之基團。在某些實施例中，R^1為甲基($-CH_3$)。在某些實施例中，R^2為氫。在某些實施例中，m為1或2。在一些實施例中，化合物具有式(**I-e**)，其中R^1為甲基，R^2為氫，且m為1或2。

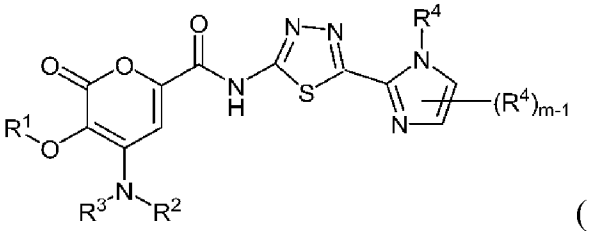
【0410】 在一些實施例中，其中環A為式(**xiii-b**)之基團，式(**I**)化合物具有式(**I-f**)：



(**I-f**)，

或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，C_4位置處之胺基部分為式(**i-a**)之基團。在某些實施例中，C_4位置處之胺基部分為式(**i-b**)之基團。在某些實施例中，C_4位置處之胺基部分為式(**i-c**)之基團。在某些實施例中，R^1為甲基(-CH_3)。在某些實施例中，R^2為氫。在某些實施例中，m為1或2。在一些實施例中，化合物具有式(**I-f**)，其中R^1為甲基，R^2為氫，且m為1或2。

【0411】 在一些實施例中，其中環A為式(**xiv-b**)之基團，式(**I**)化合物具有式(**I-g**)：

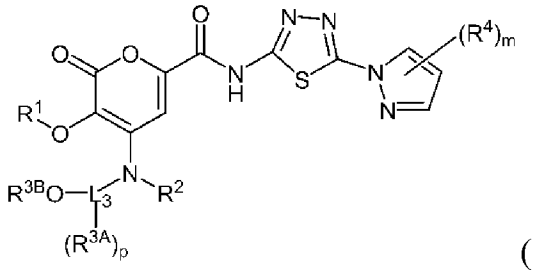


(**I-g**)，

或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，C_4位置處之胺基部分為式(**i-a**)之基團。在某些實施例中，C_4位置處之胺基部分為式(**i-b**)之基團。在某些實施例中，C_4位置處之胺基部分為式(**i-c**)之基團。在某些實施例中，R^1為甲基(-CH_3)。在某些實施例中，R^2為氫。在某些實施例中，m為1或2。在一些實施例中，化合物具有式(**I-g**)，其中R^1為甲基，R^2為氫，且m為1或2。

【0412】 在一些實施例中，其中環A為式(**ii-b**)之基團，且C_4位置處

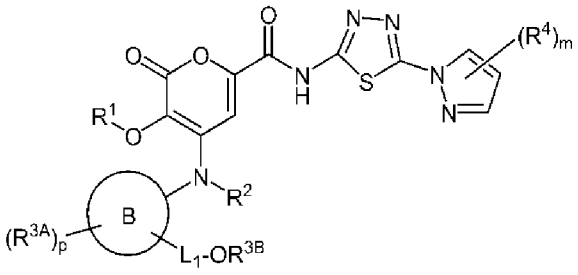
之胺基部分為式(**i-a**)之基團，式(**I**)化合物具有式(**I-a-1**)：



(**I-a-1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L_3為C_1-C_{10}伸烷基、C_2-C_{10}伸烯基或C_2-C_{10}伸炔基，且p為0、1、2或3。在一些實施例中，化合物具有式(**I-a-1**)，其中R^1為甲基，R^2為氫，且m為1或2。

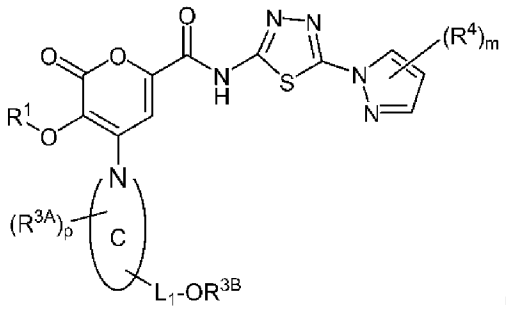
【0413】 在一些實施例中，其中環A為式(**ii-b**)之基團，且C_4位置處之胺基部分為式(**ii-a**)之基團，式(**I**)化合物具有式(**I-a-2**)：



(**I-a-2**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環B為C_3-C_{10}碳環基或4員至10員雜環基，且p為0、1、2或3。在一些實施例中，化合物具有式(**I-a-2**)，其中R^1為甲基，R^2為氫，且m為1或2。

【0414】 在一些實施例中，其中環A為式(**ii-b**)之基團，且C_4位置處之胺基部分為式(**iii-a**)之基團，式(**I**)化合物具有式(**I-a-3**)：

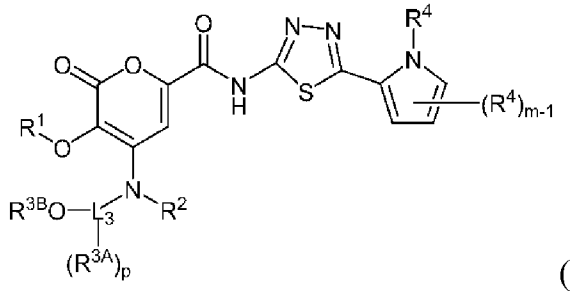


(**I-a-3**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環C為4員至10員雜環基，且p為0、

1、2或3。在一些實施例中，化合物具有式(**I-a-3**)，其中R^1為甲基，且m為1或2。

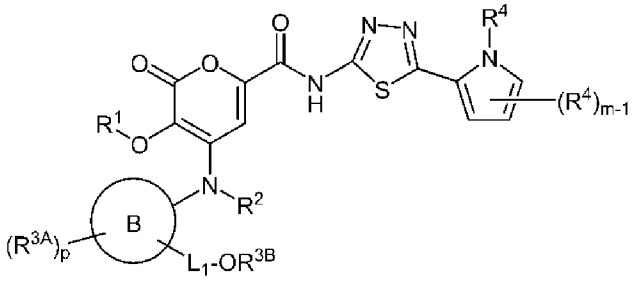
【0415】 在一些實施例中，其中環A為式(**xiii-b**)之基團，且C_4位置處之胺基部分為式(**i-a**)之基團，式(**I**)化合物具有式(**I-f-1**)：



(**I-f-1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L_3為C_1-C_{10}伸烷基、C_2-C_{10}伸烯基或C_2-C_{10}伸炔基，且p為0、1、2或3。在一些實施例中，化合物具有式(**I-f-1**)，其中R^1為甲基，R^2為氫，且m為1或2。

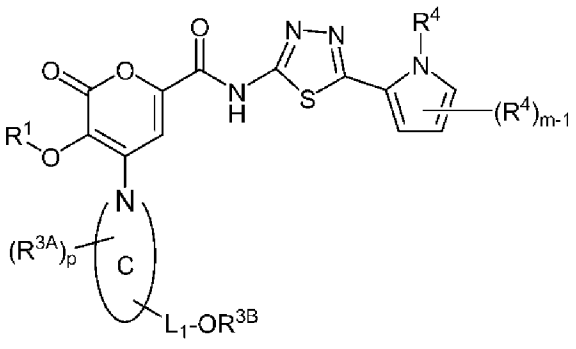
【0416】 在一些實施例中，其中環A為式(**xiii-b**)之基團，且C_4位置處之胺基部分為式(**ii-a**)之基團，式(**I**)化合物具有式(**I-f-2**)：



(**I-f-2**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環B為C_3-C_{10}碳環基或4員至10員雜環基，且p為0、1、2或3。在一些實施例中，化合物具有式(**I-f-2**)，其中R^1為甲基，R^2為氫，且m為1或2。

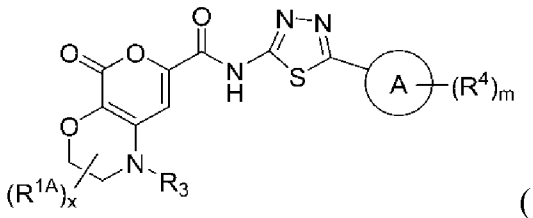
【0417】 在一些實施例中，其中環A為式(**xiii-b**)之基團，且C_4位置處之胺基部分為式(**iii-a**)之基團，式(**I**)化合物具有式(**I-f-3**)：



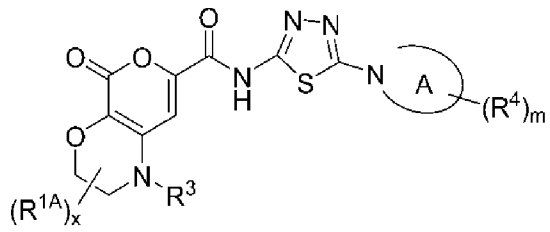
(**I-f-3**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環C為4員至10員雜環基，且p為0、1、2或3。在一些實施例中，化合物具有式(**I-f-3**)，其中R^1為甲基，且m為1或2。

【0418】 在一些實施例中，其中R^1及R^2環化形成6員雜環，提供式(**I-BC-a**)或(**I-BC-b**)化合物：



(**I-BC-a**)或



(**I-BC-b**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中x為0、1、2、3或4。

【0419】 在一些實施例中，式(**I**)化合物係選自**表1**之化合物中之任一者，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0420】 在一些實施例中，式(**I**)化合物係選自**表2**之化合物中之任一者，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0421】 在一些實施例中，式(**I**)化合物係選自**表1**或**表2**之化合物中之任一者的醫藥學上可接受之鹽。

【0422】 在一些實施例中，式(**I**)化合物為選自**表1**或**表2**之化合物中

之任一者的游離鹼。

【0423】 下**表1**及**表2**亦提供按實例編號(Ex)的實例(Ex)中或實例之**表A** (TA)中所提供之化合物的位置。緊鄰化合物編號(#)之星號(*)表示已指定任意立體化學。

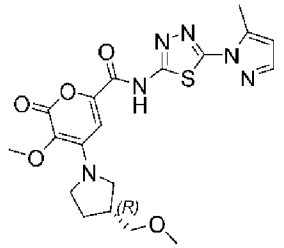
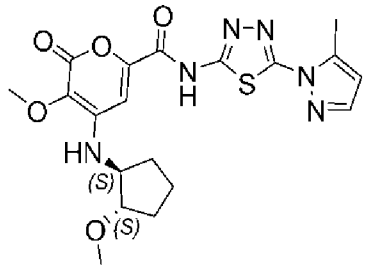
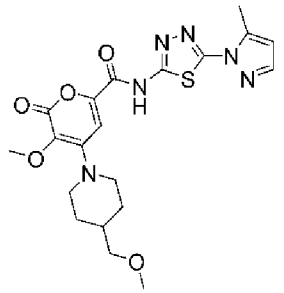
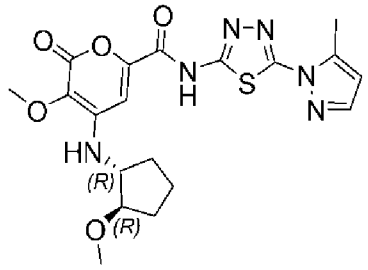
表1. 式(I)化合物					
Ex	**#**	**化合物結構及名稱**	**Ex**	**#**	**化合物結構及名稱**
TA	1	(*R*)-3-甲氧基-4-(3-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	107a*	3-甲氧基-4-(((1*S*,2*S*)-2-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	2	3-甲氧基-4-(4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	107b*	3-甲氧基-4-(((1*R*,2*R*)-2-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
2	3*	3-甲氧基-4-(((1*R*,2*R*)-2-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-	20	108a*	3-甲氧基-4-(((1*S*,3*R*)-3-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

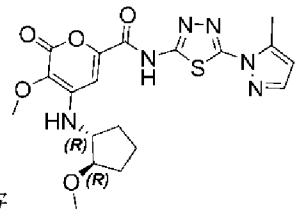
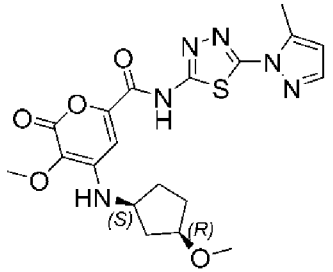
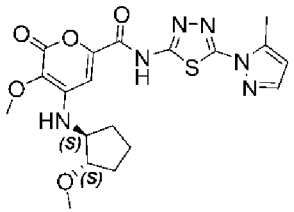
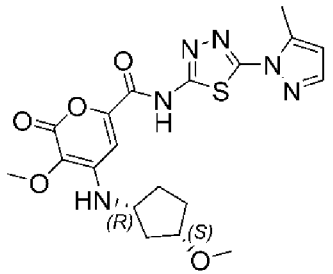
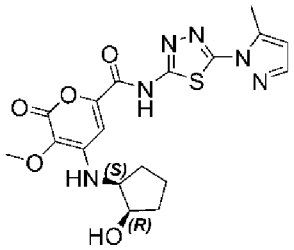
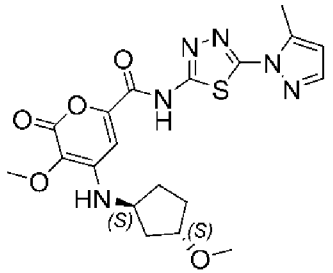
表1. 式(I)化合物					
Ex	**#**	**化合物結構及名稱**	**Ex**	**#**	**化合物結構及名稱**
		 側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺			
2	4*	3-甲氧基-4-(((1*S*,2*S*)-2-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	20	108b*	3-甲氧基-4-(((1*R*,3*S*)-3-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	5	4-(((1*S*,2*R*)-2-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	20	109a*	3-甲氧基-4-(((1*S*,3*S*)-3-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	6a*	4-(((1*S*,3*S*)-3-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-	20	109b*	3-甲氧基-4-(((1*R*,3*R*)-3-甲氧基環戊基)胺

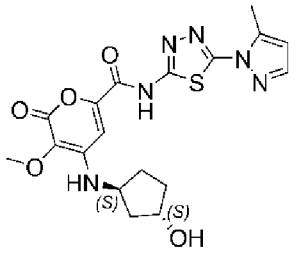
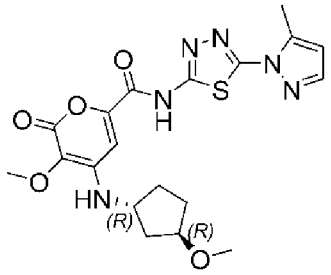
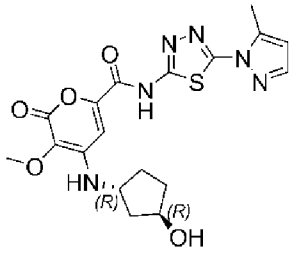
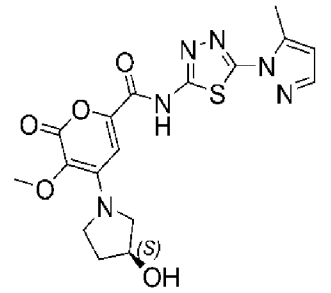
表1. 式(I)化合物					
Ex	**#**	**化合物結構及名稱**	**Ex**	**#**	**化合物結構及名稱**
		(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 			基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	6b*	4-(((1*R*,3*R*)-3-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	110	(*S*)-4-(3-羥基吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
5	7a*	*N*-(5-(3-氯噻吩-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(((1*S*,2*R*)-2-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	TA	111	3-甲氧基-4-((3-甲氧基雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

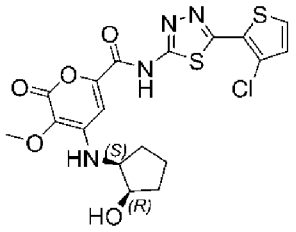
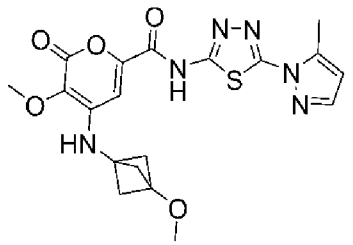
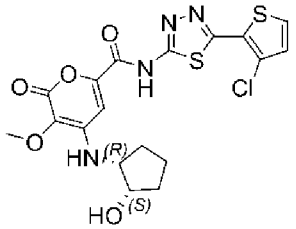
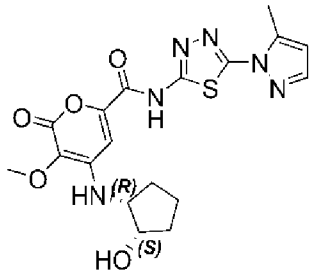
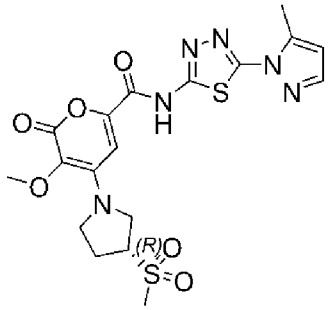
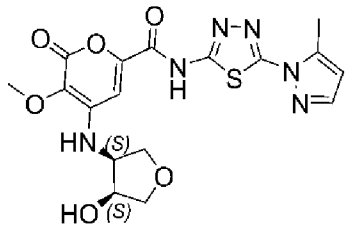
表1. 式(I)化合物					
Ex	**#**	**化合物結構及名稱**	**Ex**	**#**	**化合物結構及名稱**
					
5	7b*	*N*-(5-(3-氯噻吩-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	112	4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	8	(*R*)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(3-(甲基磺醯基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	113	4-(((3*S*,4*S*)-4-羥基四氫呋喃-3-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	9	3-甲氧基-4-(((1,3-順式)-3-甲氧基環丁基)胺基)-	TA	114	(*R*)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基-1-苯基乙基)胺

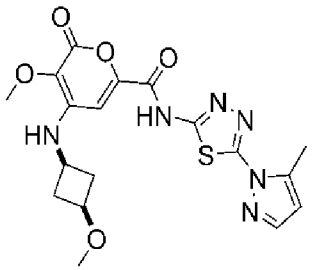
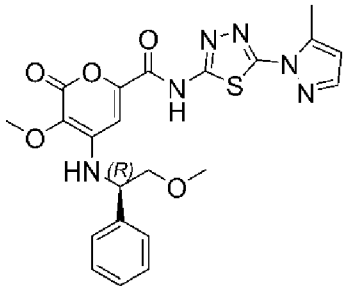
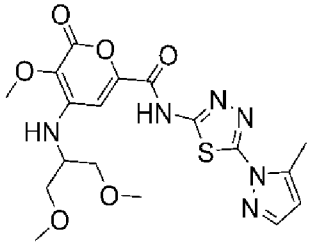
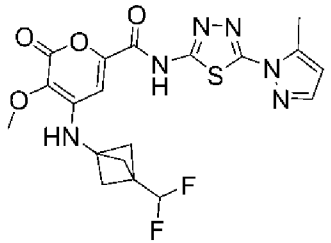
表1. 式(I)化合物					
Ex	**#**	**化合物結構及名稱**	**Ex**	**#**	**化合物結構及名稱**
		N-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 			基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
1	10	4-((1,3-二甲氧基丙-2-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	115	4-((3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	11	3-甲氧基-4-(((1,4-反式)-4-甲氧基環己基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	TA	116	4-((3-(氰基甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

表1. 式(I)化合物

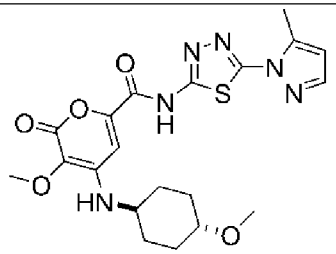
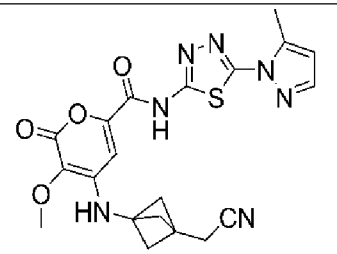
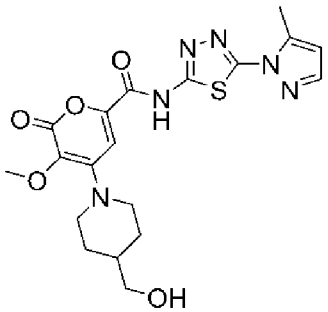
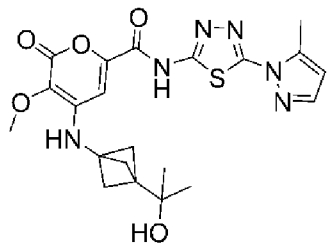
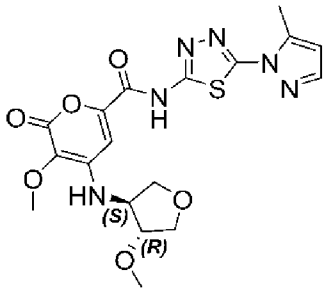
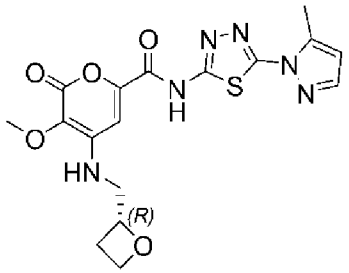
Ex	#	化合物結構及名稱	Ex	#	化合物結構及名稱
					
TA	12	4-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	117	4-((3-(2-羥基丙-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	13	3-甲氧基-4-(((3*S*,4*R*)-4-甲氧基四氫呋喃-3-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	118	(*R*)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-((氧雜環丁-2-基甲基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 

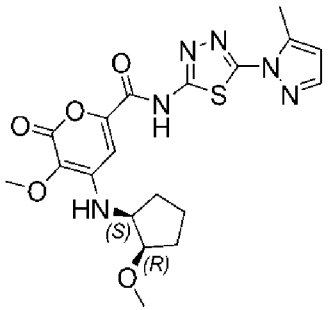
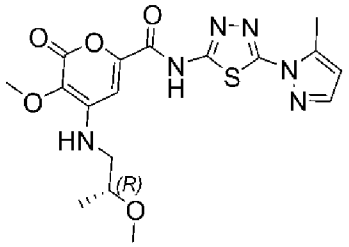
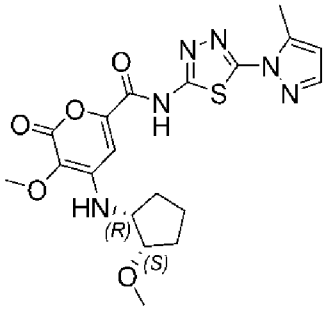
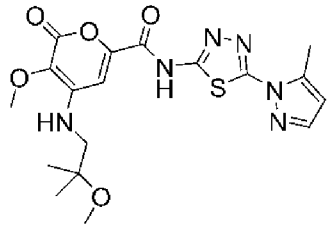
表1. 式(I)化合物					
Ex	**#**	**化合物結構及名稱**	**Ex**	**#**	**化合物結構及名稱**
TA	14a*	3-甲氧基-4-(((1*S*,2*R*)-2-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	119	(*R*)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基丙基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	14b*	3-甲氧基-4-(((1*S*,2*R*)-2-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	120	3-甲氧基-4-((2-甲氧基-2-甲基丙基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	15a*	4-(((1*S*,2*S*)-2-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	TA	121	(*R*)-3-甲氧基-4-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

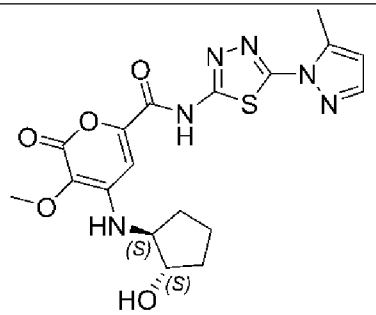
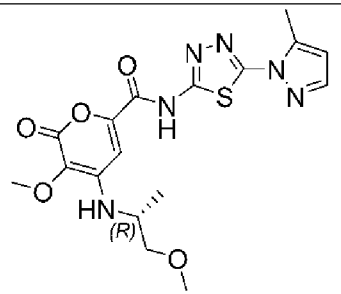
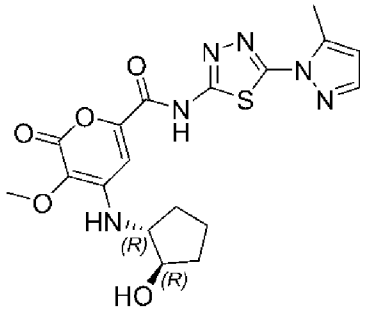
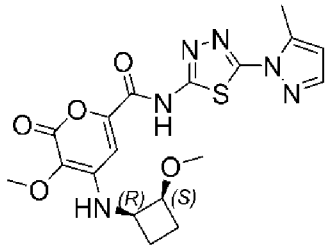
表1. 式(I)化合物					
Ex	**#**	化合物結構及名稱	**Ex**	**#**	化合物結構及名稱
					
TA	15b*	4-(((1*R*,2*R*)-2-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	122*	3-甲氧基-4-(((1*R*,2*S*)-2-甲氧基環丁基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	16	4-(((1,3-反式)-3-羥基環丁基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	TA	123*	3-甲氧基-4-(((1*S*,2*R*)-2-甲氧基環丁基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

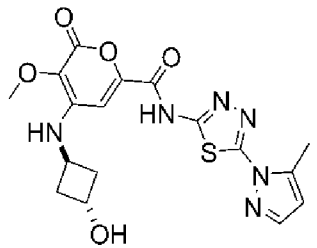
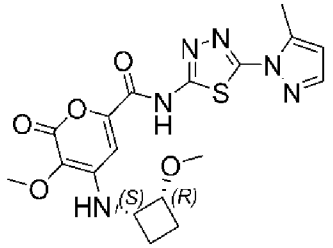
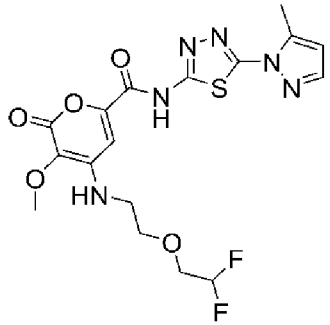
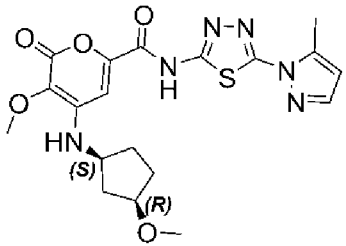
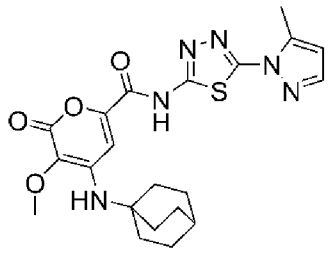
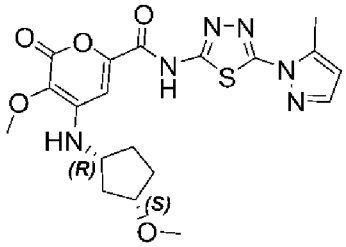
表1. 式(I)化合物					
Ex	**#**	化合物結構及名稱	**Ex**	**#**	化合物結構及名稱
					
TA	17	4-((2-(2,2-二氟乙氧基)乙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	124*	3-甲氧基-4-(((1*S*,3*R*)-3-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	18	4-(雙環[2.2.2]辛-1-基胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	125*	3-甲氧基-4-(((1*R*,3*S*)-3-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	19	3-甲氧基-4-(4-甲氧基哌啶-1-基)-*N*-(5-(5-甲基-	21	126	4-((3-羥基雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基)-3-甲氧

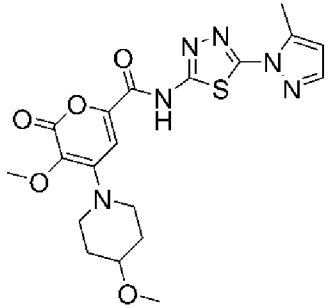
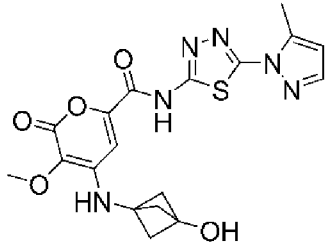
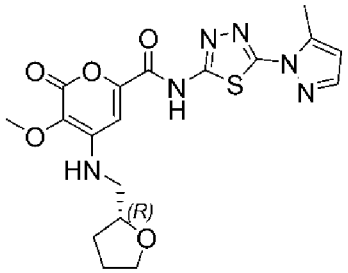
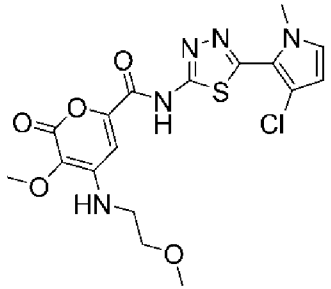
表1. 式(I)化合物					
Ex	**#**	**化合物結構及名稱**	**Ex**	**#**	**化合物結構及名稱**
		1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 			基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	20	(*R*)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-4-(((四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	127	*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
6	21*	(*R*)-4-((1-環丙基-2-甲氧基乙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	TA	128	(*R*)-*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

表1. 式(I)化合物

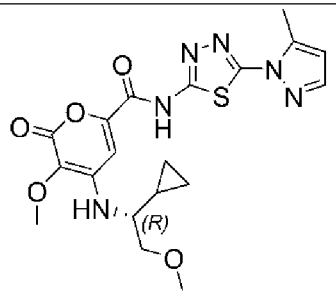
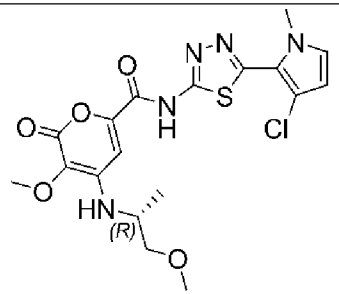
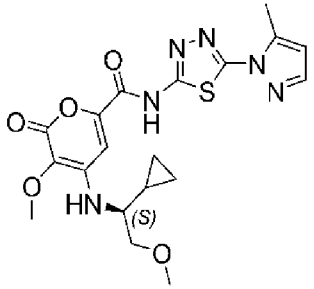
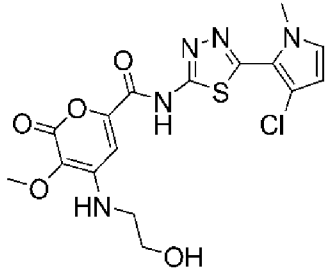
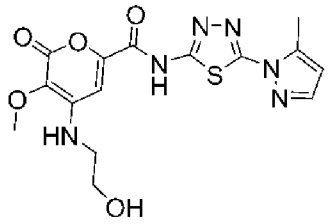
Ex	#	化合物結構及名稱	Ex	#	化合物結構及名稱
					
6	22*	(*S*)-4-((1-環丙基-2-甲氧基乙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	22	129	*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-((2-羥基乙基)胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺. 
3	23a*	4-(((1*S*,2*R*)-2-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	23	130	4-((2-羥基乙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 

表1. 式(I)化合物

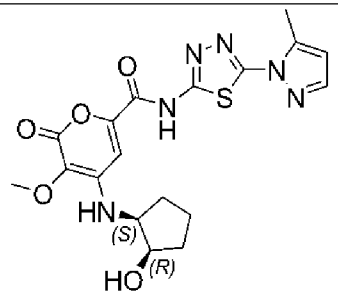
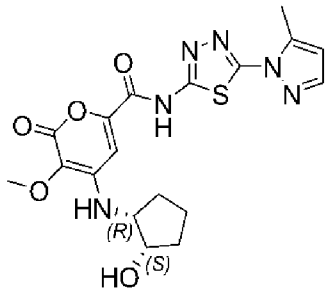
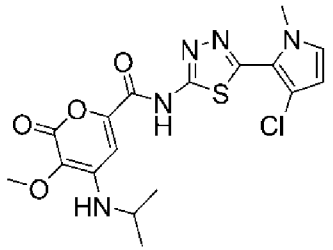
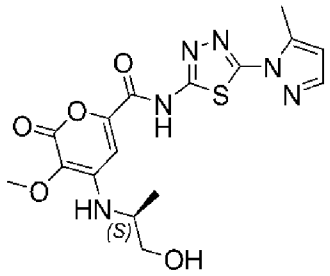
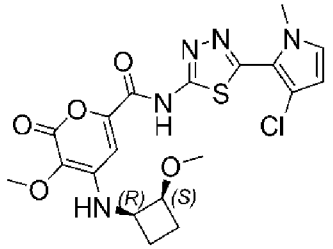
Ex	#	化合物結構及名稱	Ex	#	化合物結構及名稱
					
3	23b*	4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	10	131	*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(異丙基胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	24	(*S*)-4-((1-羥基丙-2-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	24	132*	*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-(((1*R*,2*S*)-2-甲氧基環丁基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 

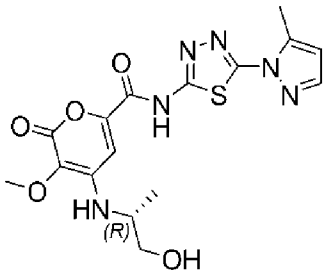
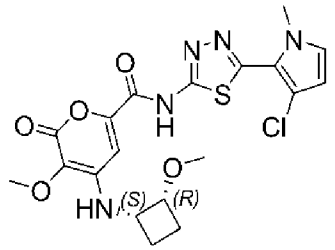
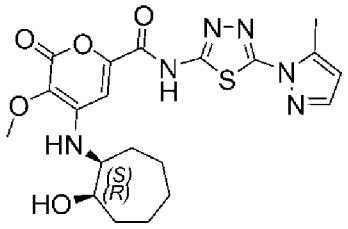
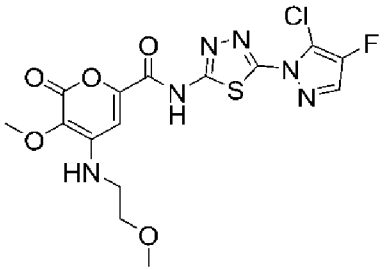
表1. 式(I)化合物					
Ex	**#**	**化合物結構及名稱**	**Ex**	**#**	**化合物結構及名稱**
TA	25	(*R*)-4-((1-羥基丙-2-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	24	133*	*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-(((1*S*,2*R*)-2-甲氧基環丁基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
7	26a*	4-(((1*S*,2*R*)-2-羥基環庚基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	25	134	*N*-(5-(5-氯-4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-甲氧基-4-(2-甲氧基乙基胺基)-6-側氧基-6*H*-哌喃-2-甲醯胺 
7	26b*	4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基環庚基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	26	135	*N*-(5-(2-氯噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

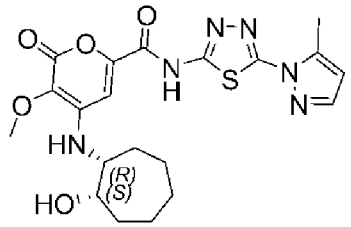
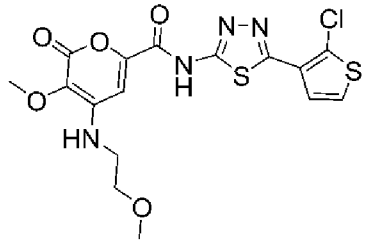
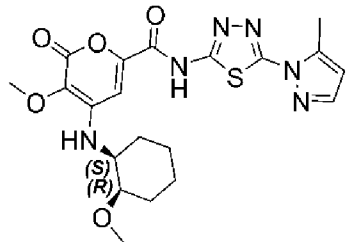
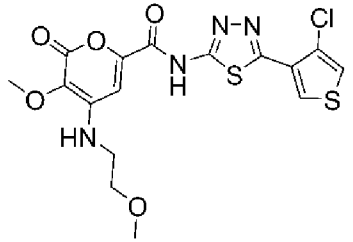
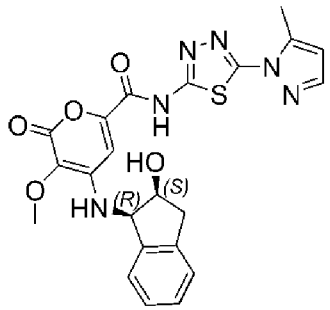
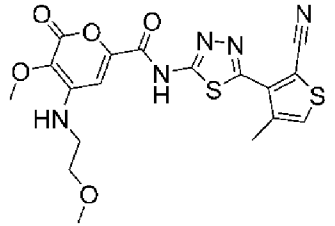
表1. 式(I)化合物					
Ex	**#**	**化合物結構及名稱**	**Ex**	**#**	**化合物結構及名稱**
					
TA	27	3-甲氧基-4-(((1*S*,2*R*)-2-甲氧基環己基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	4	136	*N*-(5-(4-氯噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
8	28a*	4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	27	137	*N*-(5-(2-氰基-4-甲基噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
8	28b*	4-(((1*S*,2*R*)-2-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺基)-3-	28	138	*N*-[5-(4-氰基噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-

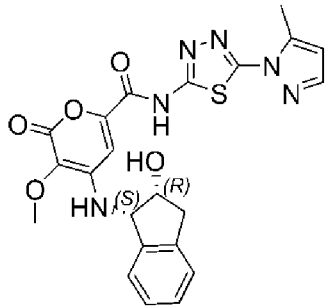
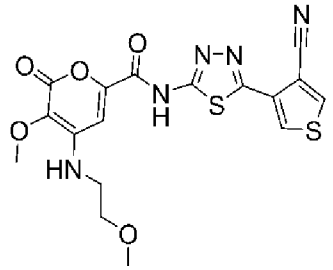
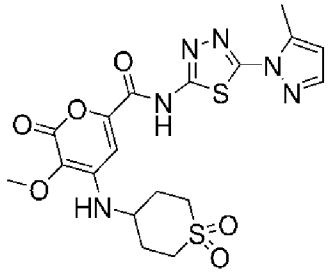
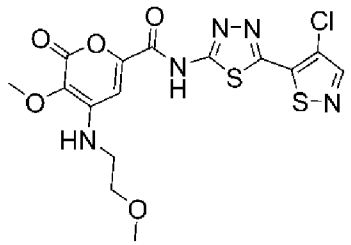
表1. 式(I)化合物					
Ex	**#**	**化合物結構及名稱**	**Ex**	**#**	**化合物結構及名稱**
		甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 			5-甲氧基-4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺 
9	29	4-((1,1-二氧代四氫-2*H*-硫代哌喃-4-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	29	139	*N*-(5-(4-氯異噻唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	30	(*R*)-4-(3-羥基吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	30	140	*N*-(5-(4-氰基-2-甲基噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

表1. 式(I)化合物

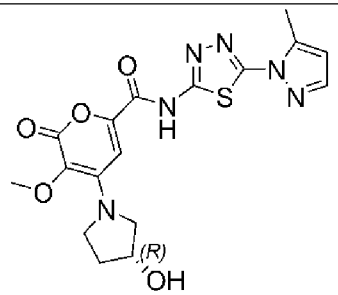
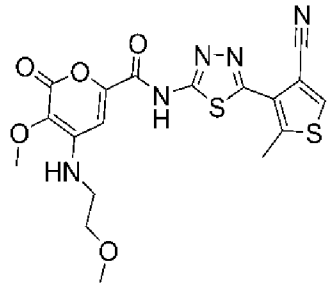
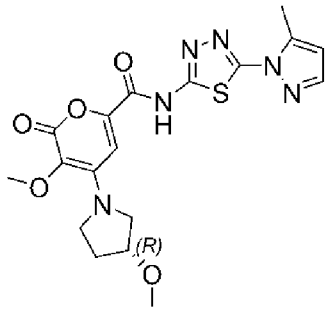
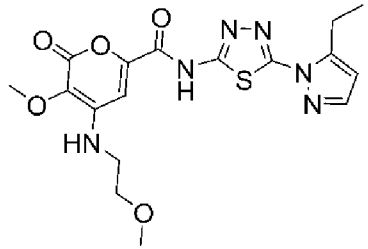
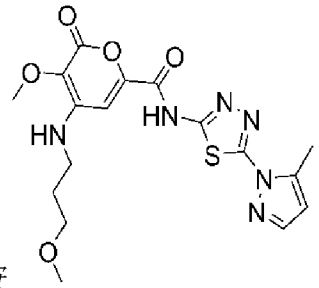
Ex	#	化合物結構及名稱	Ex	#	化合物結構及名稱
					
TA	31	(*R*)-5-甲氧基-4-(3-甲氧基吡咯啶-1-基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-6-側氧基-6*H*-哌喃-2-甲醯胺 	31	141	*N*-(5-(5-乙基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	32	5-甲氧基-4-(3-甲氧基丙基胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-6-側氧基-6*H*-哌喃-2-甲醯胺 	32	142	(*R*)-*N*-(5-(5-(羥基甲基)-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

表1. 式(I)化合物

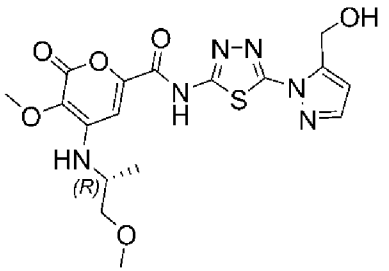
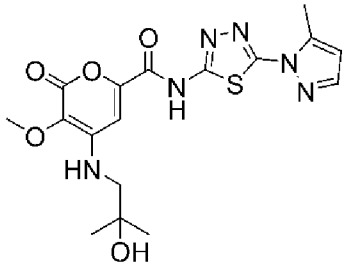
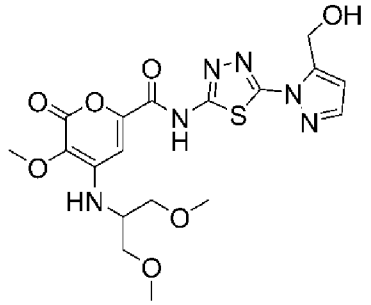
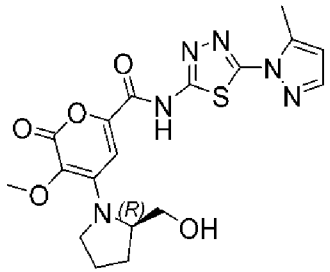
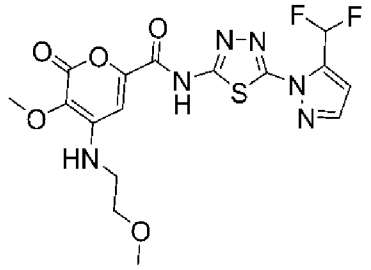
Ex	#	化合物結構及名稱	Ex	#	化合物結構及名稱
					
TA	33	4-(2-羥基-2-甲基丙基胺基)-5-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-6-側氧基-6*H*-哌喃-2-甲醯胺 	TA	143	4-((1,3-二甲氧基丙-2-基)胺基)-*N*-(5-(5-(羥基甲基)-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	34	(*R*)-4-(2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-5-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-6-側氧基-6*H*-哌喃-2-甲醯胺 	33	144	*N*-(5-(5-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 

表1. 式(I)化合物

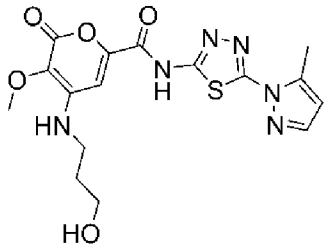
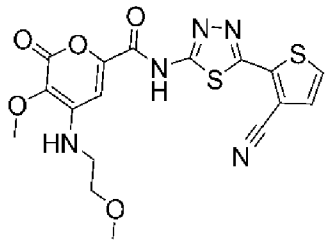
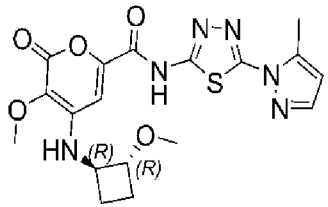
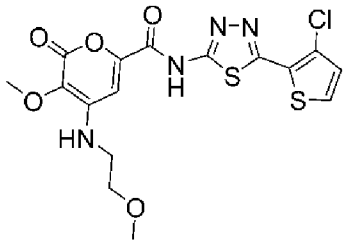
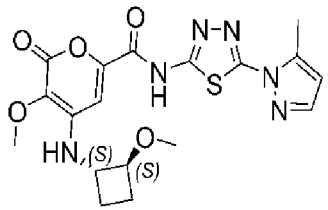
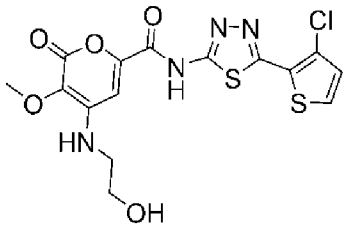
Ex	#	化合物結構及名稱	Ex	#	化合物結構及名稱
TA	35	4-((3-羥基丙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	34	145	*N*-(5-(3-氰基噻吩-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	36a*	3-甲氧基-4-(((1*R*,2*R*)-2-甲氧基環丁基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	146	*N*-[5-(3-氯噻吩-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲氧基-4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺 
TA	36b*	3-甲氧基-4-(((1*S*,2*S*)-2-甲氧基環丁基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	147	*N*-[5-(3-氯噻吩-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-4-[(2-羥基乙基)胺基]-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺 

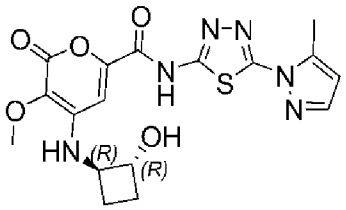
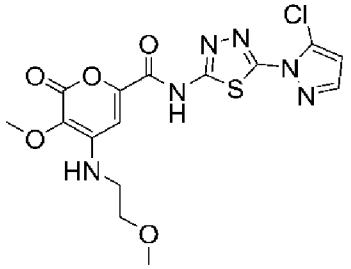
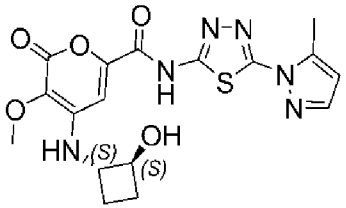
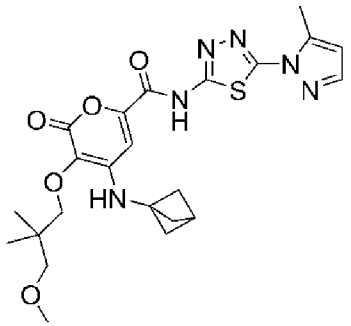
表1. 式(I)化合物					
Ex	**#**	**化合物結構及名稱**	**Ex**	**#**	**化合物結構及名稱**
TA	37a*	4-(((1*R*,2*R*)-2-羥基環丁基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	35	148	*N*-[5-(5-氯吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲氧基-4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺 
TA	37b*	4-(((1*S*,2*S*)-2-羥基環丁基)胺基)-3-甲氧基-N-(5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲醯胺 	36	149	4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-3-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙氧基)-*N*-(5-(5-甲基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-*2H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	38	(*R*)-3-甲氧基-4-(2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	37	150	5-甲氧基-4-[(3*R*)-3-甲氧基-2-側氧基吡咯啶-1-基]-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃- 2-甲醯胺

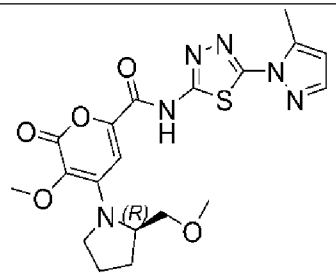
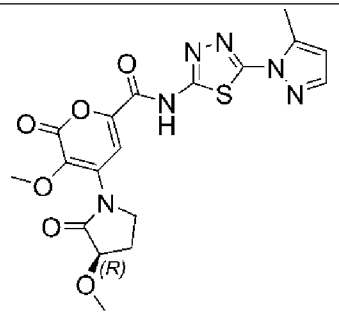
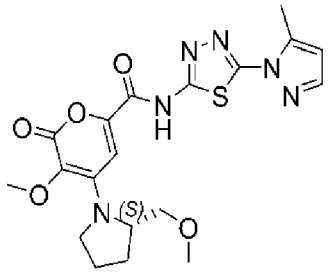
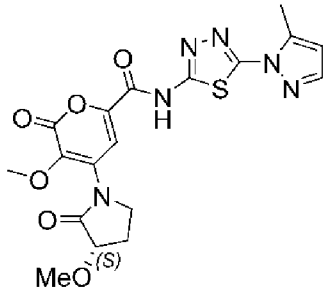
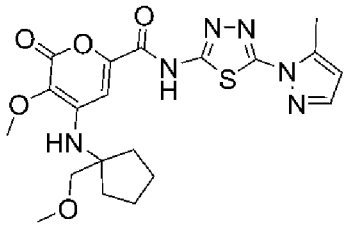
表1. 式(I)化合物					
Ex	**#**	化合物結構及名稱	**Ex**	**#**	化合物結構及名稱
					
TA	39	(*S*)-3-甲氧基-4-(2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	151	5-甲氧基-4-[(3*S*)-3-甲氧基-2-側氧基吡咯啶-1-基]-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃- 2-甲醯胺 
TA	40	(*S*)-4-(2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	38	152	5-甲氧基-4-{[1-(甲氧基甲基)環戊基]胺基}-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺 

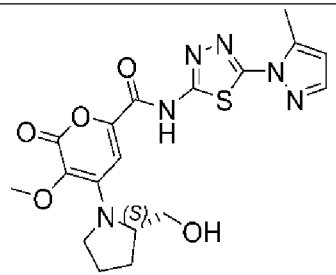
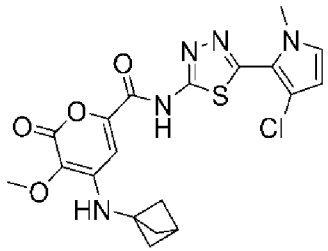
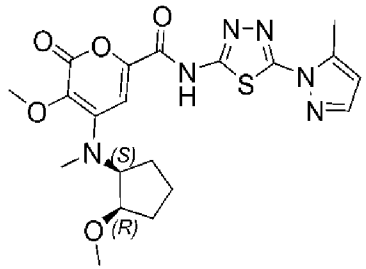
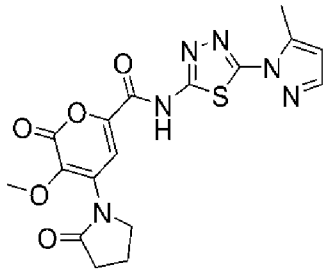
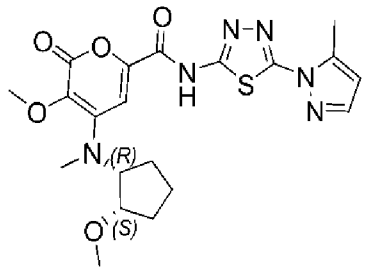
表1. 式(I)化合物					
Ex	**#**	**化合物結構及名稱**	**Ex**	**#**	**化合物結構及名稱**
					
TA	41	4-{雙環[1.1.1]戊-1-基胺基}-N-[5-(3-氯-1-甲基吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲氧基-6-側氧基噠喃-2-甲醯胺 	39	153a*	3-甲氧基-4-(((1*S*,2*R*)-2-甲氧基環戊基)(甲基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	42	3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-4-(2-側氧基吡咯啶-1-基)-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	39	153b*	3-甲氧基-4-(((1*R*,2*S*)-2-甲氧基環戊基)(甲基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	43a*	4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基環丁基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-	TA	154	(*R*)-3-甲氧基-4-(4-甲氧基-2-側氧基吡咯啶-

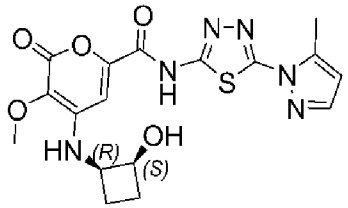
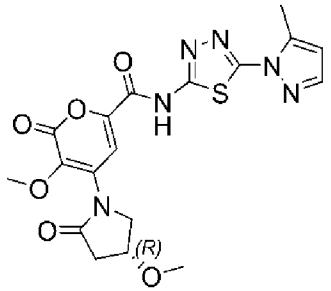
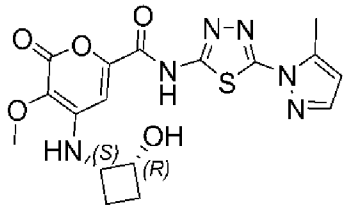
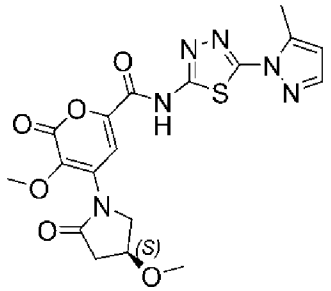
表1. 式(I)化合物					
Ex	**#**	**化合物結構及名稱**	**Ex**	**#**	**化合物結構及名稱**
		(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 			1-基)-*N*-(5-(5-甲基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-*2H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	43b*	4-(((1*S*,2*R*)-2-羥基環丁基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	155	(*S*)-3-甲氧基-4-(4-甲氧基-2-側氧基吡咯啶-1-基)-*N*-(5-(5-甲基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-*2H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	44	3-甲氧基-4-((3-(甲氧基甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	40	156	*N*-(5-(3,5-二氯異噻唑-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

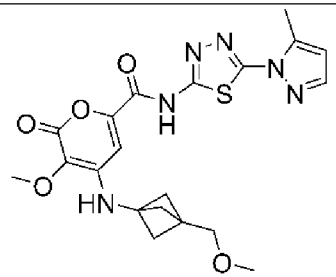
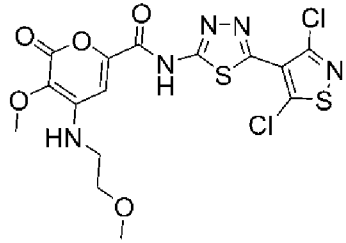
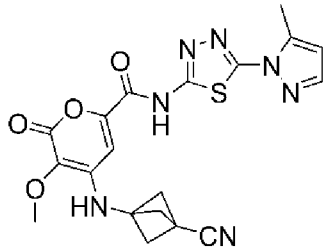
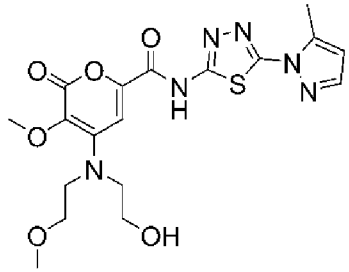
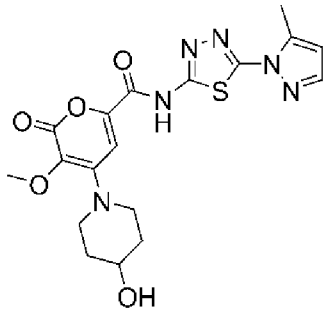
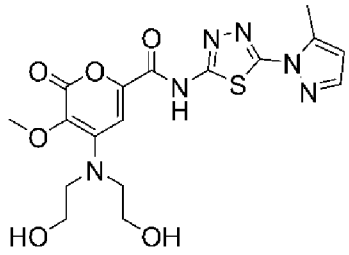
表1. 式(I)化合物					
Ex	**#**	**化合物結構及名稱**	**Ex**	**#**	**化合物結構及名稱**
					
TA	45	4-((3-氰基雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	41	157	4-((2-羥基乙基)(2-甲氧基乙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	46	4-(4-羥基哌啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	41	158	4-(雙(2-羥基乙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 

表1. 式(I)化合物

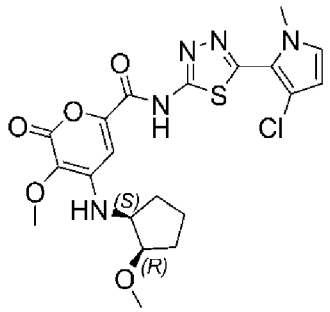
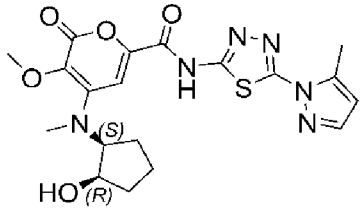
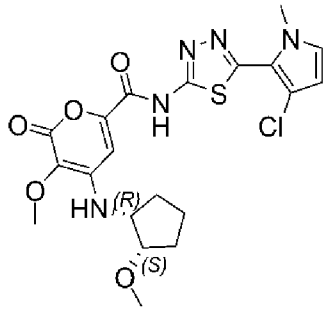
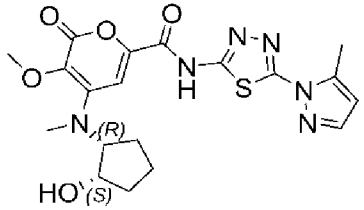
Ex	#	化合物結構及名稱	Ex	#	化合物結構及名稱
TA	47*	*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-(((1*S*,2*R*)-2-甲氧基環戊基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	42	159a*	4-(((1*S*,2*R*)-2-羥基環戊基)(甲基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	48*	*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-(((1*R*,2*S*)-2-甲氧基環戊基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	42	159b*	4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基環戊基)(甲基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	49	(*S*)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基-1-苯基乙基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	43	160	5-甲氧基-4-{[(3*S*,4*S*)-4-甲氧基氧雜環戊-3-基]胺基}-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺

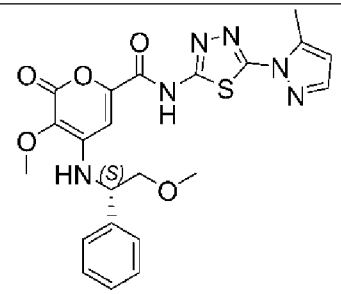
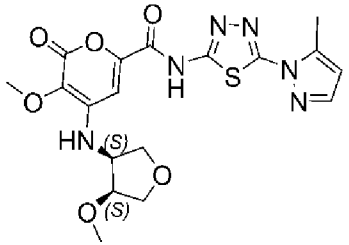
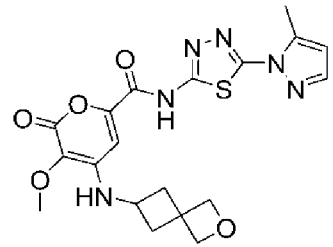
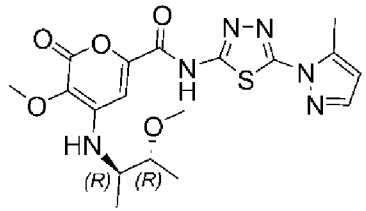
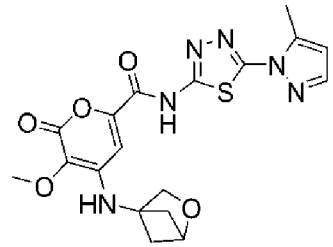
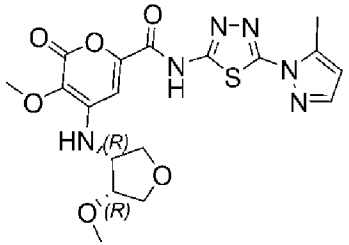
表1. 式(I)化合物					
Ex	**#**	**化合物結構及名稱**	**Ex**	**#**	**化合物結構及名稱**
					
TA	50	4-((2-氧雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	161	5-甲氧基-4-{[(2*R*,3*R*)-3-甲氧基丁-2-基]胺基}-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺 
TA	51	4-((2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基)胺基)-3-甲氧基-N-(5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲醯胺 	TA	162	5-甲氧基-4-{[(3*R*,4*R*)-4-甲氧基氧雜環戊-3-基]胺基}-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺 
TA	52	3-甲氧基-4-(((1*R*,2*S*)-2-甲氧基環己基)胺基)-*N*-	TA	163	5-甲氧基-4-{[(2*S*,3*S*)-3-甲氧基丁-2-基]胺

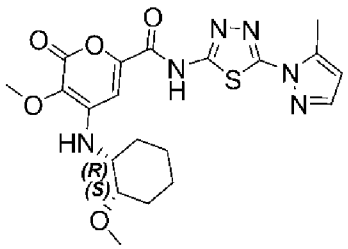
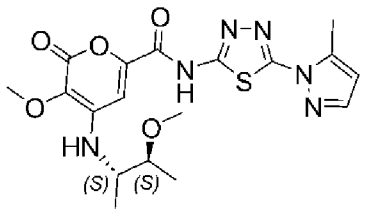
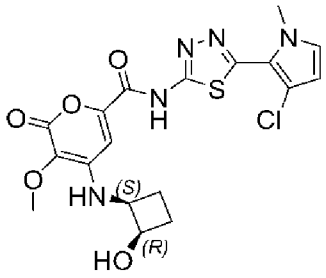
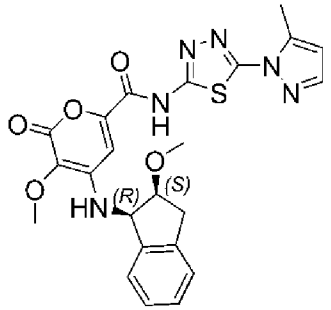
表1. 式(I)化合物					
Ex	**#**	**化合物結構及名稱**	**Ex**	**#**	**化合物結構及名稱**
		(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 			基}-6-側氧基-*N*-[5-(吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌喃-2-甲醯胺 
11	53	*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(((1*S*,2*R*)-2-羥基環丁基)胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	164a*	3-甲氧基-4-(((1*R*,2*S*)-2-甲氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
11	54	*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基環丁基)胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	TA	164b*	3-甲氧基-4-(((1*S*,2*R*)-2-甲氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

表1. 式(I)化合物

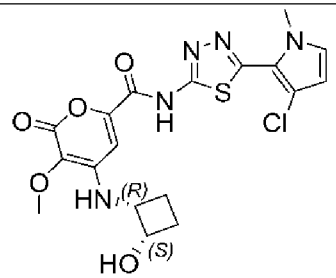
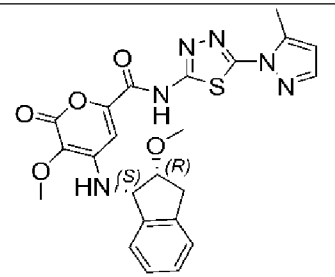
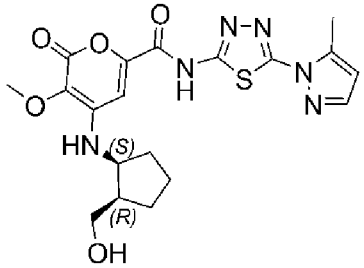
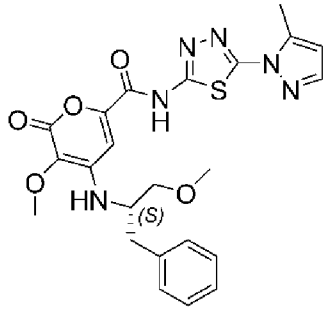
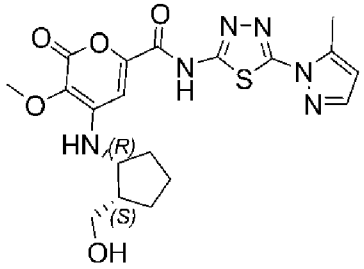
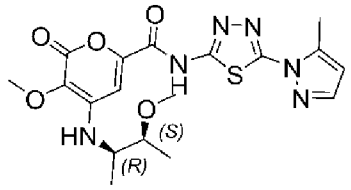
Ex	#	化合物結構及名稱	Ex	#	化合物結構及名稱
					
TA	55a*	4-(((1*S*,2*R*)-2-(羥基甲基)環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	44	165	5-甲氧基-4-{[(2*S*)-1-甲氧基-3-苯基丙-2-基]胺基}-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺 
TA	55b*	4-(((1*R*,2*S*)-2-(羥基甲基)環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	45	166	5-甲氧基-4-{[(2R,3S)-3-甲氧基丁-2-基]胺基}-N-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺 

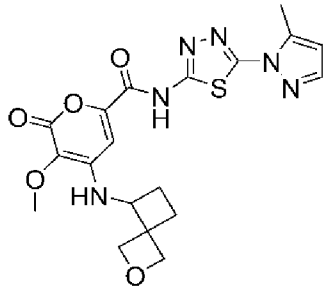
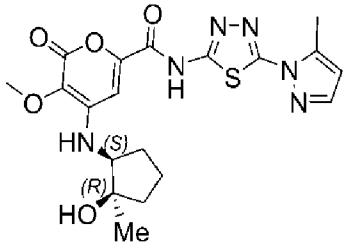
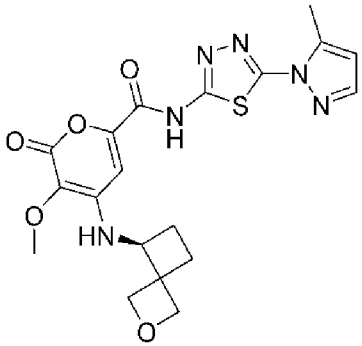
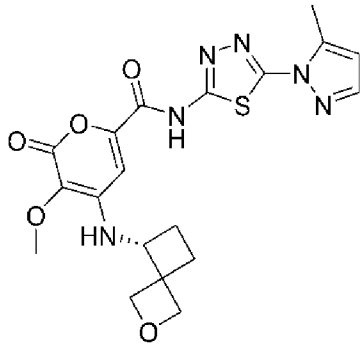
表1. 式(I)化合物					
Ex	**#**	**化合物結構及名稱**	**Ex**	**#**	**化合物結構及名稱**
63	56	4-((2-氧雜螺[3.3]庚-5-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	46	167a*	4-(((1*S*,2*R*)-2-羥基-2-甲基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
63	56a*	(S)-4-((2-氧雜螺[3.3]庚-5-基)胺基)-3-甲氧基-N-(5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲醯胺 	63	56b*	(R)-4-((2-氧雜螺[3.3]庚-5-基)胺基)-3-甲氧基-N-(5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲醯胺 
TA	57	(*S*)-3-甲氧基-4-(3-甲氧基吡咯啶-1-基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	46	167b*	4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基-2-甲基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

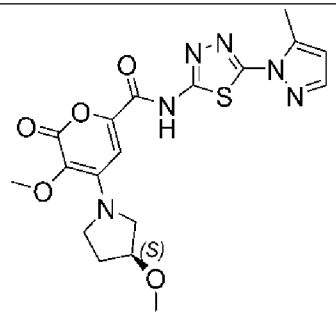
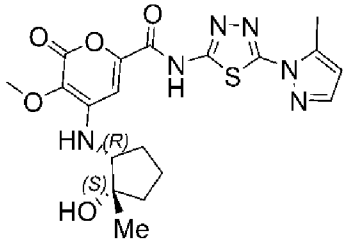
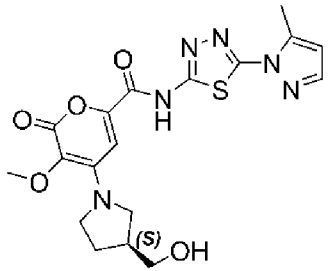
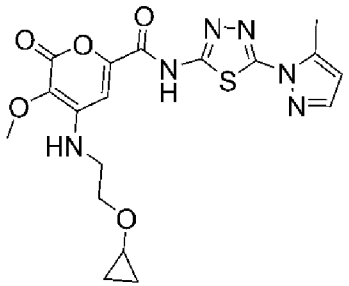
表1. 式(I)化合物					
Ex	**#**	化合物結構及名稱	**Ex**	**#**	化合物結構及名稱
					
TA	58	(*S*)-4-(3-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	47	168	4-(2-環丙氧基乙基胺基)-5-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-6-側氧基-6*H*-哌喃-2-甲醯胺 
TA	59	4-((3*S*,4R)-3,4-二甲氧基吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*- R (5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	TA	169	5-甲氧基-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基-4-({2-[(3*R*)-氧雜環戊-3-基氧基]乙基}胺基)哌喃-2-甲醯胺

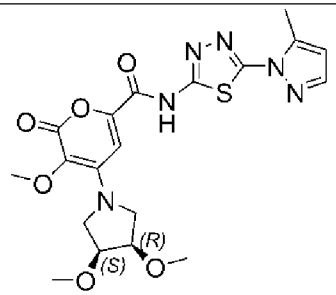
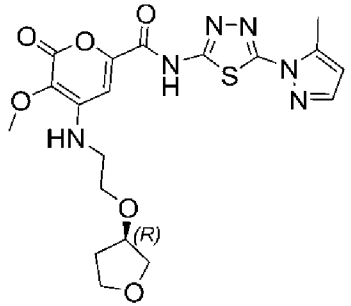
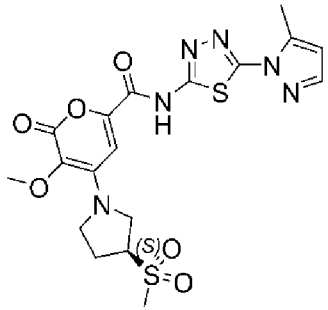
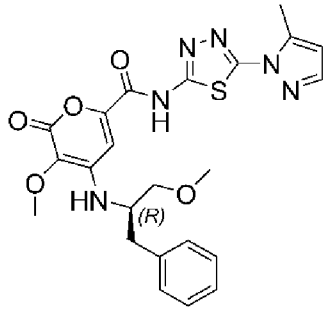
表1. 式(I)化合物					
Ex	**#**	化合物結構及名稱	**Ex**	**#**	化合物結構及名稱
					
TA	60	(*S*)-3-甲氧基-N-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(3-(甲基磺醯基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	170	(*R*)-3-甲氧基-4-((1-甲氧基-3-苯基丙-2-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-*2H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	61a*	4-(((1*S*,3*R*)-3-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	48	171	4-(((1*R*,2*S*)-2-(2,2-二氟乙氧基)環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

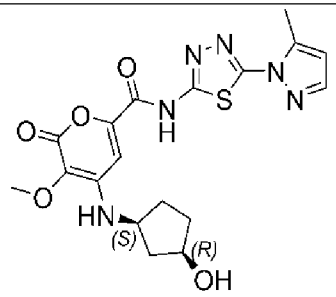
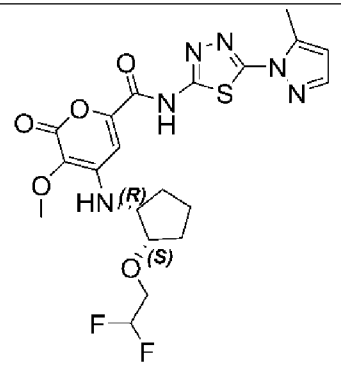
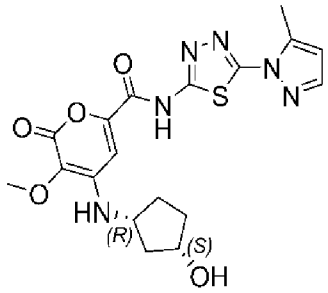
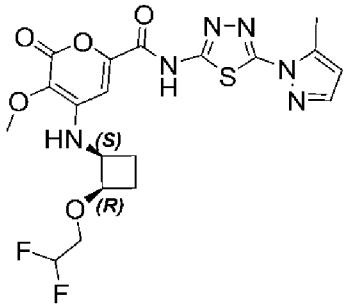
表1. 式(I)化合物					
Ex	**#**	**化合物結構及名稱**	**Ex**	**#**	**化合物結構及名稱**
					
TA	61b*	4-(((1*R*,3*S*)-3-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	49	172*	4-(((1*S*,2*R*)-2-(2,2-二氟乙氧基)環丁基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	62	(*S*)-4-((1,1-二氧代四氫噻吩-3-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	49	173*	4-(((1*R*,2*S*)-2-(2,2-二氟乙氧基)環丁基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

表1. 式(I)化合物

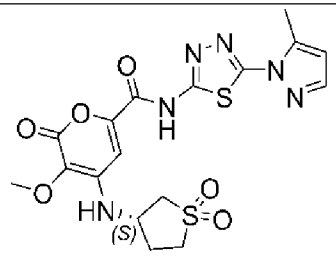
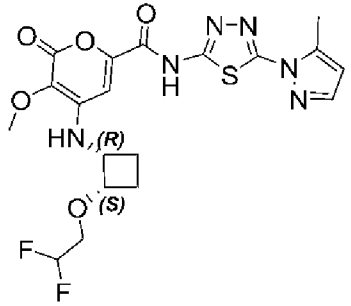
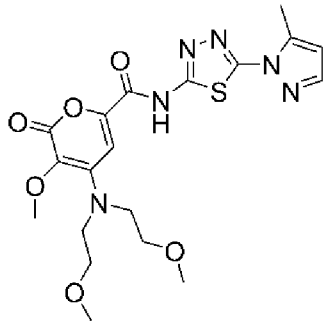
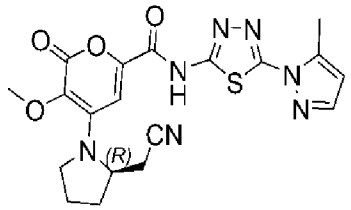
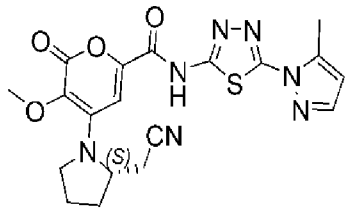
Ex	#	化合物結構及名稱	Ex	#	化合物結構及名稱
					
TA	63	4-(雙(2-甲氧基乙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	50	174	*(R)*-4-(2-(氰基甲基)吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-*2H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	64	(*S*)-3-甲氧基-4-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	TA	175	(*S*)-4-(2-(氰基甲基)吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-*2H*-哌喃-6-甲醯胺 

表1. 式(I)化合物

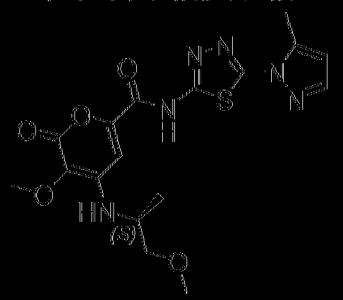
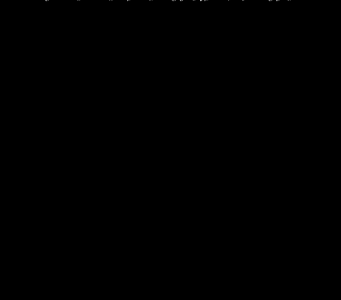
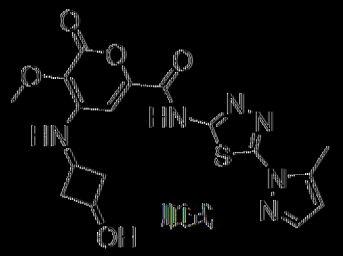
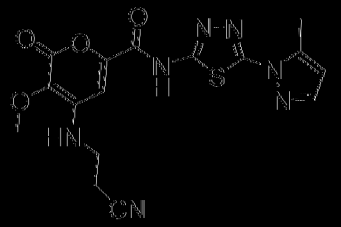
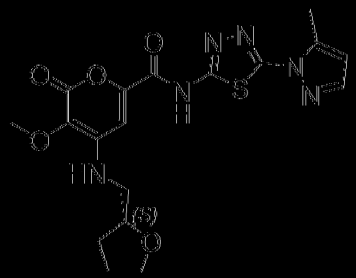
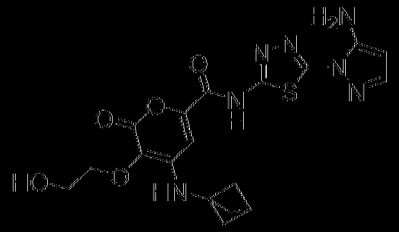
Ex	#	化合物結構及名稱	Ex	#	化合物結構及名稱
		 4-(((1,3-順式)-3-羥基環丁基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺			 4-((2-氧基乙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺
TA	65	 (*S*)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-4-(((四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	TA	176	 *N*-(5-(5-胺基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-3-(2-羥基乙氧基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺
TA	66		51	177	
TA	67a*	3-甲氧基-4-(((1*R*,2*S*)-2-甲氧基環丁基)胺基)-*N*-	52	178	*N*-(5-(5-胺基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-

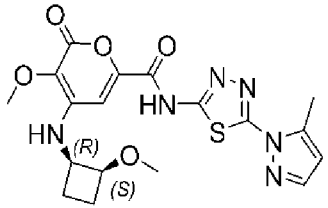
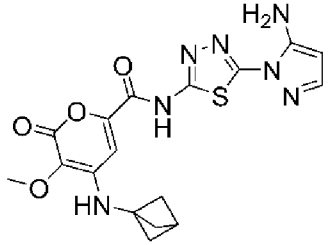
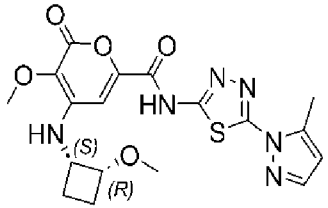
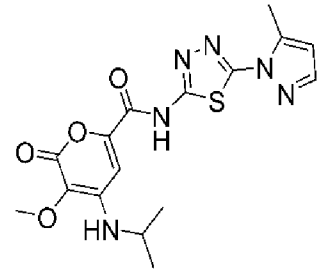
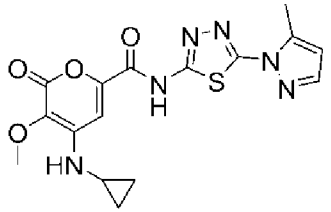
表1. 式(I)化合物					
Ex	**#**	**化合物結構及名稱**	**Ex**	**#**	**化合物結構及名稱**
		(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 			2-基)-4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	67b*	3-甲氧基-4-(((1*S*,2*R*)-2-甲氧基環丁基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	179	4-(異丙基胺基)-5-甲氧基-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺 
TA	68a*	4-((3*S*,4*R*)-3-羥基-4-甲氧基吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	TA	180	4-(環丙基胺基)-5-甲氧基-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺 

表1. 式(I)化合物

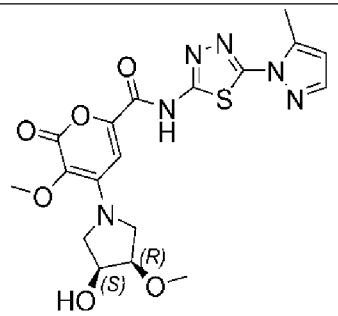
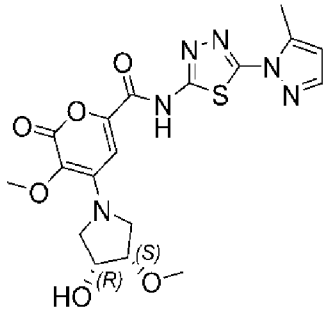
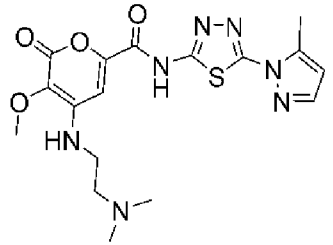
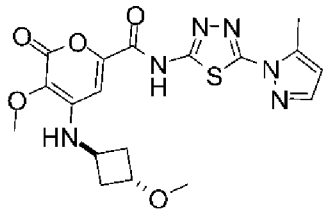
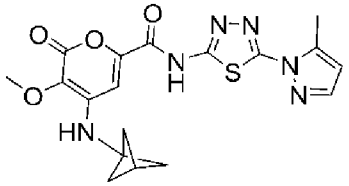
Ex	#	化合物結構及名稱	Ex	#	化合物結構及名稱
					
TA	68b*	4-((3*R*,4*S*)-3-羥基-4-甲氧基吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	181	4-((2-(二甲基胺基)乙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	69	3-甲氧基-4-(((1,3-反式)-3-甲氧基環丁基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲醯胺 	TA	182	4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 

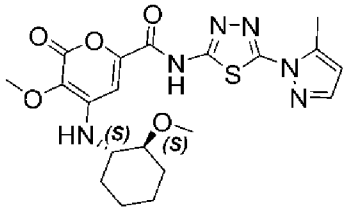
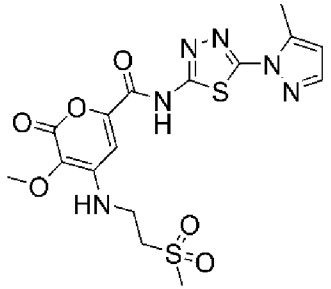
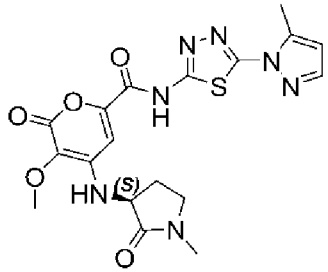
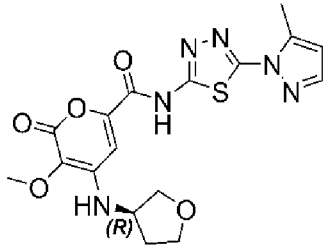
表1. 式(I)化合物					
Ex	**#**	**化合物結構及名稱**	**Ex**	**#**	**化合物結構及名稱**
TA	70	3-甲氧基-4-(((1*S*,2*S*)-2-甲氧基環己基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	183	3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-((2-(甲基磺醯基)乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	71*	(*S*)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-((1-甲基-2-側氧基吡咯啶-3-基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	184	(*R*)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-4-((四氫呋喃-3-基)胺基)-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	72*	(*R*)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-((1-甲基-2-側氧基吡咯啶-3-基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	TA	185	(*S*)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-4-((四氫呋喃-3-基)胺基)-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

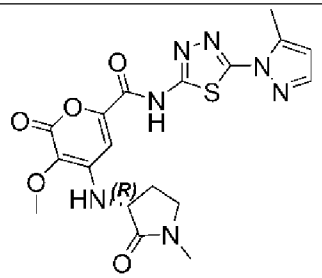
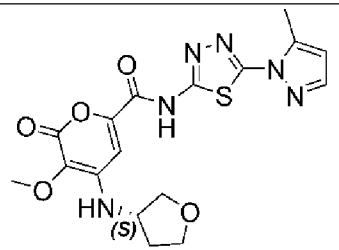
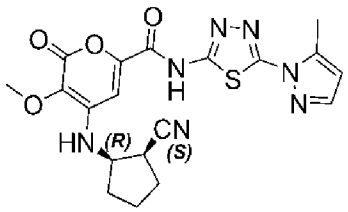
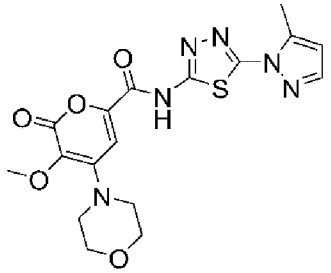
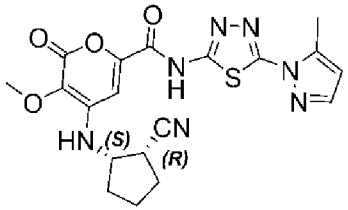
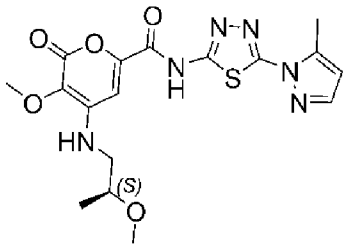
表1. 式(I)化合物					
Ex	**#**	化合物結構及名稱	**Ex**	**#**	化合物結構及名稱
					
12	73	4-(((1*R*,2*S*)-2-氰基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	186	3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(N-味啉基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
12	74	4-(((1*S*,2*R*)-2-氰基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	187	(*S*)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基丙基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
13	75	3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-	TA	188a*	*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻

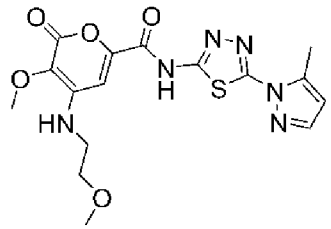
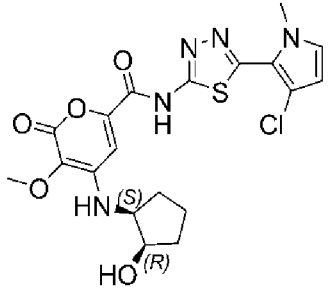
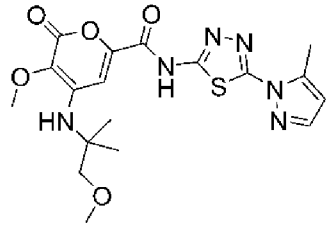
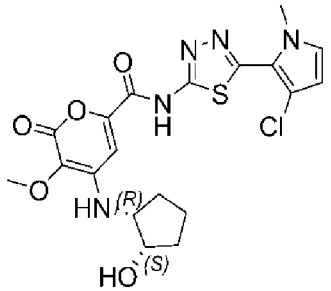
表1. 式(I)化合物					
Ex	**#**	**化合物結構及名稱**	**Ex**	**#**	**化合物結構及名稱**
		1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 			二唑-2-基)-4-(((1*S*,2*R*)-2-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	76	3-甲氧基-4-((1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	188b*	*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	77	(*S*)-3-甲氧基-4-((1-甲氧基-3-甲基丁-2-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	TA	189a*	4-(((1*S*,2*R*)-2-羥基環己基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

表1. 式(I)化合物

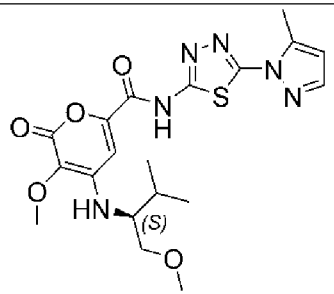
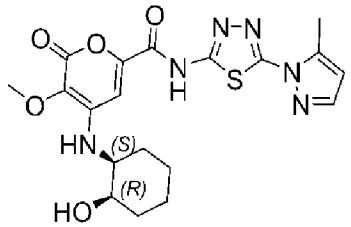
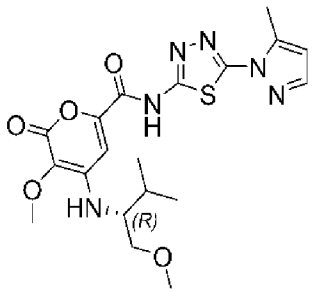
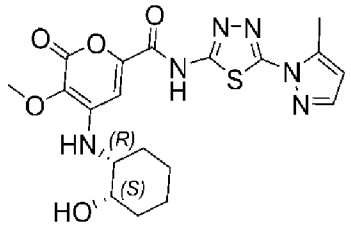
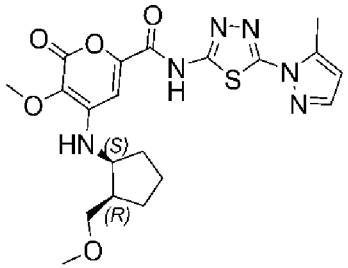
Ex	#	化合物結構及名稱	Ex	#	化合物結構及名稱
					
TA	78	(*R*)-3-甲氧基-4-((1-甲氧基-3-甲基丁-2-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	189b*	4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基環己基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
14	79*	3-甲氧基-4-(((1S,2R)-2-(甲氧基甲基)環戊基)胺基)-N-(5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲醯胺 	TA	190	3-甲氧基-4-(((1-甲氧基環丙基)甲基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

表1. 式(I)化合物

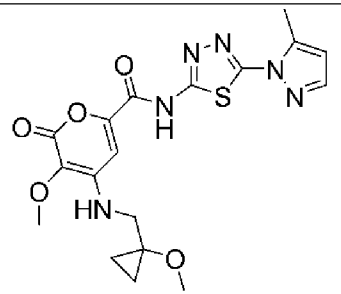
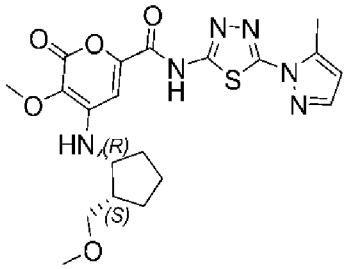
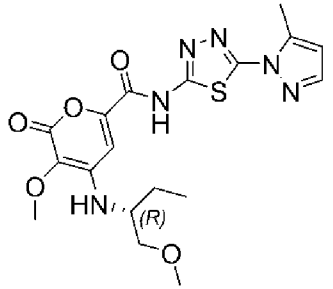
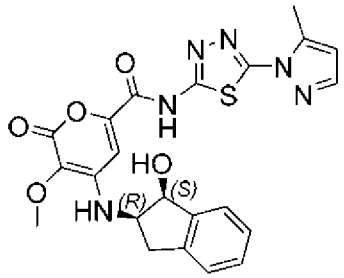
Ex	#	化合物結構及名稱	Ex	#	化合物結構及名稱
					
14	80*	3-甲氧基-4-(((1R,2S)-2-(甲氧基甲基)環戊基)胺基)-N-(5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲醯胺 	53	191*	(*R*)-3-甲氧基-4-((1-甲氧基丁-2-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	81a*	4-(((1*S*,2*R*)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-2-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	53	192*	(*S*)-3-甲氧基-4-((1-甲氧基丁-2-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

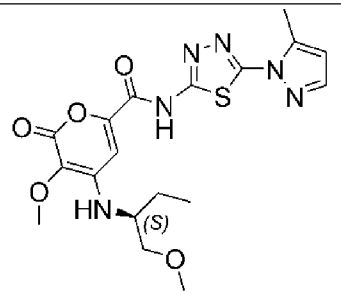
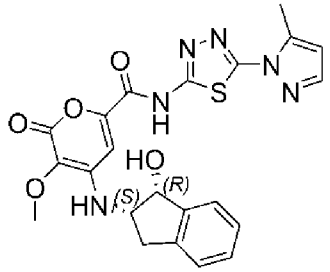
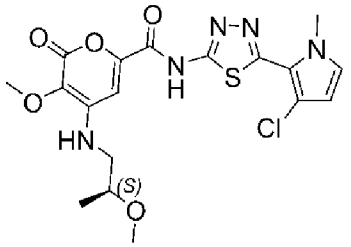
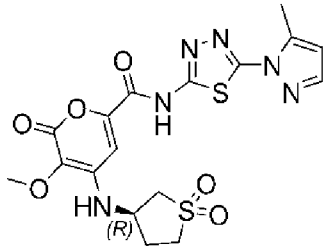
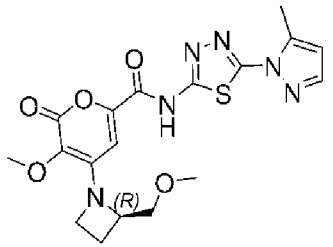
表1. 式(I)化合物					
Ex	**#**	化合物結構及名稱	**Ex**	**#**	化合物結構及名稱
					
TA	81b*	4-(((1*R*,2*S*)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-2-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	193	(*S*)-*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基丙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	82	(*R*)-4-((1,1-二氧代四氫噻吩-3-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	194	(*R*)-3-甲氧基-4-(2-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	83	*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-	TA	195	4-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)胺基)-3-甲

表1. 式(I)化合物

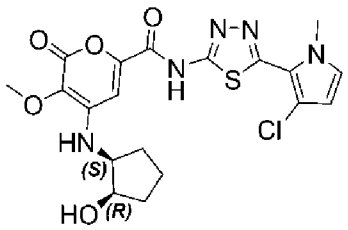
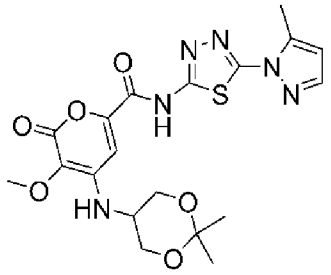
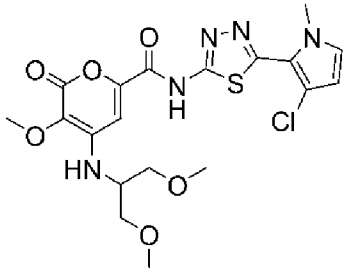
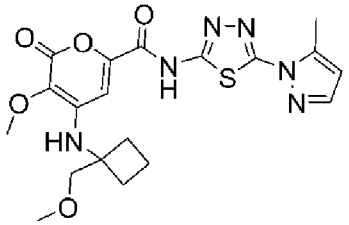
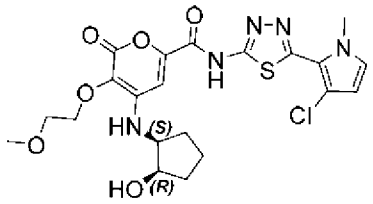
Ex	#	化合物結構及名稱	Ex	#	化合物結構及名稱
		基)-4-(((1*S*,2*R*)-2-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 			氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	84	*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-((1,3-二甲氧基丙-2-基)胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	196	3-甲氧基-4-((1-(甲氧基甲基)環丁基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	85	*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(((1*S*,2*R*)-2-羥基環戊基)胺基)-3-(2-甲氧基乙氧基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	197	*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

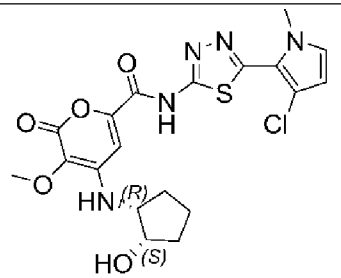
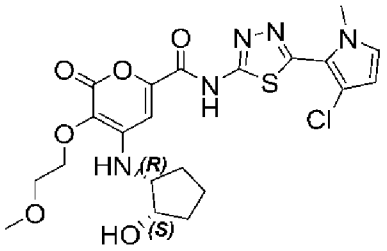
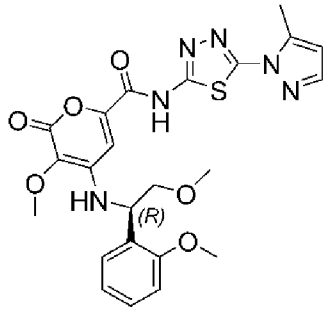
表1. 式(I)化合物					
Ex	**#**	化合物結構及名稱	**Ex**	**#**	化合物結構及名稱
					
TA	86	*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基環戊基)胺基)-3-(2-甲氧基乙氧基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	54	198*	(*R*)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基-1-(2-甲氧基苯基)乙基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
17	87	(*S*)-3-甲氧基-4-(3-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	54	199*	(*S*)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基-1-(2-甲氧基苯基)乙基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

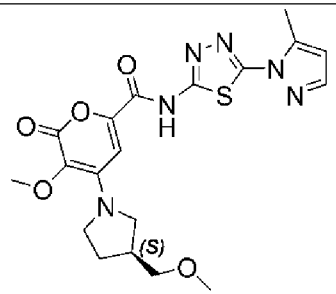
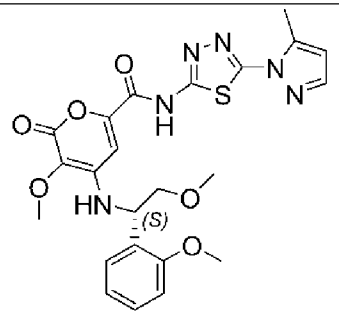
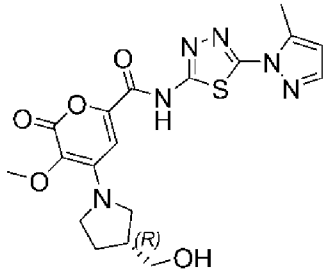
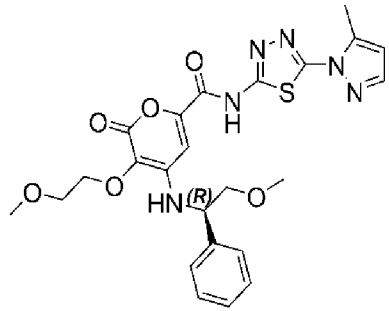
表1. 式(I)化合物					
Ex	**#**	化合物結構及名稱	**Ex**	**#**	化合物結構及名稱
					
TA	88	(*R*)-4-(3-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	15	200	(*R*)-4-((2-甲氧基-1-苯基乙基)胺基)-3-(2-甲氧基乙氧基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	89	4-((2,2-二氟乙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	16	201	(*R*)-*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-((2-甲氧基-1-苯基乙基)胺基)-3-(2-甲氧基乙氧基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

表1. 式(I)化合物

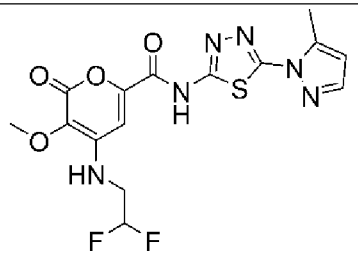
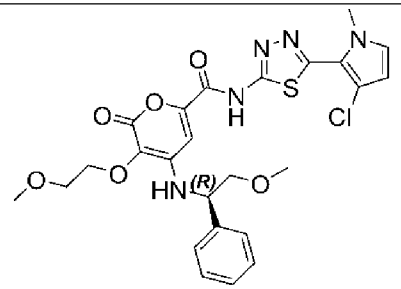
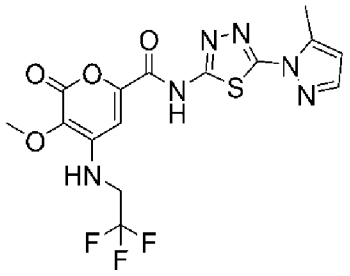
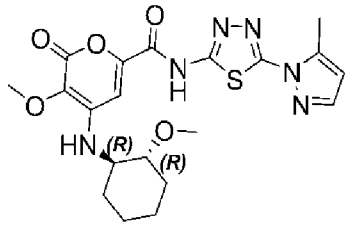
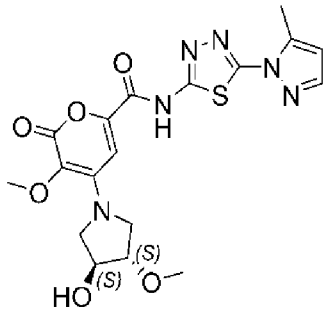
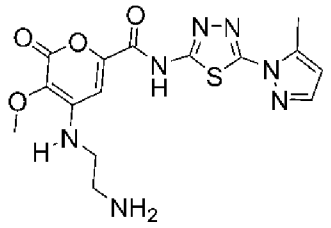
Ex	#	化合物結構及名稱	Ex	#	化合物結構及名稱
					
TA	90	3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-4-((2,2,2-三氟乙基)胺基)-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	202	3-甲氧基-4-(((1*R*,2*R*)-2-甲氧基環已基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	91a*	4-((3*S*,4*S*)-3-羥基-4-甲氧基吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	55	203	4-((2-胺基乙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 

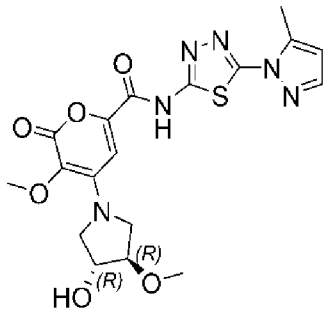
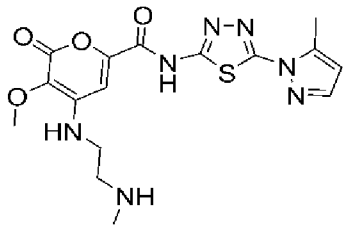
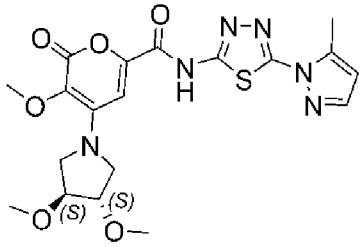
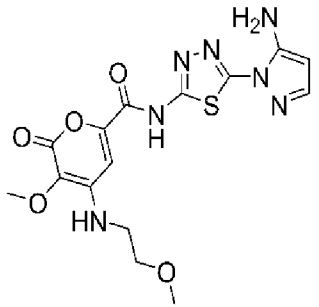
表1. 式(I)化合物					
Ex	**#**	**化合物結構及名稱**	**Ex**	**#**	**化合物結構及名稱**
TA	91b*	4-((3*R*,4*R*)-3-羥基-4-甲氧基吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	204	3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-((2-(甲基胺基)乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	92a*	4-((3*S*,4*S*)-3,4-二甲氧基吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	56	205	*N*-(5-(5-胺基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	92b*	4-((3*R*,4*R*)-3,4-二甲氧基吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	TA	206	4-(((1*S*,2*R*)-2-(2,2-二氟乙氧基)環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

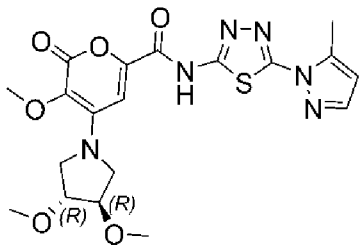
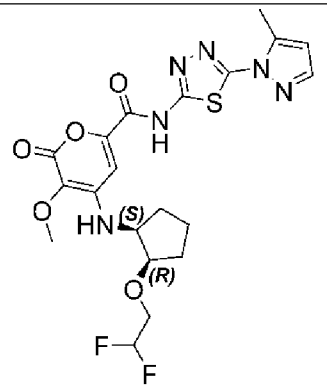
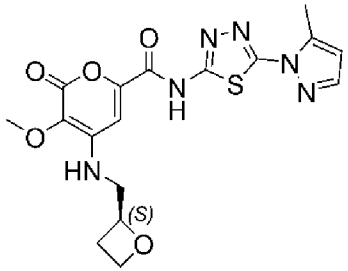
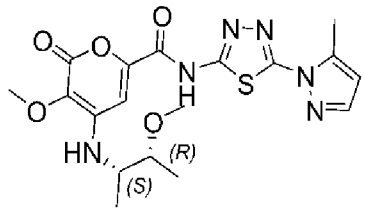
表1. 式(I)化合物					
Ex	**#**	化合物結構及名稱	**Ex**	**#**	化合物結構及名稱
					
TA	93	(*S*)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-((氧雜環丁-2-基甲基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	207	3-甲氧基-4-(((2*S*,3*R*)-3-甲氧基丁-2-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
18	94	(*R*)-*N*-(5-(3-氯噻吩-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	57	208	4-((2-(二氟甲氧基)乙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

表1. 式(I)化合物

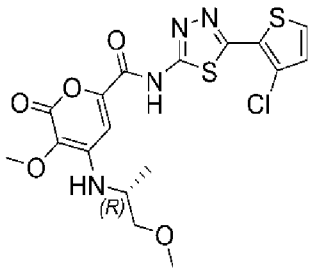
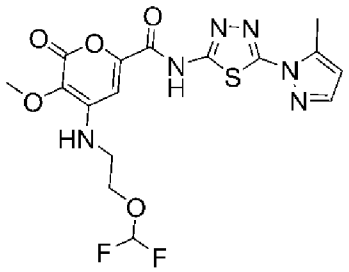
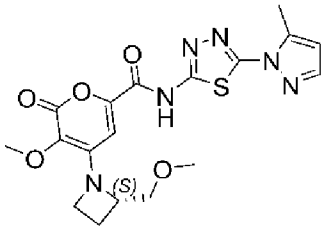
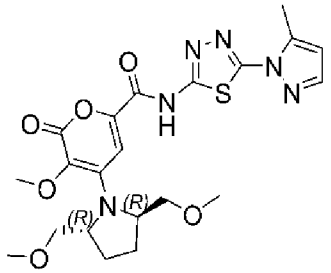
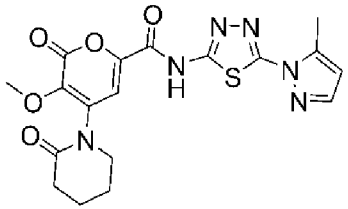
Ex	#	化合物結構及名稱	Ex	#	化合物結構及名稱
					
TA	95	(*S*)-3-甲氧基-4-(2-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	58	209a*	4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	96	3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-4-(2-側氧基哌啶-1-基)-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	58	209b*	4-((2*S*,5*S*)-2,5-雙(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

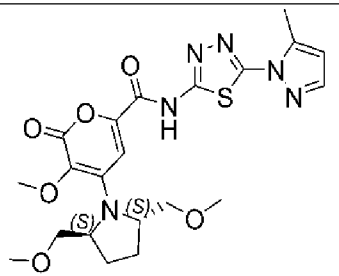
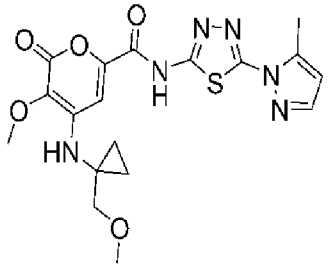
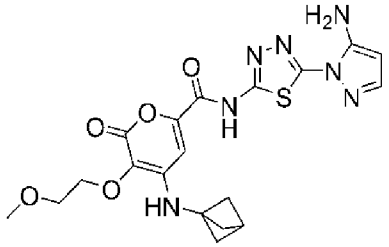
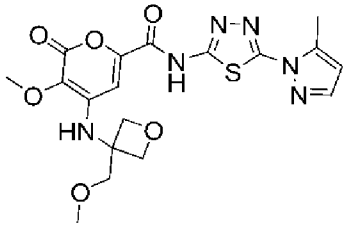
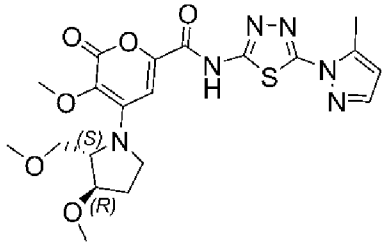
表1. 式(I)化合物					
Ex	**#**	**化合物結構及名稱**	**Ex**	**#**	**化合物結構及名稱**
					
TA	97	3-甲氧基-4-((1-(甲氧基甲基)環丙基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	59	210	*N*-(5-(5-胺基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-3-(2-甲氧基乙氧基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	98	3-甲氧基-4-((3-(甲氧基甲基)氧雜環丁-3-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	60	211	5-甲氧基-4-[(2*S*,3*R*)-3-甲氧基-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基]-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺 
TA	99	4-(1,1-二氧代異噻唑啶-2-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-	61	212	4-(((1*S*,2*R*)-2-(二氟甲氧基)環戊基)胺基)-3-

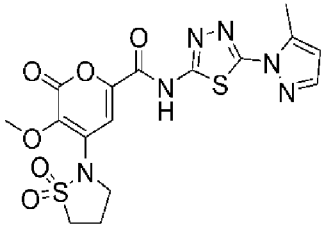
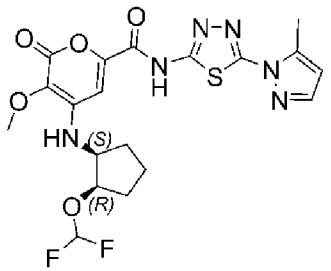
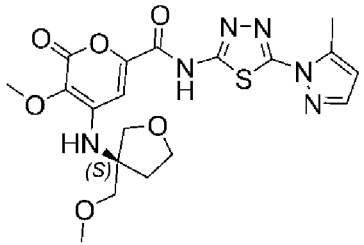
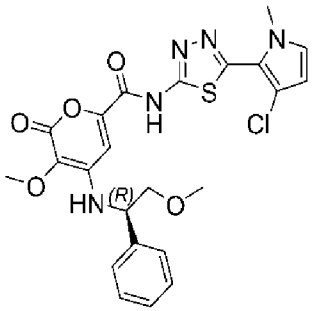
表1. 式(I)化合物					
Ex	**#**	**化合物結構及名稱**	**Ex**	**#**	**化合物結構及名稱**
		甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 			甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
19	100*	(*S*)-3-甲氧基-4-((3-(甲氧基甲基)四氫呋喃-3-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	213	(*R*)-*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基-1-苯基乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
19	101*	(*R*)-3-甲氧基-4-((3-(甲氧基甲基)四氫呋喃-3-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	62	214*	3-甲氧基-4-(((1*S*,2*R*)-2-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

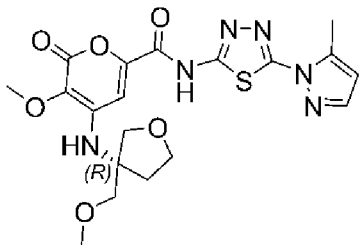
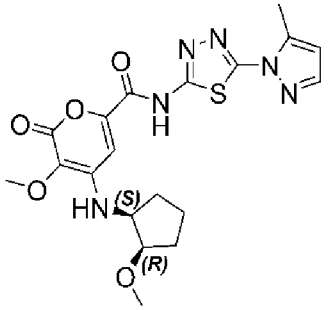
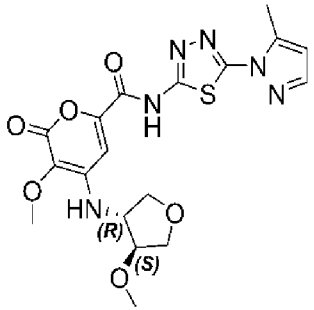
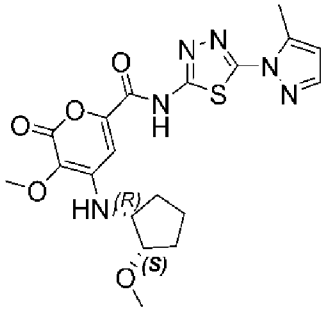
表1. 式(I)化合物					
Ex	**#**	化合物結構及名稱	**Ex**	**#**	化合物結構及名稱
					
TA	102	3-甲氧基-4-(((3*R*,4*S*)-4-甲氧基四氫呋喃-3-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	62	215*	3-甲氧基-4-(((*1R,2S*)-2-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-*2H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	103	4-(苯甲基胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲	TA	216	3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-4-(吡咯啶-1-基)-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

表1. 式(I)化合物

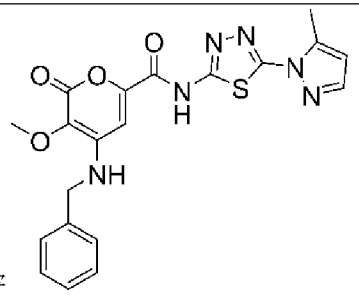
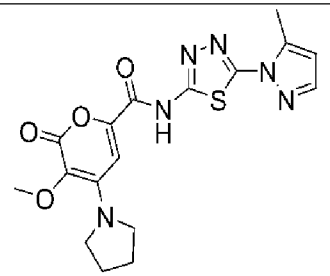
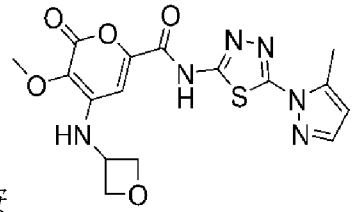
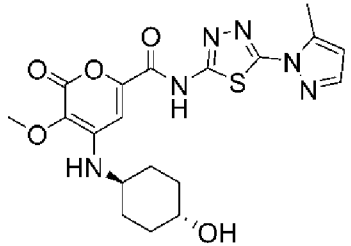
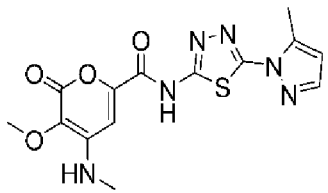
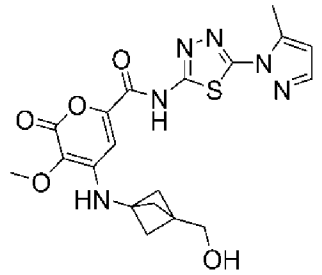
Ex	#	化合物結構及名稱	Ex	#	化合物結構及名稱
		 醯胺			
TA	104	3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(氧雜環丁-3-基胺基)-2-側氧基-2*H*-哌  喃-6-甲醯胺	TA	217	4-(反式-4-羥基環己基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	105	3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	218	4-((3-(羥基甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 

表1. 式(I)化合物

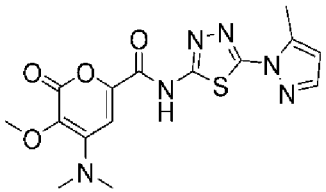
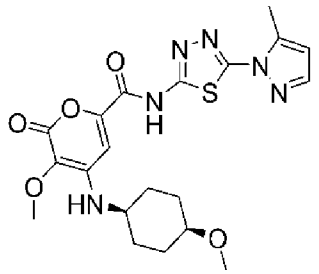
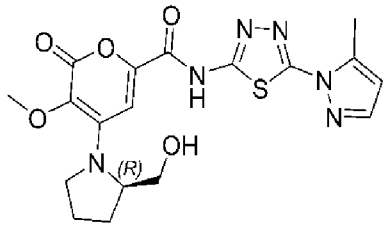
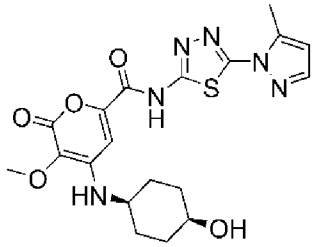
Ex	#	化合物結構及名稱	Ex	#	化合物結構及名稱
TA	106	4-(二甲基胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 	TA	219	3-甲氧基-4-((1,4-順式-4-甲氧基環己基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
50	174-OH	(R)-4-(2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-N-(5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲醯胺 	TA	220	4-(1,4-順式-4-羥基環己基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
21	126-OMe	3-甲氧基-4-((3-甲氧基雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基)-N-(5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲醯胺	51	177-Ac-OtBu	N-(5-(5-乙醯胺基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-3-(2-(三級丁氧基)乙氧基)-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲醯胺

表1. 式(I)化合物

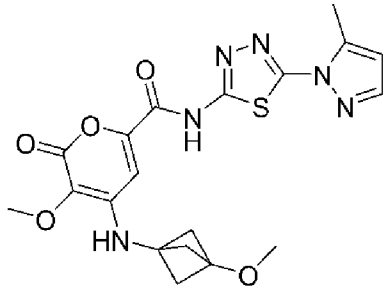
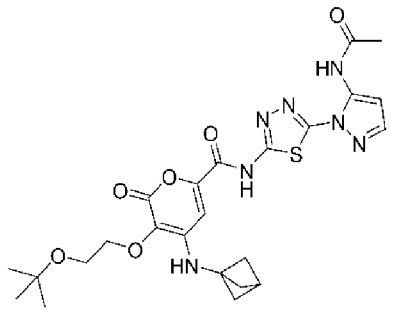
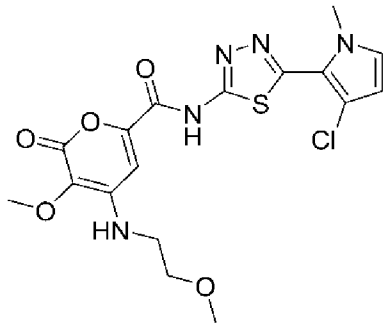
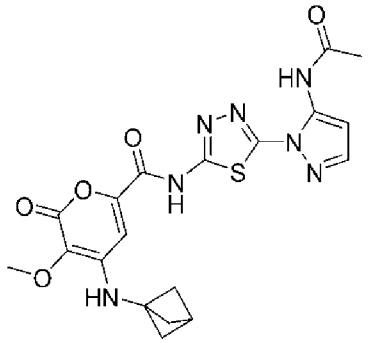
Ex	#	化合物結構及名稱	Ex	#	化合物結構及名稱
					
22	129-OMe	N-(5-(3-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲醯胺 	52	178-Ac	N-(5-(5-乙醯胺基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲醯胺 
59	210-Ac	N-(5-(5-乙醯胺基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-3-(2-甲氧基乙氧基)-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲醯胺	56	205-Ac	N-(5-(5-乙醯胺基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲醯胺

表1. 式(I)化合物

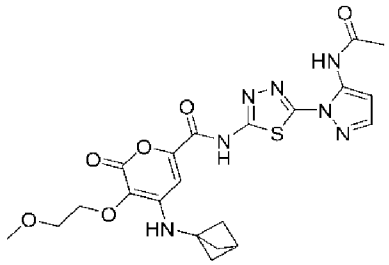
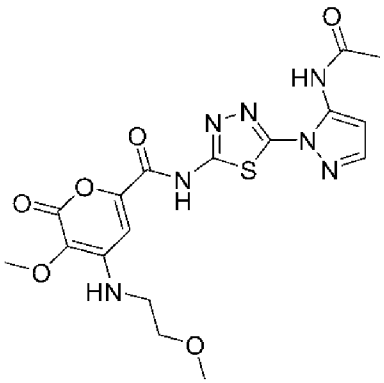
Ex	#	化合物結構及名稱	Ex	#	化合物結構及名稱
					

表2. 式(I)化合物

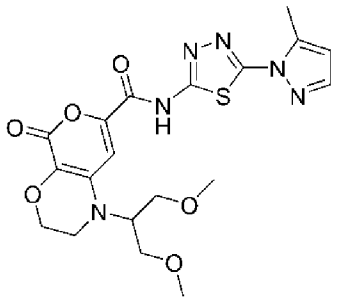
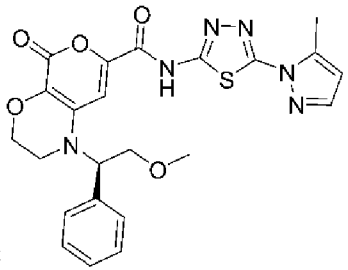
Ex	#	化合物結構及名稱	Ex	#	化合物結構及名稱
64	221	1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-側氧基-1,2,3,5-四氫哌喃并[3,4-*b*][1,4]噁呯-7-甲醯胺 	TA	227	(*R*)-1-(2-甲氧基-1-苯基乙基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-側氧基-1,2,3,5-四氫哌喃并[3,4-*b*][1,4]噁呯-7-甲醯胺 
TA	222	(*R*)-1-(1-甲氧基丙-2-基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-側氧基-1,2,3,5-四氫哌喃并[3,4-*b*][1,4]噁呯-7-甲醯胺	TA	228	4-((2-甲氧基乙基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(2-(N-味啉基)乙氧基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

表2. 式(I)化合物

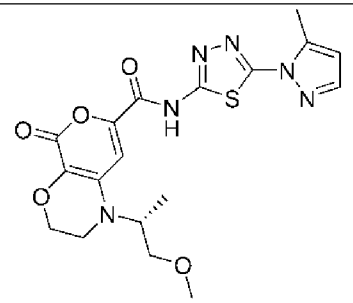
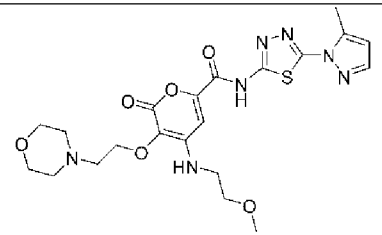
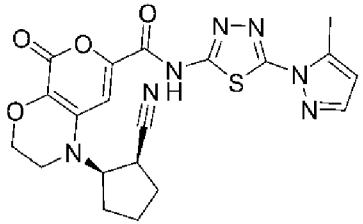
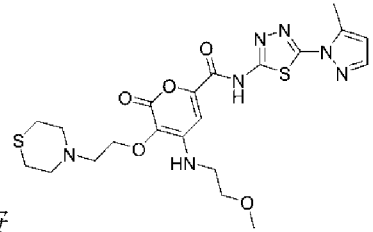
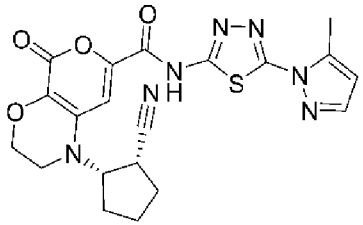
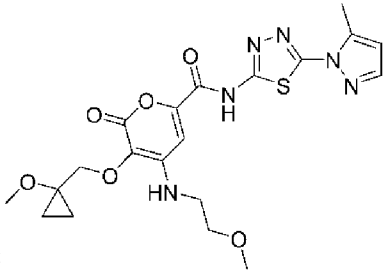
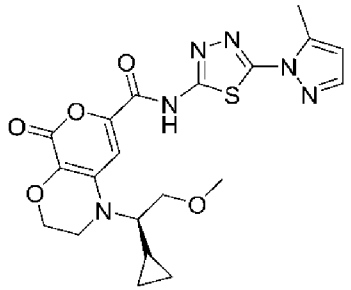
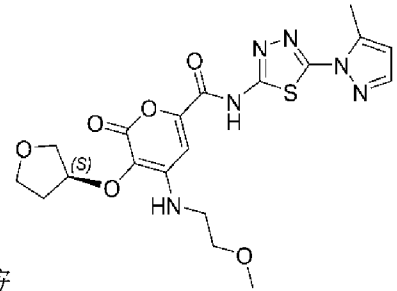
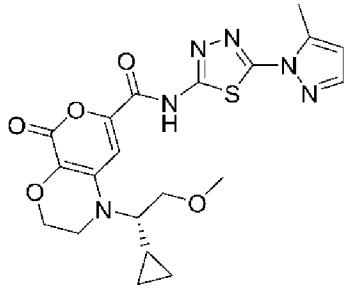
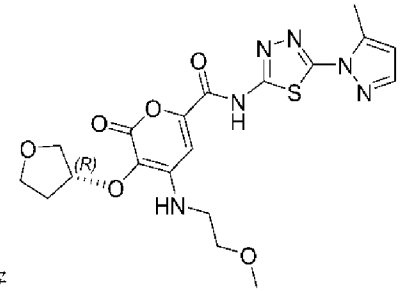
Ex	#	化合物結構及名稱	Ex	#	化合物結構及名稱
					
TA	223	1-((1*R*,2*S*)-2-氰基環戊基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-側氧基-1,2,3,5-四氫哌喃并[3,4-*b*][1,4]噁呯-7-甲醯胺 	TA	229	4-((2-甲氧基乙基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-3-(2-硫代(N-味啉基)乙氧基)-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	224	1-((1*S*,2*R*)-2-氰基環戊基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-側氧基-1,2,3,5-四氫哌喃并[3,4-*b*][1,4]噁呯-7-甲醯胺 	TA	230	3-((1-甲氧基環丙基)甲氧基)-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺 
TA	225	(*R*)-1-(1-環丙基-2-甲氧基乙基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-	TA	231A	(*S*)-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-

表2. 式(I)化合物					
Ex	**#**	**化合物結構及名稱**	**Ex**	**#**	**化合物結構及名稱**
		吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-側氧基-1,2,3,5-四氫哌嗪并[3,4-*b*][1,4]噁呯-7-甲醯胺 			1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-3-((四氫呋喃-3-基)氧基)-2*H*-哌嗪-6-甲醯  胺
TA	226	(*S*)-1-(1-環丙基-2-甲氧基乙基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-側氧基-1,2,3,5-四氫哌嗪并[3,4-*b*][1,4]噁呯-7-甲醯胺 	TA	231B	(*R*)-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-3-((四氫呋喃-3-基)氧基)-2*H*-哌嗪-6-甲醯  胺

【0424】 在一些實施例中，化合物為化合物3*、化合物4*、化合物10、化合物21*、化合物22*、化合物67a*、化合物67b*、化合物73、化合物74、化合物77、化合物83、化合物107a*、化合物107b*、化合物108a*、化合物108b*、化合物114、化合物121、化合物127、化合物161、化合物182、化合物196、化合物197、化合物213，或前述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

ii. 醫藥組合物

【0425】 在一些態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑。例示性醫藥學上可接受之載劑包括賦形劑、稀釋劑及界面活性劑。

【0426】 在一些實施例中，本發明化合物或包含其之醫藥組合物可以可有效治療個體之病症之量投與。

【0427】 投與可經由任何投與模式實現。例示性模式包括全身性或局部投與，諸如經口、經鼻、非經腸、經皮、皮下、經陰道、經頰、經直腸或局部投與模式。

【0428】 視預期投與模式而定，所揭示之化合物及組合物可呈固體、半固體或液體劑型，諸如可注射劑、錠劑、栓劑、丸劑、定時釋放膠囊、酏劑、酊劑、乳液、糖漿、散劑、液體、懸浮液或其類似形式，有時呈單位劑量形式且與習知醫藥實踐一致。

【0429】 同樣地，所揭示之化合物及組合物亦可藉由靜脈內(推注及輸注兩者)、腹膜內、皮下或肌肉內，以適用於此等類型之投與的形式投與。舉例而言，非經腸可注射投與通常用於皮下、肌肉內或靜脈內注射及輸注。可注射劑可以習知形式製備，呈液體溶液或懸浮液或適用於在注射

前溶解於液體中之固體形式。

【0430】 說明性醫藥組合物可為錠劑或明膠膠囊，其包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑，諸如a)稀釋劑，例如純化水、三酸甘油酯油(諸如氫化或部分氫化植物油或其混合物)、玉米油、橄欖油、葵花籽油、紅花油、魚油(諸如EPA或DHA)或其酯或三酸甘油酯或其混合物、ω-3脂肪酸或其衍生物、乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、纖維素、鈉、糖精、葡萄糖及/或甘胺酸；b)潤滑劑，例如二氧化矽、滑石、硬脂酸、其鎂鹽或鈣鹽、油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及/或聚乙二醇；對於錠劑亦諸如；c)黏合劑，例如矽酸鎂鋁、澱粉糊、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、碳酸鎂、天然糖(諸如葡萄糖或β-乳糖)、玉米甜味劑、天然及合成膠(諸如阿拉伯膠、黃蓍膠或海藻酸鈉)、蠟及/或聚乙烯吡咯啶酮(視需要)；d)崩解劑，例如澱粉、瓊脂、甲基纖維素、膨潤土、三仙膠、海藻酸或其鈉鹽或發泡混合物；e)吸收劑、著色劑、調味劑及甜味劑；f)乳化劑或分散劑，諸如Tween 80、拉巴索(Labrasol)、HPMC、DOSS、己醯基909、拉巴法克(labrafac)、拉巴菲(labrafil)、培色奧(peceol)、卡必醇(transcutol)、卡普(capmul) MCM、卡普PG-12、卡普特(captex) 355、節魯斯瑞(gelucire)、維生素E TGPS或其他可接受之乳化劑；及/或g)增強化合物吸收之試劑，諸如環糊精、羥丙基-環糊精、PEG400或PEG200。

iii. 治療方法

【0431】 在一些態樣中，本發明提供一種治療有需要之個體之本文所揭示之疾病或病症的方法，其包含向該個體投與一定量之本發明化合物

或其醫藥學上可接受之鹽或本發明之醫藥組合物。

【0432】 在一些態樣中，本發明提供一種治療有需要之個體之本文所揭示之疾病或病症的方法，其包含向該個體投與有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或本發明之醫藥組合物。

【0433】 在一些態樣中，本發明提供一種調節cGAS活性(例如活體外或活體內)之方法，其包含使細胞與有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0434】 在一些實施例中，疾病或病症與所牽涉之cGAS活性相關。在一些實施例中，疾病或病症為其中牽涉cGAS活性之疾病或病症。

【0435】 在一些態樣中，本發明提供一種本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於調節cGAS活性(例如活體外或活體內)。

【0436】 在一些態樣中，本發明提供一種本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療本文所揭示之疾病或病症。

【0437】 在一些態樣中，本發明提供本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用以調節cGAS活性(例如活體外或活體內)之藥劑。

【0438】 在一些態樣中，本發明提供本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用以治療本文所揭示之疾病或病症之藥劑。

【0439】 在一些態樣中，本發明提供本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用以治療本文所揭示之疾病或病症之藥劑。

【0440】 本發明提供充當cGAS活性調節劑之化合物。

【0441】 在一些實施例中，調節為抑制。

【0442】 在一些實施例中，該疾病或病症為發炎、自體免疫疾病、癌症、感染、中樞神經系統之疾病或病症、代謝疾病、心血管疾病、呼吸道疾病、腎病、肝病、眼病、皮膚病、淋巴疾病、風濕性疾病、精神疾病、移植物抗宿主疾病、異常疼痛或已確定攜帶cGAS之生殖系或體細胞非緘默突變之個體之cGAS相關疾病。

【0443】 在一些態樣中，疾病或病症為癌症。在一些實施例中，癌症為膀胱癌、骨癌、腦癌、乳癌、心癌、子宮頸癌、結腸癌、結腸直腸癌、食道癌、纖維肉瘤、胃癌、胃腸癌、頭、脊及頸癌、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、腎癌、胰臟癌、陰莖癌、睪丸生殖細胞癌、胸腺瘤癌、胸腺癌、肺癌、卵巢癌或前列腺癌。

【0444】 在一些態樣中，疾病或病症為中樞神經系統病症。在某些實施例中，中樞神經系統為帕金森氏症(Parkinson's disease)、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、創傷性腦損傷、脊髓損傷、肌肉萎縮性側索硬化(ALS)、多發性硬化、毛細血管擴張性失調或年齡相關性黃斑變性。

【0445】 在一些態樣中，疾病或病症為腎病。在某些實施例中，腎病為急性腎病、慢性腎病或罕見腎病。在某些實施例中，慢性腎病為糖尿病性腎病變。

【0446】 在一些態樣中，疾病或病症為皮膚病。在某些實施例中，皮膚病為牛皮癬、化膿性汗腺炎(HS)或異位性皮膚炎。

【0447】 在一些態樣中，疾病或病症為風濕性疾病。在某些實施例中，風濕性疾病為皮肌炎、斯蒂爾氏病(Still's disease)或幼年型特發性關節炎。在一些態樣中，疾病或病症為肝病。在某些實施例中，肝病為非酒

精性脂肪變性肝炎(NASH)。

【0448】 在一些態樣中，疾病或病症為心血管疾病。在某些實施例中，心血管疾病為心肌症、動脈粥樣硬化或外周動脈疾病(PAD)。

【0449】 在一些實施例中，疾病或病症為代謝疾病。在某些實施例中，代謝疾病為肥胖誘導之胰島素耐藥性。

【0450】 在一些態樣中，疾病或病症為已確定攜帶cGAS之生殖系或體細胞非緘默突變之個體之cGAS相關疾病。

【0451】 在一些實施例中，疾病或病症為發炎性、過敏性或自體免疫性疾病，諸如全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、皮膚紅斑性狼瘡症(CLE)、凍瘡樣狼瘡、牛皮癬、胰島素依賴型糖尿病(IDDM)、硬皮病、艾卡迪戈緹耶斯症候群(Aicardi Goutières syndrome)、皮肌炎、全身性硬化、發炎性腸病、多發性硬化、類風濕性關節炎、慢性腎病或休格連氏症候群(Sjogren's syndrome；SS)。

【0452】 在一些實施例中，疾病或病症為身體之任何組織或器官之發炎，包括肌肉骨胳發炎、血管發炎、神經發炎、消化系統發炎、眼部發炎、生殖系統發炎及其他發炎。

【0453】 在一些實施例中，肌肉骨胳發炎係指肌肉骨胳系統之任何發炎性病狀，尤其彼等影響骨骼關節，包括手、腕、肘、肩、頜、脊椎、頸、髖、膝、踝及足之關節之病狀，以及影響連接肌肉與骨之組織，諸如肌腱之病狀。肌肉骨胳發炎之實例包括：關節炎(包括例如骨關節炎、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、僵直性脊椎炎、急性及慢性感染性關節炎、與痛風及假性痛風相關的關節炎及幼年特發性關節炎)、肌腱炎、滑膜炎、腱鞘炎、滑囊炎、纖維組織炎(肌肉纖維疼痛)、上髁炎、肌炎及骨

炎(包括例如佩吉特氏病(Paget's disease)、恥骨炎及囊性纖維性骨炎)。眼部發炎係指眼睛之任何結構，包括眼瞼之發炎。眼部發炎之實例包括瞼炎、眼瞼鬆弛、結膜炎、淚腺炎、角膜炎、乾燥性角膜結膜炎(乾眼)、鞏膜炎、倒睫及葡萄膜炎。神經系統發炎之實例包括腦炎、格-巴二氏症候群(Guillain-Barre syndrome)、腦膜炎、神經肌強直、嗜眠病、多發性硬化、脊髓炎及精神分裂症。

【0454】 血管結構或淋巴系統發炎之實例包括關節硬化、關節炎、靜脈炎、血管炎及淋巴管炎。

【0455】 消化系統之發炎病狀之實例包括膽管炎、膽囊炎、腸炎、小腸結腸炎。胃炎、胃腸炎、發炎性腸病(諸如克隆氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎)、迴腸炎及直腸炎。

【0456】 生殖系統之發炎病狀之實例包括子宮頸炎、絨膜羊膜炎、子宮內膜炎、附睪炎、臍炎、卵巢炎、睪丸炎、輸卵管炎、輸卵管卵巢膿腫、尿道炎、陰道炎、外陰炎及外陰疼痛。

【0457】 在一些實施例中，疾病或病症為具有發炎組分之自體免疫病狀。此等病狀包括全身性紅斑性狼瘡症、皮膚紅斑性狼瘡症、急性播散性普禿、白塞氏病(Bechet's disease)、卻格司氏病(Chagas' disease)、慢性疲勞症候群、自主神經失調、腦脊髓炎、僵直性脊椎炎、再生不良性貧血、化膿性汗腺炎、自體免疫肝炎、自體免疫卵巢炎、乳糜瀉、克隆氏病、1型糖尿病、巨大細胞動脈炎、古巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)。格雷夫氏病(Grave's disease)、格-巴二氏症候群、橋本氏病(Hashimoto's disease)、亨-舒二氏紫癜症(Henoch-Schonlein purpura)、川崎氏病(Kawasaki's disease)、顯微鏡下結腸炎、顯微鏡下多動脈炎、混

合性結締組織疾病、多發性硬化、重症肌無力、眼陣攣肌陣攣症候群、視神經炎、奧德氏甲狀腺炎(Ord's thyroiditis)、天疱瘡、結節性多動脈炎、多肌痛、類風濕性關節炎、萊特氏症候群(Reiter's syndrome)、休格連氏症候群、艾卡迪戈緹耶斯症候群、顳動脈炎、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、溫型自體免疫溶血性貧血、間質性膀胱炎、萊姆病(Lyme disease)、硬斑病、牛皮癬、類肉瘤病、硬皮病、潰瘍性結腸炎及白斑病。

【0458】在一些實施例中，疾病或病症為具有發炎組分的T細胞介導之過敏性疾病。此等病狀包括接觸性過敏、接觸性皮炎(包括因野葛引起之接觸性皮炎)、風疹、皮膚過敏、呼吸過敏(枯草熱、過敏性鼻炎)及麩質敏感性腸病(乳糜瀉)。

【0459】在一些實施例中，其他發炎病狀包括例如闌尾炎、皮膚炎、皮肌炎、心內膜炎、纖維組織炎、齒齦炎、舌炎、肝炎、化膿性汗腺炎、虹膜炎、喉炎、乳房炎、心肌炎、腎炎、耳炎、胰臟炎、腮腺炎、心包膜炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、肺炎、前列腺炎、腎盂腎炎及口內炎、移植排斥(涉及諸如腎臟、肝、心臟、肺、胰臟(例如胰島細胞)、骨髓、角膜、小腸之器官、皮膚同種異體移植物、皮膚同種移植物及心臟瓣膜異種移植物、血清病及移植物抗宿主病)、急性胰臟炎、慢性胰臟炎、急性呼吸窘迫症候群。塞紮里氏症候群(Sezary's syndrome)、先天性腎上腺增生、非化膿性甲狀腺炎、與癌症相關的高鈣血症、天疱瘡、大皰性疱疹樣皮炎、嚴重多形性紅斑、剝脫性皮膚炎、脂溢性皮膚炎、季節性或常年性過敏性鼻炎、支氣管哮喘、接觸性皮炎、異位性皮炎、藥物過敏性反應、過敏性結膜炎、角膜炎、眼帶狀疱疹、虹膜炎及虹膜睫體炎、脈絡膜視網

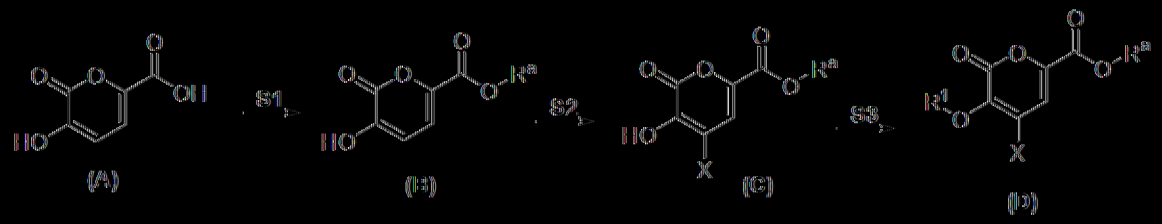
膜炎、視神經炎、症狀性類肉瘤病、彙發性或播散性肺結核化學療法、成年人之特發性血小板減少性紫癜、成年人之繼發性血小板減少、後天性(自體免疫性)溶血性貧血、成年人之白血病及淋巴瘤、兒童期之急性白血病、區域性腸炎、自體免疫血管炎、多發性硬化、慢性阻塞性肺病、實體器官移植排斥、敗血症。

iv. 製備方法

[0460] 式(I)化合物可遵循*通用流程1至10*合成，其係下文所提供。實例進一步描述此通用合成之非限制性實例。

[0461] 舉例而言，依*通用流程1*中所描繪，式(A)之3-羥基-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲酸或其鹽可作為式(B)之烷基酯或其鹽保護，其中R^a為C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵代烷基，接著C_4位置處進行鹵化，提供式(C)化合物或其鹽，其中X為Cl、Br或I。用本文所定義之基團R^1進行羥基保護，可提供式(D)化合物或其鹽。對式(D)之烷基酯或其鹽脫除保護基，可提供式(D)羧酸化合物或其鹽，其中R^a為氫。

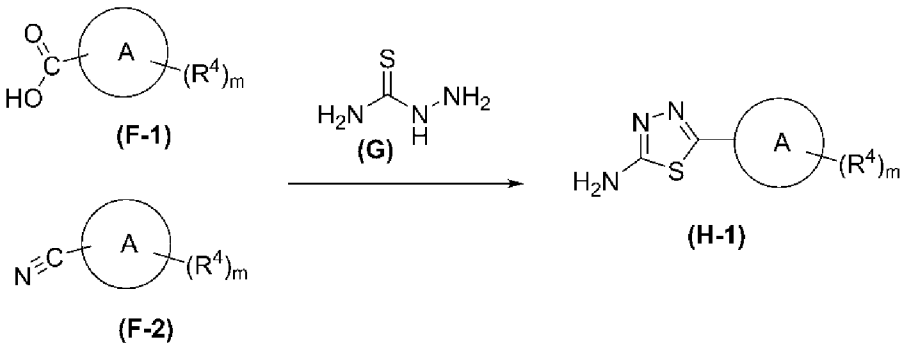
通用流程1.



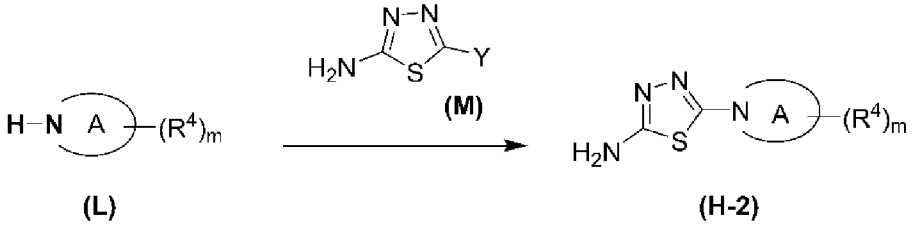
[0462] 依*通用流程2*中所描繪，使式(G)之胺硫脲或其鹽與合羧酸式(F-1)化合物或合氰基式(F-2)化合物或其鹽反應，其中R^4及m係本文所定義，可提供式(II-1)之1,3,4-噻二唑-2-胺或其鹽。可替代地，依*通用流程3*中所描繪，式(II-2)之胺化合物，其中雜芳基環A之氮原子直接連接至噻二唑部分，且其中R^4及m係本文所定義，可藉由使式(M)之5-鹵代-1,3,4-噻二唑-2-胺或其鹽，其中Y為Cl、Br或I，與式(L)之胺或其鹽偶合

製備。

通用流程2.

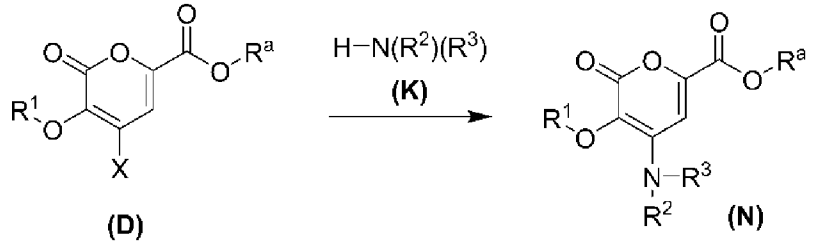


通用流程3.



【0463】 依*通用流程4*中所描繪，式(**K**)之胺或其鹽與式(**D**)之烷基酯或其鹽之交叉偶合，其中R^a為C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵代烷基，可提供式(**N**)胺化合物或其鹽。式(**N**)胺化合物或其鹽可隨後脫除保護基，提供式(**N**)胺化合物或其鹽，其中R^a為氫。

通用流程4.

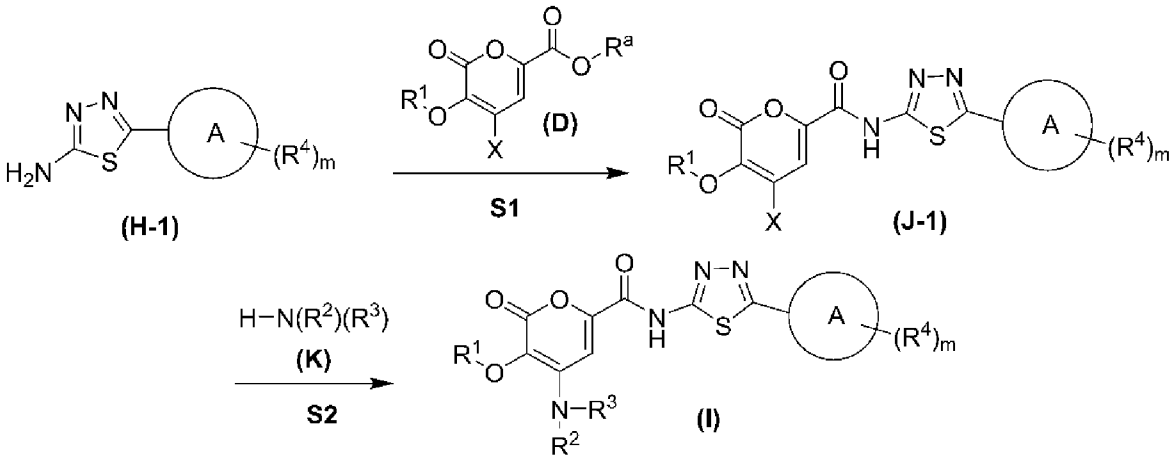


【0464】 上述式(**D**)及(**N**)之化合物或其鹽，其中R^a為氫、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵代烷基，及式(**H-1**)或(**H-2**)之胺化合物或其鹽，各自可用作式(**I**)化合物或其鹽之製備中之中間物。

【0465】 舉例而言，依*通用流程5*中所描繪，使式(**H-1**)之胺或其鹽與式(**D**)化合物或其鹽肽偶合，其中R^a為氫、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵代烷基，可

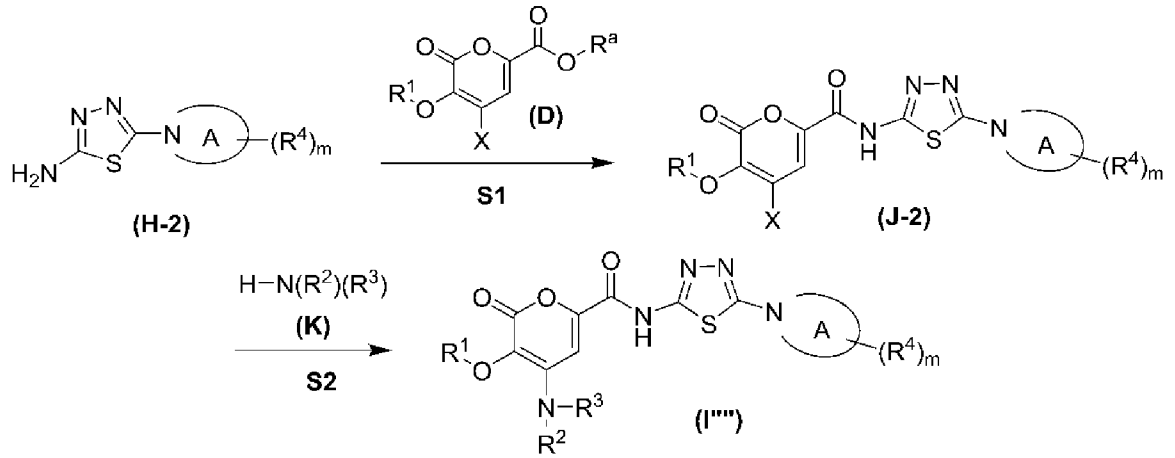
提供式(**J-1**)醯胺化合物或其鹽。式(**J-1**)醯胺化合物或其鹽可隨後與式(**K**)之胺或其鹽交叉偶合，提供式(**I**)化合物或其鹽。

通用流程5.



【0466】 可替代地，依*通用流程6*中所描繪，式(**H-2**)之胺或其鹽與式(**D**)化合物或其鹽之肽偶合，其中R^a為氫、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵代烷基，可提供式(**J-2**)醯胺化合物或其鹽。式(**J-2**)醯胺化合物或其鹽可隨後與式(**K**)之胺或其鹽交叉偶合，提供式(**I''''**)化合物或其鹽，其中雜芳基環A之氮原子直接連接至噻二唑部分。

通用流程6.

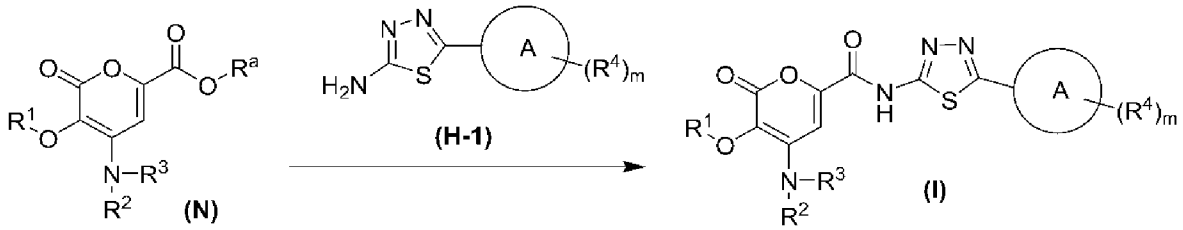


【0467】 式(**J-1**)及(**J-2**)之化合物及其鹽在本文中亦稱為「**鹵代-哌嗪試劑**」，且式(**K**)化合物及其鹽在本文中亦稱為「**胺試劑**」。

【0468】 在其他實施例中，諸如*通用流程7*中所描繪，式(**H-1**)之胺

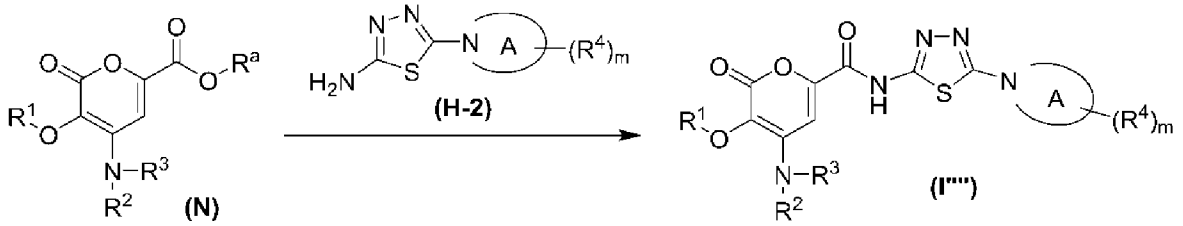
或其鹽與式(**N**)化合物或其鹽之肽偶合，其中R^a為氫、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵代烷基，可提供式(**I**)化合物或其鹽。

通用流程7.



【0469】 在又其他實施例中，諸如*通用流程8*中所描繪，式(**H-2**)之胺或其鹽與式(**N**)化合物或其鹽之肽偶合，其中R^a為氫、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵代烷基，可提供式(**I''''**)化合物或其鹽，其中雜芳基環A之氮原子直接連接至噻二唑部分。

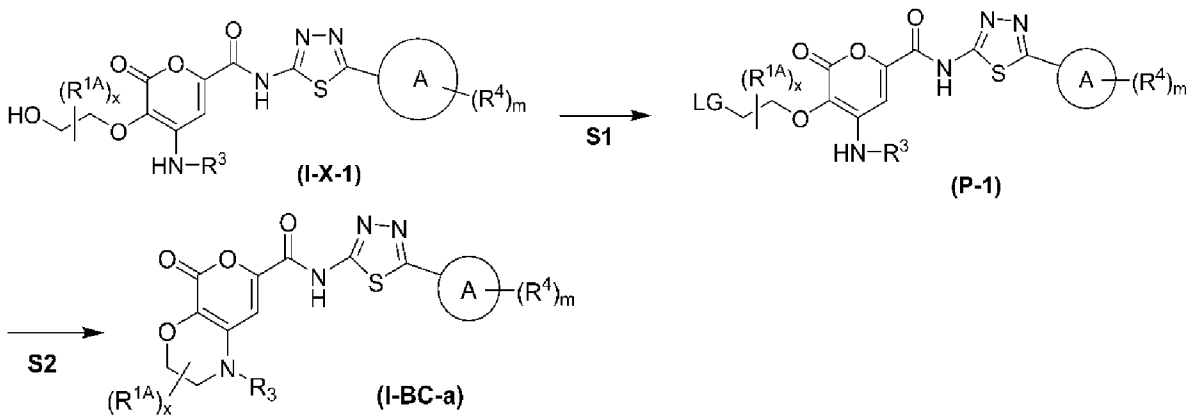
通用流程8.



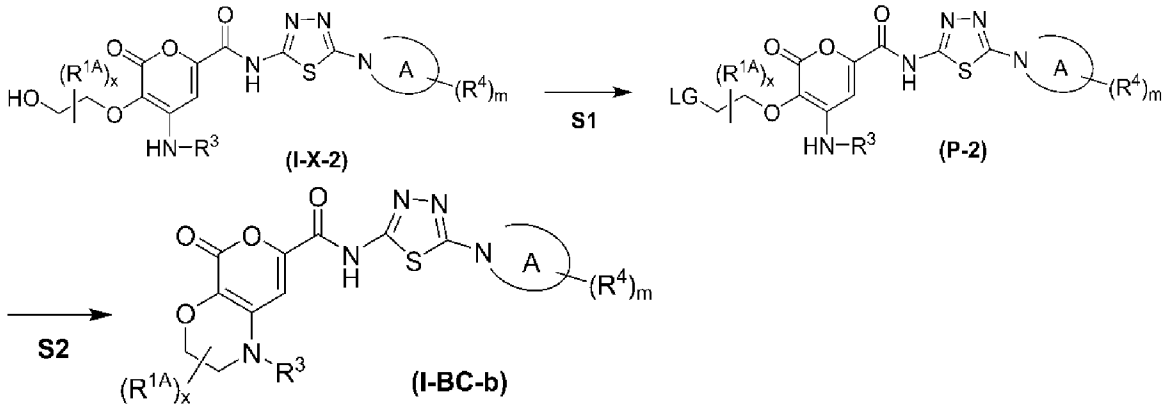
【0470】 式(**N**)化合物及其鹽亦稱為「**胺基-哌啶試劑**」，且式(**H-1**)及(**H-2**)之化合物及其鹽亦稱為「**ADT胺試劑**」。

【0471】 在仍又其他實施例中，諸如*通用流程9*及*10*中所描繪，其中R^1為基團-CH_2CH_2-OH且R^2為氫，式(**I-BC-a**)及(**I-BC-b**)雙環化合物可由R^1之末端-OH轉化為本文所定義之脫離基(LG)，接著環化形成。在某些實施例中，脫離基為經磺醯基取代之羥基，諸如-O-甲苯磺醯基、-O-甲磺醯基或O-苯磺酸基。

通用流程9.



通用流程10.



v. 生物學分析

【0472】 藉由上述方法設計、選擇及/或最佳化之化合物一旦製成，即可使用熟習此項技術者已知之多種分析表徵以確定化合物是否具有生物活性。舉例而言，本文所描述之化合物可藉由習知分析，包括但不限於下文描述之彼等分析表徵以確定其是否具有預計活性、結合活性及/或結合特異性。

【0473】 另外，可利用高通量篩選來加速使用此等分析進行的分析。因而，有可能使用此項技術中已知之技術針對活性快速篩選本文所描述之化合物。用於進行高通量篩選之通用方法描述於例如Devlin (1998) *High Throughput Screening*, Marcel Dekker；及美國專利第5,763,263號中。高通量分析可使用一或多種不同分析技術，包括但不限於下文描述之彼等分析技術。

【0474】 各種活體外或活體內生物分析可適用於偵測本發明化合物之作用。此等活體外或活體內生物分析可包括但不限於酶活性分析、電泳遷移率變化分析、報導基因分析、活體外細胞存活率分析以及用於測定hcGAS效能及抑制活性、未結合清除率、溶解度及滲透率之分析。

【0475】 在一些實施例中，本發明化合物可使用已知程序，諸如Lama等人，*Nature Communications* (2019) 10:2261 (2019)中所報導之方法測試其人類-cGAS (h-cGAS)抑制活性。亦參見***實例、生物分析方法***。

【0476】 在一些實施例中，本發明化合物可遵循已知程序，諸如Miller等人，*J. Med. Chem.* (2020) 63:12156-12170中所描述之程序測試未結合清除率(Clu)。舉例而言，未結合清除率(Clu)可藉由將在血液或血漿中量測之總清除率(以mL/min/kg為單位之「CL」)除以血漿中之未結合分率(fu)來計算。

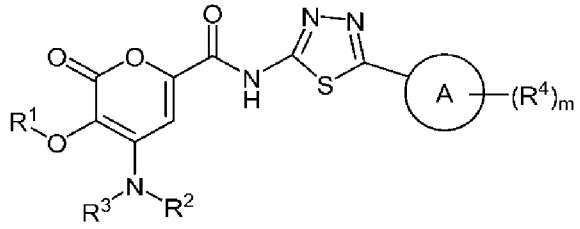
【0477】 在一些實施例中，本發明化合物之溶解度可遵循已知程序，諸如Alsenz及Kansy, *Advanced Drug Delivery Reviews (2007)* 59:546-567及Wang等人，*J Mass Spectrom.* (2000) 35:71-76中所描述之程序測定。舉例而言，生理學相關培養基中之動力學溶解度可藉由LC-MS/MS，使用連續稀釋及兩小時培育期，隨後過濾來量測，且以μM報導。生理學相關培養基中之熱力學溶解度可藉由LC-MS/MS，在二十四小時培育之後，繼之以過濾來量測，且以mg/mL報導。

【0478】 在一些實施例中，本發明化合物之滲透率可遵循已知程序，諸如Wang等人，*J Mass Spectrom.* (2000) 35:71-76中所描述之程序測定。舉例而言，在量測頂端及底外側腔室兩者中之化合物後，可在Transwell盤中使用Caco-2或MDCK-MDR1細胞株量測穿過細胞膜之滲透

率，且報導為以10^{-6} cm/s為單位之表觀滲透率Papp A-B。

vi. 額外實施例

【0479】 **實施例1**. 一種式(**I**)化合物：



(**I**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為5員單環雜芳基；

R^1為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、-L_3-(C_3-C_6碳環基)或-L_3-(4員至10員雜環基)，其中該烷基、該烯基、該炔基、該碳環基及該雜環基獨立地經0、1、2、3或4個R^{1A}取代；各R^{1A}獨立地為鹵素、-OR^{1B}、-$N(R^{1B})_2$、-SR^{1B}、-C(=O)OR^{1B}、-C(=O)$N(R^{1C})_2$、-(C_1-C_3伸烷基)-OR^{1B}或-(C_1-C_3伸烷基)-SR^{1B}，或R^{1A}之兩個例子結合在一起形成=O；各R^{1B}獨立地為氫、C_1-C_4烷基或C_1-C_4鹵代烷基，其中該烷基及該鹵代烷基獨立地經0、1、2、3或4個R^{1D}取代；各R^{1C}獨立地為氫、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵代烷基或-OR^{1F}；各R^{1D}獨立地為鹵素、-OR^{1F}或-$N(R^{1F})_2$；且各R^{1F}獨立地為氫、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基；

L_3為鍵、C_1-C_3伸烷基或-(C_1-C_3伸烷基)-O-，其中該伸烷基獨立地經0、1、2、3或4個R^{1E}取代；且各R^{1E}獨立地為-(C_1-C_3伸烷基)-OR^{1B}或-OR^{1B}，或R^{1E}之兩個例子結合在一起形成=O；

R^2為氫或經0、1、2、3或4個R^{2A}取代之C_1-C_6烷基，且各R^{2A}獨立地為鹵素、-OR^{2B}或-$N(R^{2B})_2$，其中各R^{2B}獨立地為氫、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基；

或R^1及R^2與其所連接之原子接合形成獨立地經0、1、2、3或4個R^{1A}取代之6員或7員雜環基；

R^3為C_1-C_{10}烷基、C_2-C_{10}烯基、C_2-C_{10}炔基、C_3-C_{10}碳環基或4員至10員雜環基，其中該烷基、該烯基、該炔基、該碳環基及該雜環基獨立地經0、1、2、3或4個R^{3A}取代；

或R^2及R^3與其所連接之原子接合形成獨立地經0、1、2、3或4個R^{3A}取代之4員至10員雜環基；

各R^{3A}獨立地為C_1-C_3烷基、C_2-C_3烯基、C_2-C_3炔基、鹵素、=O、-L_1-CN、-L_1-SOR^{3C}、-L_1-SO_2R^{3C}、-L_1-SR^{3B}、-L_1-$PO(R^{3C})_2$、-L_1-OR^{3B}、-L_1-$N(R^{3B})_2$、-L_1-C(=O)$N(R^{3B})_2$或-L_1-C(=O)OR^{3B}、-L_1-(C_3-C_6碳環基)、-L_1-(4員至6員雜環基)、-L_1-(C_{6-10}芳基)或-L_1-(5員至10員雜芳基)，或兩個R^{3A}基團與其所連接之原子接合形成C_6芳基、5員至6員雜芳基、C_3-C_6碳環基或4員至6員雜環基，且其中該烷基、該烯基、該炔基、該碳環基、該雜環基、該芳基及該雜芳基獨立地經0、1、2、3或4個R^{3D}取代；

各R^{3B}獨立地為氫、C_1-C_3烷基、C_3-C_6碳環基或4員至6員雜環基，其中該烷基、該碳環基及該雜環基獨立地經0、1、2、3或4個R^{3D}取代；

各R^{3C}獨立地為C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基；

各R^{3D}獨立地為鹵素、-OR^{3E}、-CN、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基；

各R^{3E}獨立地為氫、C_1-C_4烷基或C_1-C_4鹵代烷基；

各R^4獨立地為鹵素、-CN、-L_2-OR^{4A}、-L_2-$N(R^{4B})_2$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基，其中各R^{4A}及R^{4B}獨立地為氫、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵代烷基或-C(=O)R^{4C}，其中R^{4C}為C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基；

各L_1及L_2獨立地為鍵、C_1-C_3伸烷基或C_1-C_3鹵代伸烷基；及

m為0、1或2。

【0480】 **實施例2**. 如實施例1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為5員單環雜芳基；

R^1為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其中該烷基、該烯基及該炔基獨立地經0、1、2、3或4個R^{1A}取代；各R^{1A}獨立地為鹵素、-OR^{1B}或-$N(R^{1B})_2$；且各R^{1B}獨立地為氫、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基；

R^2為氫或經0、1、2、3或4個R^{2A}取代之C_1-C_6烷基，且各R^{2A}獨立地為鹵素、-OR^{2B}或-$N(R^{2B})_2$，其中各R^{2B}獨立地為氫、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基；

R^3為C_1-C_{10}烷基、C_2-C_{10}烯基、C_2-C_{10}炔基、C_3-C_{10}碳環基或4員至10員雜環基，其中該烷基、該烯基、該炔基、該碳環基及該雜環基獨立地經0、1、2、3或4個R^{3A}取代；

或R^2及R^3與其所連接之原子接合形成獨立地經0、1、2、3或4個R^{3A}取代之4員至10員雜環基；

各R^{3A}獨立地為C_1-C_3烷基、C_2-C_3烯基、C_2-C_3炔基、鹵素、=O、-L_1-CN、-L_1-SOR^{3C}、-L_1-SO_2R^{3C}、-L_1-SR^{3B}、-L_1-OR^{3B}、-L_1-$N(R^{3B})_2$、-L_1-(C_3-C_6碳環基)、-L_1-(4員至6員雜環基)、-L_1-(C_{6-10}芳基)或-L_1-(5員至10員雜芳基)，或兩個R^{3A}基團與其所連接之原子接合形成C_6芳基、5員至6員雜芳基、C_3-C_6碳環基或4員至6員雜環基，且其中該烷基、該烯基、該炔基、該碳環基、該雜環基、該芳基及該雜芳基獨立地經0、1、2、3或4個R^{3D}取代；

各R^{3B}獨立地為氫、C_1-C_3烷基、C_3-C_6碳環基或4員至6員雜環基，其

中該烷基、該碳環基及該雜環基獨立地經0、1、2、3或4個R^{3D}取代；

各R^{3C}獨立地為C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基；

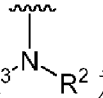
各R^{3D}獨立地為鹵素、-OR^{3E}、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基；

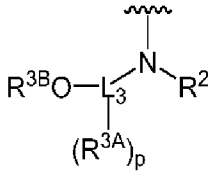
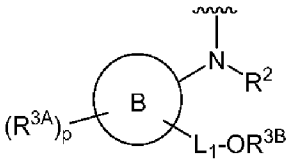
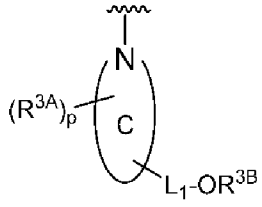
各R^{3E}獨立地為氫、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基；

各R^4獨立地為鹵素、-CN、-L_2-OR^{4A}、-L_2-$N(R^{4B})_2$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基，其中各R^{4A}及R^{4B}獨立地為氫、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基；

各L_1及L_2獨立地為鍵、C_1-C_3伸烷基或C_1-C_3鹵代伸烷基；及

m為0、1或2。

【0481】 **實施例3**. 如實施例1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中胺基部分為式(**i-a**)、(**ii-a**)或(**iii-a**)之基團：


(**i-a**)、

(**ii-a**)或

(**iii-a**)，

其中：

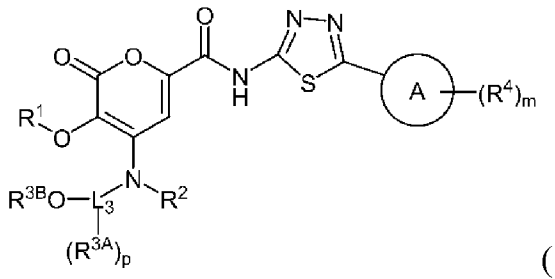
L_3為C_1-C_{10}伸烷基、C_2-C_{10}伸烯基或C_2-C_{10}伸炔基；

環B為C_3-C_{10}碳環基或4員至10員雜環基；

環C為5員至10員雜環基；及

p為0、1、2或3。

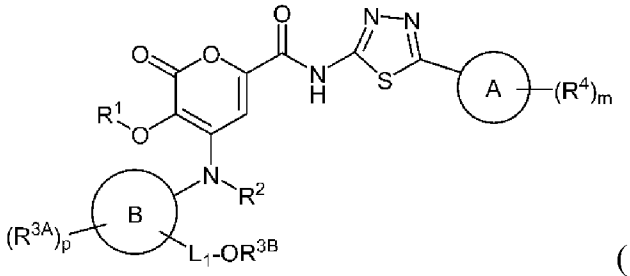
【0482】 **實施例4**. 如實施例1或2之化合物，其中該化合物具有式(**I'**)：



(**I'**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L_3為C_1-C_{10}伸烷基、C_2-C_{10}伸烯基或C_2-C_{10}伸炔基，且p為0、1、2或3。

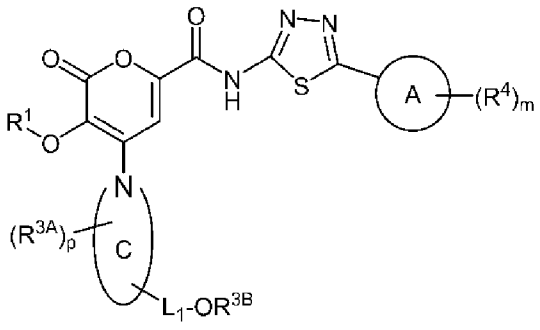
【0483】 **實施例5.** 如實施例1或2之化合物，其中該化合物具有式(**I''**)：



(**I''**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環B為C_3-C_{10}碳環基或4員至10員雜環基，且p為0、1、2或3。

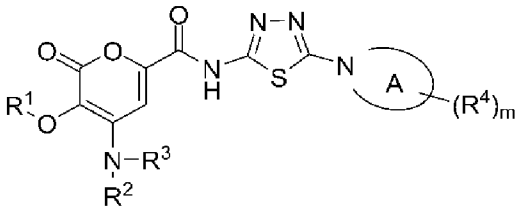
【0484】 **實施例6.** 如實施例1或2之化合物，其中該化合物具有式(**I'''**)：



(**I'''**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環C為5員至10員雜環基，且p為0、1、2或3。

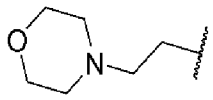
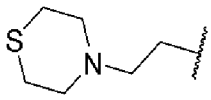
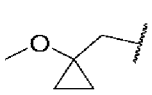
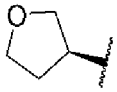
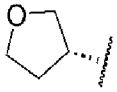
【0485】 **實施例7.** 如實施例1或2之化合物，其中該化合物具有式(**I''''**)：



(**I''''**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中雜芳基環A之氮原子直接連接至噻二唑部分。

【0486】 **實施例8.** 如實施例1至7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為經0、1、2、3或4個R^{1A}取代之C_1-C_6烷基。

【0487】 **實施例9.** 如實施例8之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為$-CH_3$、$-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2OCH_3$、、、、或。

【0488】 **實施例10.** 如實施例1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2為氫。

【0489】 **實施例11.** 如實施例1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3為經0、1、2、3或4個R^{3A}取代之C_1-C_{10}烷基。

【0490】 **實施例12.** 如實施例1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3為經0、1、2、3或4個R^{3A}取代之C_3-C_{10}碳環基。

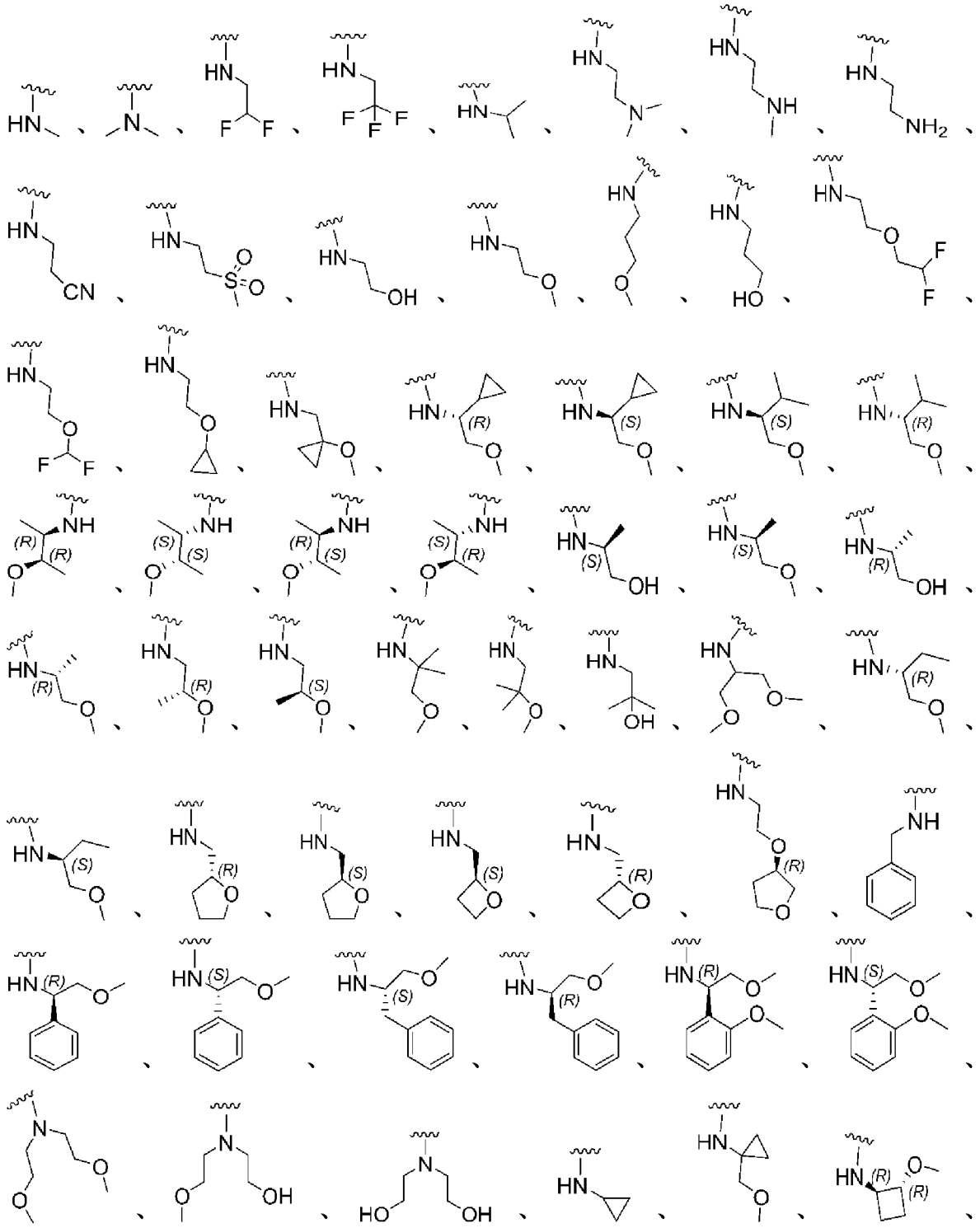
【0491】 **實施例13.** 如實施例1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3為經0、1、2、3或4個R^{3A}取代之4員至10員雜環基。

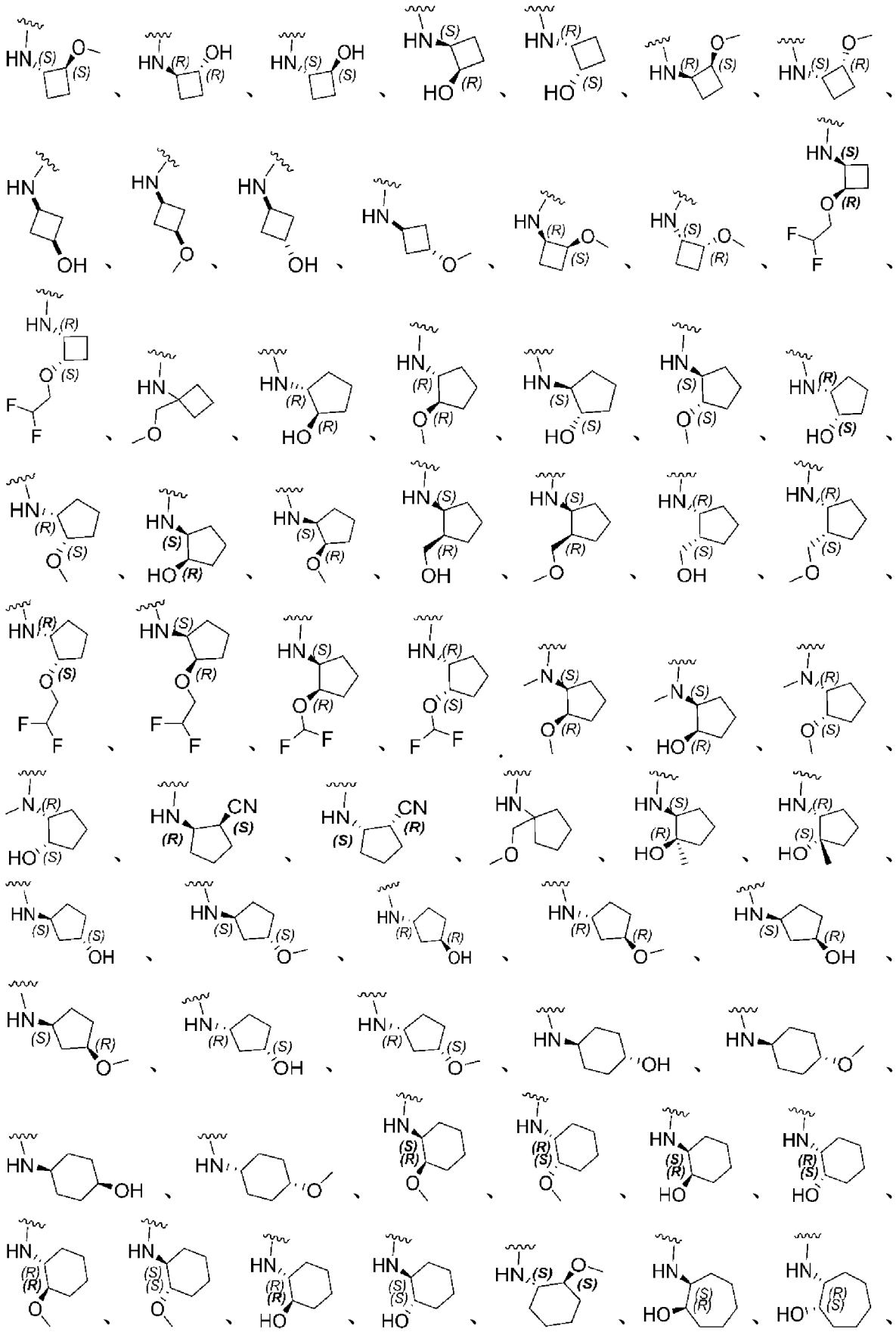
【0492】 **實施例14.** 如實施例1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2及R^3與其所連接之原子接合形成獨立地經0、1、2、3或4個R^{3A}取代之4員至10員雜環基。

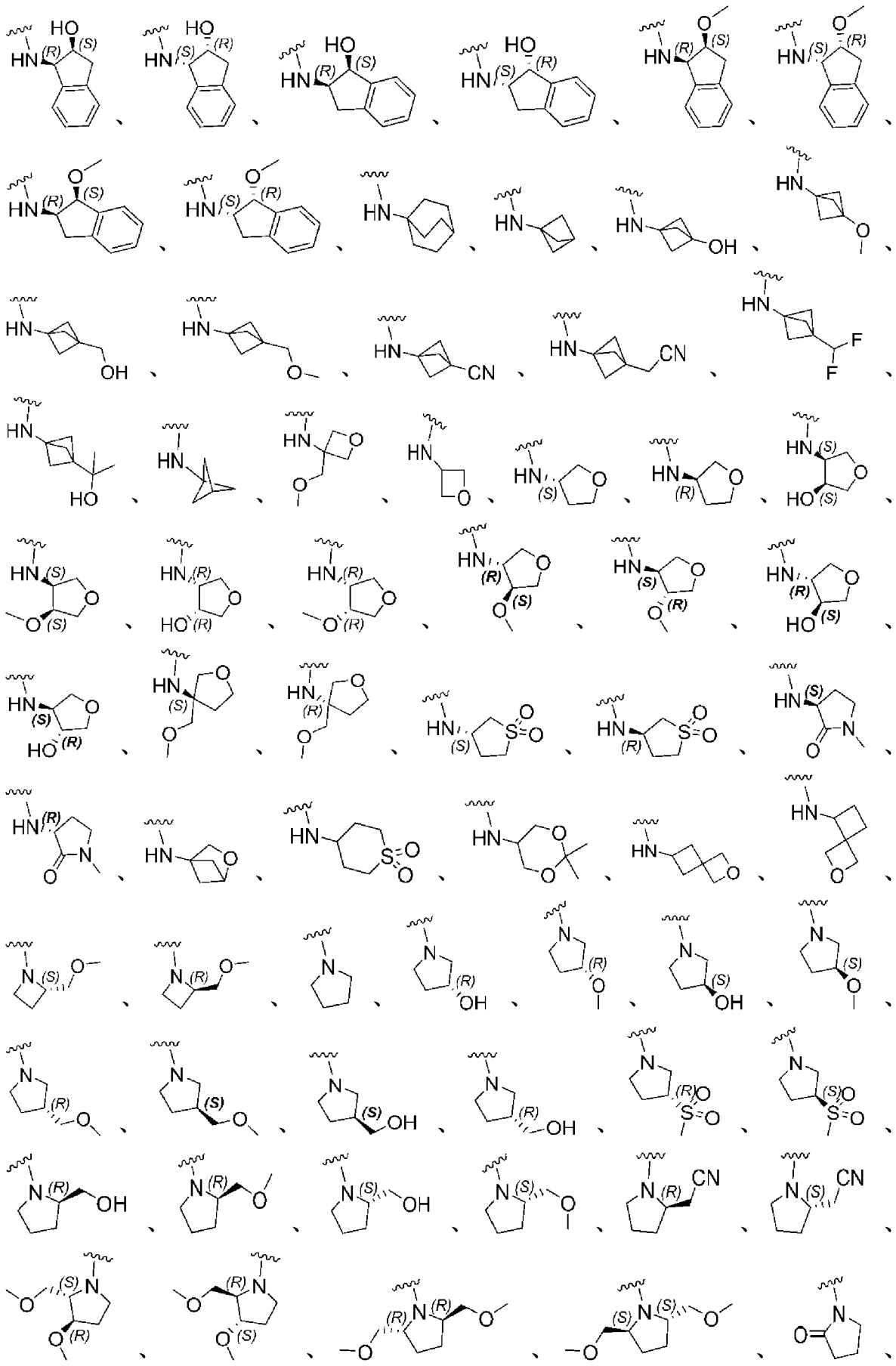
【0493】 **實施例15.** 如實施例1至10中任一項之化合物或其醫藥學上

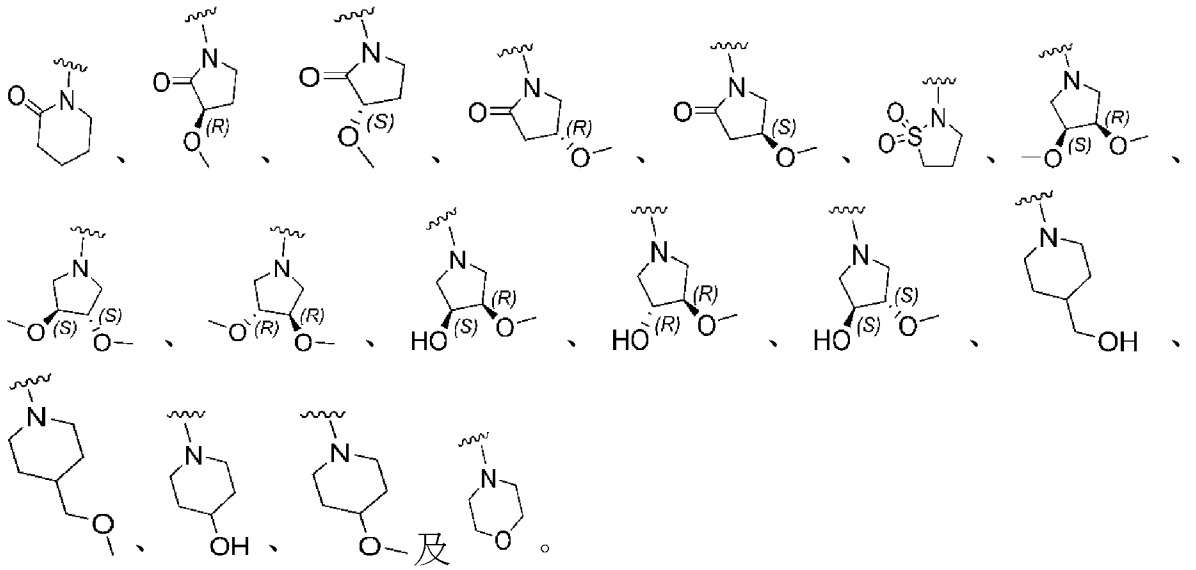
可接受之鹽，其中R^2及R^3與其所連接之原子接合形成獨立地經0、1、2、3或4個R^{3A}取代之4員至10員雜環基。

【0494】 **實施例16.** 如實施例1至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中  係選自由以下組成之群：

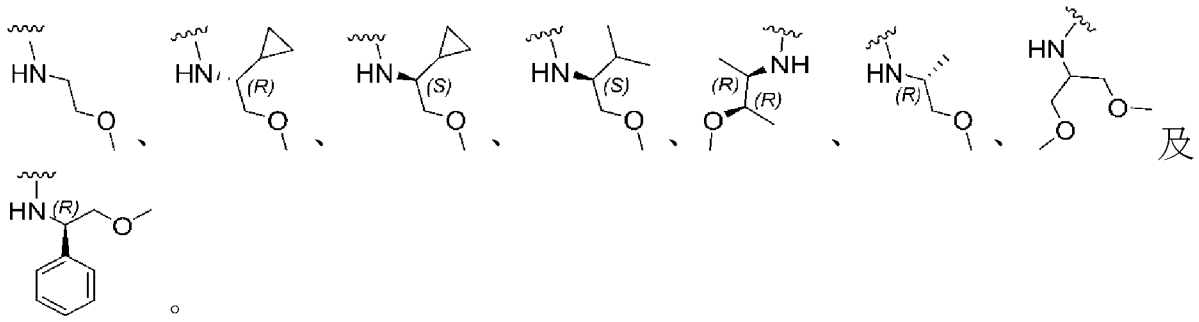




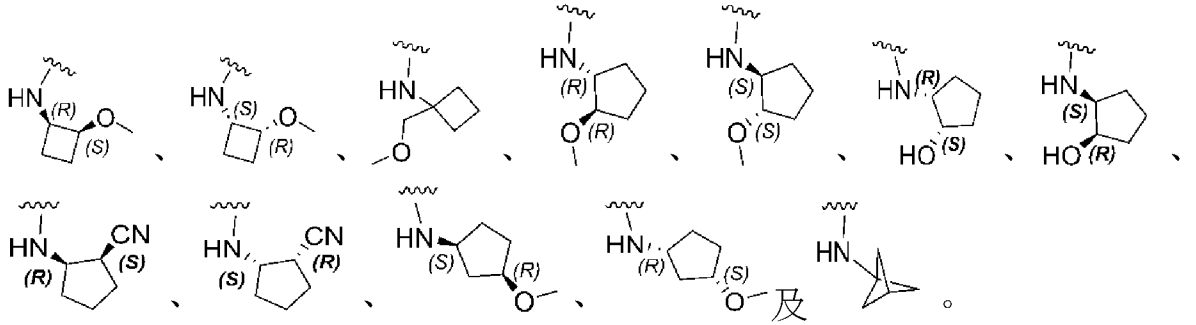




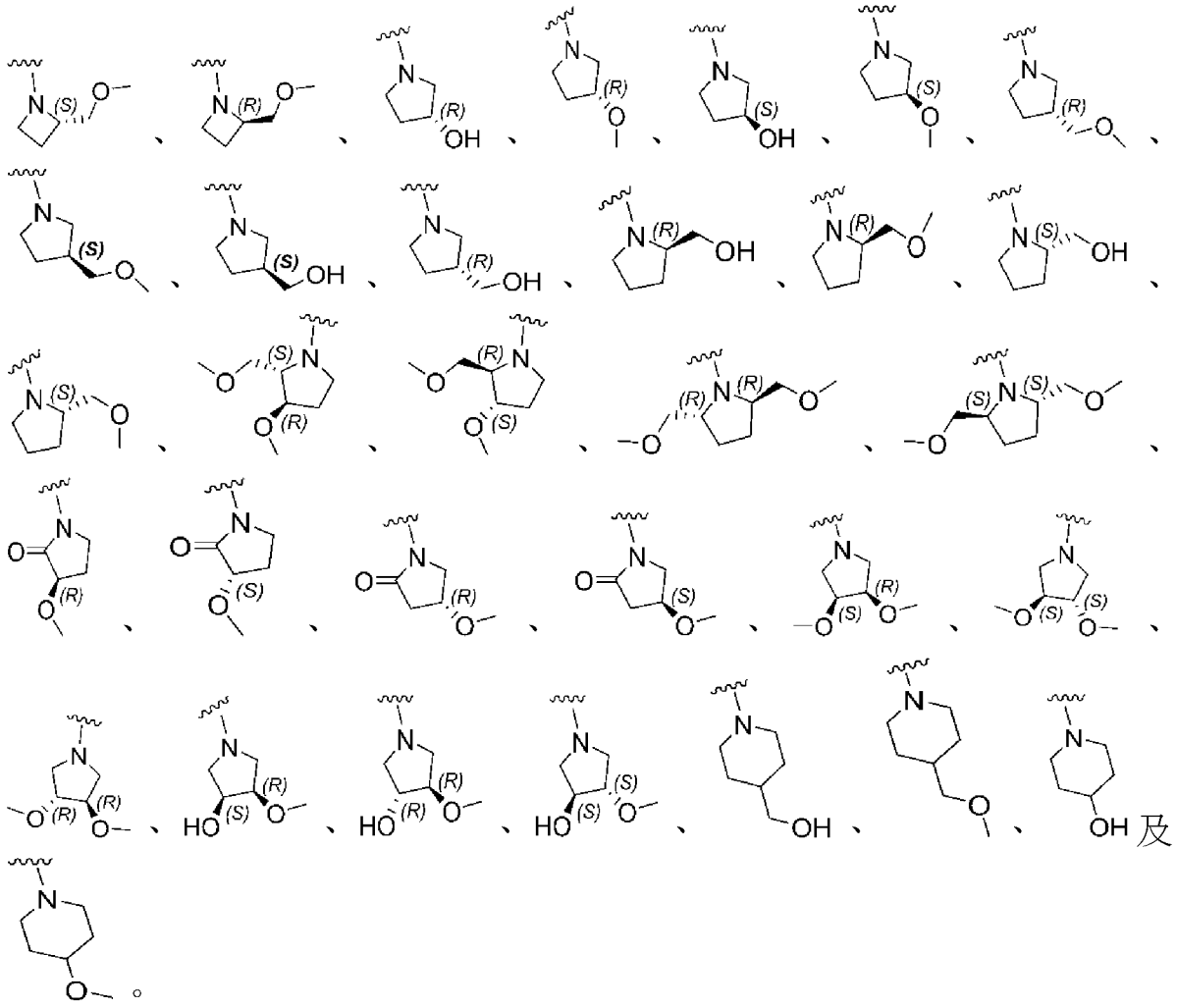
【0495】 **實施例17.** 如實施例16之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中  係選自由以下組成之群：



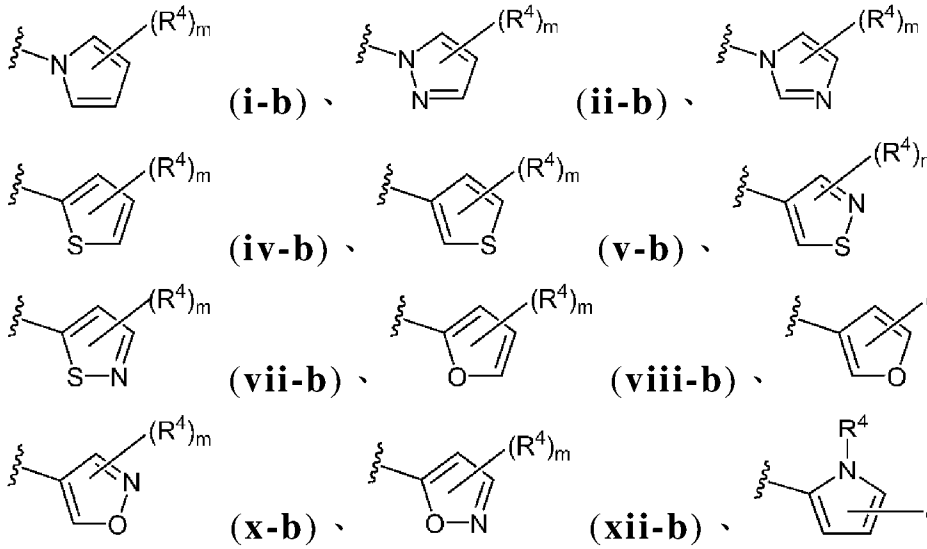
【0496】 **實施例18.** 如實施例16之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中  係選自由以下組成之群：



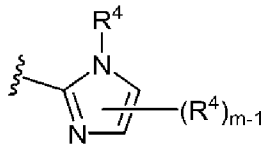
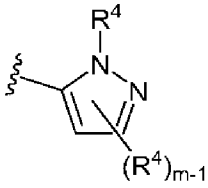
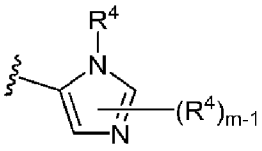
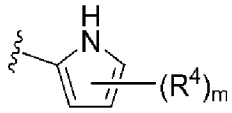
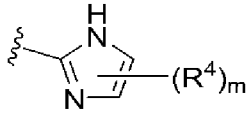
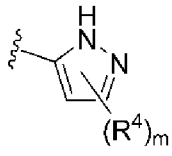
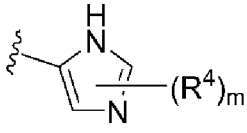
【0497】 **實施例19.** 如實施例16之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中  係選自由以下組成之群：



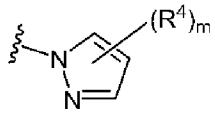
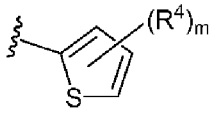
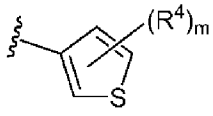
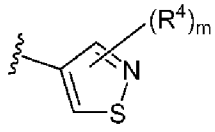
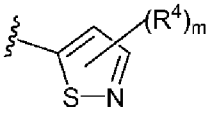
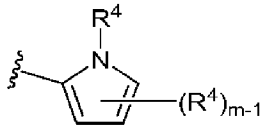
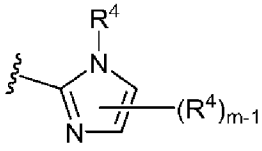
【0498】 **實施例20.** 如實施例1至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A為：



(i-b)、**(ii-b)**、**(iii-b)**、**(iv-b)**、**(v-b)**、**(vi-b)**、**(vii-b)**、**(viii-b)**、**(ix-b)**、**(x-b)**、**(xii-b)**、**(xiii-b)**、

 **(xiv-b)**、 **(xv-b)**、 **(xvi-b)**、 **(xvii-b)**、 **(xviii-b)**、 **(xix-b)**或 **(xx-b)**。

【0499】 **實施例21.** 如實施例20之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A為：

 **(ii-b)**、 **(iv-b)**、 **(v-b)**、 **(vi-b)**、 **(vii-b)**、 **(xiii-b)**或 **(xiv-b)**。

【0500】 **實施例22.** 如實施例1至21中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各R^4獨立地為鹵素、-CN、$-L_2-OR^{4A}$、$-L_2-N(R^{4B})_2$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基。

【0501】 **實施例23.** 如實施例22之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各R^4獨立地為$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CHF_2$、$-CF_3$、-Cl、-CN、$-NH_2$或$-CH_2OH$。

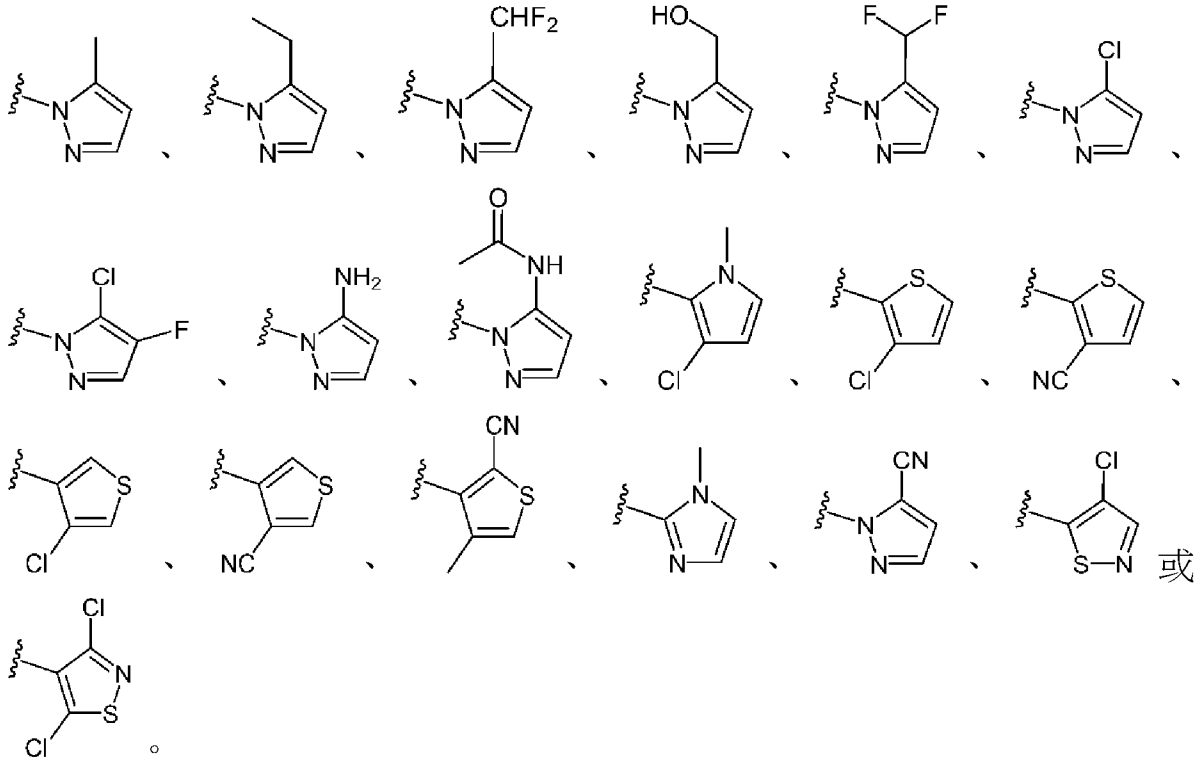
【0502】 **實施例24.** 如實施例1至23中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L_1為鍵或C_1-C_3伸烷基。

【0503】 **實施例25.** 如實施例1至24中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L_2為鍵或C_1-C_3伸烷基。

【0504】 **實施例26.** 如實施例1至25中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中m為1。

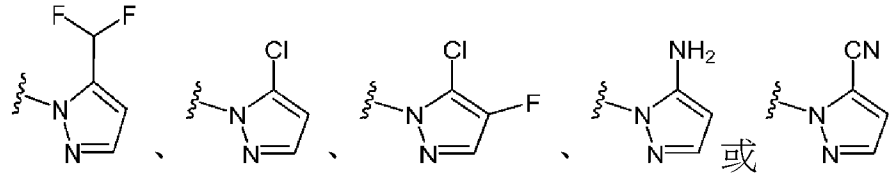
【0505】 **實施例27.** 如實施例1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中m為2。

【0506】 **實施例28.** 如實施例20之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A為：



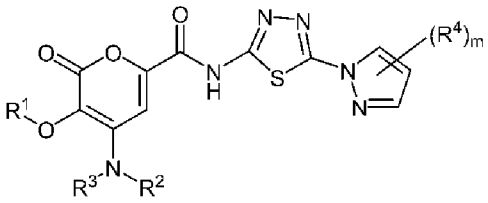
。

【0507】 **實施例29.** 如實施例28之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A為：

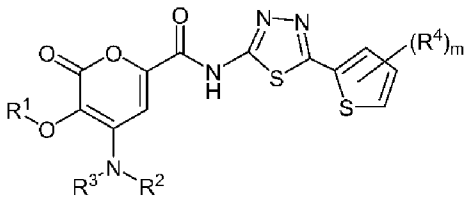


。

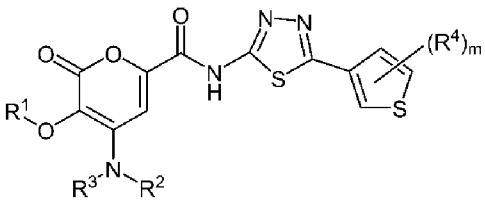
【0508】 **實施例30.** 如實施例1或2之化合物，其中該化合物具有式**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-f-1)**、**(I-f-2)**、**(I-f-3)**、**(I-BC-a)**或**(I-BC-b)**：



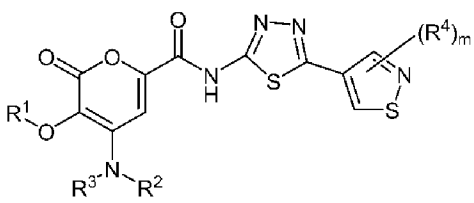
(I-a)、



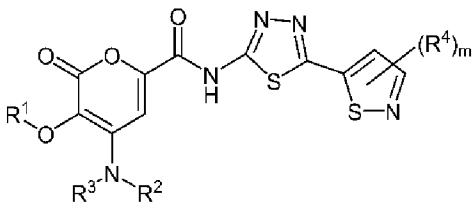
(I-b)、



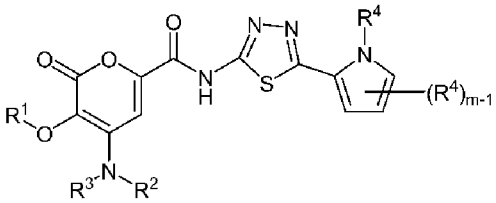
(I-c)、



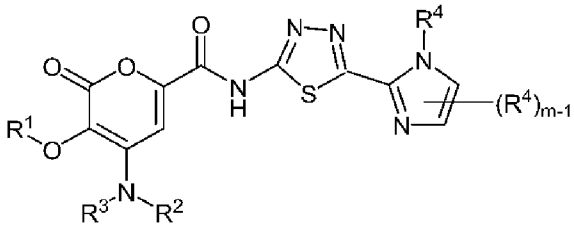
(I-d)、



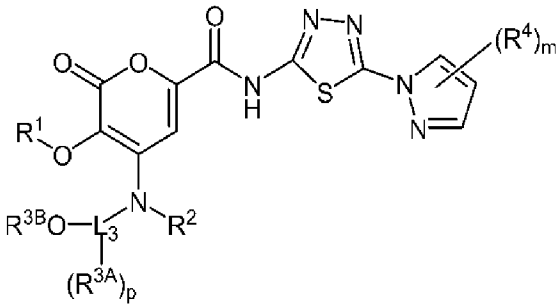
(I-e)、



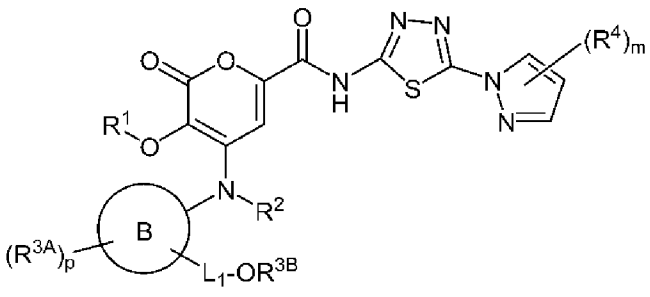
(I-f)、



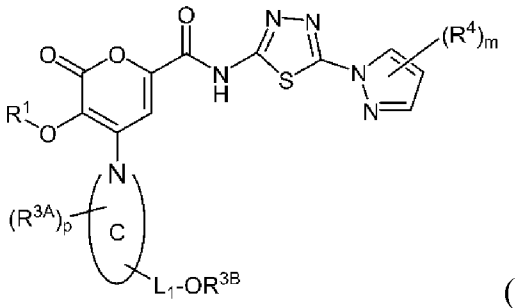
(I-g)、



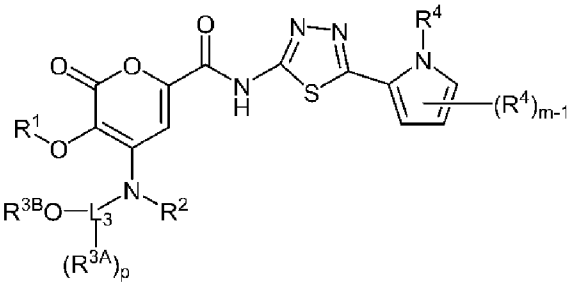
(I-a-1)、



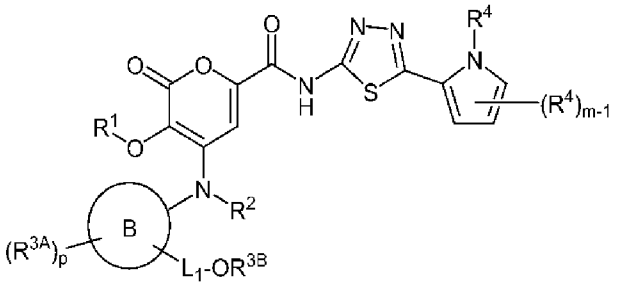
(I-a-2)、



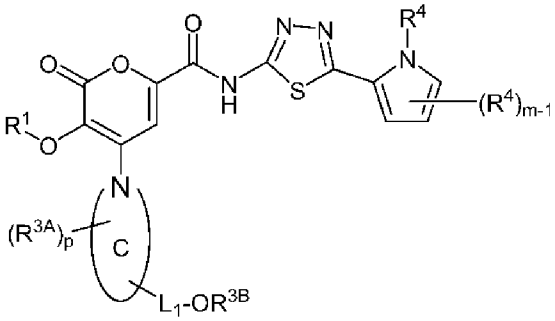
(I-a-3)、



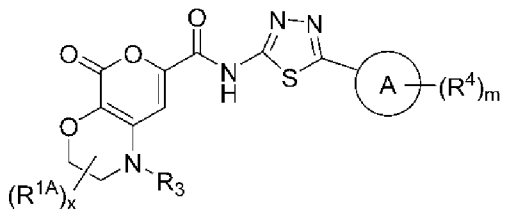
(I-f-1)、



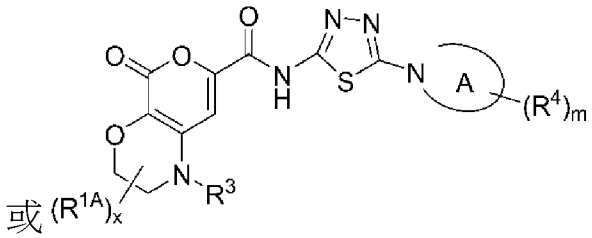
(I-f-2)、



(I-f-3)、



(I-BC-a)



(I-BC-b)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中x為0、1、2、3或4。

【0509】 **實施例31.** 如實施例2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^1為經0、1、2、3或4個R^{1A}取代之C_1-C_6烷基；各R^{1A}獨立地為-OR^{1B}；且各R^{1B}獨立地為氫或C_1-C_3烷基；

R^2為氫或經0、1、2、3或4個R^{2A}取代之C_1-C_6烷基，且各R^{2A}獨立地為-OR^{2B}，其中各R^{2B}獨立地為氫或C_1-C_3烷基；

R^3為C_1-C_{10}烷基、C_3-C_{10}碳環基或4員至10員雜環基，其中該烷基、該碳環基及該雜環基獨立地經0、1、2、3或4個R^{3A}取代；

或R^2及R^3與其所連接之原子接合形成獨立地經0、1、2、3或4個R^{3A}取代之4員至10員雜環基；

各R^{3A}獨立地為C_1-C_3烷基、鹵素、=O、-L_1-CN、-L_1-SO_2R^{3C}、-L_1-OR^{3B}、-L_1-$N(R^{3B})_2$、-L_1-(C_3-C_6碳環基)、-L_1-(4員至6員雜環基)、-L_1-(C_{6-10}芳基)或-L_1-(5員至10員雜芳基)，或兩個R^{3A}基團與其所連接之原子接合形成C_6芳基、5員至6員雜芳基、C_3-C_6碳環基或4員至6員雜環基，且其中該烷基、該碳環基、該雜環基、該芳基及該雜芳基獨立地經0、1、2、3或4個R^{3D}取代；

各R^{3C}獨立地為C_1-C_3烷基；

各R^{3D}獨立地為鹵素或-OR^{3E}；

R^{3E}為C_1-C_3烷基；

各R^4獨立地為鹵素、-CN、-L_2-OR^{4A}、-L_2-$N(R^{4B})_2$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基；

各L_1及L_2獨立地為鍵或C_1-C_3伸烷基；及

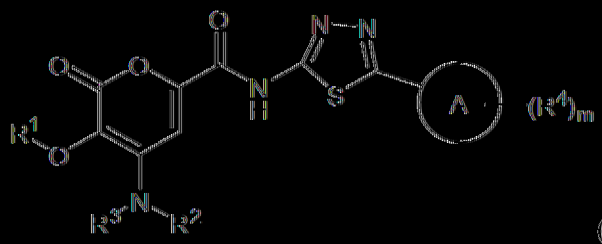
m為1或2。

【0510】 **實施例32.** 如實施例1或2之化合物，其中該化合物為**表1**或

表2之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

[0511] 實施例33. 如實施例32之化合物，其中該化合物為化合物3、化合物4、化合物10、化合物21、化合物22、化合物67a、化合物67b、化合物73、化合物74、化合物77、化合物83、化合物107a、化合物107b、化合物108a、化合物108b、化合物114、化合物121、化合物127、化合物161、化合物182、化合物196、化合物197、化合物213，或其醫藥學上可接受之鹽。

[0512] 實施例34. 一種製備式(I)化合物或其鹽之方法：

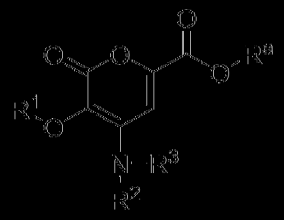


(I)，

其中環A、R^1、R^2、R^3、R^4及m在實施例1或2中定義，該方法包含使式(III-1)化合物或其鹽與式(N)化合物或其鹽發生反應：



(III-1)



(N)

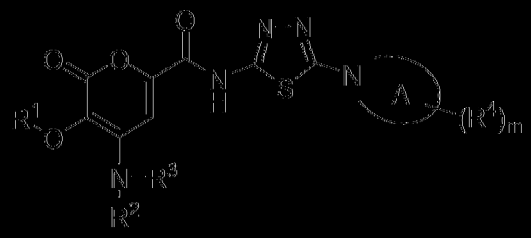
其中R^a為氫、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵代烷基，提供式(I)化合物或其鹽。

[0513] 實施例35. 如實施例34之方法，其中式(III-1)化合物或其鹽具有式(III-2)：



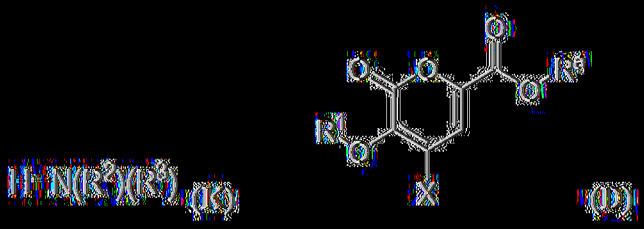
(III-2)，或其鹽，

且其中該方法提供式(I''''')化合物：



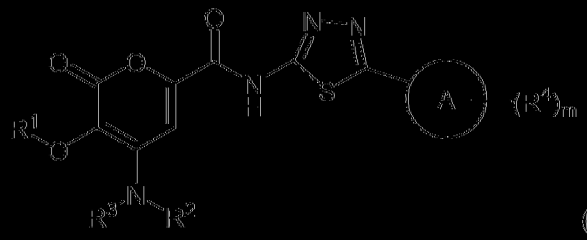
(I''''')，或其鹽。

[0514] 實施例36. 如實施例34或35之方法，其進一步包含使式(K)化合物或其鹽與式(D)化合物或其鹽發生交叉偶合：



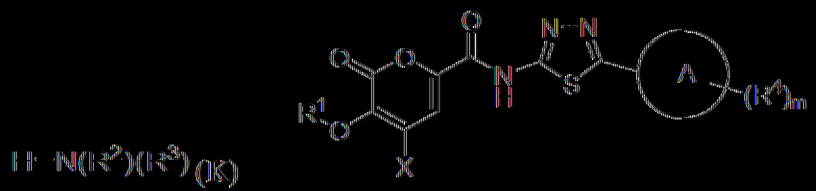
其中R^a為C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵代烷基，且X為Cl、Br或I，提供式(N)化合物或其鹽。

[0515] 實施例37. 一種製備式(I)化合物或其鹽之方法：



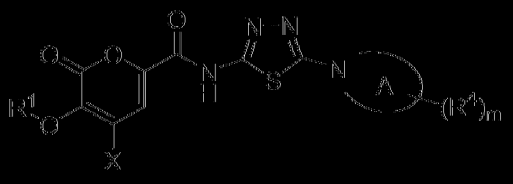
(I)，

其中環A、R^1、R^2、R^3、R^4及m在實施例1或2中定義，該方法包含使式(K)之胺或其鹽與式(J-1)化合物或其鹽發生交叉偶合：



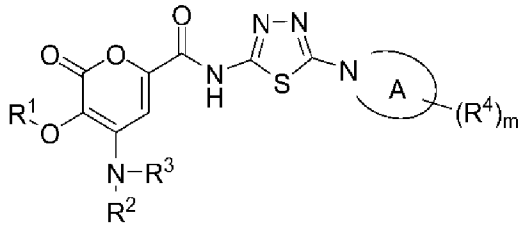
其中X為Cl、Br或I，提供式(I)化合物或其鹽。

[0516] 實施例38. 如實施例37之方法，其中該式(J-1)化合物或其鹽具有式(J-2)：



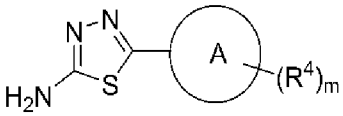
(J-2)，或其鹽，

且其中該方法提供式(**I''''**)化合物：

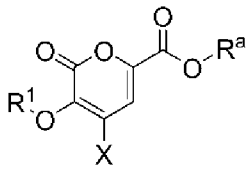


(**I''''**)，或其鹽。

【0517】 **實施例39.** 如實施例37之方法，其進一步包含使式(**H-1**)化合物或其鹽與式(**D**)化合物或其鹽發生肽偶合：



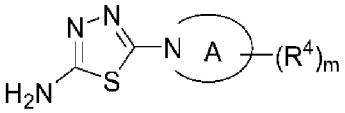
(**H-1**)



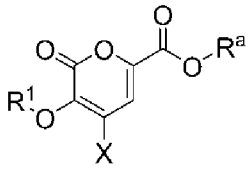
(**D**)

提供式(**J-1**)化合物或其鹽。

【0518】 **實施例40.** 如實施例38之方法，其進一步包含使式(**H-2**)化合物或其鹽與式(**D**)化合物或其鹽發生肽偶合：



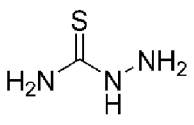
(**H-2**)



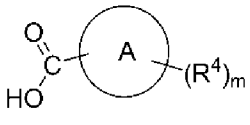
(**D**)

提供式(**J-2**)化合物或其鹽。

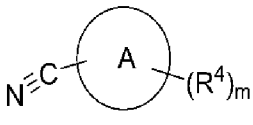
【0519】 **實施例41.** 如實施例33或39之方法，其進一步包含使式(**G**)之胺硫脲或其鹽與含有羧酸之式(**F-1**)化合物或其鹽或含有腈之式(**F-2**)化合物或其鹽發生反應：



(**G**)



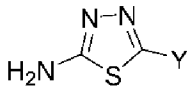
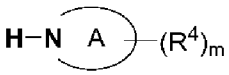
(**F-1**)



(**F-2**)

提供式(**H-1**)化合物或其鹽。

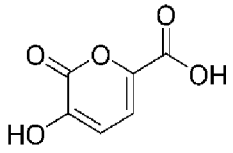
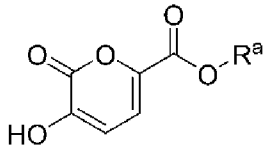
【0520】 **實施例42.** 如實施例35或40之方法，其進一步包含使式(**M**)化合物或其鹽與式(**L**)之胺或其鹽發生偶合，其中式(**M**)化合物中**Y**為**Cl**、**Br**或**I**：


(**M**)

(**L**)

提供式(**H-2**)化合物或其鹽。

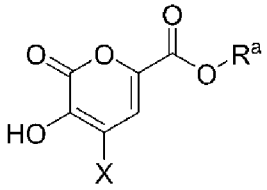
【0521】 **實施例43.** 如實施例36、39及40中任一項之方法，其進一步包含：

(a) 保護式(**A**)化合物或其鹽，提供式(**B**)之烷基酯：


(**A**)

(**B**)

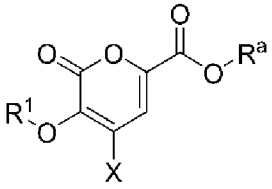
或其鹽，其中R^a為C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵代烷基；

(b) 鹵化式(**B**)化合物或其鹽，提供式(**C**)化合物：


(**C**)

或其鹽，其中X為Cl、Br或I；

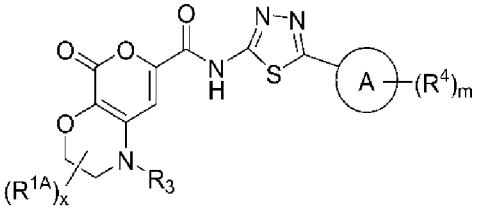
(c) 保護該式(**C**)化合物或其鹽之羥基，提供式(**D**)化合物：


(**D**)

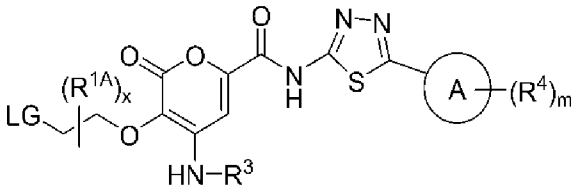
或其鹽，其中R^1係實施例1中所定義；及

(d) 視情況，使該式(**D**)化合物或其鹽脫除保護基，提供式(**D**)之羧酸，其中R^a為氫。

【0522】 **實施例44.** 一種製備式(**I-BC-a**)化合物或其鹽之方法：


(**I-BC-a**)；

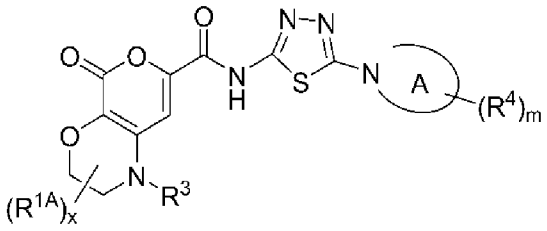
其中環A、R^1、R^3、R^4及m係實施例1中所定義，該方法包含環化式(**P-1**)化合物：



(**P-1**)，或其鹽，

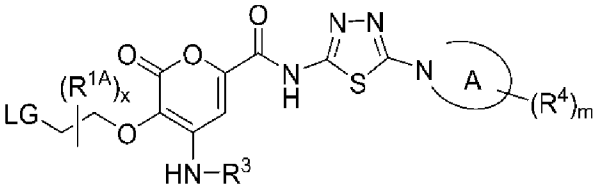
其中LG為脫離基。

【0523】 **實施例45.** 如實施例44之方法，其中該式(**I-BC-a**)化合物或其鹽具有式(**I-BC-b**)：



(**I-BC-b**)或其鹽；

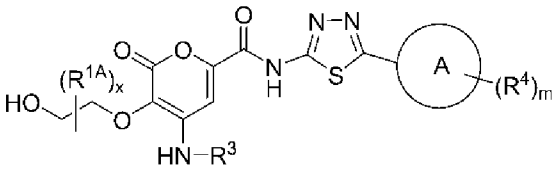
且該式(**P-1**)化合物具有式(**P-2**)：



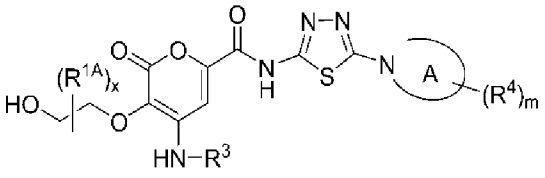
(**P-2**)

或其鹽。

【0524】 **實施例46.** 如實施例44或45之方法，其中該式(**P-1**)化合物或其鹽或式(**P-2**)化合物或其鹽係藉由使式(**I-X-1**)或式(**I-X-2**)：



(**I-X-1**)，或其鹽，



(**I-X-2**)，或其鹽，

之末端-OH轉化為脫離基製備。

【0525】 **實施例47.** 一種醫藥組合物，其包含如實施例1至33中任一

項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑。

【0526】 **實施例48.** 一種治療有需要之個體之疾病或病症的方法，其包含向該個體投與如實施例1至33中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如實施例47之醫藥組合物。

【0527】 **實施例49.** 如實施例48之方法，其中該疾病或病症為發炎、自體免疫疾病、癌症、感染、中樞神經系統之疾病或病症、代謝疾病、心血管疾病、呼吸道疾病、腎病、肝病、眼病、皮膚病、淋巴疾病、風濕性疾病、精神疾病、移植物抗宿主疾病、異常疼痛或已確定攜帶cGAS之生殖系或體細胞非緘默突變之個體之cGAS相關疾病。

【0528】 **實施例50.** 一種調節cGAS活性之方法，其包含使細胞與如實施例1至33中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如實施例47之醫藥組合物接觸。

實例

【0529】 為了可更全面地理解本發明，闡述以下實例。應理解，此等實例僅出於說明性目的且不應解釋為以任何方式限制本發明。

分析方法

【0530】 除非另外說明，否則依所陳述在400 MHz下且在300.3 K下記錄核磁共振(NMR)光譜；以百萬分率(ppm)為單位報導化學位移(δ)。使用Bruker Avance 400儀器進行8、16或32次掃描以記錄光譜。典型NMR溶劑包括氘化二甲亞碸(DMSO-d_6)及氘化甲醇(CD_3OD)。

【0531】 使用Shimadzu LCMS-2020記錄液相層析-質譜分析(LCMS)層析圖及光譜。注入體積為0.7-8.0 μl，且流動速率通常為0.8或1.2 mL/min。偵測方法為二極體陣列(diode array, DAD)或蒸發光散射

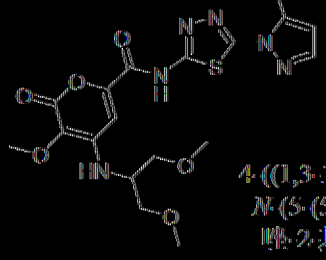
(evaporative light scattering, ELSD)以及陽離子電噴霧電離。MS範圍為100至1000 Da。水及/或乙腈(MeCN)之移動相可含有改質劑(通常0.01至0.04%)，諸如三氟乙酸(TFA)、甲酸(FA)或碳酸銨(NH_4HCO_3)。ESI或ES+電噴霧電離；m/z 質量/電荷；RT 滯留時間(分鐘)。

[0532] 純化/分離方法。合成方法描述已用於例示化合物之純化及/或分離的純化及/或分離解析方法。Rf 滯留因數；RT 滯留時間(分鐘)；製備型HPLC 製備型高效液相解析。

[0533] 緊鄰化合物編號(#)之星號(*)表示已指定任意立體化學。未來式(「可」製備/合成)措辭表示待進行實例。

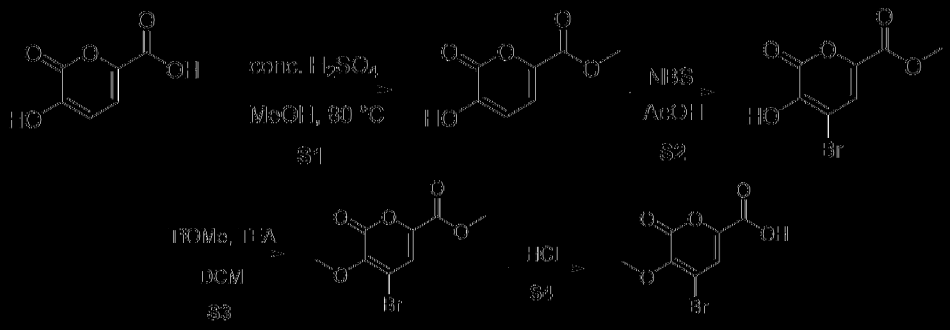
合成方法

實例1：4-((1,3-二甲氧基丙-2-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物10)



化合物10
4-((1,3-二甲氧基丙-2-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

實例1，部分A：製備4-溴-3-甲氧基-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲酸



[0534] 步驟1：在室溫下向5-溴基-6-側氧基哌喃-2-甲酸(180 g，1153 mmol，1當量)於甲醇(MeOH) (2000 mL)中之溶液中添加H_2SO_4 (10 mL，56 mmol)。隨後將所得混合物在80℃下攪拌隔夜。在減壓下濃縮所

得混合物。隨後將殘餘物溶解於乙酸乙酯(EtOAc) (1000 mL)中且有機相用水(3×300 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，提供5-羥基-6-側氧基哌喃-2-甲酸甲酯(85 g，43%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 171 [M+1]+。

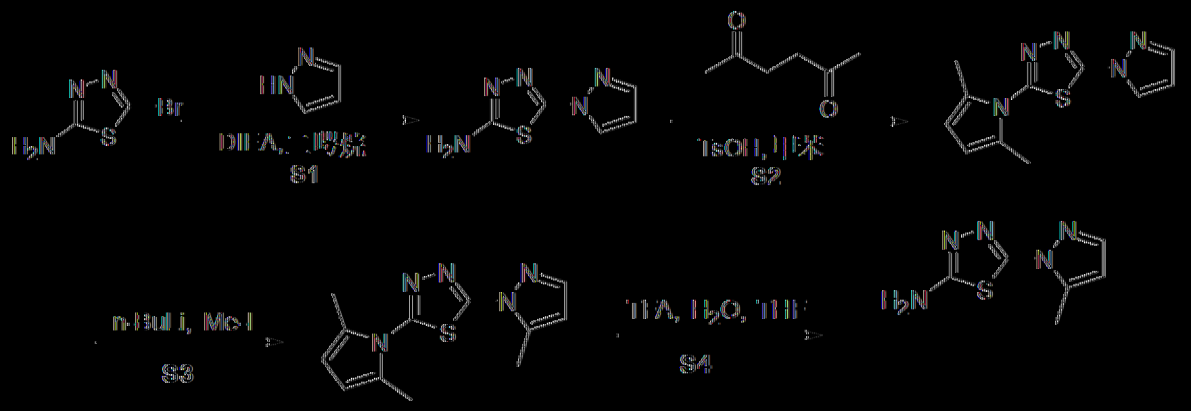
【0535】 **步驟2**：在室溫下向5-羥基-6-側氧基哌喃-2-甲酸甲酯(1.0 g，5.9 mmol，1.0當量)於乙酸(AcOH) (25 mL，323 mmol)中之攪拌溶液中添加N-溴丁二醯亞胺(NBS) (1.25 g，7.02 mmol，1.19當量)。將所得混合物在80℃下攪拌2小時，隨後用水(70 mL)稀釋。將所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc) (3×70 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2×10 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。將所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (3:7)溶離來純化，得到4-溴-5-羥基-6-側氧基哌喃-2-甲酸甲酯(800 mg，55%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 247 [M-1]-。

【0536】 **步驟3**：在室溫下向4-溴-5-羥基-6-側氧基哌喃-2-甲酸甲酯(4.0 g，16 mmol，1.0當量)於二氯甲烷(DCM) (50 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加二異丙基乙基胺(DIEA) (11.0 g，85.1 mmol，5.30當量)及三氟甲磺酸甲酯(TfOMe) (13.0 g，79.2 mmol，4.93當量)。在室溫下攪拌所得混合物4小時。隨後將混合物用水(200 mL)稀釋且用DCM (3×200 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2×30 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。將所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (3:2)溶離來純化，得到4-溴-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲酸甲酯(3.0 g，71%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 263 [M+1]+。

【0537】 **步驟4**：向4-溴-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲酸甲酯(10.0

g，38.02 mmol，1.00當量)中添加HCl (6M) (200 mL，65.8 mmol)。將混合物在80℃下攪拌4小時，隨後在減壓下濃縮，提供4-溴-5-甲氧基-6-側氧基哌啶-2-甲酸(9.5 g)，其不經進一步純化即直接使用。LCMS (ES, *m/z*)：249 [M+1]+。

實例1 - 部分B：製備5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺



[0538] 步驟1：將5-溴-1,3,4-噻二唑-2-胺(200 g，1110 mmol，1.0當量)、二異丙基乙基胺(DIEA) (431 g，3333 mmol，3.0當量)及吡唑(90.76 g，1333 mmol，1.2當量)於1,4-二噁烷中之混合物在80℃下攪拌3小時。在真空下濃縮所得混合物且將殘餘物溶解於四氫呋喃(THF)中。過濾混合物，且用四氫呋喃(THF)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液，得到5-(吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(100 g，54 %產率)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。

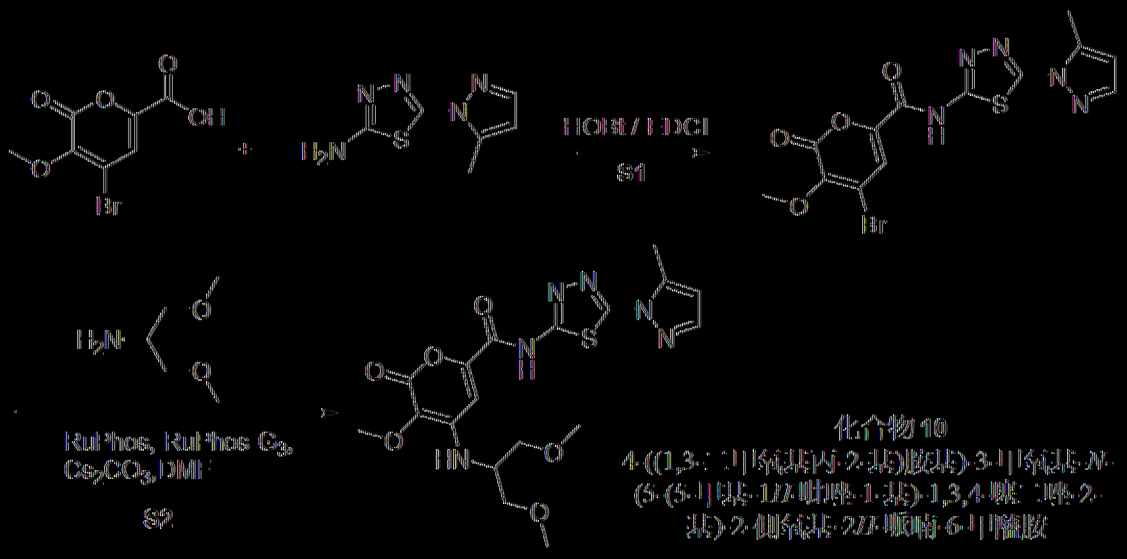
[0539] 步驟2：將5-(吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(100 g，598 mmol，1.0當量)、對甲苯磺酸(TsOH) (20.60 g，119.6 mmol，0.2當量)及2,5-己二酮(102 g，897 mmol，1.5當量)於甲苯中之混合物在110℃下攪拌2小時。將所得混合物在真空下濃縮，且將所得殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (9:1)溶離之矽膠管柱層析純化，得到2-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-5-(吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑(90.3 g，61 %產率)。LCMS (ES,

m/z) = 246.1 [M+1]+。

【0540】 **步驟3**：在-78℃下在N_2 (氮氣)下將2-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-5-(吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑(50.0 g，204 mmol，1.0當量)於THF中之溶液用正丁基鋰(n-BuLi) (97.8 mL，245 mmol，1.2當量)處理1小時，接著在-78℃下逐滴添加碘甲烷(CH_3I) (34.7 g，245 mmol，1.2當量)。在室溫下，在N_2下，攪拌所得混合物2小時。在0℃下用飽和NH_4Cl (水溶液)淬滅反應物。將所得混合物用EtOAc萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (9:1)溶離之矽膠管柱層析純化，得到2-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑(40 g，76 %產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 260.0 [M+1]+。

【0541】 **步驟4**：在室溫下向2-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑(7.0 g，27 mmol，1.0當量)於四氫呋喃(THF) (14 mL)及H_2O (28 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(TFA) (28 mL)。將所得混合物在50℃下攪拌2小時，隨後在減壓下濃縮。將殘餘物藉由C18逆相急驟層析(乙腈(MeCN)/水，10分鐘內10%至20%梯度；波長：254 nm)純化，得到5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(亦稱為5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺) (3.0 g，58%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 181.95 [M+1]+。

實例1 - 部分C：製備4-((1,3-二甲氧基丙-2-基)胺基)-3-甲氧基-N-(5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲醯胺

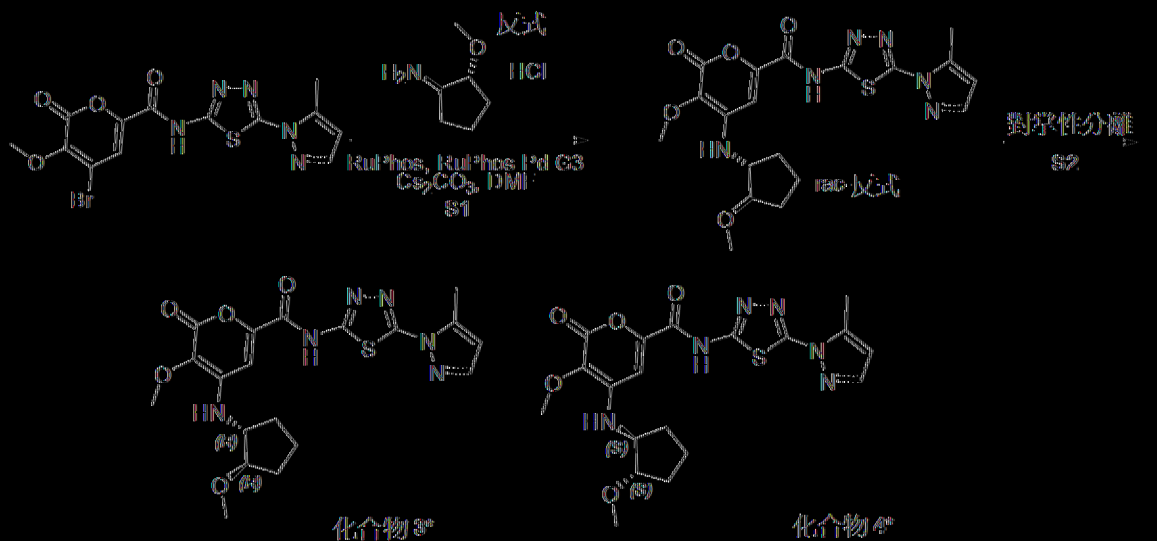


[0542] 步驟1：在室溫下向4-溴-5-甲氧基-6-側氧基吡喃-2-甲酸(實例1，部分A，步驟4之產物) (12.0 g，48.2 mmol，1.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (150 mL)中之攪拌溶液中添加羥基苯并三唑(HOBt) (13.02 g，96.38 mmol，2.00當量)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(EDCI) (27.81 g，145.05 mmol，3.01當量)及5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(實例1，部分B，步驟4之產物) (9.00 g，49.7 mmol，1.03當量)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時，隨後藉由添加水(70 mL)來淬滅。藉由過濾收集沉澱固體且用乙腈(5×3 mL)洗滌，提供4-溴-5-甲氧基-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基吡喃-2-甲醯胺(11.0 g，55%產率)。LCMS (ES, *m/z*)：412 [M+1]+。

[0543] 步驟2：在室溫下向4-溴-5-甲氧基-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基吡喃-2-甲醯胺(在本文中亦稱為4-溴-3-甲氧基-N-(5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2H-吡喃-6-甲醯胺) (100 mg，0.243 mmol，1.00當量) (「鹵代-吡唑試劑」)於N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (3.5 mL)中之攪拌溶液中添加1,3-二甲氧基丙-2-胺(「胺試劑」) (60 mg，0.50 mmol，2.1當量)、2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基聯二苯(RuPhos) (40 mg，0.086 mmol，0.35當量)、甲磺酸(2-

二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈀(II) (RuPhos Palladacycle Gen3) (40 mg，0.048 mmol，0.20當量)及Cs_2CO_3 (240 mg，0.737 mmol，3.04當量)。在100℃下在N_2 (氮氣)下將所得混合物攪拌3小時。過濾所得混合物，且用乙腈(1×3 mL)洗滌濾餅，且在減壓下濃縮濾液。將所得殘餘物藉由C18逆相急驟層析(乙腈(MeCN)/水，10分鐘內10%至50%梯度；波長：254 nm)，接著額外對掌性製備型HPLC純化(條件：Xselect CSH C18 OBD管柱30*150mm 5μm；移動相，乙腈(MeCN)及水(29%水 + 0.05%三氟乙酸(TFA)) 10分鐘內直至39%，2分鐘內保持39%)；波長：254nm)純化，提供4-((1,3-二甲氧基丙-2-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物10**) (25.4 mg，23.2 %產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 451.20 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.78 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.44 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.50-3.43 (m, 4H), 3.38 (s, 6H), 2.68 (s, 3H)。

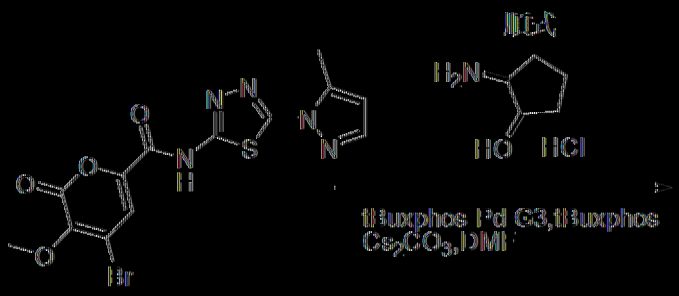
實例2：3-甲氧基-4-(((1*R*,2*R*)-2-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物3*)及3-甲氧基-4-(((1*S*,2*S*)-2-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物4*)

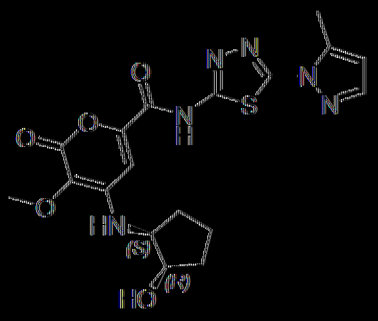


[0544] 根據實例1，部分C，步驟2使用反式-2-甲氧基環戊-1-胺鹽酸鹽作為「胺試劑」及4-溴-5-甲氧基-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(實例1，部分C，步驟1之產物，作為「鹵代-哌喃試劑」)製備外消旋反式-3-甲氧基-4-((2-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺。藉由製備型對掌性HPLC（條件：管柱：CHIRAL ART Amylose-SA，2*25 cm，5 μm；移動相A：己烷(0.1%三氟乙酸(TFA))，移動相B：甲醇(MeOH):二氯甲烷(DCM)：1:1；流動速率：20 mL/min；梯度：10分鐘內60% B至60% B；波長：220/254 nm；RT1(分鐘)：6.99；RT2(分鐘)：9.03；樣品溶劑：MeOH)分離外消旋反式-3-甲氧基-4-((2-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺之組分鏡像異構體，提供具有任意指定立體化學之兩種鏡像異構體：3-甲氧基-4-(((1*R*,2*R*)-2-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物3*)，第一溶離峰，LCMS (ES, *m/z*)：447.10 [M+1]+，^{1}H

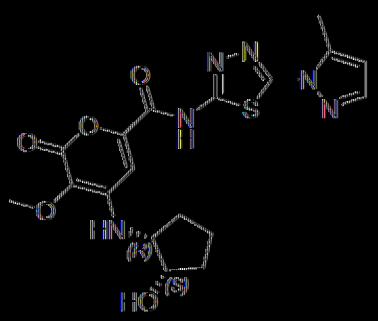
NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.32 (br, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.79-3.68 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.73 - 1.51 (m, 4H)；及3-甲氧基-4-(((1*S*,2*S*)-2-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物4***)，第二溶離峰，LCMS (ES, *m/z*) = 447.10 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.32 (br, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.75 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.73 - 1.51 (m, 4H)。

實例3：4-(((順式)-2-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物23，rac-23)、4-(((*1S,2R*)-2-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物23a*)及4-(((*1R,2S*)-2-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物23b*)





化合物 23a*
4-(((1*S*,2*R*)-2-胺基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

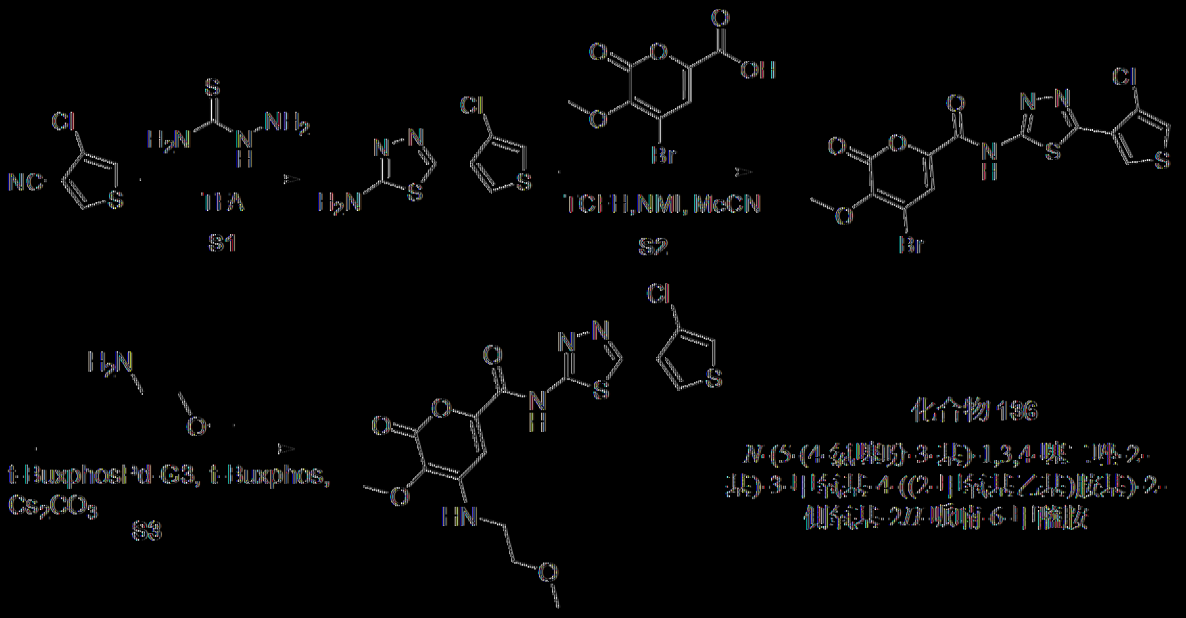


化合物 23b*
4-(((1*R*,2*S*)-2-胺基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

[0545] 在室溫下向4-溴-5-甲氧基-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(100 mg，0.243 mmol，1當量)(實例1，部分C，步驟1之產物；「鹵代-哌喃試劑」)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(DMF) (1.5 mL)中之攪拌溶液中添加順式-2-胺基環戊-1-醇鹽酸鹽(81 mg，0.59 mmol，2.45當量)(「胺試劑」)、甲磺酸[(2-二環己膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈀(II) (tBuxphos Pd G3) (39 mg，0.049 mmol，0.20當量)、[2-二環己膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基]磷烷(tBuxphos) (32 mg，0.075 mmol，0.31當量)及碳酸銫(230 mg，0.71 mmol，2.91當量)。在100℃下在N_2(氮氣)下將所得混合物攪拌1小時。過濾所得混合物且用乙腈(MeCN) (3×3 mL)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液及將殘餘物藉由逆相急驟層析(條件：移動相：MeCN/水，10分鐘內10%至50%梯度；波長：254 nm)純化。額外製備型HPLC (條件：XBridge Prep Phenyl OBD管柱，19*150 mm，5μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：MeCN；流動速率：60 mL/min；梯

度：8分鐘內13% B至27% B，27% B；波長：254 nm)純化，提供標題化合物之外消旋混合物(化合物23a*及化合物23b*) (7.2 mg，6.8%產率)。LCMS (ES, m/z) : : 433.15 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75 (d, *J* : : 1.6 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.42 (d, *J* : : 1.6 Hz, 1H), 6.15 (br, 1H), 5.14 (d, *J* : : 4.8 Hz, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.62-1.57 (m, 3H)。

實例4：*N*-(5-(4-氯噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物136)



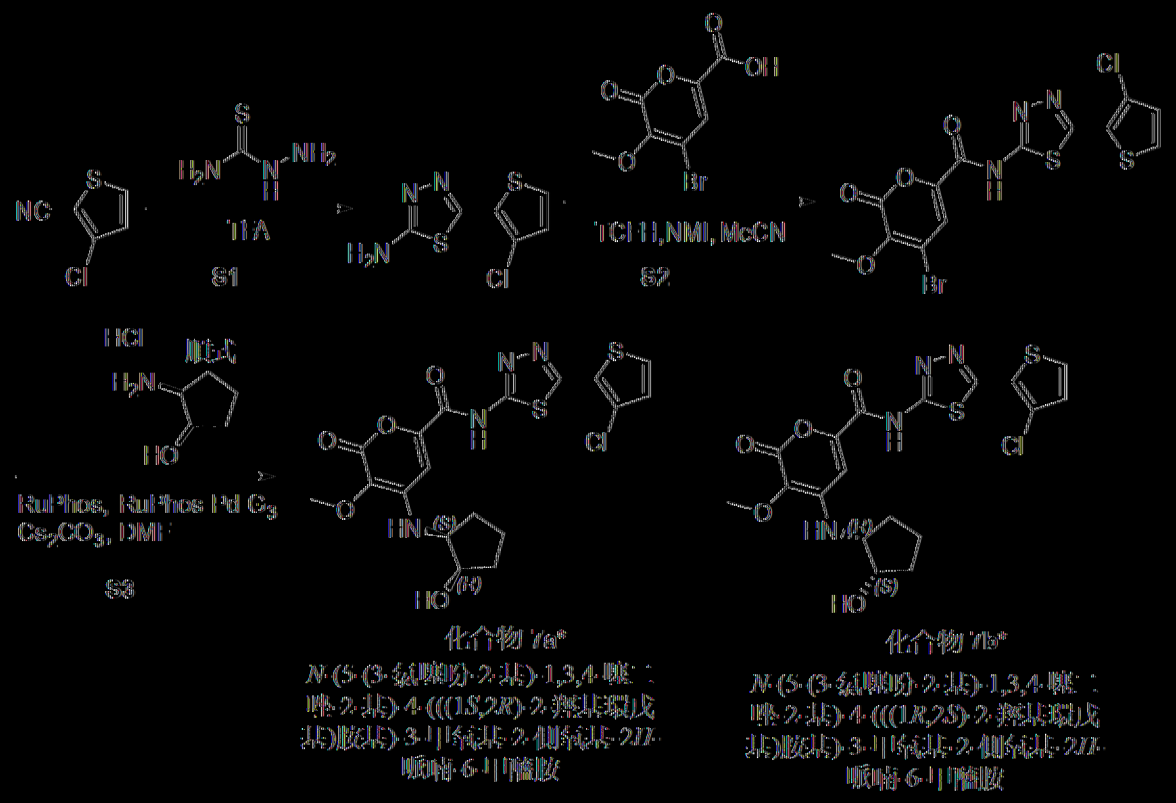
[0546] 步驟1：在室溫下向4-氯噻吩-3-甲腈(270 mg，1.88 mmol，1.00當量)於三氟乙酸(TFA) (3.00 mL)中之攪拌溶液中添加硫半卡肼(257 mg，2.82 mmol，1.50當量)。將所得混合物在80℃下攪拌2小時。在減壓下濃縮所得混合物。將粗產物藉由C18逆相急驟層析(乙腈(MeCN)/H_2O : : 3:2)純化，得到5-(4-氯噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(260 mg，64%產率)。LCMS (ES, m/z) : : 218.0 [M+1]+。

[0547] 步驟2：在室溫下向5-(4-氯噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺

(200 mg，0.92 mmol，1.00當量)及4-溴-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲酸(**實例1，部分A，步驟4之產物**) (343 mg，1.38 mmol，1.50當量)於乙腈(MeCN) (2.00 mL)中之攪拌溶液中添加N-甲基咪唑(NMI) (377 mg，4.60 mmol，5.00當量)及六氟磷酸氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓(chloro-N,N,N',N'-tetramethylformamidinium hexafluorophosphate；TCFH) (335 mg，1.20 mmol，1.3當量)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時，隨後在減壓下濃縮。將殘餘物藉由C18逆相層析(MeCN/水= 3:1)純化，得到4-溴-*N*-[5-(4-氯噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(80 mg，18%產率)。LCMS (ES, m/z) = 448.0 [M+1]+。

【0548】 **步驟3**：由4-溴-*N*-[5-(4-氯噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺作為「**鹵代-哌啶試劑**」及2-甲氧基乙-1-胺作為「**胺試劑**」，根據針對**實例3**中**化合物23**之製備所概述之程序，製備*N*-(5-(4-氯噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物136**)。LCMS (ES, m/z) = 443.0 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.10 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.66-3.57 (m, 4H), 3.40 (s, 3H)。

實例5：*N*-(5-(3-氯噻吩-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(((順式)-2-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物7，rac-7)、*N*-(5-(3-氯噻吩-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(((1*S*,2*R*)-2-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物7a*)及*N*-(5-(3-氯噻吩-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物7b*)

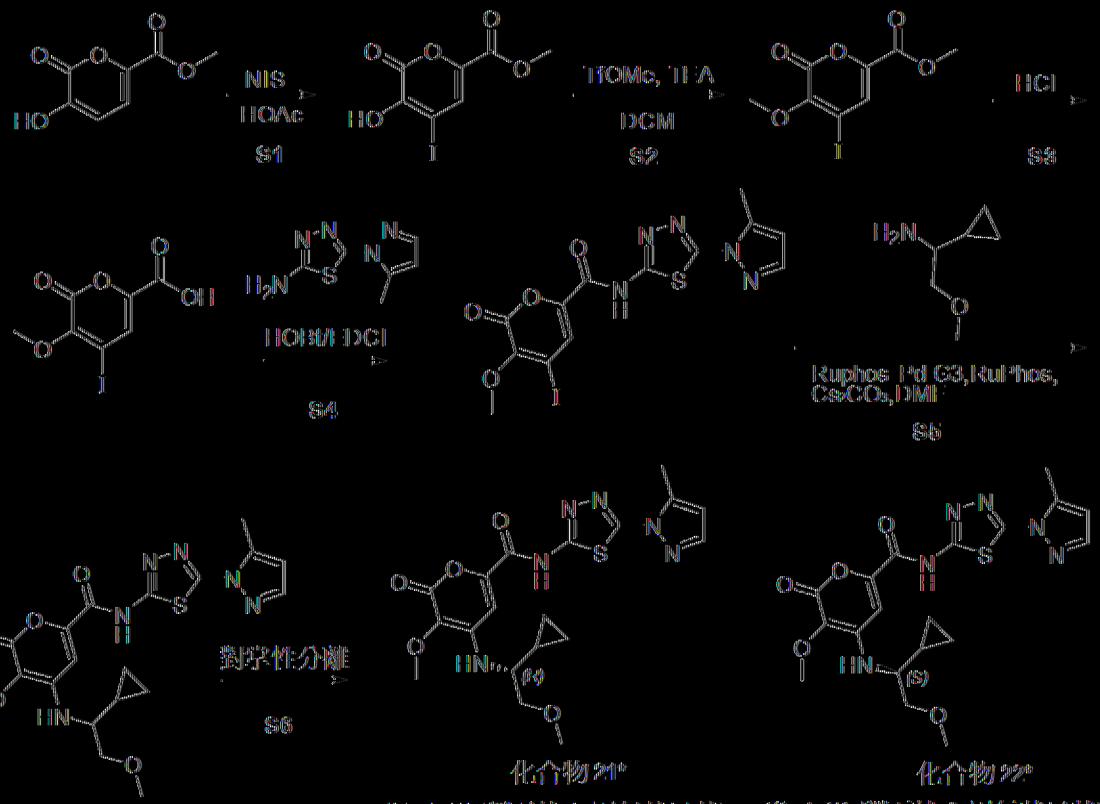


[0549] 步驟1-2：根據實例4步驟1－2使用3-氯噻吩-2-甲腈替代4-氯噻吩-3-甲腈製備4-溴-*N*-(5-(3-氯噻吩-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺。LCMS (ES, *m/z*) : 448.0 [M+1]+。

[0550] 步驟3：根據實例1，部分C，步驟2，使用順式-2-胺基環戊-1-醇鹽酸鹽作為「胺試劑」及4-溴-*N*-(5-(3-氯噻吩-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺作為「鹵代-哌喃試劑」，作為外消旋混合物製備*N*-(5-(3-氯噻吩-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(((1*S*,2*R*)-2-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物'a*)及*N*-(5-(3-氯噻吩-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物'b*)。LCMS (ES, *m/z*) : 468.85 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.47 (br, 1H), 7.93 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.25-6.18 (m, 1H), 5.20-5.09 (m, 1H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.97-3.81 (m, 1H),

3.74 (s, 3H), 2.08–1.98 (m, 1H), 1.92–1.71 (m, 2H), 1.71–1.44 (m, 3H)。

實例6：(*R*)-4-((1-環丙基-2-甲氧基乙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物21*)及(*S*)-4-((1-環丙基-2-甲氧基乙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物22*)



[0551] 步驟1：在室溫下向5-羥基-6-側氧基哌喃-2-甲酸甲酯(25.0 g，147 mmol，1.00當量)於乙酸(AcOH) (300 mL)中之溶液中逐份添加N-碘丁二醯亞胺(NIS) (39.0 g，173 mmol，1.18當量)。將所得混合物在80℃下攪拌20小時，隨後在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(EtOAc) (1 L)中且用水(3×100 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。將殘餘物使用矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (3:2)溶離來純化，得到5-羥基-4-碘-6-側氧基哌喃-2-甲酸甲

酯(20.0 g，46%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 295 [M - 1]⁻。

【0552】 **步驟2**：在室溫下向5-羥基-4-碘-6-側氧基噠嗪-2-甲酸甲酯(20.0 g，67.6 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(DCM) (250 mL)中之溶液中添加二異丙基乙基胺(DIEA) (26.0 g，201 mmol，2.98當量)。在0℃下，向以上混合物中逐滴添加三氟甲磺酸酯(33.0 g，201 mmol，2.98當量)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜，隨後傾入水中且用DCM (3×500 mL)萃取。將合併之有機層用水(3×100 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液且將殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (4:1)溶離來純化，得到4-碘-5-甲氧基-6-側氧基噠嗪-2-甲酸甲酯(19.0 g，91%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 311 [M+1]⁺。

【0553】 **步驟3**：在80℃下將4-碘-5-甲氧基-6-側氧基噠嗪-2-甲酸甲酯(5.0 g，16 mmol，1.0當量)於HCl (6M) (100 mL)中之溶液攪拌4小時。將所得混合物隨後在減壓下濃縮，提供4-碘-5-甲氧基-6-側氧基噠嗪-2-甲酸(3.8 g，80%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 295 [M -1]⁻。

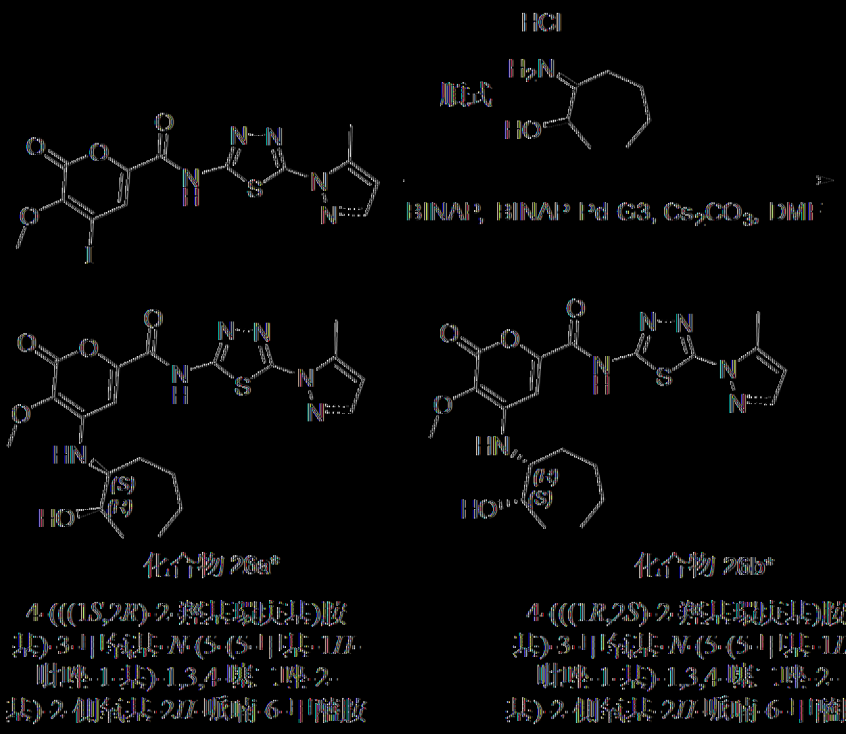
【0554】 **步驟4**：在室溫下將4-碘-5-甲氧基-6-側氧基噠嗪-2-甲酸(2.60 g，8.78 mmol，1.00當量)、羥基苯并三唑(HOBT) (1.80 g，13.3 mmol，1.52當量)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(EDCI) (3.60 g，18.8 mmol，2.14當量)及5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(**實例1，部分B，步驟4之產物**) (1.40 g，7.72 mmol，0.88當量)於N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (40 mL)中之溶液攪拌1小時。藉由添加水(20 mL)淬滅反應物。藉由過濾收集沉澱固體且用乙腈(MeCN) (5×1 mL)洗滌，提供4-碘-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-噠嗪-6-甲醯胺(在本文中亦稱為4-碘-5-甲氧基-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-

基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌嗪-2-甲醯胺) (3.1 g，77%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 460 [M+1]+。

【0555】 **步驟5**：在100℃下在氮氣氛圍下將4-碘-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌嗪-6-甲醯胺作為「**鹵代-哌啶試劑**」 (100 mg，0.218 mmol，1當量)、甲磺酸(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈀(II) (RuPhos Palladacycle Gen3) (37 mg，0.044 mmol，0.20當量)、(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯二苯) (RuPhos) (20 mg，0.043 mmol，0.20當量)、Cs_2CO_3 (212 mg，0.651 mmol，2.99當量)及1-環丙基-2-甲氧基乙胺作為「**胺試劑**」 (25 mg，0.217 mmol，1.00當量)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(DMF) (5.0 mL)中之混合物攪拌2小時。使混合物冷卻至室溫。將殘餘物直接藉由逆相急驟層析(C18矽膠；移動相，MeCN/水(10mmol/L NH_4HCO_3)，10分鐘內10%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm)純化，且隨後在減壓下在烘箱中乾燥，得到140 mg粗材料。將粗材料進一步藉由製備型HPLC用以下條件(X Select CSH Prep C18 OBD管柱，19*250 mm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：乙腈(MeCN)；流動速率：20 mL/min；梯度：8分鐘內25% B至30% B，30% B；波長：254 nm；RT1(分鐘)：8)純化，且隨後在減壓下在烘箱中乾燥，得到70 mg之外消旋4-((1-環丙基-2-甲氧基乙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌嗪-6-甲醯胺。藉由對掌性製備型HPLC使用以下條件：(CHIRALPAK IF，2*25 cm，5 μm；移動相A：己烷(0.1%三氟乙酸(TFA))，移動相B：甲醇:二氯甲烷(甲醇(MeOH):二氯甲烷(DCM)) =

1:1；流動速率：20 mL/min；梯度：17分鐘內70% B至70% B；波長：254/220 nm；RT1(分鐘)：7.81；RT2(分鐘)：12.17；樣品溶劑：MeOH:DCM=1:1)進行其組分鏡像異構體之分離，提供具有任意指定立體化學之兩種鏡像異構體：(*R*)-4-((1-環丙基-2-甲氧基乙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物21***)，第一溶離峰，LCMS (ES, *m/z*) = 447.16 [M+1]+, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.78 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.44 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.53 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.06-1.02 (m, 1H), 0.54-0.48 (m, 1H), 0.46-0.42 (m, 1H), 0.39-0.30 (m, 2H)；及(*S*)-4-((1-環丙基-2-甲氧基乙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物22***)，第二溶離峰，LCMS (ES, *m/z*) = 447.16 [M+1]+, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.78 (d, *J* =1.6 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.44 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.53 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.07-1.02 (m, 1H), 0.56-0.50 (m, 1H), 0.49-0.42 (m, 1H), 0.35-0.28 (m, 2H)。

實例7：4-(((順式)-2-羥基環庚基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物26，rac-26)、4-(((1*S*,2*R*)-2-羥基環庚基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物26a*)及4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基環庚基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物26b*)



化合物 26a*

4-(((1S,2R)-2-羥基環庚基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺

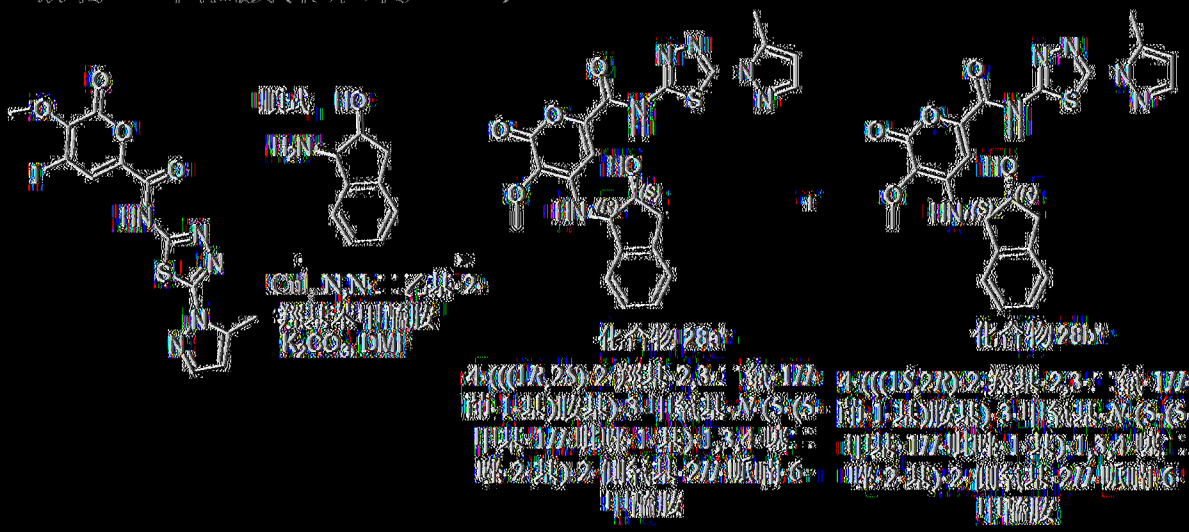
化合物 26b*

4-(((1R,2S)-2-羥基環庚基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-6-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

[0556] 在室溫下向4-碘-5-甲氧基-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(50 mg，0.11 mmol，1.00當量) (實例6之步驟4之產物；「鹵代-哌喃試劑」)於N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (1.25 mL)中之攪拌溶液中添加(±)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯二萘(rac-BINAP) (10 mg，0.016 mmol，0.15當量)、rac-BINAP-Pd-G3 ([1-(2-二苯基磷烷基萘-1-基)萘-2-基]-二苯基磷烷甲磺酸2-苯基苯胺鈀([1-(2-diphenylphosphanylnaphthalen-1-yl)naphthalen-2-yl]-diphenylphosphane methanesulfonic acid, palladium, 2-phenylaniline)) (15 mg，0.015 mmol，0.14當量)、碳酸銫(174 mg，0.534 mmol，4.90當量)及順式-2-胺基環庚-1-醇鹽酸鹽(20 mg，0.121 mmol，1.11當量) (「胺試劑」)。在100℃下在N_2 (氮氣)下將所得混合物攪拌1小時。將混合物隨後直接藉由C18逆相急驟層析(乙腈(MeCN)/水(5mmol/L NH_4HCO_3)，歷經15分鐘20%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm)純化。將粗產物(20 mg)隨後額外藉由製備型HPLC (XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm，5μm；移

動相，水(10 mmol/L NH_4HCO_3)及乙腈(MeCN) (8分鐘內23% MeCN至全31%))純化，提供標題化合物之外消旋混合物(化合物26a*及化合物26b*) (3.9 mg，7.6%產率)。LCMS (ES, m/z) : 461.05 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.76 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.42 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.22 (br, 1H), 5.10-5.02 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.78-3.66 (m, 1H), 3.65(s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.96 - 1.61 (m, 6H), 1.61 - 1.33 (m, 4H)。

實例8：4-(((順式)-2-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物28，rac-28)、4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物28a*)及4-(((1*S*,2*R*)-2-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物28b*)



[0557] 在室溫下向4-碘-5-甲氧基-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(實例6之步驟4之產物) (200 mg，0.436 mmol，1當量)(「鹵代-哌喃試劑」)於N,N-二甲基甲醯胺(DMF)

(2.5 mL)中之攪拌溶液中添加CuI (20 mg，0.105 mmol，0.24當量)、*N,N*-二乙基-2-羥基苯甲醯胺(20 mg，0.103 mmol，0.24當量)、K_2CO_3 (120 mg，0.868 mmol，1.99當量)及順式-1-胺基-2,3-二氫-1*H*-茚-2-醇(80 mg，0.536 mmol，1.23當量) (「**胺試劑**」)。將所得混合物在80℃下在N_2(氮氣)下攪拌40分鐘。將混合物隨後直接藉由C18逆相急驟層析(乙腈(MeCN)/水(5mmol/L NH_4HCO_3)，10分鐘內10%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm)純化。將粗產物(40 mg)隨後進一步藉由製備型HPLC (，Xselect CSH C18 OBD管柱30*150mm 5μm；移動相，水(0.05%三氟乙酸(TFA))及乙腈(MeCN) (10分鐘內31% MeCN直至41%))純化，得到4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物28a***)及4-(((1*S*,2*R*)-2-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物28b***)之外消旋混合物(3.4 mg，1.6 %產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 481.05 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.42 (br, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.28-7.19 (m, 4H), 7.10 (s, 1H), 6.48 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.41 - 5.25 (m, 2H), 4.54-4.96 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.71 (s, 3H)。

實例9：4-((1,1-二氧代四氫-2*H*-硫代哌喃-4-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物29)

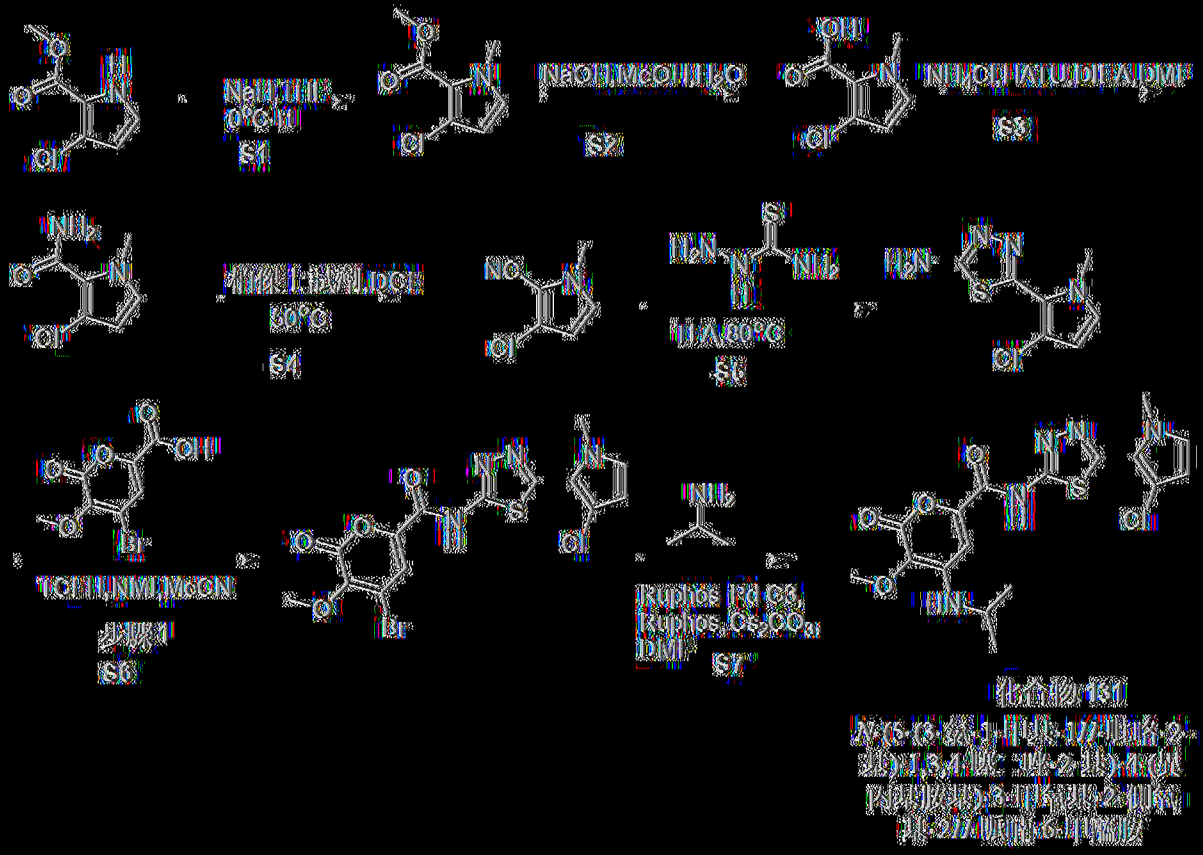


化合物29

[0558] 在室溫下在N_2(氮氣)下向4-溴-5-甲氧基-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌啶-2-甲醯胺(實例1，部分C，步驟1之產物；「鹵代哌啶試劑」) (100 mg，0.24 mmol，1.00當量) (「鹵代哌啶試劑」)、1,1-二氧化4-胺基四氫-2*H*-硫代哌喃(125 mg，0.84 mmol，3.45當量) (「胺試劑」)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(DMF) (5 mL)中之攪拌溶液中添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)-二苯亞甲基丙酮($Pd_2(dba)_3$) (20 mg，0.04 mmol，0.14當量)、(±)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯二萘(rac-BINAP) (32 mg，0.05 mmol，0.21當量)、碳酸銫(240 mg，0.74 mmol，3.04當量)。將所得混合物在120℃下在N_2下攪拌2小時。將所得混合物用水(40 mL)稀釋且用乙酸乙酯(EtOAc) (3×50 mL)萃取。將有機萃取物在減壓下濃縮且將殘餘物藉由製備型HPLC (XSelect CSH Prep C18 OBD管柱，19*250 mm，5 μm；移動相A：水(0.05%三氟乙酸(TFA))，移動相B：甲醇(MeOH)；流動速率：20 mL/min；梯度：8分鐘內53% B至58% B，58% B；波長：254 nm)純化，得到4-((1,1-二氧代四氫-2*H*-硫代哌喃-4-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌啶-6-甲醯胺(化合物29) (10.6 mg，9.0 %產率)。LCMS (ESI, *m/z*)：[M+1]+：481.1. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.68 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.35 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 1H),

3.83 (s, 3H), 3.40–3.35 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.35–2.26 (m, 4H)。

實例10：*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(異丙基胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物131)



[0559] 步驟1：在室溫下向250 mL圓底燒瓶中添加3-氯-1*H*-吡咯-2-甲酸甲酯(2.40 g，15.0 mmol，1.00當量)及四氫呋喃(THF) (20 mL，247 mmol，16.4當量)。在0℃下向以上混合物中逐份添加NaH (1.44 g，60.0 mmol，3.99當量)。將所得混合物在0℃下再攪拌1小時。隨後在0℃下，向以上混合物中逐滴添加碘甲烷(MeI) (6.48 g，45.6 mmol，3.04當量)。將所得混合物隨後在室溫下攪拌隔夜。隨後藉由在0℃下添加HCl (1 N) (40 mL)淬滅反應物。將所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc) (3×40 mL)萃取。將合併之有機層用水(2×20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (1:1)溶離之矽膠管柱層析純化，得到3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-甲酸甲酯

(1.7 g，71 %產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 173.85 [M +1]+。

【0560】 **步驟2**：在室溫下向40 mL小瓶中添加3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-甲酸甲酯(750 mg，4.32 mmol，1.00當量)及甲醇(MeOH) (4.0 mL，99 mmol，23當量)。在室溫下向以上混合物中添加於H_2O (4.0 mL，222 mmol，51.4當量)中之NaOH (330 mg，8.25 mmol，1.91當量)。將所得混合物在50℃下再攪拌2小時。隨後用HCl (3 M)將混合物酸化至pH 6。將所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc) (3×30 mL)萃取。將合併之有機層用水(2×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到3-氯-1-甲基吡咯-2-甲酸(580 mg，80%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 160.00 [M +1]+。

【0561】 **步驟3**：在室溫下向40 mL小瓶中添加3-氯-1-甲基吡咯-2-甲酸(2.20 g，13.8 mmol，1.00當量)、N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (20 mL)、3-氧化六氟磷酸1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡錠(15.7 g，41.4 mmol，3.00當量)、二異丙基乙基胺(DIEA) (5.42 g，41.9 mmol，3.04當量)及NH_4Cl (2.97 g，55.6 mmol，4.03當量)。將所得混合物在80℃下攪拌3小時。隨後在室溫下用水淬滅反應物且用乙酸乙酯(EtOAc) (3×30 mL)萃取水層。將合併之有機層用鹽水(3×30 mL)洗滌，隨後在減壓下濃縮。將所得殘餘物藉由C18逆相急驟層析(乙腈(MeCN)/水，10分鐘內20%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm)純化，得到3-氯-1-甲基吡咯-2-甲醯胺(1.47 g，60%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 159.05 [M +1]+。

【0562】 **步驟4**：在室溫下向40 mL小瓶中添加3-氯-1-甲基吡咯-2-甲醯胺(1.40 g，8.83 mmol，1.00當量)、二氯乙烷(DCE) (20 mL)及*N*-(三乙基銨磺醯基)胺基甲酸甲酯(柏傑士試劑(Burgess reagent)) (6.29 g，26.4

mmol，2.99當量)。將所得混合物在50℃下攪拌2小時。隨後在室溫下用水淬滅反應物且用二氯甲烷(DCM) (3×20 mL)萃取。將合併之有機層用水(3×20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，且將殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (70:30)溶離來純化，得到3-氯-1-甲基吡咯-2-甲腈(940 mg，68%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.24 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H)。

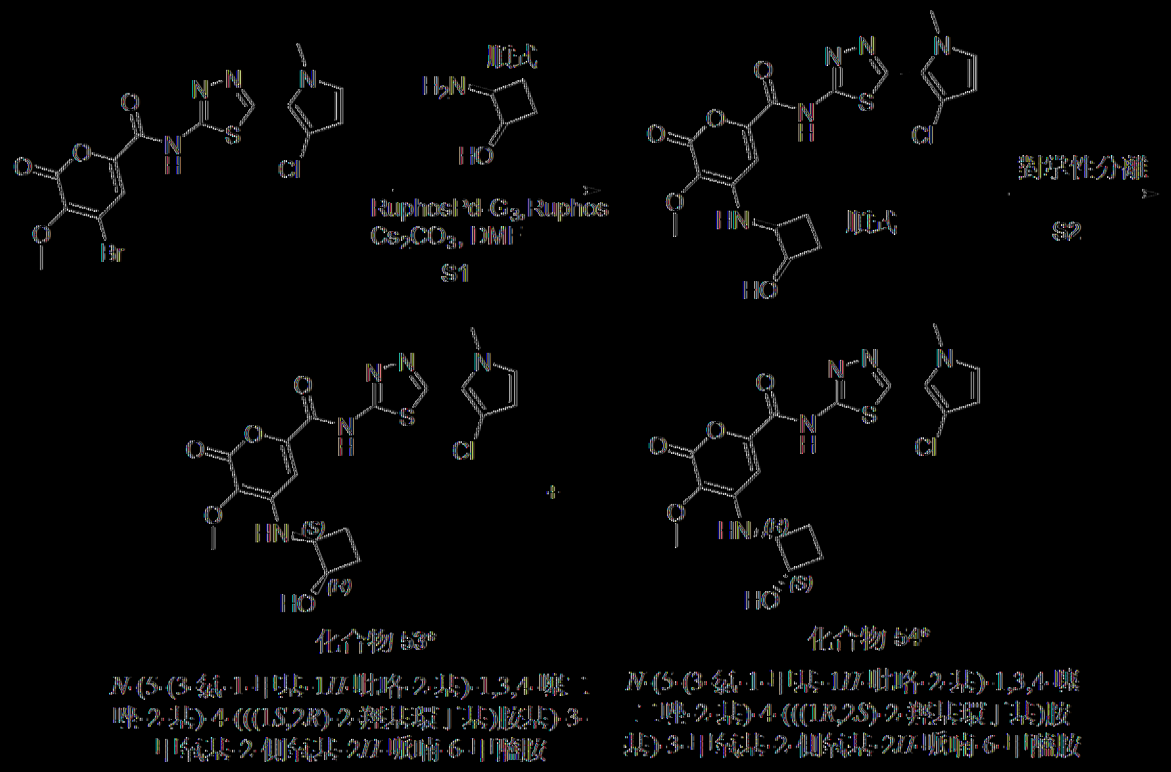
【0563】 **步驟5**：在80℃下將3-氯-1-甲基吡咯-2-甲腈(100 mg，0.71 mmol，1.00當量)及硫半卡肼(200 mg，2.19 mmol，3.09當量)於三氟乙酸(TFA) (5.00 mL，67.3 mmol，94.6當量)中之混合物攪拌16小時。將所得混合物在減壓下濃縮且將殘餘物藉由C18逆相急驟層析(乙腈(MeCN)/水，10分鐘內30%至40%梯度；偵測器，UV 254 nm)純化，得到5-(3-氯-1-甲基吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(45 mg，26%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 215.00 [M +1]+。

【0564】 **步驟6**：在室溫下向4-溴-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲酸(**實例1，部分A，步驟4之產物**) (770 mg，3.09 mmol，1.00當量)於乙腈(MeCN) (20 mL)中之溶液中添加六氟磷酸氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓(TCFH) (960 mg，3.42 mmol，1.11當量)、N-甲基咪唑(NMI) (900 mg，11.0 mmol，3.54當量)及5-(3-氯-1-甲基吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(616 mg，2.87 mmol，0.93當量)。在室溫下將所得混合物攪拌1小時。藉由過濾收集沉澱固體且用乙腈(3×10 mL)洗滌，得到4-溴-*N*-[5-(3-氯-1-甲基吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(在本文中亦稱為4-溴-*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-

甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺) (910 mg，65 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.67 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.95 (s, 3H)。

【0565】 **步驟7**：根據**實例1，部分C，步驟2**，使用4-溴-*N*-[5-(3-氯-1-甲基吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺作為「**鹵代-哌啶試劑**」及丙-2-胺作為「**胺試劑**」，製備*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(異丙基胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物131**)。LCMS (ES, *m/z*) = 424.05 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.30 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.23 (d, *J* = 5.6 Hz, 6H)。

實例11：*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(((1*S*,2*R*)-2-羥基環丁基)胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物53*)及*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基環丁基)胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物54*)



N-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(((1*S*,2*R*)-2-羥基環丁基)胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

N-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基環丁基)胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

[0566] 根據實例1，部分C，步驟2，使用4-溴-*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(實例10，步驟6之產物)作為「鹵代哌喃試劑」及(1,2-順式)-2-胺基環丁-1-醇作為「胺試劑」，製備外消旋*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(((1,2-順式)-2-羥基環丁基)胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺。藉由製備型對掌性HPLC (條件：管柱：CHIRAL ART Cellulose-SC，2*25 cm，5 μm；移動相A：己烷(0.1%三氟乙酸(TFA))，移動相B：甲醇:二氯甲烷(MeOH/DCM) = 1:1；流動速率：20 mL/min；梯度：21.5分鐘內50% B至50% B；波長：220/254 nm；RT1(分鐘)：10.66；RT2(分鐘)：13.55；樣品溶劑：MeOH:DCM = 1:1)分離外消旋*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(((1,2-順式)-2-羥基環丁基)胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺之組分鏡像異構體，提供具有任意指定立體化學之兩種鏡像異構體：*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(((1*S*,2*R*)-2-羥基環丁基)胺

基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物53***)，第一溶離峰，LCMS (ES, *m/z*) = 452.0 [M+1]+, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 7.23 - 7.14 (m, 2H), 6.59 (br, 1H), 6.34 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.50 -5.43(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.34 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.21-4.11 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.21 - 2.06 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.89-1.88 (m, 1H)；及*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基環丁基)胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物54***)，第二溶離峰，LCMS (ES, *m/z*) = 452.0 [M+1]+, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 7.23 - 7.14 (m, 2H), 6.59 (br, 1H), 6.34 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.50 -5.43(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.34 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.21-4.11 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.21 - 2.06 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.89-1.88 (m, 1H)。

實例12：4-(((*1R,2S*)-2-氰基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-*2H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物73*)及4-(((*1S,2R*)-2-氰基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-*2H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物74*)



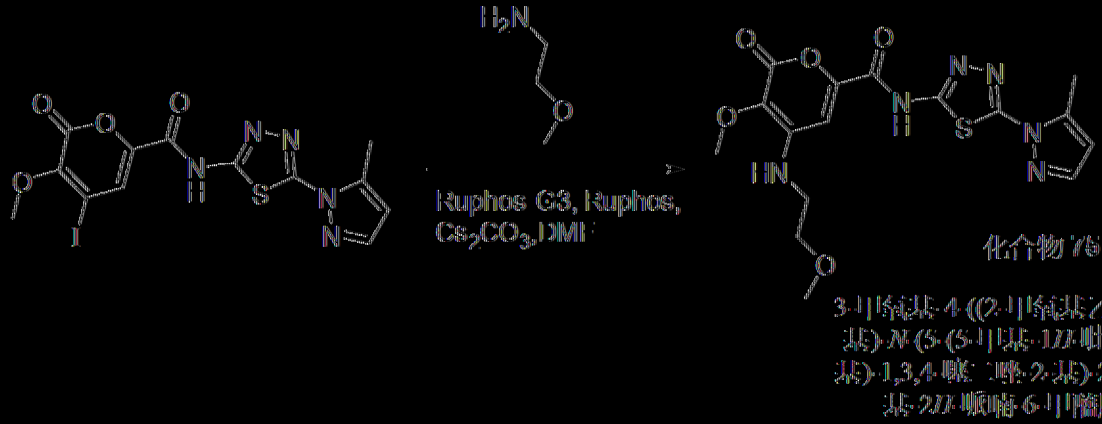
4-(((1*R*,2*S*)-2-氟基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

4-(((1*S*,2*R*)-2-氟基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

[0567] 根據實例1，部分C，步驟2，使用4-碘-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(實例6之步驟4之產物)作為「鹵代哌喃試劑」及2,2,2-三氟乙酸(1,2-順式)-2-胺基環戊烷-1-甲腈作為「胺試劑」，製備外消旋4-(((1,2-順式)-2-氰基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺。藉由製備型對掌性HPLC（管柱：CHIRALPAK ID，2*25 cm，5 μm；移動相A：己烷(0.1%三氟乙酸(TFA))，移動相B：甲醇(MeOH):二氯甲烷(DCM)=1:1；流動速率：20 mL/min；梯度：17分鐘內90% B至90% B；波長：220/254 nm；RT1(分鐘)：6.85；RT2(分鐘)：10.82；樣品溶劑：MeOH:DCM=1:1)分離外消旋4-(((1,2-順式)-2-氰基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺之組分鏡像異構體，提供具有任意指定立體化學之兩種鏡像異構體：4-(((*1R*,2*S*)-2-氰基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物73*)，第一溶離峰，LCMS (ES, *m/z*)：

442.1 [M+1]+, ^{1}HNMR(400 MHz, DMSO-*d6*) δ 13.35 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.46-3.40 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.14 - 2.03 (m, 2H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 1.62 - 1.46 (m, 1H), 1.61 - 1.47 (m, 1H)；及4-(((1*S*,2*R*)-2-氟基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物74*)，第二溶離峰，LCMS (ES, *m/z*) = 442.10 [M+1]+, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.35 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.46-3.40 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.14 - 2.03 (m, 2H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 1.62 - 1.46 (m, 1H), 1.61 - 1.47 (m, 1H)。

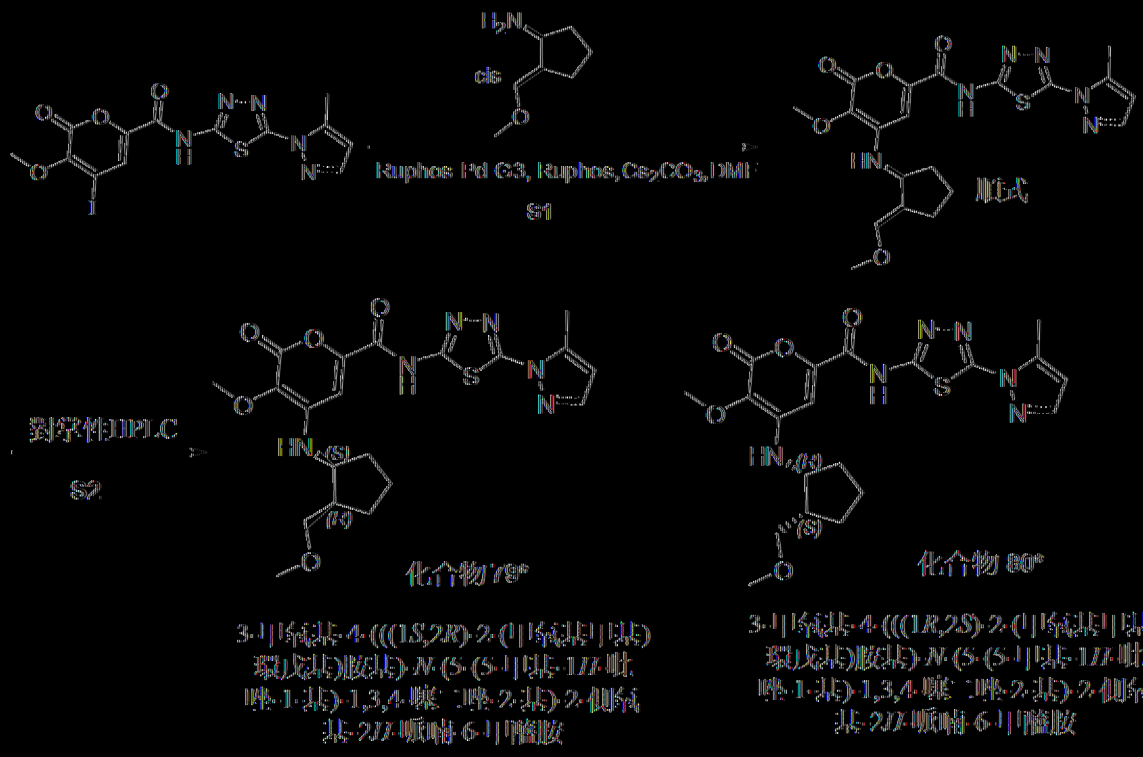
實例13：3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物75)



[0568] 根據實例1，部分C，步驟2，使用4-碘-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(實例6之步驟4之產物)作為「鹵代哌喃試劑」及2-甲氧基乙-1-胺作為「胺試劑」，製備3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物75)。LCMS

(ES, *m/z*) : : 407.05 [M +1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.31 (s, 1H), 7.78 (d, *J* : : 1.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.06 (br, 1H), 6.44 (d, *J* : : 1.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.52-3.48 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)。

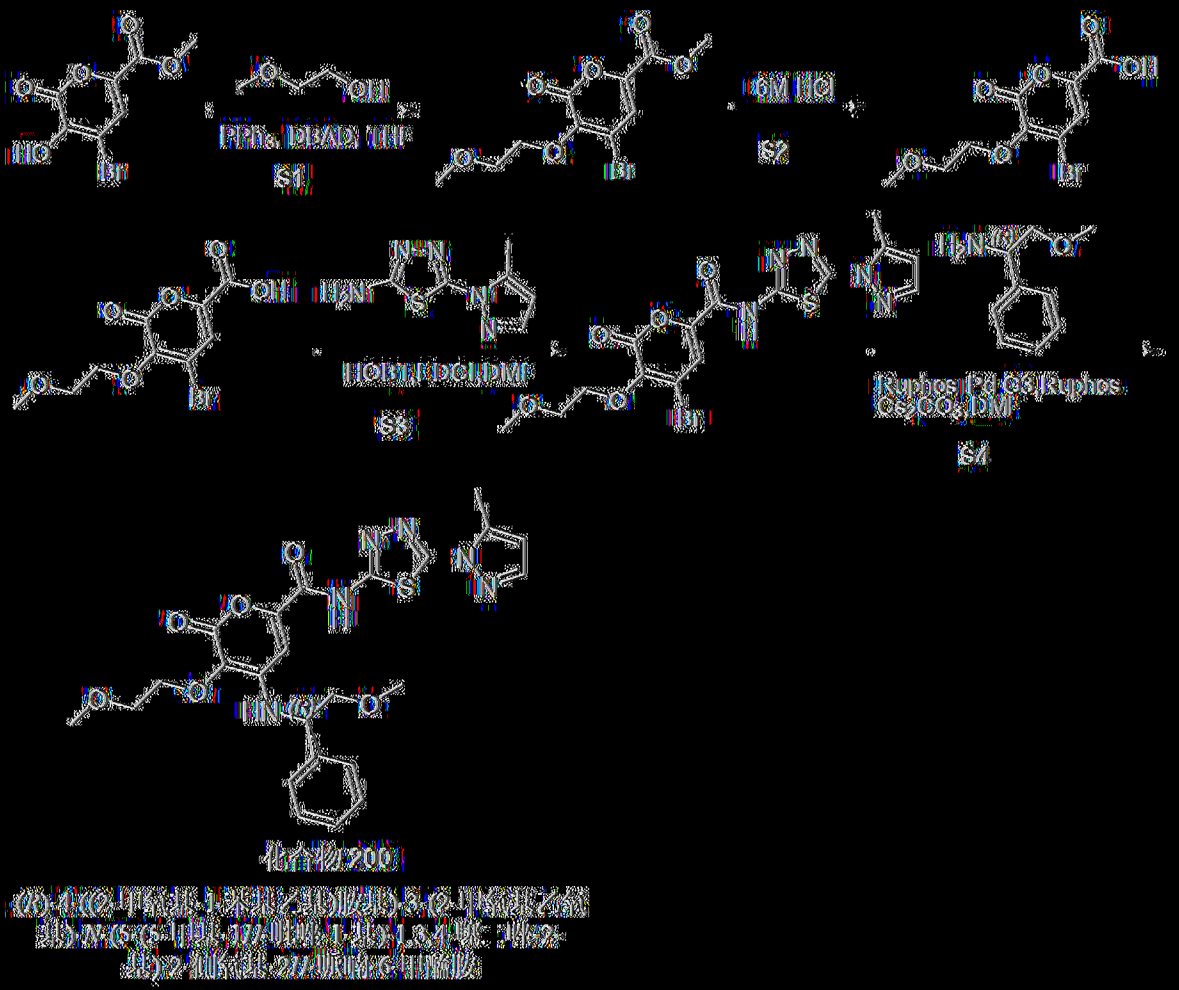
實例14：3-甲氧基-4-(((1*S*,2*R*)-2-(甲氧基甲基)環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物79*)及3-甲氧基-4-(((*1R*,2*S*)-2-(甲氧基甲基)環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物80*)



[0569] 根據實例1，部分C，步驟2，使用4-碘-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(實例6之步驟4之產物)作為「鹵代哌喃試劑」及順式-2-(甲氧基甲基)環戊胺作為「胺試劑」，製備外消旋3-甲氧基-4-(((1,2-順式)-2-(甲氧基甲基)環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺。藉由製備型對掌性HPLC（條件：CHIRAL ART

Amylose-SA，2*25 cm，5 μm；移動相A：己烷(0.1%三氟乙酸(TFA))，移動相B：乙醇(EtOH):二氯甲烷(DCM) =1:1；流動速率：20 mL/min；梯度：9.5分鐘內50% B至50% B；RT1(分鐘)：7.14；RT2(分鐘)：8.71；樣品溶劑：乙醇/二氯甲烷(EtOH:DCM) = 1:1)分離外消旋3-甲氧基-4-(((1,2-順式)-2-(甲氧基甲基)環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺之組分鏡像異構體，提供具有任意指定立體化學之兩種鏡像異構體：3-甲氧基-4-(((1*S*,2*R*)-2-(甲氧基甲基)環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物79***)，第一溶離峰，LCMS (ES, m/z) = 461.10 [M+1]+, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.83 - 1.62 (m, 2H), 1.58 - 1.44 (m, 2H)；及3-甲氧基-4-(((*1R,2S*)-2-(甲氧基甲基)環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-*2H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物80***)，第二溶離峰，LCMS (ES, m/z) = 461.10 [M+1]+, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.83 - 1.62 (m, 2H), 1.58 - 1.44 (m, 2H)。

實例15：(*R*)-4-((2-甲氧基-1-苯基乙基)胺基)-3-(2-甲氧基乙氧基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物200)



[0570] 步驟1：在室溫下向4-溴-5-羥基-6-側氧基吡啶-2-甲酸甲酯(實例1，部分A，步驟2之產物) (5.0 g，20 mmol，1.0當量)及2-甲氧基乙醇(2.0 g，26 mmol，1.3當量)於四氫呋喃(THF)中之攪拌溶液中逐份添加三苯基膦(PPh_3) (8.0 g，30 mmol，1.5當量)。將所得混合物在0℃下攪拌10分鐘。隨後在室溫下向此逐滴添加偶氮二甲酸二[三級]酯(DBAD) (7.0 g，30 mmol，1.5當量)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物隨後用乙酸乙酯(EtOAc) (600 mL)稀釋、用水(3×200 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液且將殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (1:3)溶離來純化，得到4-溴-5-(2-甲氧基乙氧基)-6-側氧基吡啶-2-甲酸甲酯(3.7 g，60%產率)。LCMS (ESI, *m/z*)：307,309 [M+1]+。

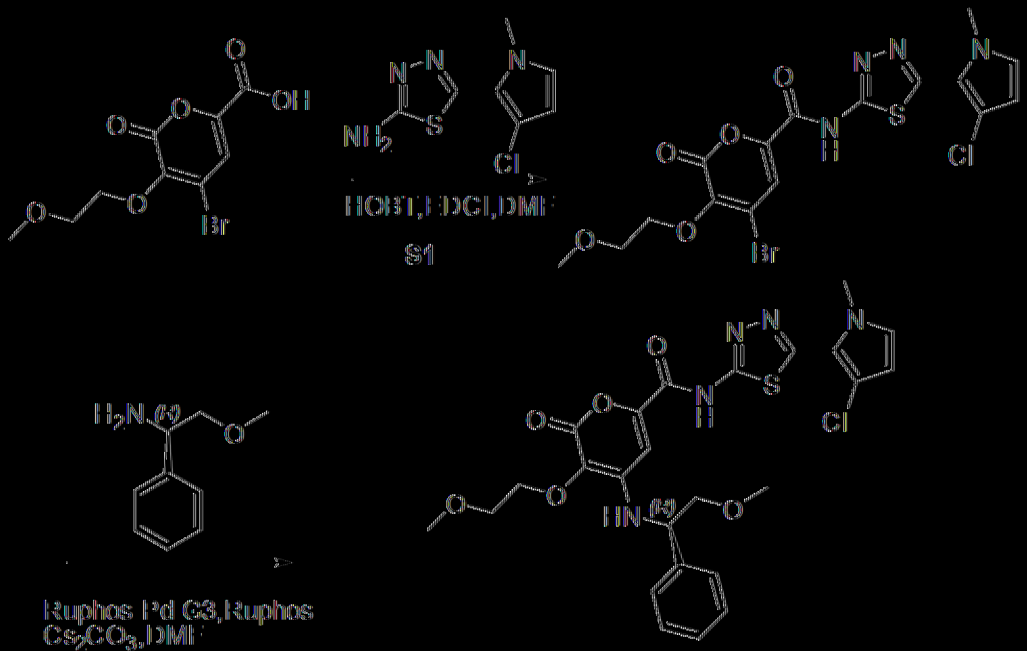
【0571】 **步驟2**：在80℃下將4-溴-5-(2-甲氧基乙氧基)-6-側氧基吡喃-2-甲酸甲酯(1700 mg，5.54 mmol，1.00當量)於HCl (6M) (30 mL)中之溶液攪拌3小時。將所得混合物隨後在減壓下濃縮且用乙酸乙酯(EtOAc) (200 mL)稀釋、用鹽水(3×10 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，提供4-溴-5-(2-甲氧基乙氧基)-6-側氧基吡喃-2-甲酸，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS (ESI, *m/z*) = 293.0 [M+1]+。

【0572】 **步驟3**：在室溫下向4-溴-5-(2-甲氧基乙氧基)-6-側氧基吡喃-2-甲酸(1200 mg，4.09 mmol，1.00當量)及5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(亦稱為5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺) (**實例1，部分B，步驟4之產物**) (820 mg，4.52 mmol，1.11當量)於N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (21 mL)中之攪拌溶液中添加羥基苯并三唑(HOBT) (1110 mg，8.22 mmol，2.01當量)及1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(EDCI) (2355 mg，12.3 mmol，3.00當量)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時，隨後用水(40 mL)稀釋。藉由過濾收集沉澱固體，得到4-溴-3-(2-甲氧基乙氧基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(在本文中亦稱為4-溴-5-(2-甲氧基乙氧基)-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺) (1.3 g，70%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 458.05 [M+1]+。

【0573】 **步驟4**：根據**實例1，部分C，步驟2**，使用4-溴-3-(2-甲氧基乙氧基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺作為「**鹵代-哌啶試劑**」及(*R*)-2-甲氧基-1-苯基乙-1-胺作為「**胺試劑**」，製備(*R*)-4-((2-甲氧基-1-苯基乙基)胺基)-3-(2-甲氧基乙氧

基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物200)。LCMS (ESI, *m/z*) : 527.20 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.38 (br, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 4H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.82-6.76 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.15-5.06 (m, 1H), 4.14-4.02 (m, 2H), 3.70-3.59 (m, 4H), 3.34-3.24(s, 6H), 2.65 (s, 3H)。

實例16：(*R*)-*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-((2-甲氧基-1-苯基乙基)胺基)-3-(2-甲氧基乙氧基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物201)



[0574] 根據實例15步驟3-4，使用5-(3-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺代替5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺及4-溴-5-(2-甲氧基乙氧基)-6-側氧基哌喃-2-甲酸(實例15，步驟2之產物)，提供4-溴-N-(5-(3-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(2-甲氧基

乙氧基)-2-側氧基-2H-吡啶-6-甲醯胺作為「鹵代-哌啶試劑」，接著與(*R*)-2-甲氧基-1-苯基乙-1-胺作為「胺試劑」偶合，製備(*R*)-*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-((2-甲氧基-1-苯基乙基)胺基)-3-(2-甲氧基乙氧基)-2-側氧基-2*H*-吡啶-6-甲醯胺(化合物201)。LCMS (ESI, *m/z*): 560.20 [M+1]+。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.33 (br, 1H), 7.48-7.30 (m, 5H), 7.31-7.14 (m, 2H), 6.82-6.76 (m, 1H), 6.32 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.15-5.06 (m, 1H), 4.16-4.03 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.70-3.58 (m, 4H), 3.33 (s, 6H)。

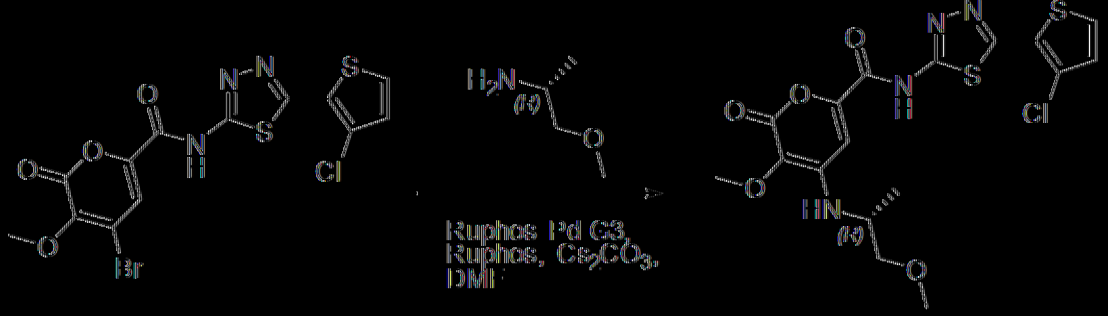
實例17：(*S*)-3-甲氧基-4-(3-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-吡啶-6-甲醯胺(化合物87)



[0575] 向4-溴-5-甲氧基-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基吡啶-2-甲醯胺(實例1，部分C，步驟1之產物；「鹵代-哌啶試劑」) (50 mg，0.12 mmol，1.0當量)及(3*S*)-3-(甲氧基甲基)吡咯啶(27 mg，0.24 mmol，2.00當量) (「胺試劑」)於N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (0.5 mL)中之混合物中添加2-(二環己基膦基)3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯二苯(BrettPhos) (26 mg，0.048 mmol，0.40當量)、甲磺酸[(2-二環己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)-2-(2'-胺基-

1,1'-聯苯基)]鈀(II) (BrettPhos Pd G3) (21 mg，0.024 mmol，0.20當量)及K_2CO_3 (50 mg，0.36 mmol，3.0當量)。在100℃下在N_2 (氮氣)下將所得混合物攪拌1小時。將混合物隨後藉由C18逆相急驟層析(乙腈(MeCN)/水(0.1%三氟乙酸(TFA))，10分鐘內10%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm)純化，得到(*S*)-3-甲氧基-4-(3-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物87) (20 mg，38%產率)。LCMS (ESI, *m/z*)：447.1 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.61 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.79 - 3.64 (m, 2H), 3.61 (s, 4H), 3.42 - 3.38 (m, 3H), 3.38-3.35(m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.68-1.66 (m, 1H)。

實例18：(*R*)-*N*-(5-(3-氯噻吩-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物94)



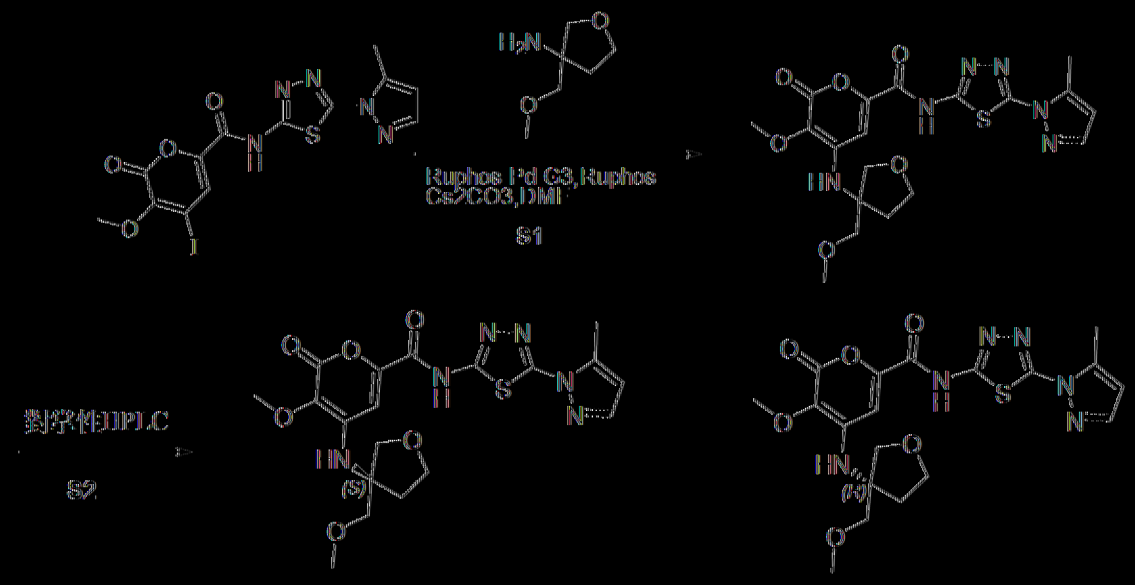
化合物 94

(*R*)-*N*-(5-(3-氯噻吩-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

[0576] 根據實例1，部分C，步驟2，使用4-溴-*N*-(5-(3-氯噻吩-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(實例5，步驟2之產物)作為「鹵代吡啶試劑」及(*R*)-1-甲氧基丙-2-胺作為「胺試劑」，製備(*R*)-*N*-(5-(3-氯噻吩-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物94)。LCMS

(ESI, *m/z*) : : 457.00 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.68 (d, *J* : : 5.2 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* : : 5.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.38-6.36 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.65(s, 3H), 3.41-3.38 (m, 2H), 3.29(s, 3H), 3.29 (s, 3H), 1.18 (d, *J* : : 6.4 Hz, 1H, 3H)。

實例19：(*S*)-3-甲氧基-4-((3-(甲氧基甲基)四氫呋喃-3-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物100*)及(*R*)-3-甲氧基-4-((3-(甲氧基甲基)四氫呋喃-3-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物101*)



化合物100*

(*S*)-3-甲氧基-4-((3-(甲氧基甲基)四氫呋喃-3-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

化合物101*

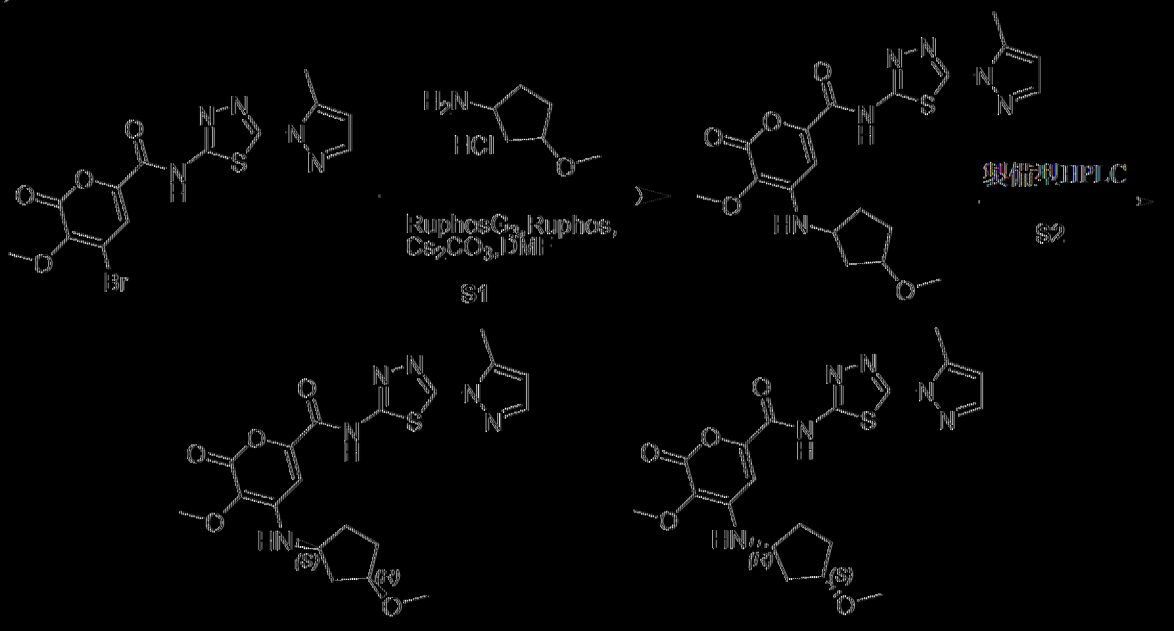
(*R*)-3-甲氧基-4-((3-(甲氧基甲基)四氫呋喃-3-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

[0577] 根據實例1，部分C，步驟2，使用4-碘-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(實例6之步驟4之產物)作為「鹵代-哌喃試劑」及3-(甲氧基甲基)四氫呋喃-3-胺作為「胺試劑」，製備外消旋3-甲氧基-4-((3-(甲氧基甲基)四氫呋喃-3-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-

哌喃-6-甲醯胺。藉由製備型對掌性HPLC（Chiral ART Cellulose-SA，2*25 cm，5 μm；移動相A：己烷(0.1%三氟乙酸(TFA))，移動相B：乙醇(EtOH):二氯甲烷(DCM) =1:1；流動速率：20 mL/min；梯度：9.5分鐘內50% B至50% B；波長：220/254 nm；RT1(分鐘)：7.15；RT2(分鐘)：9.27；樣品溶劑：甲醇(MeOH):DCM=1:1)分離外消旋3-甲氧基-4-((3-(甲氧基甲基)四氫呋喃-3-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺之組分鏡像異構體，提供具有任意指定立體化學之兩種鏡像異構體：(*S*)-3-甲氧基-4-((3-(甲氧基甲基)四氫呋喃-3-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物100***)，第一溶離峰，LCMS (ESI, *m/z*) = 463.1 [M+1]+, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.79 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.99-3.78 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.61 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.22-2.18 (m, 2H)；及(*R*)-3-甲氧基-4-((3-(甲氧基甲基)四氫呋喃-3-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物101***)，第二溶離峰，LCMS (ESI, *m/z*) = 463.1 [M+1]+, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.79 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.99-3.78 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.61 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.22-2.18 (m, 2H)。

實例20：3-甲氧基-4-(((順式)-3-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物**108**，**rac-108**)、**3-甲氧基-4-(((反式)-3-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺**(化合物**109**，

rac-109）、3-甲氧基-4-(((1*S*,3*R*)-3-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物108a*)及3-甲氧基-4-(((1*R*,3*S*)-3-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物108b*)及3-甲氧基-4-(((1*S*,3*S*)-3-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物109a*)及3-甲氧基-4-(((1*R*,3*R*)-3-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物109b*)

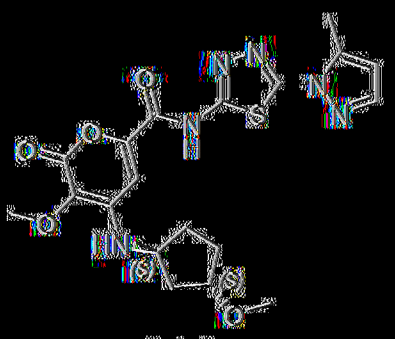


化合物108a*

3-甲氧基-4-(((1*S*,3*R*)-3-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

化合物108b*

3-甲氧基-4-(((1*R*,3*S*)-3-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺



化合物108a*

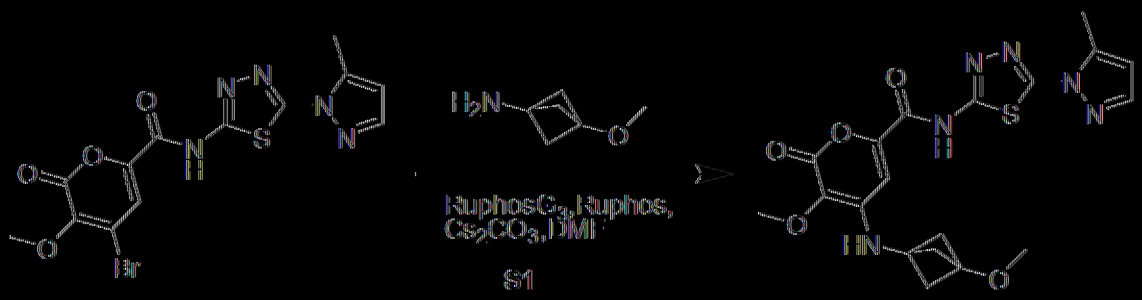


化合物108b*

[0578] 根據實例1，部分C，步驟2，使用3-甲氧基環戊-1-胺鹽酸鹽作為「胺試劑」及4-溴-5-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-6-側氧基吡啶-2-甲醯胺(實例1，部分C，步驟1之產物)作為「鹵代吡啶試劑」，製備3-甲氧基-4-((3-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-吡啶-6-甲醯胺。使用製備型HPLC (XBridge Prep Phenyl OBD管柱，19*150 mm，5μm；移動相A：水(10 mmol/L NH4HCO3)，移動相B：乙腈(MeCN)；流動速率：60 mL/min；梯度：8分鐘內15% B至20% B，20% B；波長：254 nm)分離非鏡像異構體，提供具有任意指定立體化學之兩個非鏡像異構體集合：作為外消旋混合物分離之3-甲氧基-4-(((1*S*,3*R*)-3-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-吡啶-6-甲醯胺(化合物108a*)及3-甲氧基-4-(((1*R*,3*S*)-3-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-吡啶-6-甲醯胺(化合物108b*)，LCMS (ESI, *m/z*) : 447.15 [M+1]+, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.66 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.15-4.10 (m, 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.12-1.90 (m, 3H), 1.83-1.78 (m, 1H),

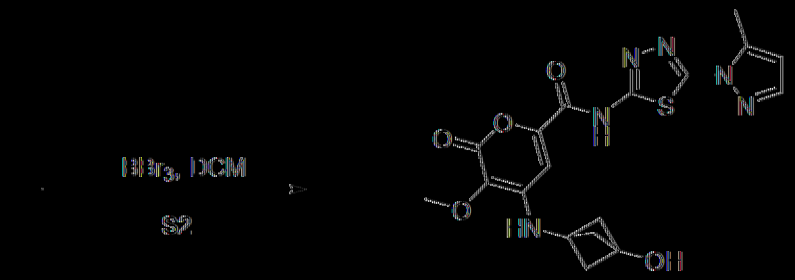
1.71 - 1.50 (m, 2H)；及作為外消旋混合物分離之3-甲氧基-4-(((1*S*,3*S*)-3-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物109a***)及3-甲氧基-4-(((1*R*,3*R*)-3-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物109b***)，LCMS (ESI, *m/z*) = 447.20 [M+1]+, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.68 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.52 (br, 1H), 6.36 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.09-4.04 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.85 - 1.64 (m, 4H)。

實例21：4-((3-羥基雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物126)及3-甲氧基-4-((3-甲氧基雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基)-N-(5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲醯胺(化合物126-OMe)



化合物126-OMe

3-甲氧基-4-((3-甲氧基雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺



化合物126

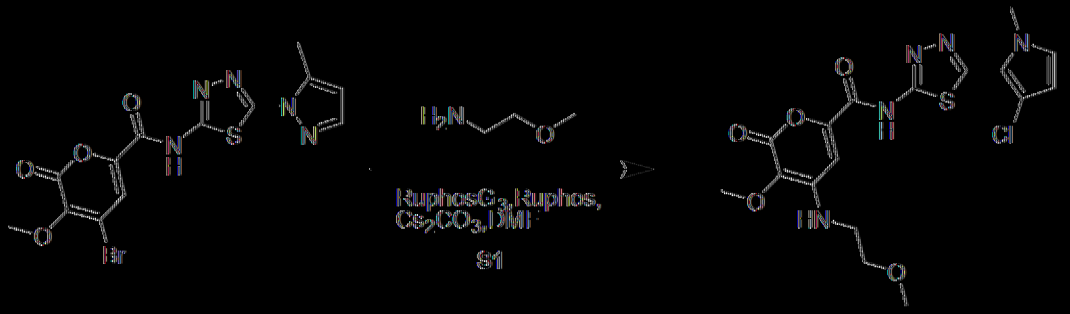
4-((3-羥基雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

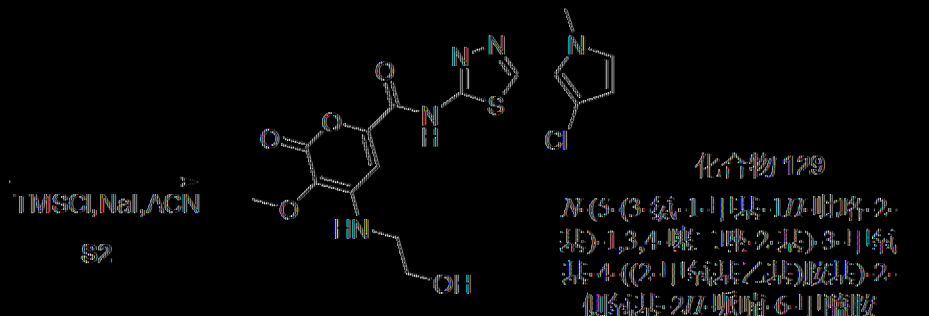
[0579] 步驟1：根據實例1，部分C，步驟2使用4-溴-5-甲氧基-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(實例1，部分C，步驟1之產物)作為「鹵代-哌喃試劑」及3-甲氧基雙環[1.1.1]戊-1-胺作為「胺試劑」，製備5-甲氧基-4-({3-甲氧基雙環[1.1.1]戊-1-基}胺基)-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(化合物126-OMe)。LCMS (ESI, *m/z*)：445.1 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.64 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 3.24 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.24 (d, J = 2.3 Hz, 6H)。

[0580] 步驟2：在0℃下向5-甲氧基-4-({3-甲氧基雙環[1.1.1]戊-1-基}胺基)-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(化合物126-OMe) (80 mg，0.180 mmol，1.00當量)於二氯甲烷

(DCM) (3 mL)中之溶液中添加BBr_3 (0.80 mL，0.80 mmol，4.44當量)於DCM (1 M)中之溶液。將所得混合物在0℃下攪拌30分鐘。將反應物在0℃下用甲醇(MeOH)淬滅，且隨後直接藉由C18逆相急驟層析(乙腈(MeCN)/水，10分鐘內10%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm)純化，得到4-({3-羥基雙環[1.1.1]戊-1-基}胺基)-5-甲氧基-N-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌啶-2-甲醯胺(化合物126) (12 mg，15%產率)。LCMS (ESI, *m/z*)：431.10 $[M+1]^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.50 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.21 (s, 6H)。

實例22：*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-((2-羥基乙基)胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌啶-6-甲醯胺(化合物129)及*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2H-哌啶-6-甲醯胺(化合物129-OMe)





【0581】 **步驟1**：根據**實例10，步驟7**，使用4-溴-N-(5-(3-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲醯胺(**實例10，步驟6之產物**)作為「**鹵代-哌啶試劑**」及2-甲氧基乙-1-胺作為「**胺試劑**」，製備*N*-[5-(3-氯-1-甲基吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲氧基-4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(**化合物129-OMe**)。LCMS (ESI, *m/z*) = 440.0 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.36 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.13 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.31 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.48 (s, 1H)。

【0582】 **步驟2**：在室溫下向*N*-[5-(3-氯-1-甲基吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲氧基-4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(**化合物129-OMe**) (180 mg，0.41 mmol，1.00當量)於乙腈(MeCN) (3 mL)中之溶液中添加NaI (307 mg，2.04 mmol，5.00當量)及氯化三甲基矽烷(TMSCl) (222 mg，2.04 mmol，5.00當量)。將所得混合物在80℃下攪拌隔夜，隨後直接藉由C18逆相急驟層析(乙腈(MeCN)/水，10分鐘內10%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm)純化，得到粗產物(40 mg)，其進一步藉由製備型HPLC (YMC-Actus Triart C18 ExRS，30*150 mm，5μm；移動相，水(10 mmol/L NH_4HCO_3)及MeCN (10分鐘內15% MeCN直至25%)；偵測器，UV254nm)純化，得到*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-((2-羥基乙基)胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物129**) (4.3 mg，2.5%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 426.00 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.26 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.28 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.87 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H),

3.92 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.56-3.49 (m, 2H), 3.38-3.35 (m, 2H)。

實例23：4-((2-羥基乙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物130)

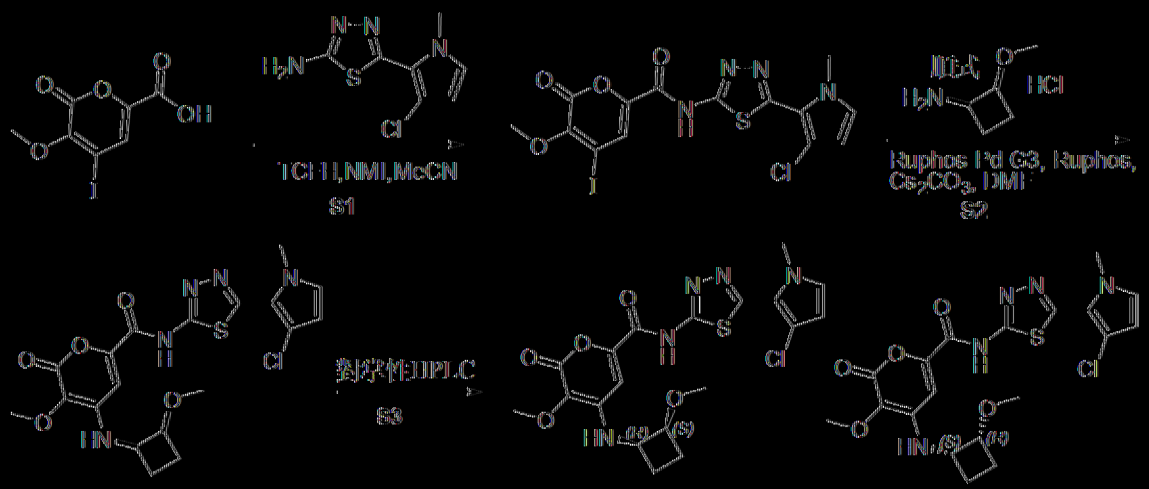


[0583] 步驟1：在室溫下向4-溴-5-甲氧基-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(實例1，部分C，步驟1之產物；「鹵代哌喃試劑」) (200 mg，0.485 mmol，1.00當量)及(2-胺基乙氧基)(二級丁基)二甲基矽烷(「胺試劑」) (851 mg，4.85 mmol，10.0當量)於二㗁烷(5 mL)中之攪拌混合物中添加雙(三-二級丁基膦)鈀(0) (Pd(tBu3P)2) (37 mg，0.073 mmol，0.15當量)、四氟硼酸三-二級丁基鏻(tBu3P·HBF4) (21 mg，0.073 mmol，0.15當量)及碳酸銫(316 mg，0.97 mmol，2.0當量)。在120℃下在N2 (氮氣)下將所得混合物攪拌4小時。隨後將混合物傾入水中且用乙酸乙酯(EtOAc) (3×10 mL)萃取。將合併之有機層用水及鹽水(3×10mL)洗滌且經無水Na2SO4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液且將殘餘物藉由C18逆相急驟層析(乙腈(MeCN)/水(10mmol/L NH4HCO3)，10分鐘內10%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm)純化，得到4-((2-((二級丁基二甲基矽基)氧基)乙基)胺基)-5-甲氧基-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(48

mg，19%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 507.2 [M+1]+。TBS = 三級丁基二甲基矽基。

【0584】 **步驟2**：在室溫下將4-({2-[(三級丁基二甲基矽基)氧基]乙基}胺基)-5-甲氧基-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基噠嗪-2-甲醯胺(30 mg，0.059 mmol，1.00當量)於HCl (4 M於1,4-二噁烷中) (1.5 mL)中之溶液攪拌1小時。將混合物隨後在減壓下濃縮及藉由製備型HPLC (條件(SHIMADZU：管柱，XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm，5μm；移動相，水(10 mmol/L NH_4HCO_3)及乙腈(MeCN) (10分鐘內8% MeCN直至20%)；偵測器，UV 254nm)純化，得到4-((2-羥基乙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-噠嗪-6-甲醯胺(**化合物130**) (9.3 mg，40%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 393.0 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.70 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.85 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.88 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.37-3.34 (m, 2H), 2.64 (s, 3H)。

實例24：*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-(((1*R*,2*S*)-2-甲氧基環丁基)胺基)-2-側氧基-2*H*-噠嗪-6-甲醯胺(化合物132*)及*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-(((1*S*,2*R*)-2-甲氧基環丁基)胺基)-2-側氧基-2*H*-噠嗪-6-甲醯胺(化合物133*)



化合物132*

N-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-(((1*R*,2*S*)-2-甲氧基環丁基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌啶-6-甲醯胺

化合物133*

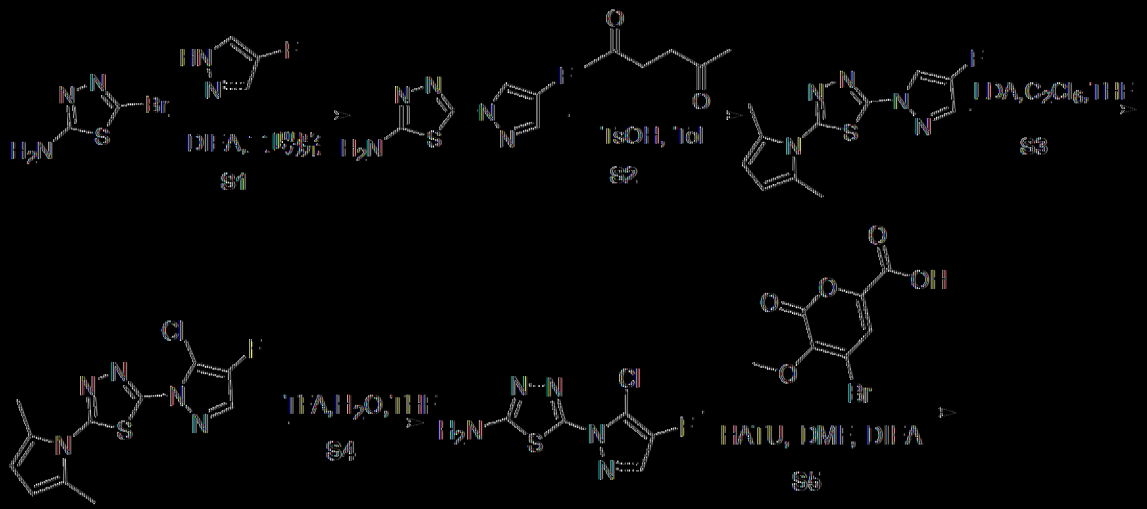
N-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-(((1*S*,2*R*)-2-甲氧基環丁基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌啶-6-甲醯胺

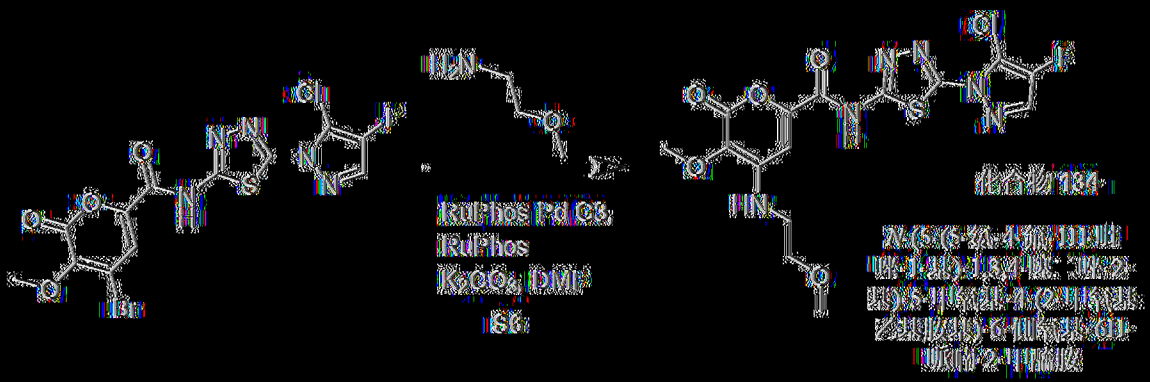
[0585] 步驟1：在室溫下向4-碘-5-甲氧基-6-側氧基哌啶-2-甲酸(實例6，步驟3之產物) (150 mg，0.51 mmol，1.00當量)於乙腈(MeCN) (2 mL)中之溶液中添加六氟磷酸氯-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基甲脒鎓(TCFH) (200 mg，0.713 mmol，1.41當量)及*N*-甲基咪唑(NMI) (166 mg，2.02 mmol，3.99當量)。向混合物中添加5-(3-氯-1-甲基吡唑-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(實例10，步驟5之產物) (109 mg，0.51 mmol，1當量)且將所得混合物在室溫下攪拌0.5小時，隨後在減壓下濃縮。將所得殘餘物藉由C18逆相急驟層析(用乙腈/水(5:1)溶離)純化，得到*N*-[5-(3-氯-1-甲基吡唑-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-4-碘-5-甲氧基-6-側氧基哌啶-2-甲醯胺(120 mg，47%產率)。

[0586] 步驟2：根據實例14，使用*N*-[5-(3-氯-1-甲基吡唑-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-4-碘-5-甲氧基-6-側氧基哌啶-2-甲醯胺作為「鹵代哌啶試劑」及rac-(1,2-順式)-2-甲氧基環丁-1-胺鹽酸鹽作為「胺試劑」，製備外消旋*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-(((1,2-順式)-2-甲氧基環丁基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌啶-6-甲醯胺且分離

其組分鏡像異構體，提供具有任意指定立體化學之兩種鏡像異構體：*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-(((1*R*,2*S*)-2-甲氧基環丁基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌啶-6-甲醯胺(化合物132*)，第一溶離峰，LCMS (ESI, *m/z*) : : 466.05 [M+1]+, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.20 (s, 1H), 7.12 (d, *J* : : 2.8 Hz, 1H), 6.58 (br, 1H), 6.31 (d, *J* : : 2.8 Hz, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.19 - 1.97 (m, 4H)；及*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-(((1*S*,2*R*)-2-甲氧基環丁基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌啶-6-甲醯胺(化合物133*)，第二溶離峰，LCMS (ESI, *m/z*) : : 466.05 [M+1]+, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.20 (s, 1H), 7.12 (d, *J* : : 2.8 Hz, 1H), 6.58 (br, 1H), 6.31 (d, *J* : : 2.8 Hz, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.19 - 1.97 (m, 4H)。

實例25：*N*-(5-(5-氯-4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-甲氧基-4-(2-甲氧基乙基胺基)-6-側氧基-6*H*-哌喃-2-甲醯胺(化合物134)





[0587] 步驟1：在室溫下向5-溴-1,3,4-噻二唑-2-胺(13.8 g，76.6 mmol，1.00當量)及4-氟-1H-吡唑(7.96 g，92.5 mmol，1.21當量)於二噁烷(80 mL)中之攪拌溶液中添加二異丙基乙基胺(DIEA) (29.8 g，231 mmol，3.01當量)。在80℃下攪拌所得混合物隔夜。將混合物隨後用水稀釋且用乙酸乙酯(EtOAc) (3×1 L)萃取。將合併之有機層用水(3×100 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。將殘餘物稀釋於EtOAc (50 mL)中，且藉由過濾收集沉澱固體且用EtOAc (3×10 mL)洗滌，提供5-(4-氟吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(5.0 g，35%產率)。LCMS (ESI, *m/z*)：186 [M+1]+。

[0588] 步驟2：在室溫下向5-(4-氟吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(5.0 g，27 mmol，1.0當量)及2,5-己二酮(4.62 g，40.5 mmol，1.50當量)於甲苯(20 mL)中之攪拌溶液中添加對甲苯磺酸(TsOH) (0.93 g，5.40 mmol，0.20當量)。將所得混合物在100℃下攪拌1小時，隨後在減壓下濃縮。將殘餘物隨後藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (7:1)溶離來純化，得到2-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-5-(4-氟吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑(3.0 g，42%產率)。LCMS (ESI, *m/z*): 264 [M+1]+。

[0589] 步驟3：在-78℃下在N_2 (氣氣)下向2-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-5-(4-氟吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑(1.0 g，3.8 mmol，1.0當量)於四氫呋喃(THF) (5 mL)中之攪拌溶液中添加二異丙胺基鋰(LDA) (3.80 mL，3.80

mmol，1.00當量)。30分鐘後，在-78℃下在N_2下，向上述混合物中添加於THF (2 ml)中之六氯乙烷(900 mg，3.80 mmol，1.00當量)。在-78℃下在N_2下將所得混合物攪拌2小時。將混合物隨後用飽和NH_4Cl淬滅且用乙酸乙酯(EtOAc) (3×100 mL)萃取。將合併之有機層用水(3×10 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液且將殘餘物藉由C18逆相急驟層析(乙腈(MeCN)/水(0.1%三氟乙酸(TFA))，10分鐘內10%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm)純化，提供2-(5-氯-4-氟吡唑-1-基)-5-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-1,3,4-噻二唑(600 mg，53%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 298 [M+1]+。

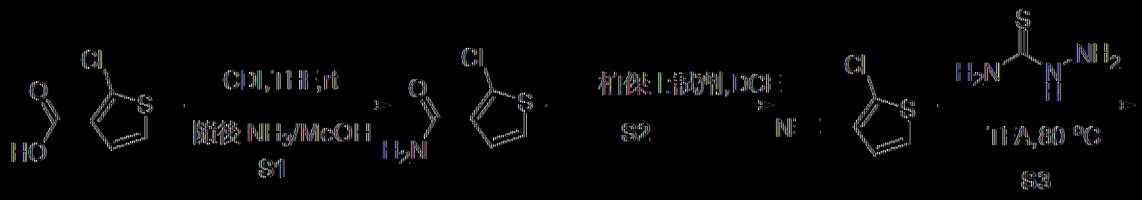
【0590】 步驟4：在室溫下向2-(5-氯-4-氟吡唑-1-基)-5-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-1,3,4-噻二唑(200 mg，0.672 mmol，1.00當量)於H_2O/THF (2:1，3 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加三氟乙酸(TFA) (2 mL)。將所得混合物在50℃下攪拌2小時，隨後在真空下濃縮。將所得殘餘物藉由C18逆相急驟層析(乙腈(MeCN)/水，10分鐘內0%至100%梯度；偵測器，UV 254 nm)純化，提供5-(5-氯-4-氟吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(70 mg，47%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 220 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 2H)。

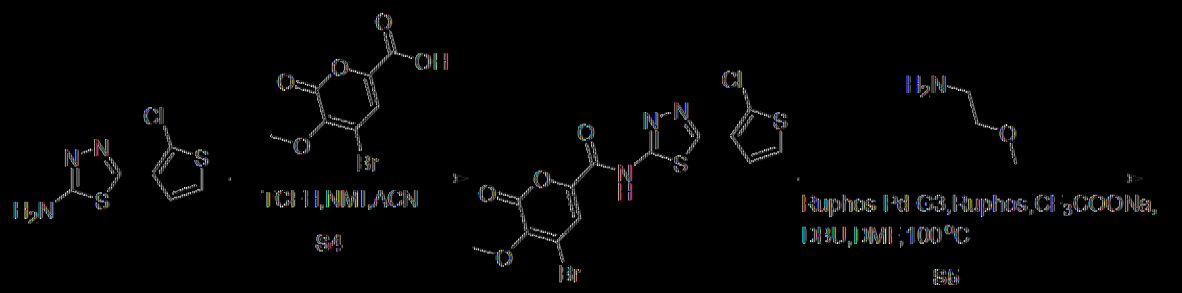
【0591】 **步驟5**：在0℃下在N_2 (氮氣)下向4-溴-5-甲氧基-6-側氧基噠嗪-2-甲酸(**實例1，部分A，步驟4之產物**) (113 mg，0.45 mmol，1.00當量)及5-(5-氯-4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(100 mg，0.45 mmol，1.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (10 mL)中之攪拌溶液中添加3-氧化六氟磷酸(V)1-((二甲基胺基)(二甲基亞胺基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶(HATU) (258 mg，0.68 mmol，1.50當量)及二異丙基乙

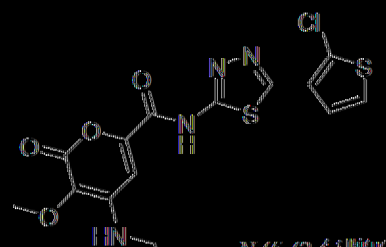
基胺(DIEA) (176 mg，1.36 mmol，3.00當量)。將所得混合物在N_2下在室溫下攪拌16小時。將混合物隨後用水稀釋且用乙酸乙酯(EtOAc) (3×50 mL)萃取，且將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液且將所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用甲醇/二氯甲烷(MeOH/DCM) (1:4)溶離來純化，得到4-溴-*N*-(5-(5-氯-4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(80 mg，29%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) : 450.1 [M+1]+。

[0592] 步驟6：根據實例1，部分C，步驟2，使用4-溴-*N*-(5-(5-氯-4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺作為「鹵代-哌喃試劑」及2-甲氧基乙-1-胺作為「胺試劑」，製備*N*-(5-(5-氯-4-氟-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-甲氧基-4-(2-甲氧基乙基胺基)-6-側氧基-6*H*-哌喃-2-甲醯胺(化合物134)。LCMS (ESI, *m/z*) : 445.0 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.97 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.39 (s, 4H)。

實例26：*N*-(5-(2-氯嘧啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物135)







化合物 136

N-(5-(2-氯噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

[0593] 步驟1：在室溫下向2-氯噻吩-3-甲酸(1.0 g，6.15 mmol，1.0當量)於四氫呋喃(THF) (10 mL)中之攪拌溶液中逐份添加羰基二咪唑(CDI) (1.50 g，9.22 mmol，1.5當量)。在室溫下將所得混合物攪拌1小時。歷經1小時在室溫下向以上混合物中逐滴添加氨/甲醇溶液(7N NH_3/MeOH) (10 mL)。將所得混合物在室溫下再攪拌30分鐘，隨後在減壓下濃縮。將殘餘物隨後藉由C18逆相急驟層析(乙腈(MeCN)/水(0.1%三氟乙酸(TFA))，10分鐘內10%至50%梯度)純化，提供2-氯噻吩-3-甲醯胺(770 mg，77%產率)。LCMS (ESI, *m/z*)：162 [M+1]+。

[0594] 步驟2：在室溫下向2-氯噻吩-3-甲醯胺(350 mg，2.17 mmol，1.00當量)於二氯乙烷(DCE) (5 mL)中之攪拌溶液中添加*N*-(三乙基銨磺醯基)胺基甲酸甲酯(柏傑士試劑) (1.50 g，6.50 mmol，3.00當量)。將所得混合物在60℃下攪拌1小時，隨後在減壓下濃縮。將所得殘餘物隨後藉由C18逆相急驟層析(MeCN/水(0.1%三氟乙酸(TFA))，10分鐘內10%至50%梯度)純化，提供2-氯噻吩-3-甲腈(200 mg，64%產率)。LCMS (ESI, *m/z*)：144 [M+1]+。

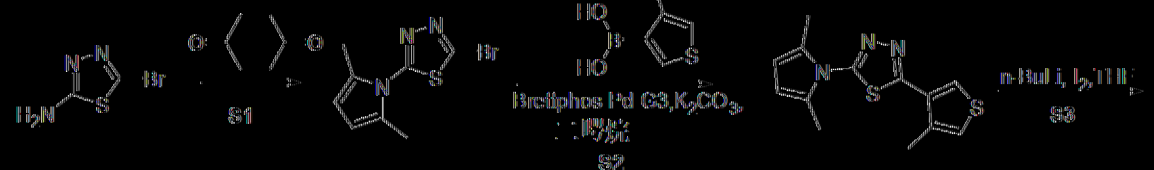
【0595】 **步驟3**：在室溫下向2-氯噻吩-3-甲腈(1.20 g，8.36 mmol，1.00當量)於三氟乙酸(TFA) (10 mL)中之攪拌溶液中添加硫半卡肼(1.14 g，12.5 mmol，1.50當量)。將所得混合物在80℃下攪拌1小時，隨後在減壓下濃縮。將殘餘物隨後藉由C18逆相急驟層析(MeCN/水，10分鐘內30%至40%梯度)純化，提供5-(2-氯噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(800 mg，44%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 218 [M+1]+。

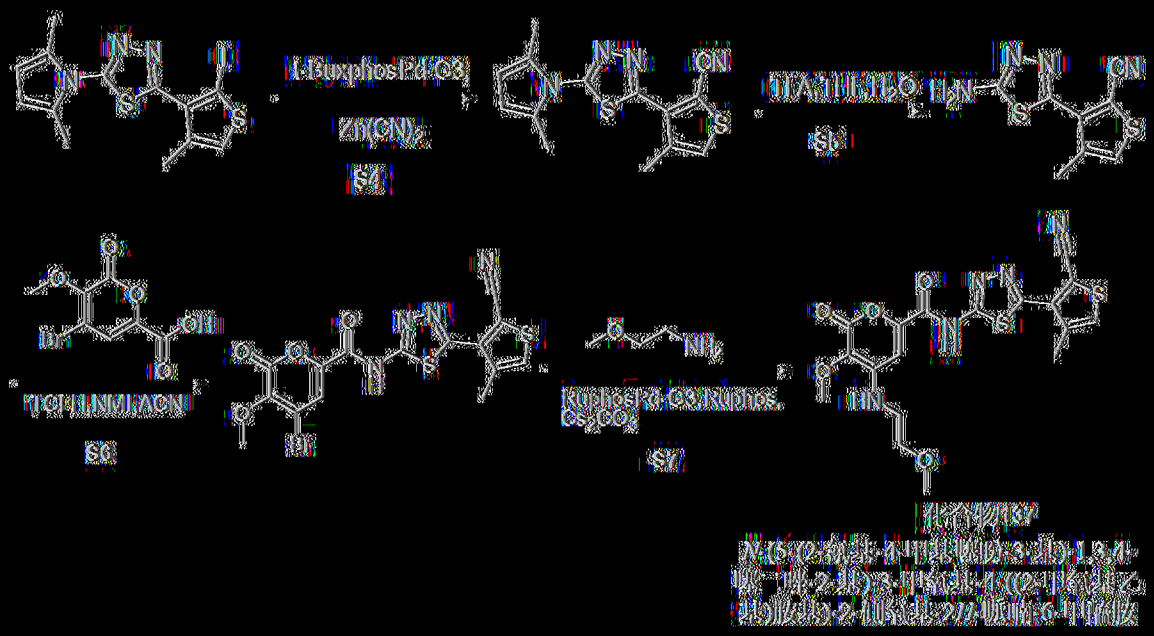
【0596】 **步驟4**：在室溫下向5-(2-氯噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(100 mg，0.46 mmol，1.0當量)於乙腈(3 mL)中之攪拌溶液中添加六氟磷酸氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓(TCFH) (385 mg，1.37 mmol，2.99當量)、N-甲基咪唑(NMI) (376 mg，4.58 mmol，9.97當量)及4-溴-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲酸(**實例1，部分A，步驟4之產物**) (137 mg，0.55 mmol，1.20當量)。在室溫下將所得混合物攪拌1小時。藉由過濾收集所得固體且用乙腈(5×4 mL)洗滌。將收集之固體隨後藉由C18逆相急驟層析(MeCN/水，10分鐘內10%至50%梯度)純化，提供4-溴-*N*-[5-(2-氯噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(70 mg，34%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 448 [M+1]+。

【0597】 **步驟5**：在室溫下向4-溴-*N*-[5-(2-氯噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(「**鹵代-哌啶試劑**」) (160 mg，0.357 mmol，1.00當量)及2-甲氧基乙-1-胺(「**胺試劑**」) (32 mg，0.43 mmol，1.19當量)於N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (4 mL)中之攪拌溶液中添加CF_3COONa (160 mg，1.18 mmol，3.30當量)、2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基聯二苯(RuPhos) (63 mg，0.14 mmol，0.38當量)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU) (160 mg，1.05 mmol，2.95當量)及甲磺

酸(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈀(II) (RuPhos Palladacycle Gen3) (63 mg，0.075 mmol，0.21當量)。在100℃下在N_2 (氮氣)下將所得混合物攪拌1小時。過濾所得固體且用乙腈(MeCN) (10×3 mL)洗滌。將濾液隨後在減壓下濃縮且將所得殘餘物藉由C18逆相急驟層析(MeCN/水，10分鐘內10%至50%梯度)純化，得到粗產物，其進一步藉由製備型HPLC (管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm，5μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：乙腈(MeCN)；流動速率：60 mL/min；梯度：8分鐘內20% B至28% B，28% B；波長：220 nm；RT1(分鐘)：6.58)純化，得到*N*-(5-(2-氯嘧啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌啶-6-甲醯胺(化合物135) (4.4 mg，2.8%產率)。LCMS (ESI, *m/z*)：442.95 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 - 7.56 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.49 - 3.40 (m, 4H), 3.28 (s, 3H)。

實例27：*N*-(5-(2-氧基-4-甲基嘧啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌啶-6-甲醯胺(化合物137)





[0598] 步驟1：在室溫下向5-溴-1,3,4-噻二唑-2-胺(10.0 g，55.5 mmol，1.00當量)及2,5-己二酮(8.93 g，78.2 mmol，1.41當量)於甲苯(100 mL)中之攪拌溶液中添加對甲苯磺酸(TsOH) (1.92 g，11.15 mmol，0.20當量)。將所得混合物在120℃下攪拌2小時。將所得混合物在減壓下濃縮且用水(300 mL)稀釋。將混合物用乙酸乙酯(EtOAc) (3×400 mL)萃取且將合併之有機層用水(3×100 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液且將殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (5:1)溶離來純化，得到2-溴-5-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-1,3,4-噻二唑(6.0 g，42%產率)。

[0599] 步驟2：在室溫下向2-溴-5-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-1,3,4-噻二唑(1.00 g，3.87 mmol，1.00當量)、4-甲基噻吩-3-基硼酸(boronic acid) (0.83 g，5.81 mmol，1.50當量)於二噁烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加甲磺酸[(2-二-第三-丁基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈀(II) (BrettPhos Pd G3) (1.40 g，1.55 mmol，0.40當量)、K_2CO_3 (1.07 g，7.75 mmol，2.00當量)。將所得混合物在80℃下在N_2（氮氣）下攪拌隔夜，隨後在真空下濃縮。將所得殘餘物

藉由C18逆相急驟層析(乙腈(MeCN):H_2O=1:1))純化，提供2-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-5-(4-甲基噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑(460 mg，39%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 276.0 [M+1]+。

【0600】 **步驟3**：在-78℃下在N_2 (氮氣)下向2-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-5-(4-甲基噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑(400mg，1.45 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(THF) (60 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加正丁基鋰(nBuLi) (0.87 mL，2.18 mmol，1.50當量)於THF (2.5 M)中之溶液。在-78℃下攪拌反應混合物1小時，隨後逐滴添加I_2 (184 mg，0.73 mmol，0.50當量)於2 mL THF中之溶液且再攪拌混合物1小時。將反應物隨後在0℃下藉由添加飽和NH_4Cl (水溶液) (10 mL)淬滅且用乙酸乙酯(EtOAc) (3×50 mL)萃取。將所得混合物在真空下濃縮，且將殘餘物藉由C18逆相急驟層析(乙腈(MeCN):H_2O=9:1)純化，提供2-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-5-(2-碘-4-甲基噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑(160 mg，25%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 402.0 [M+1]+。

【0601】 **步驟4**：在室溫下向2-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-5-(2-碘-4-甲基噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑(120 mg，0.31 mmol，1.00當量)於N,N-二甲基乙醯胺(DMAC) (3 mL)中之攪拌溶液中添加$Zn(CN)_2$ (72 mg，0.61 mmol，2.00當量)、XantPhos (266 mg，0.46 mmol，1.50當量)、$PdCl_2$ (82 mg，0.46 mmol，1.50當量)及二異丙基乙基胺(DIEA) (79 mg，0.61 mmol，2.00當量)。將所得混合物在100℃下在N_2 (氮氣)下攪拌隔夜。將混合物隨後用水稀釋且用乙酸乙酯(EtOAc) (3×20 mL)萃取。將合併之有機層在減壓下濃縮，且將所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用乙酸乙酯/石油醚(EtOAc/PE) (3:1)溶離來純化，得到3-[5-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-

1,3,4-噻二唑-2-基]-4-甲基噻吩-2-甲腈(80 mg，78%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 301.0 [M+1]+。

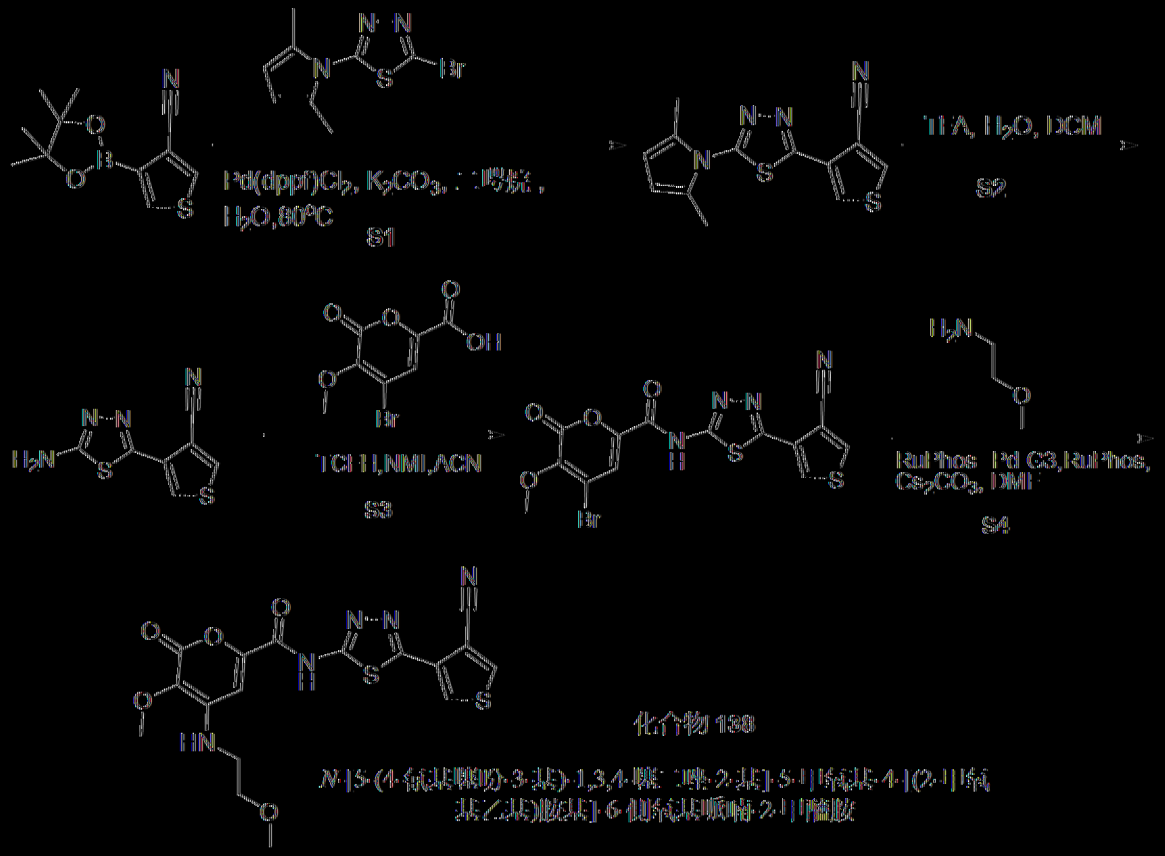
【0602】 **步驟5**：向3-[5-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-4-甲基噻吩-2-甲腈(50 mg，0.17 mmol，1.00當量)於H_2O (0.7 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸(TFA) (0.7 mL)。在室溫空氣氛圍下將所得混合物攪拌隔夜。將混合物隨後在減壓下濃縮，提供3-(5-胺基-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-甲基噻吩-2-甲腈(50 mg，95%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 223 [M+1]+。

【0603】 **步驟6**：向3-(5-胺基-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-甲基噻吩-2-甲腈(35 mg，0.16 mmol，1.00當量)、4-溴-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲酸(**實例1，部分A，步驟4之產物**) (118 mg，0.47 mmol，3.00當量)於乙腈(MeCN) (1 mL)中之攪拌溶液中添加N-甲基咪唑(NMI) (65 mg，0.79 mmol，5.00當量)及六氟磷酸氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓(TCFH) (53 mg，0.19 mmol，1.20當量)。將所得混合物在室溫下在空氣氛圍下攪拌隔夜，隨後在減壓下濃縮。將殘餘物藉由C18逆相急驟層析(MeCN:H_2O=1:1)純化，提供4-溴-*N*-[5-(2-氰基-4-甲基噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(30 mg，38%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 453 [M+1]+。

【0604】 **步驟7**：根據**實例1，部分C，步驟2**，使用4-溴-*N*-[5-(2-氰基-4-甲基噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺作為「**鹵代-哌啶試劑**」及2-甲氧基乙-1-胺作為「**胺試劑**」，製備*N*-(5-(2-氰基-4-甲基噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物137**)。LCMS (ESI, *m/z*) =

448 [M+1]+; ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.65 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.62 – 3.58 (m, 4H), 3.41 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)。

實例28：*N*-[5-(4-氰基噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲氧基-4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-6-側氧基哌啶-2-甲醯胺(化合物138)



N-[5-(4-氰基噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲氧基-4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-6-側氧基哌啶-2-甲醯胺

[0605] 步驟1：在室溫下向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)噻吩-3-甲腈(210 mg，0.89 mmol，1.00當量)於二噁烷(1.4 mL)及水(7 mL)中之攪拌溶液中添加2-溴-5-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-1,3,4-噻二唑(實例27，步驟1之產物) (272 mg，1.05 mmol，1.18當量)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) ($Pd(dppf)Cl_2$) (65 mg，0.089 mmol，0.10當量)及碳酸鉀(378 mg，2.74 mmol，3.06當量)。將所得混合物在90℃下在氮氣(N_2)下攪拌3小時，隨後冷卻至室溫且用水(200 mL)稀釋。將混合物用乙酸乙酯(EtOAc) (3×200 mL)萃取且將合併之有機層用水(100 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液且將殘餘物藉由矽

膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (5:1)溶離來純化，得到4-[5-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]噻吩-3-甲腈(128 mg，38%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 287 [M+1]+。

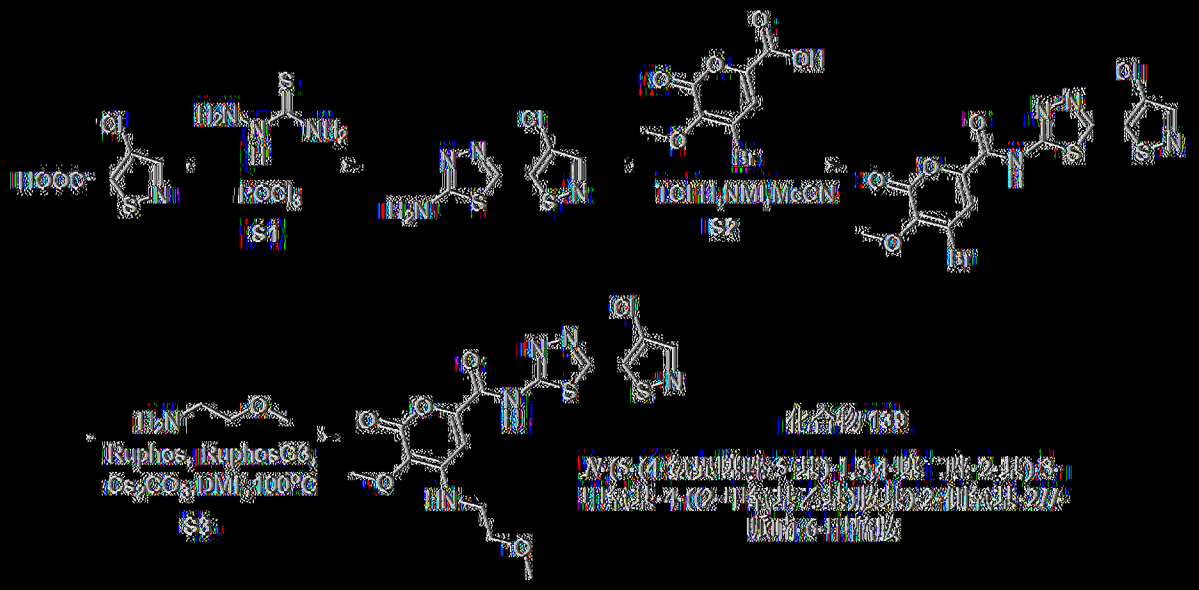
【0606】 **步驟2**：在室溫下向4-[5-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]噻吩-3-甲腈(120 mg，0.419 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(DCM) (0.24 mL)中之攪拌溶液中添加水(0.24 mL)及三氟乙醛(0.6 mL)。將所得混合物在50℃下攪拌3小時。藉由過濾收集所得固體且用乙腈(MeCN) (0.5 mL)洗滌，提供4-(5-胺基-1,3,4-噻二唑-2-基)噻吩-3-甲腈(32 mg，36%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 209 [M+1]+。

【0607】 **步驟3**：在室溫下向4-溴-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲酸(**實例1，部分A，步驟4之產物**) (137 mg，0.550 mmol，1.00當量)於乙腈(MeCN) (4.7 mL)中之溶液中添加六氟磷酸氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓(TCFH) (233 mg，0.83 mmol，1.51當量)及N-甲基咪唑(NMI) (136 mg，1.66 mmol，3.01當量)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。隨後向以上混合物中添加4-(5-胺基-1,3,4-噻二唑-2-基)噻吩-3-甲腈(103 mg，0.495 mmol，0.90當量)且將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。藉由過濾收集所得固體且用MeCN (1×2 mL)洗滌，提供4-溴-*N*-[5-(4-氰基噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(63 mg，25%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 439 [M+1]+。

【0608】 **步驟4**：根據**實例1，部分C，步驟2**，使用4-溴-*N*-[5-(4-氰基噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺作為「**鹵代-哌啶試劑**」及2-甲氧基乙-1-胺作為「**胺試劑**」，製備*N*-[5-(4-氰基噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲氧基-4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-6-側

氧其哌啉-2-甲醯胺(化合物138)。LCMS (ES, *m/z*) : 433.95 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.51 (br, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.137 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.48-3.39 (m, 4H), 3.27 (s, 3H)。

實例29：*N*-(5-(4-氯異噻唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌啶-6-甲醯胺(化合物139)



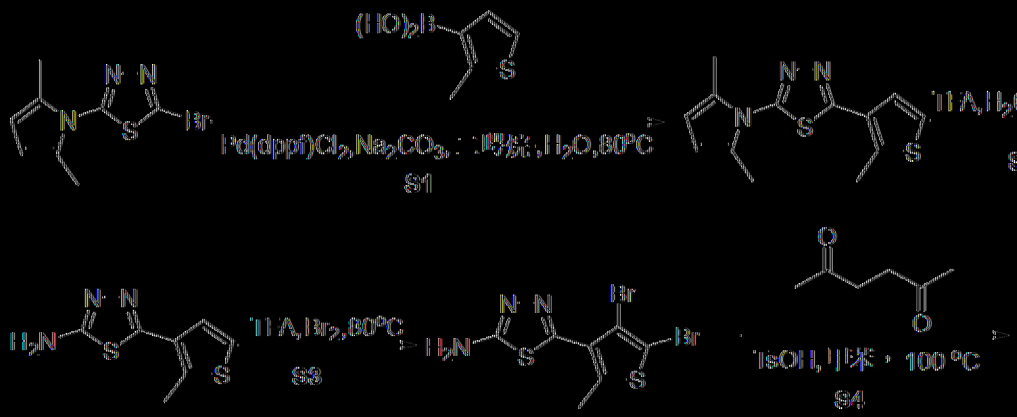
[0609] 步驟1：在室溫下向4-氯異噻唑-5-甲酸(600 mg，3.67 mmol，1.00當量)於$POCl_3$ (5 mL)中之攪拌溶液中添加硫半卡肼(540 mg，5.926 mmol，1.62當量)。將所得混合物在室溫下攪拌5小時，隨後在真空下濃縮，且用乙酸乙酯(EtOAc) (200 mL)稀釋。將所得溶液用NaOH (水溶液，1 M)中和(至pH 8)且用乙酸乙酯(EtOAc)(3×30 mL)萃取。將合併之有機層用水及鹽水(3×5 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液且將殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (5:1)溶離來純化，得到5-(4-氯-1,2-噻唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(200 mg，25%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) : 218.9 [M+1]+。

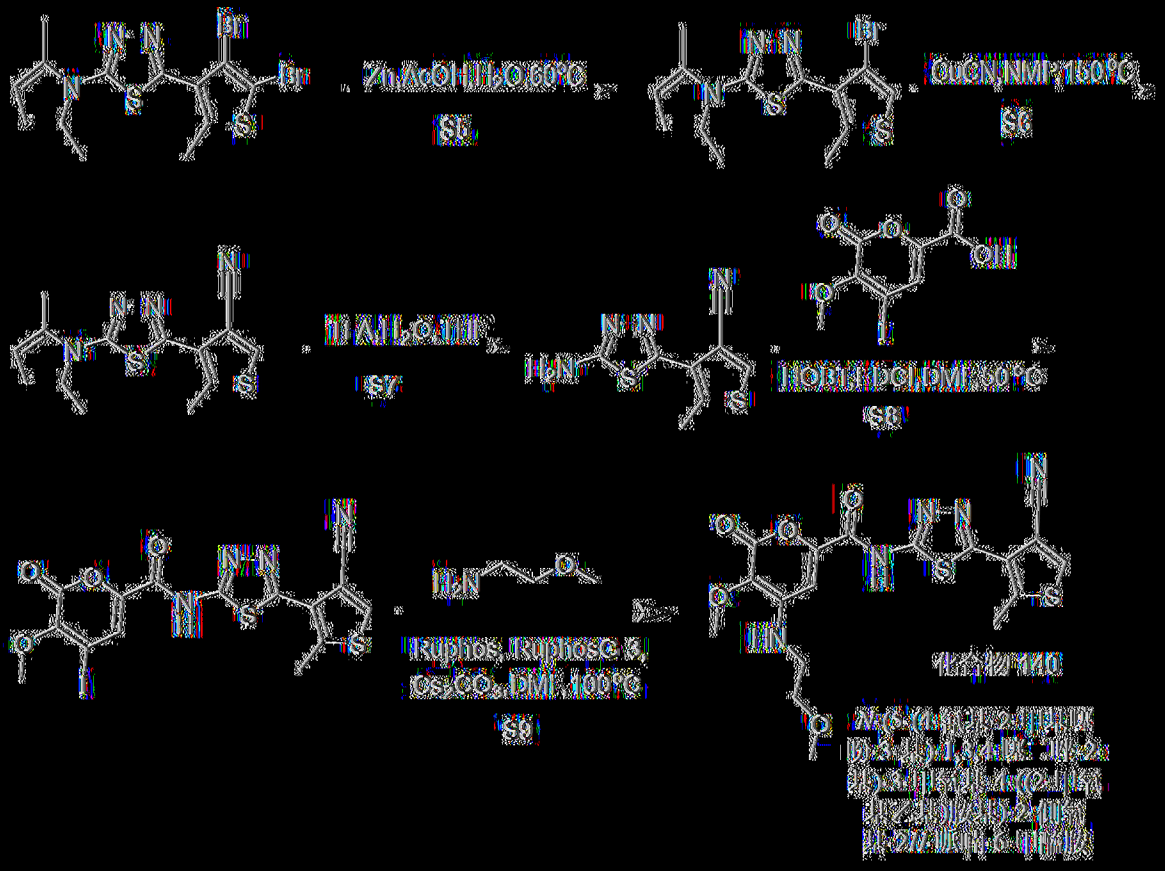
[0610] 步驟2：在室溫下向5-(4-氯-1,2-噻唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(70 mg，0.32 mmol，1.0當量)及4-溴-5-甲氧基-6-側氧基哌啶-2-甲酸

(實例1，部分A，步驟4之產物) (160 mg，0.64 mmol，2.01當量)於乙腈(MeCN) (5 ml)中之攪拌溶液中添加六氟磷酸氧-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓(TCFH) (270 mg，0.96 mmol，3.01當量)及N-甲基咪唑(NMI) (270 mg，3.29 mmol，10.3當量)。在室溫下將所得混合物攪拌3小時。藉由過濾收集所得固體且用乙腈洗滌，提供4-溴-*N*-[5-(4-氯-1,2-噻唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲氧基-6-側氧基哌啶-2-甲醯胺(100 mg，69%產率)。LCMS (ESI, *m/z*)：448.85 [M+1]+。

[0611] 步驟3：根據實例1，部分C，步驟2，使用4-溴-*N*-[5-(4-氯-1,2-噻唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲氧基-6-側氧基哌啶-2-甲醯胺作為「鹵代哌啶試劑」及2-甲氧基乙-1-胺作為「胺試劑」，製備*N*-(5-(4-氯異噻唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌啶-6-甲醯胺(化合物139)。LCMS (ESI, *m/z*)：444.00 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.65 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.52 - 3.40 (m, 4H), 3.29 (s, 3H)。

實例30：*N*-(5-(4-氯-2-甲基噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌啶-6-甲醯胺(化合物140)





[0612] 步驟1：在室溫氮氣(N_2)下向2-溴-5-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-1,3,4-噻二唑(實例27，步驟1之產物) (2.50 g，9.68 mmol，1.00當量)及2-甲基噻吩-3-基硼酸(1.66 g，11.7 mmol，1.21當量)於二噁烷(18 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) ($Pd(dppf)Cl_2$) (0.80 g，1.09 mmol，0.11當量)、H_2O (3 mL)及K_2CO_3 (2.70 g，19.5 mmol，2.02當量)。將所得混合物在80℃下在N_2下攪拌4小時。將混合物隨後用水稀釋且用乙酸乙酯(EtOAc) (3×30 mL)萃取。將合併之有機層用水及鹽水(3×5 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，且將殘餘物藉由矽膠管柱層析，用PE/EtOAc (5:1)溶離來純化，得到2-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-5-(2-甲基噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑(1.5 g，56%產率)。LCMS (ESI, *m/z*)：276 [M+1]+。

[0613] 步驟2：在室溫下向2-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-5-(2-甲基噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑(1.50 g，5.45 mmol，1.00當量)於H_2O (2 mL)及四

氫呋喃(THF) (1 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加三氟乙酸(TFA) (2 mL)。將所得混合物在50℃下攪拌5小時，隨後在真空下濃縮。將殘餘物隨後藉由C18逆相急驟層析(乙腈(MeCN)/水，10分鐘內0%至100%梯度；偵測器，UV 254 nm)純化，提供5-(2-甲基噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(600 mg，56%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 198 [M+1]+。

【0614】 **步驟3**：在室溫下向5-(2-甲基噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(500 mg，2.54 mmol，1.00當量)於三氟乙酸(TFA) (20 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加Br_2 (3.0 g，19 mmol，7.4當量)。在80℃下攪拌所得混合物隔夜。將混合物隨後用飽和$NaHSO_3$淬滅且用乙酸乙酯(EtOAc) (3×30 mL)萃取。將合併之有機層用水及鹽水(3×5 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液且將殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (5:1)溶離來純化，得到5-(4,5-二溴-2-甲基噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(800 mg，89%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 355 [M+1]+。

【0615】 **步驟4**：在室溫下向5-(4,5-二溴-2-甲基噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(700 mg，1.97 mmol，1.00當量)及2,5-己二酮(336 mg，2.94 mmol，1.49當量)於甲苯(5 mL)中之攪拌溶液中添加對甲苯磺酸(TsOH) (112 mg，0.65 mmol，0.33當量)。將所得混合物在100℃下攪拌隔夜，隨後在減壓下濃縮。將殘餘物隨後藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (5:1)溶離來純化，得到2-(4,5-二溴-2-甲基噻吩-3-基)-5-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-1,3,4-噻二唑(600 mg，70%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 433 [M+1]+。

【0616】 **步驟5**：在室溫下向2-(4,5-二溴-2-甲基噻吩-3-基)-5-(2,5-

二甲基吡咯-1-基)-1,3,4-噻二唑(600 mg，1.38 mmol，1.00當量)於乙酸(AcOH) (5 mL)及H_2O (5 mL)中之攪拌溶液中添加Zn (540 mg，8.26 mmol，5.96當量)。在室溫下將所得混合物攪拌3小時。將混合物隨後用水稀釋且用乙酸乙酯(EtOAc) (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用水及鹽水(3×5 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液且將殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (5:1)溶離來純化，得到2-(4-溴-2-甲基噻吩-3-基)-5-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-1,3,4-噻二唑(440 mg，90%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 355 [M+1]+。

【0617】 **步驟6**：在室溫下向2-(4-溴-2-甲基噻吩-3-基)-5-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-1,3,4-噻二唑(440 mg，1.24 mmol，1.00當量)於NMP (5 mL)中之攪拌溶液中添加CuCN (230 mg，2.57 mmol，2.07當量)。將所得混合物在150℃下攪拌3小時。將混合物隨後用EtOAc (3×30 mL)萃取。將合併之有機層用水及鹽水(3×5 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液且將所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (5:1)溶離來純化，得到4-[5-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲基噻吩-3-甲腈(300 mg，80%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 301 [M+1]+。

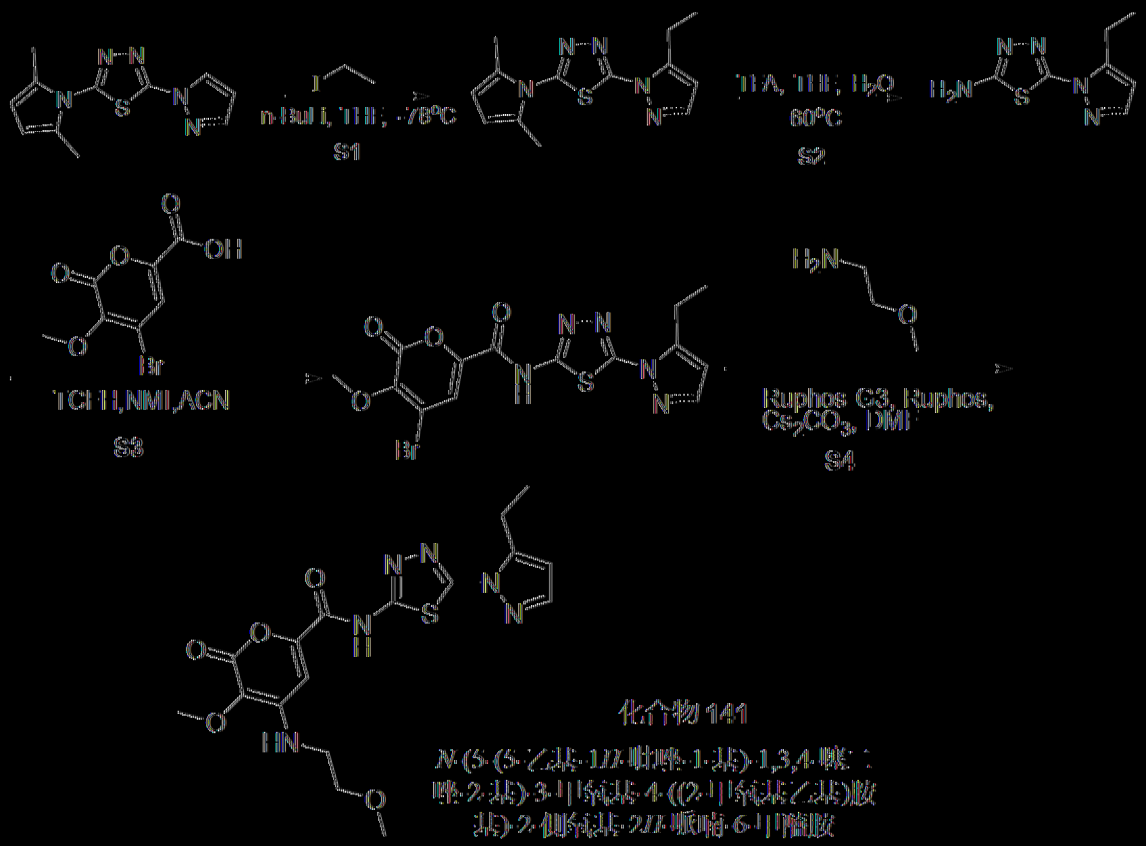
【0618】 **步驟7**：在室溫下向4-[5-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲基噻吩-3-甲腈(300 mg，0.99 mmol，1.00當量)於H_2O (2 mL)及四氫呋喃(THF) (1 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加三氟乙酸(TFA) (2 mL)。將所得混合物在50℃下攪拌2小時，隨後在真空下濃縮。將所得殘餘物隨後藉由C18逆相急驟層析(乙腈(MeCN)/水，10分鐘內0%至100%梯度；偵測器，UV 254 nm)純化，提供4-(5-胺基-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-甲

基噻吩-3-甲腈(130 mg，58%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 222 [M+1]+。

【0619】 **步驟8**：在室溫下向4-碘-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲酸(**實例6，步驟3之產物**) (192 mg，0.649 mmol，1.07當量)及4-(5-胺基-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-甲基噻吩-3-甲腈(120 mg，0.608 mmol，1.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (5 mL)中之攪拌溶液中添加羥基苯并三唑(HOBT) (102 mg，0.755 mmol，1.24當量)及1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(EDCI) (141 mg，0.736 mmol，1.21當量)。將所得混合物在50℃下攪拌3小時。藉由過濾收集所得固體且用DMF (3×1 mL)洗滌，提供*N*-[5-(4-氰基-2-甲基噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-4-碘-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(200 mg，69%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 500 [M+1]+。

【0620】 **步驟9**：根據**實例1，部分C，步驟2**，使用2-甲氧基乙-1-胺作為「**胺試劑**」及*N*-[5-(4-氰基-2-甲基噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-4-碘-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺作為「**鹵代-哌啶試劑**」，製備*N*-(5-(4-氰基-2-甲基噻吩-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-*2H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物140**)。LCMS (ESI *m/z*) = 448.05 [M+1]+。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.52 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.52 - 3.42 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.63 (s, 3H)。

實例31：*N*-(5-(5-乙基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物141)



[0621] 步驟1：在-78℃下在N_2（氮氣）下歷經15分鐘向2-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-5-(吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑(實例1，部分B，步驟2之產物)(6.0 g，24 mmol，1.0當量)於四氫呋喃(THF) (150 mL)中之溶液中逐滴添加於己烷(2.5 M)中之正丁基鋰(n-BuLi) (12 mL，30 mmol，1.2當量)。將所得混合物在-78℃下再攪拌1.5小時。隨後在-78℃下在N_2下向混合物中逐滴添加乙基碘化物(4500 mg，28.85 mmol，1.18當量)。將所得混合物在室溫下再攪拌1.5小時。在0℃下將反應物隨後用飽和NH_4Cl（水溶液)淬滅。用乙酸乙酯(EtOAc) (3×300 mL)萃取水層。將合併之有機層在減壓下濃縮且將殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (9:1)溶離來純化，得到2-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-5-(5-乙基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑(5100 mg，72%產率)。LCMS (ESI, *m/z*)：274.0 [M+1]+。

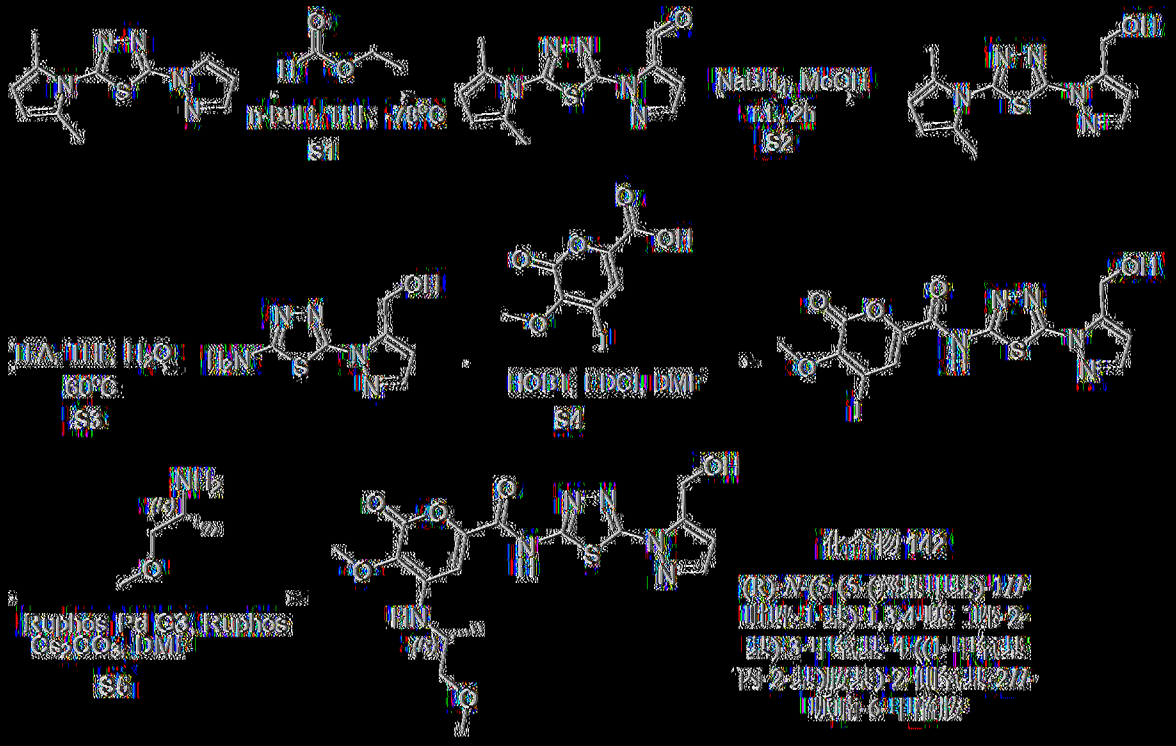
[0622] 步驟2：在室溫下向2-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-5-(5-乙基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑(5000 mg，19.28 mmol，1.00當量)於THF (10 mL)

中之溶液中添加H_2O (20 mL)及三氟乙酸(TFA) (20 mL)。將所得混合物在60℃下攪拌4小時，隨後在減壓下濃縮。將殘餘物藉由C18逆相急驟層析(乙腈(MeCN)/水，15分鐘內10%至50%梯度，偵測器，UV 254 nm)純化，得到5-(5-乙基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(3000 mg，82%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 196.0 [M+1]+。

【0623】 **步驟3**：在室溫下向4-溴-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲酸(**實例1，部分A，步驟4之產物**) (200 mg，0.80 mmol，1.00當量)於乙腈(MeCN) (5 mL)中之溶液中添加六氟磷酸氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓(TCFH) (270 mg，0.96 mmol，1.20當量)、N-甲基咪唑(NMI) (132 mg，1.61 mmol，2.00當量)及5-(5-乙基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(157 mg，0.80 mmol，1.0當量)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。藉由過濾收集所得固體且用乙腈洗滌。將固體隨後藉由用乙腈及水(15 mL)濕磨純化，提供4-溴-*N*-[5-(5-乙基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(150 mg，39%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 425.9 [M+1]+。

【0624】 **步驟4**：根據**實例1，部分C，步驟2**，使用2-甲氧基乙-1-胺作為「**胺試劑**」及4-溴-*N*-[5-(5-乙基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺作為「**鹵代-哌啶試劑**」，製備*N*-(5-(5-乙基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物141**)。LCMS (ESI, *m/z*) = 421.10 [M+1]+。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.70 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.38 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.50-3.41 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 3.05 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實例32：(*R*)-*N*-(5-(5-(羥基甲基)-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物142)



[0625] 步驟1：歷經5分鐘在-78℃下向2-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-5-(吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑(實例1，部分B，步驟2之產物)(5.0 g，20 mmol，1.0當量)於四氫呋喃(THF)(100 mL)中之溶液中逐滴添加正丁基鋰(*n*-BuLi)(8.97 mL，22.4 mmol，1.10當量)。將所得混合物在-78℃下攪拌1小時。隨後歷經5分鐘在-78℃下向混合物中逐滴添加甲酸乙酯(4.53 g，61.1 mmol，3.00當量)。將混合物在-78℃下再攪拌1小時，隨後在0℃下用飽和NH_4Cl(水溶液)淬滅。用乙酸乙酯(EtOAc)(3×100 mL)萃取水層。將所得混合物在減壓下濃縮且將所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc)(8:1)溶離來純化，得到2-(5-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡唑-3-甲醛(3.5 g，56%產率)。LCMS(ESI，*m/z*)：274.2 [M+1]+。

[0626] 步驟2：在0℃下向2-(5-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-1,3,4-噻二

唑-2-基]吡唑-3-甲醛(3.5 g，13 mmol，1.0當量)於甲醇(MeOH) (50 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (2.42 g，64.0 mmol，5.00當量)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時，隨後在0℃下用HCl (1M)淬滅。用EtOAc (3×60 mL)萃取水層且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (6:1)溶離來純化，得到{2-[5-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡唑-3-基}甲醇(3.3 g，84%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 276.0 [M+1]+。

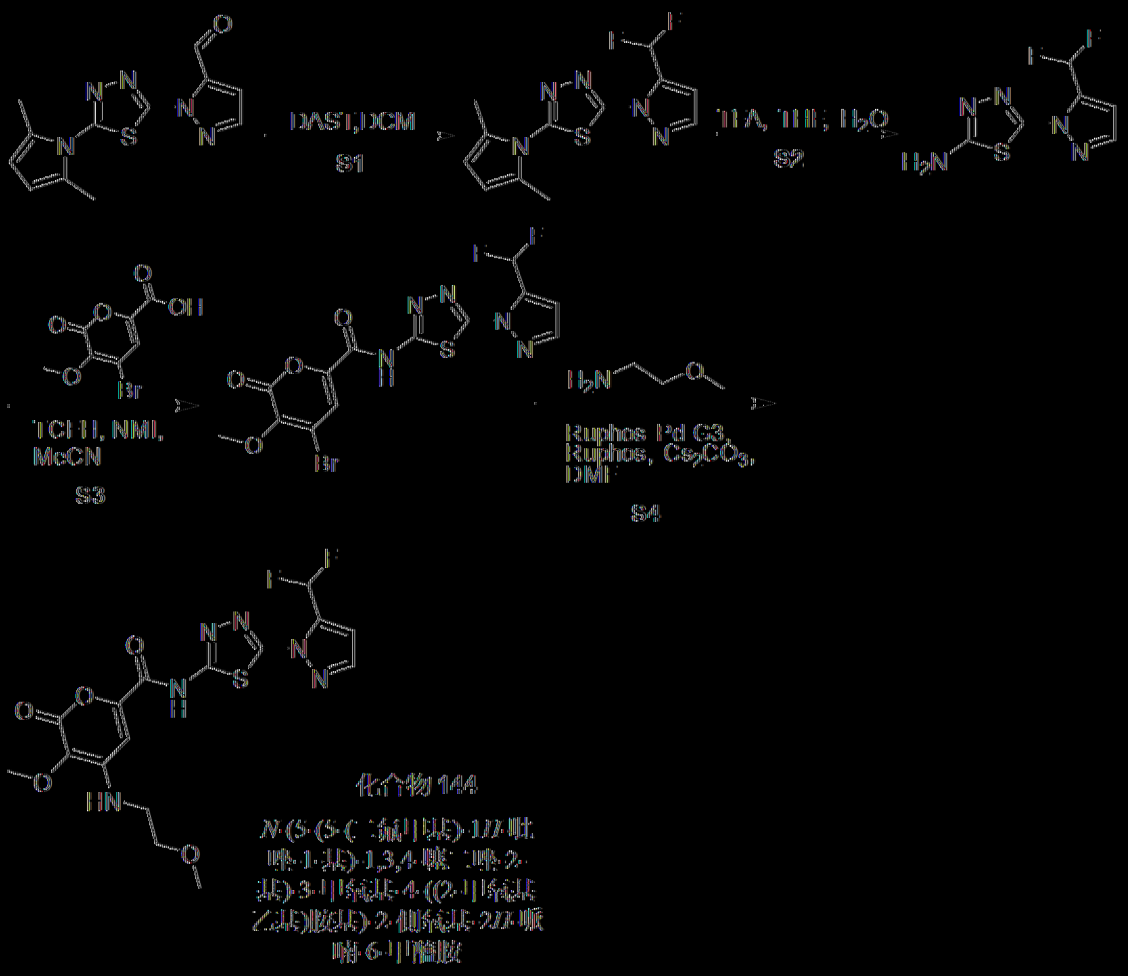
【0627】 **步驟3**：在室溫下向{2-[5-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡唑-3-基}甲醇(3.3 g，12 mmol，1.0當量)於四氫呋喃(THF) (16 mL)中之溶液中添加H_2O (16 mL)及三氟乙酸(TFA) (20 mL)。將所得混合物在60℃下攪拌5小時，隨後在減壓下濃縮。將殘餘物隨後藉由C18逆相急驟層析(乙腈(MeCN)/水，10分鐘內10%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm)純化，提供[2-(5-胺基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡唑-3-基]甲醇(1.5 g，57%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 198.0 [M+1]+。

【0628】 **步驟4**：在室溫下向4-碘-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲酸(**實例6，步驟3之產物**) (2.25 g，7.61 mmol，1.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (20 mL)中之溶液中添加羥基苯并三唑(HOBT) (1.54 g，11.4 mmol，1.50當量)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(EDCI) (2.92 g，15.2 mmol，2.00當量)及[2-(5-胺基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡唑-3-基]甲醇(1.5 g，7.6 mmol，1.0當量)。在室溫下將所得混合物攪拌1小時。隨後在室溫下用水淬滅反應物。藉由過濾收集所得固體且用水洗滌。在減壓下濃縮濾液，提供*N*-{5-[5-(羥基甲基)吡唑-1-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-4-碘-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(2.0 g，50%產率)。LCMS

(ESI, *m/z*) = 475.9 [M+1]+。

【0629】 **步驟5**：根據**實例1，部分C，步驟2**，使用(*R*)-1-甲氧基丙-2-胺作為「**胺試劑**」及*N*-{5-[5-(羥基甲基)吡唑-1-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-4-碘-5-甲氧基-6-側氧基噠嗪-2-甲醯胺作為「**鹵代-噠嗪試劑**」，製備(*R*)-*N*-(5-(5-(羥基甲基)-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-2-側氧基-2*H*-噠嗪-6-甲醯胺(**化合物142**)。LCMS (ESI, *m/z*) = 437.10 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.83 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.57 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.43 - 3.32 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

實例33：*N*-(5-(5-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-噠嗪-6-甲醯胺(化合物144)



化合物144

N-(5-(5-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

[0630] 步驟1：在0℃下向2-[5-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡唑-3-甲醛(實例32之步驟1之產物) (700 mg，2.56 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(DCM) (5 mL)中之攪拌溶液中添加二氟化二乙基胺基硫(DAST) (826 mg，5.12 mmol，2.00當量)。將所得混合物在室溫下在氮氣氛圍下攪拌2小時。將反應物隨後在室溫下藉由添加水(2 mL)淬滅且用乙酸乙酯(EtOAc) (3×50 mL)萃取。將合併之有機層在減壓下濃縮，且將殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (5:1)溶離來純化，得到2-[5-(二氟甲基)吡唑-1-基]-5-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-1,3,4-噻二唑(300 mg，40%產率)。

[0631] 步驟2：在0℃下向2-[5-(二氟甲基)吡唑-1-基]-5-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-1,3,4-噻二唑(300 mg，1.02 mmol，1.00當量)於四氫呋喃

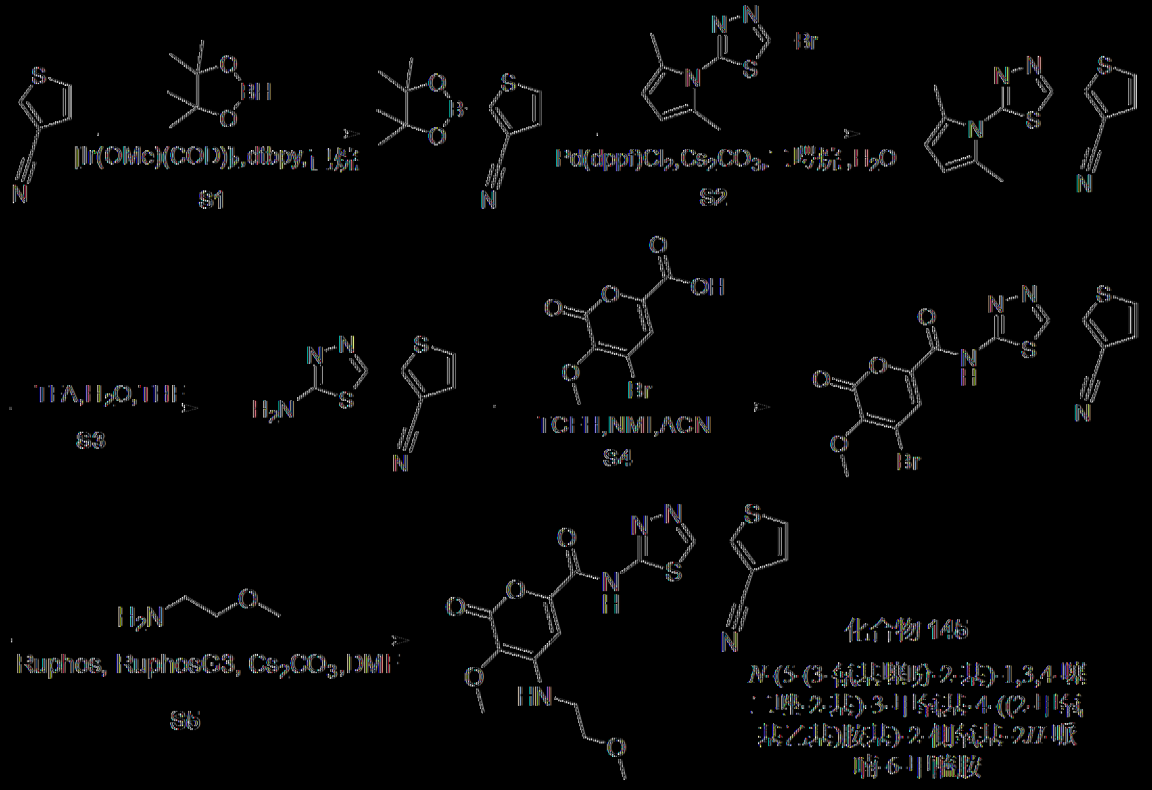
(THF) (1 mL)及H_2O (0.5 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(TFA) (0.5 mL)。將所得混合物在60℃下在空氣氛圍下攪拌2小時。將混合物隨後在減壓下濃縮，且將殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (5:1)溶離來純化，得到5-[5-(二氟甲基)吡唑-1-基]-1,3,4-噻二唑-2-胺(190 mg，86%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 218.0 [M+1]+。

【0632】 **步驟3**：在室溫下向4-溴-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲酸(**實例1，部分A，步驟4之產物**) (218 mg，0.87 mmol，1.00當量)於乙腈(MeCN) (1 mL)中之攪拌溶液中添加六氟磷酸氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓(TCFH) (294 mg，1.05 mmol，1.20當量)、N-甲基咪唑(NMI) (215 mg，2.62 mmol，3.00當量)及5-[5-(二氟甲基)吡唑-1-基]-1,3,4-噻二唑-2-胺(190 mg，0.875 mmol，1.00當量)。將所得混合物在室溫下再攪拌50分鐘。藉由過濾收集所得固體且用MeCN (3×10 mL)洗滌，提供4-溴-*N*-{5-[5-(二氟甲基)吡唑-1-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(220 mg，56%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 447.9 [M+1]+。

【0633】 **步驟4**：根據**實例1，部分C，步驟2**，使用4-溴-*N*-{5-[5-(二氟甲基)吡唑-1-基]-1,3,4-噻二唑-2-基}-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺作為「**鹵代-哌哢試劑**」及2-甲氧基乙-1-胺作為「**胺試劑**」，製備*N*-(5-(5-(二氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物144**)。LCMS (ESI, *m/z*) = 443.1 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.94 (s, 1H), 7.72 (t, *J* = 50.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.48 (s, 4H), 3.29 (s, 3H)。

實例34：*N*-(5-(3-氰基噻吩-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲

氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-吡啶-6-甲醯胺(化合物145)

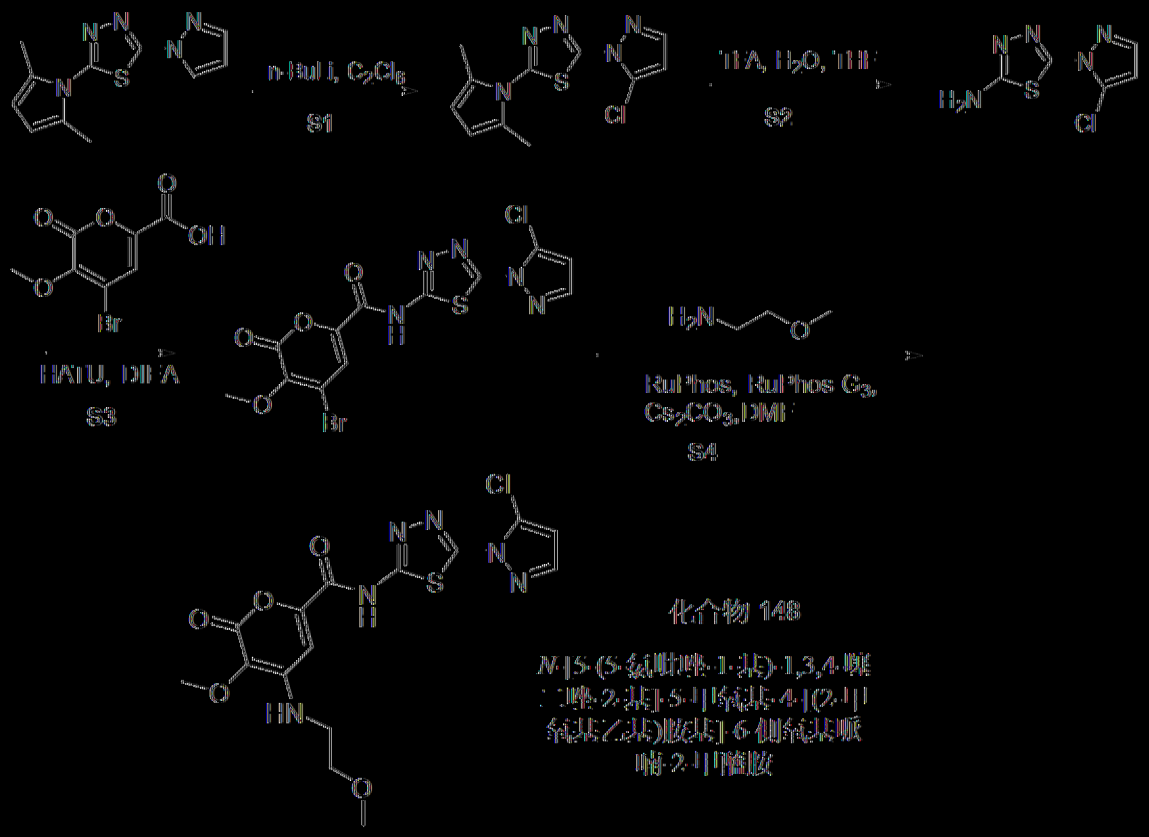


[0634] 步驟1：在室溫下在N_2（氮氣）下將噻吩-3-甲腈(500 mg，4.58 mmol，1.00當量)及4,4'-二-三級-丁基-2,2'-聯吡啶(dtbpy) (123 mg，0.458 mmol，0.10當量)、雙(1,5-環辛二烯)二-μ-甲氧基二銥(I) [Ir(OMe)(COD)]$_2$ (304 mg，0.458 mmol，0.10當量)於庚烷(2 mL)中之溶液攪拌2分鐘。歷經2分鐘在0℃下向以上混合物中逐滴添加4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷(586 mg，4.58 mmol，1.00當量)。將所得混合物在室溫下再攪拌48小時，隨後在減壓下濃縮。將殘餘物隨後藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (1:1)溶離來純化，得到2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)噻吩-3-甲腈(220 mg，20%產率)。

[0635] 步驟2－5：根據實例28步驟1－4，使用2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)噻吩-3-甲腈代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)噻吩-3-甲腈，提供2-(5-胺基-1,3,4-噻二唑-2-基)噻吩-3-甲腈(此實例之步驟3之產物)，接著與4-溴-3-甲氧基-2-側氧基-2H-吡啶-6-甲酸

偶合，提供4-溴-N-(5-(3-氯吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲醯胺作為「鹵代-哌喃試劑」及2-甲氧基乙-1-胺作為「胺試劑」，製備*N*-(5-(3-氯吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物145)。LCMS (ESI, *m/z*)：434.00 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.54 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.74 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.48-3.46 (m, 4H), 3.29 (s, 3H)。

實例35：*N*-[5-(5-氯吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲氧基-4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(化合物148)



[0636] 步驟1：在-78℃下在N_2（氮氣）下向2-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-5-(吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑(實例1，部分B，步驟2之產物)（1000 mg，4.077 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(THF)中之溶液中逐滴添加正丁基鋰(*n*-BuLi) (2.4 mL，6.0 mmol，1.5當量)。在-78℃下攪拌溶液1小

時，接著在-78℃下逐滴添加六氯乙烷(C_2Cl_6) (1000 mg，4.22 mmol，1.04當量)。將所得混合物在室溫下在N_2 (氮氣)下攪拌2小時，隨後在0℃下用飽和NH_4Cl (水溶液)淬滅。用乙酸乙酯(EtOAc) (3×30 mL)萃取水層。在減壓下濃縮萃取物且將所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (9:1)溶離來純化，得到2-(5-氯吡唑-1-基)-5-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-1,3,4-噻二唑(880 mg，76%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 280.0 [M+1]+。

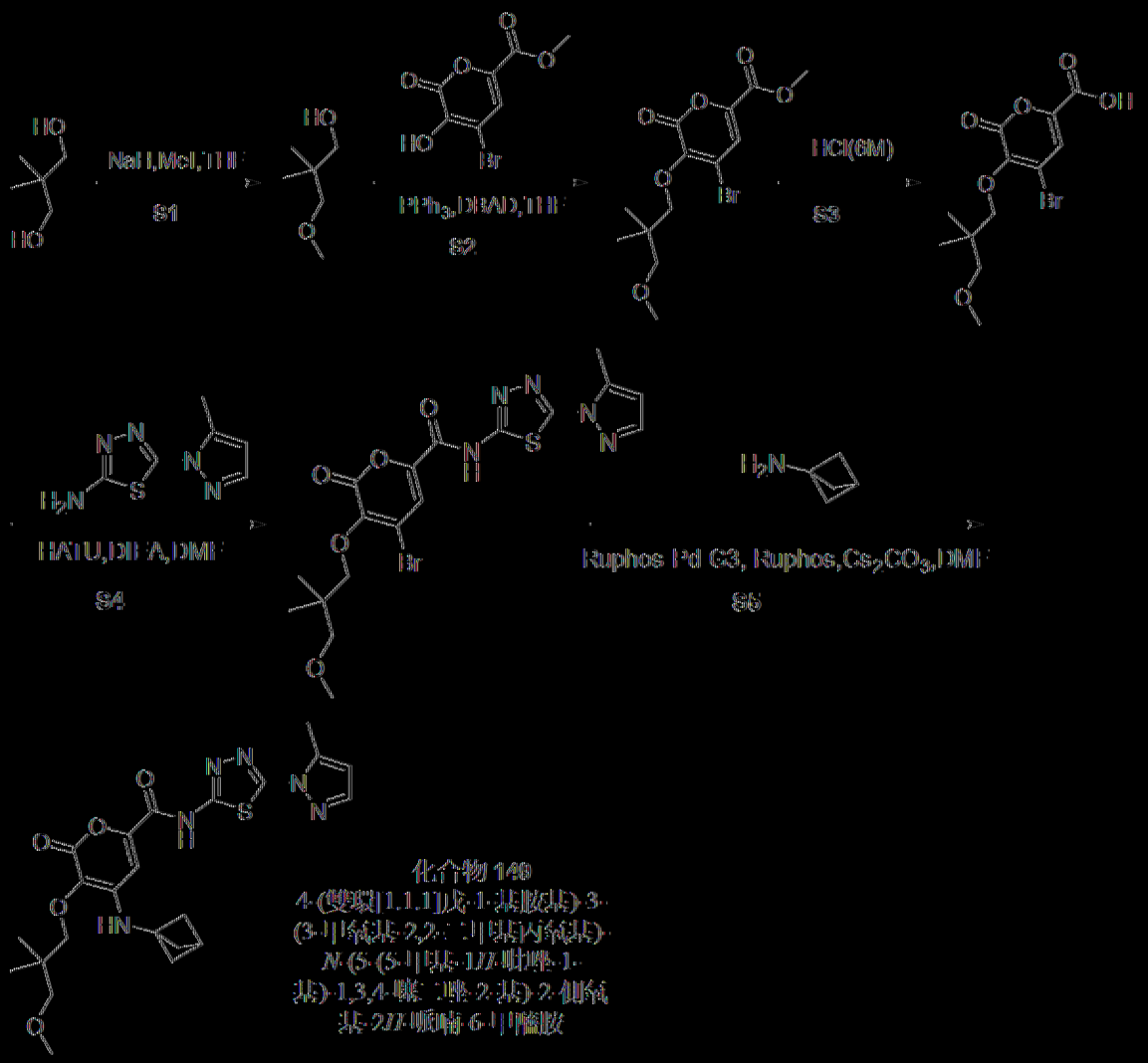
【0637】 **步驟2：**在室溫下向2-(5-氯吡唑-1-基)-5-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-1,3,4-噻二唑(880 mg，3.15 mmol，1.00當量)於THF (1 mL)及H_2O (2 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(TFA) (2 mL，27 mmol，8.6當量)。將所得混合物在60℃下攪拌3小時，隨後在減壓下濃縮。將殘餘物藉由C18逆相急驟層析(乙腈(MeCN)/水，7分鐘內10%至30%梯度；偵測器，UV 254 nm)純化，得到5-(5-氯吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(390 mg，61%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 202.0 [M+1]+。

【0638】 **步驟3：**在0℃下在N_2 (氮氣)下向4-溴-5-甲氧基-6-側氧基噠嗪-2-甲酸(**實例1，部分A，步驟4之產物**) (300 mg，1.21 mmol，1.00當量)及5-(5-氯吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(270 mg，1.34 mmol，1.11當量)於N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (3 mL)中之溶液中添加3-氧化六氟磷酸(V)1-((二甲基胺基)(二甲基亞胺基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶(HATU) (692 mg，1.82 mmol，1.51當量)及二異丙基乙基胺(DIEA) (469 mg，3.63 mmol，3.01當量)。將所得混合物在N_2下在室溫下攪拌16小時，隨後用水稀釋且用乙酸乙酯(EtOAc) (3×100 mL)萃取。將合併之有機層經無水$MgSO_4$乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液且將殘餘物藉由矽

膠管柱層析，用甲醇(MeOH) / 二氯甲烷(DCM) (1:4)溶離來純化，得到4-溴-*N*-[5-(5-氯吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(在本文中亦稱為4-溴-*N*-(5-(5-氯-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺) (400 mg，69%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 432.2 [M+1]+。

【0639】 **步驟4**：根據**實例1，部分C，步驟2**，使用4-溴-*N*-(5-(5-氯-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺作為「**鹵代-哌啶試劑**」及2-甲氧基乙-1-胺作為「**胺試劑**」，製備*N*-[5-(5-氯吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲氧基-4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(**化合物148**)。LCMS (ESI, *m/z*) = 427.0 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.52 (br, 1H), 8.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.08 (br, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.51 - 3.48 (m, 4H), 3.29 (s, 3H)。

實例36：4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-3-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙氧基)-*N*-(5-(5-甲基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-*2H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物149)



[0640] 步驟1：在0℃下向2,2-二甲基丙烷-1,3-二醇(10.0 g，96.0 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(THF) (100 mL)中之攪拌溶液中添加NaH (3.60 g，150 mmol，1.56當量)。將所得混合物在0℃下攪拌30分鐘，隨後在0℃下添加碘甲烷(CH_3I) (16.0 g，113 mmol，1.17當量)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後在室溫下用飽和NH4Cl (水溶液)淬滅。將所得混合物傾入水中且用乙酸乙酯(EtOAc) (3×200 mL)萃取。將合併之有機層用水(3×100 mL)及鹽水(3×100 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液且將殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (4:1)溶離來純化，得到3-甲氧基-2,2-二甲基丙-1-醇(2.9 g，25%產率)。LCMS (ES, *m/z*) : 119 [M+1]+。

【0641】 **步驟2**：在室溫下向3-甲氧基-2,2-二甲基丙-1-醇(479 mg，4.06 mmol，2.02當量)及4-溴-3-羥基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲酸甲酯(**實例1，部分A，步驟4之產物**) (500 mg，2.01 mmol，1.00當量)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加三苯基膦(PPh_3) (800 mg，3.05 mmol，1.52當量)。在0℃下向以上混合物中添加DBAD (700 mg，3.04 mmol，1.51當量)。將所得混合物在60℃下再攪拌1小時，隨後傾入水中且用EtOAc (3×100 mL)萃取。將合併之有機層用水(3×100 mL)及鹽水(3×100 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液且將殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (85:15)溶離來純化，得到4-溴-3-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙氧基)-2-側氧基-*2H*-哌喃-6-甲酸甲酯(544 mg，77%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 349 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.40 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 0.97 (s, 6H)。

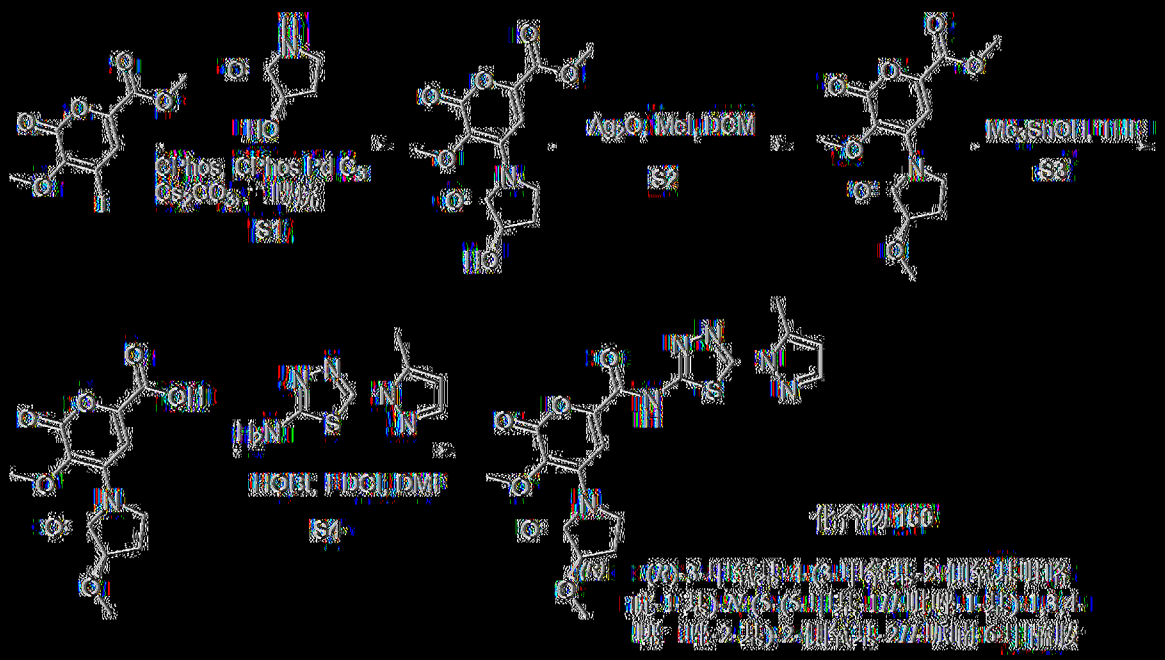
【0642】 **步驟3**：在室溫下向4-溴-3-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙氧基)-2-側氧基-*2H*-哌喃-6-甲酸甲酯(540 mg，1.55 mmol，1.00當量)之溶液中添加水(10 mL)中之HCl (6M)。將所得混合物在80℃下攪拌隔夜，隨後在減壓下濃縮。將殘餘物藉由C18逆相急驟層析(乙腈(MeCN)/水，10分鐘內0%至100%梯度(H_2O:MeCN=1:1))純化，得到4-溴-3-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙氧基)-2-側氧基-*2H*-哌喃-6-甲酸(370 mg，71%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 335 [M+1]+。

【0643】 **步驟4**：在室溫下向4-溴-3-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙氧基)-2-側氧基-*2H*-哌喃-6-甲酸(310 mg，0.925 mmol，1.00當量)及5-(5-甲基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(**實例1，部分B，步驟4之產物**) (260

mg，1.44 mmol，1.55當量)於N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (3 mL)中之攪拌溶液中添加3-氧化六氟磷酸(V)1-((二甲基胺基)(二甲基亞胺基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶(HATU) (530 mg，1.39 mmol，1.51當量)及二異丙基乙基胺(DIEA) (180 mg，1.39 mmol，1.51當量)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。藉由過濾收集所得固體且用水(5×5 mL)洗滌，提供4-溴-3-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙氧基)-*N*-(5-(5-甲基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-*2H*-哌喃-6-甲醯胺(310 mg，67%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 498 [M+1]+。

【0644】 **步驟5**：根據**實例1，部分C，步驟2**，使用4-溴-3-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙氧基)-*N*-(5-(5-甲基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-*2H*-哌喃-6-甲醯胺作為「**鹵代-哌啶試劑**」及雙環[1.1.1]戊-1-胺作為「**胺試劑**」，製備4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-3-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙氧基)-*N*-(5-(5-甲基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-*2H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物149**)。LCMS (ES, *m/z*) = 501.15 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.79 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.26 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.56 (s, 1H), 2.20 (s, 6H), 0.94 (s, 6H)。

實例37：(*R*)-3-甲氧基-4-(3-甲氧基-2-側氧基吡咯啶-1-基)-*N*-(5-(5-甲基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-*2H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物150)



[0645] 步驟1：在室溫下在N_2（氮氣）下向(3*R*)-3-羥基吡咯啶-2-酮(390 mg，3.86 mmol，1.99當量)及4-碘-5-甲氧基-6-側氧基哌啶-2-甲酸甲酯(實例6，步驟2之產物) (600 mg，1.94 mmol，1.00當量)於二噁烷(9 mL)中之攪拌溶液中添加甲磺酸[(2-二環己基膦基-2',6'-雙(*N*,*N*-二甲基胺基)-1,1'-聯苯基)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈀(II) (CPhos Pd G3) (50 mg，0.061 mmol，0.19當量)、2'-(二環己基磷烷基)-*N*²,*N*²,*N*⁶,*N*⁶-四甲基-[1,1'-聯苯基]-2,6-二胺(CPhos) (172 mg，0.394 mmol，0.20當量)及碳酸鉀(1880 mg，5.77 mmol，2.98當量)。在100℃下在N_2（氮氣）下將所得混合物攪拌1小時，隨後直接藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc)溶離來純化(50%-100%產率)，得到4-[(3*R*)-3-羥基-2-側氧基吡咯啶-1-基]-5-甲氧基-6-側氧基哌啶-2-甲酸甲酯(90 mg，13%產率)。LCMS (ES, *m/z*)：284[M+1]⁺。

[0646] 步驟2：在室溫下向4-[(3*R*)-3-羥基-2-側氧基吡咯啶-1-基]-5-甲氧基-6-側氧基哌啶-2-甲酸甲酯(50 mg，0.18 mmol，1.0當量)於二氯甲烷(DCM) (0.6 mL)中之攪拌溶液中添加Ag_2O (50 mg，0.22 mmol，

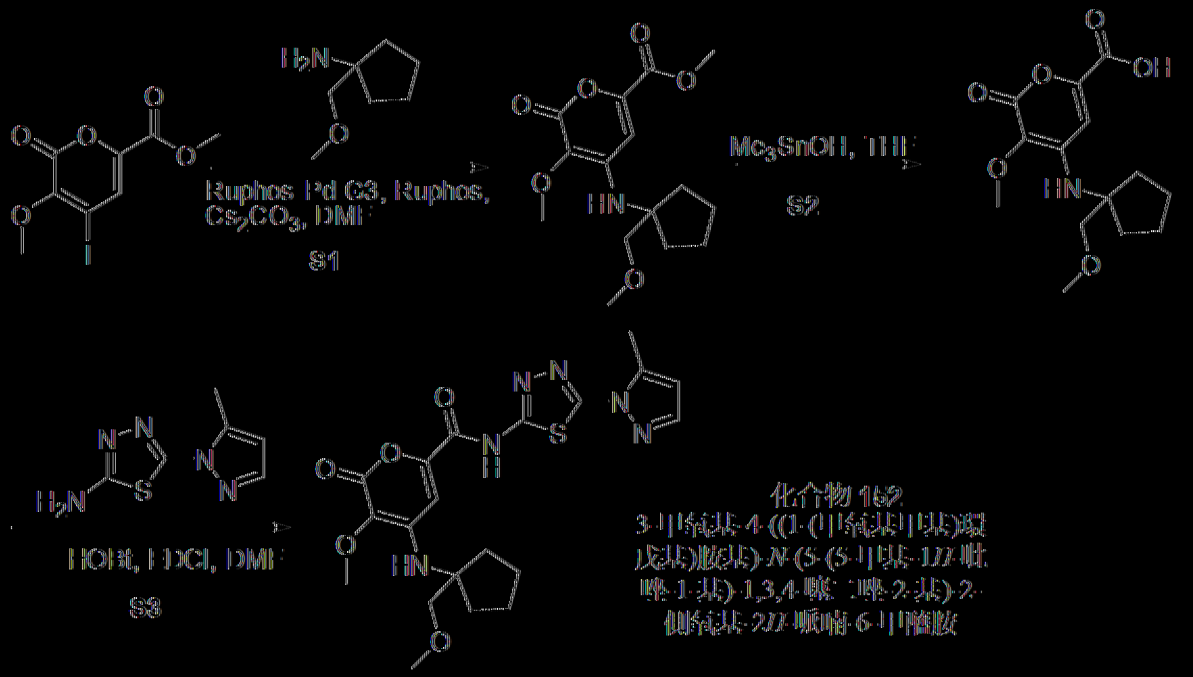
1.22當量)及MeI (0.6 mL)。將所得混合物在50℃下攪拌2小時。隨後過濾所得混合物，且用二氯甲烷(DCM) (3×10 mL)洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液，提供5-甲氧基-4-[(3*R*)-3-甲氧基-2-側氧基吡咯啶-1-基]-6-側氧基哌喃-2-甲酸甲酯(40 mg，61%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 298 [M+1]+。

【0647】 **步驟3**：在室溫下向5-甲氧基-4-[(3*R*)-3-甲氧基-2-側氧基吡咯啶-1-基]- 6-側氧基哌喃-2-甲酸甲酯(40 mg，0.14 mmol，1.0當量)於四氫呋喃(THF) (1 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化三甲基錫(37 mg，0.20 mmol，1.52當量)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後在減壓下濃縮，提供5-甲氧基-4-[(3*R*)-3-甲氧基-2-側氧基吡咯啶-1-基]-6-側氧基哌喃-2-甲酸(30 mg)，其不經進一步純化即按原樣使用。LCMS (ES, m/z): 284[M+H]$^+$。

【0648】 **步驟4**：在室溫下向5-甲氧基-4-[(3*R*)-3-甲氧基-2-側氧基吡咯啶-1-基]-6-側氧基哌喃-2-甲酸(「**胺基-哌啶試劑**」) (80 mg，0.28 mmol，1.0當量)於N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (2 mL)中之攪拌溶液中添加羥基苯并三唑(HOBT) (60 mg，0.44 mmol，1.57當量)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(EDCI) (108 mg，0.56 mmol，1.99當量)及5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(**實例1，部分B，步驟4之產物；「ADT胺試劑」**) (50 mg，0.28 mmol，0.98當量)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時，隨後直接藉由C18逆相急驟層析(乙腈(MeCN)/水(0.1%三氟乙酸(TFA))，10分鐘內20%至40%梯度；偵測器，UV 254 nm)純化，提供粗產物，其進一步藉由對掌性製備型HPLC (SHIMADZU：管柱，Xselect CSH C18 OBD管柱30*150mm 5μm；移動相，水(0.05%TFA)及MeCN (10分鐘內29% MeCN直至39%))純化，提供(*R*)-3-甲氧基-4-(3-甲

氧基-2-側氧基吡咯啶-1-基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物150)(7.4 mg，5.8%產率)。LCMS (ES, *m/z*): 447.1 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89-7.70 (m, 2H), 6.44 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.18 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85-3.74 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.56-2.51(m, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H)。

實例38：3-甲氧基-4-((1-(甲氧基甲基)環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物152)

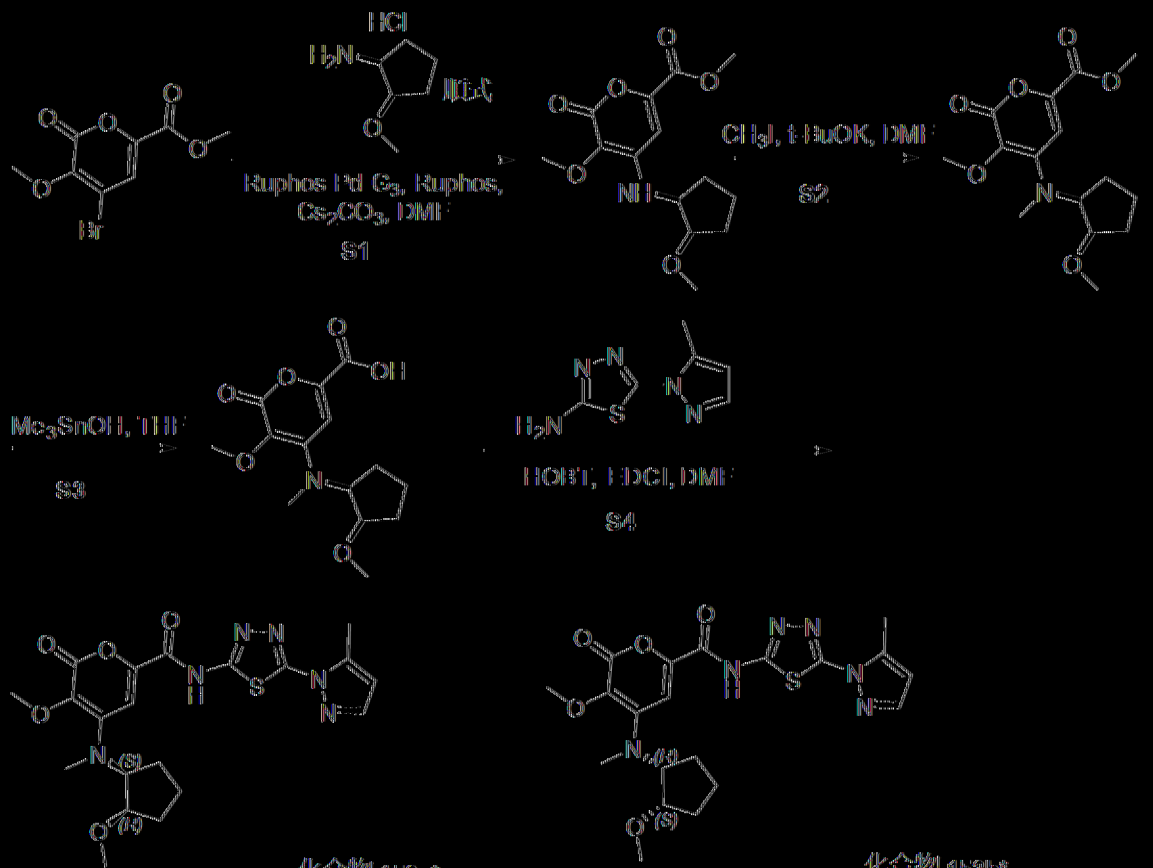


[0649] 步驟1：根據實例6，步驟5，使用4-碘-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲酸甲酯(實例6，步驟2之產物)及1-(甲氧基甲基)環戊-1-胺，製備3-甲氧基-4-((1-(甲氧基甲基)環戊基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲酸甲酯。LCMS (ES, *m/z*) = 312 [M+1]+。

[0650] 步驟2-3：根據實例37，步驟3-4，使用3-甲氧基-4-((1-(甲氧基甲基)環戊基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲酸甲酯代替5-甲氧基-4-[(3*R*)-3-甲氧基-2-側氧基吡咯啶-1-基]-6-側氧基哌喃-2-甲酸甲酯，提供

3-甲氧基-4-((1-(甲氧基甲基)環戊基)胺基)-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲酸作為「**胺基-哌啶試劑**」，接著與5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(**實例1，部分B，步驟4之產物**)作為「**ADT胺試劑**」偶合，製備3-甲氧基-4-((1-(甲氧基甲基)環戊基)胺基)-N-(5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲醯胺(**化合物152**)。LCMS (ES, *m/z*) = 461.1 [M+1]+。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.96-1.91 (m, 4H), 1.74 - 1.63 (m, 4H)。

實例39：3-甲氧基-4-(((順式)-2-甲氧基環戊基)(甲基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物153，rac-153)、3-甲氧基-4-(((1*S*,2*R*)-2-甲氧基環戊基)(甲基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物153a*)及3-甲氧基-4-(((1*R*,2*S*)-2-甲氧基環戊基)(甲基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物153b*)



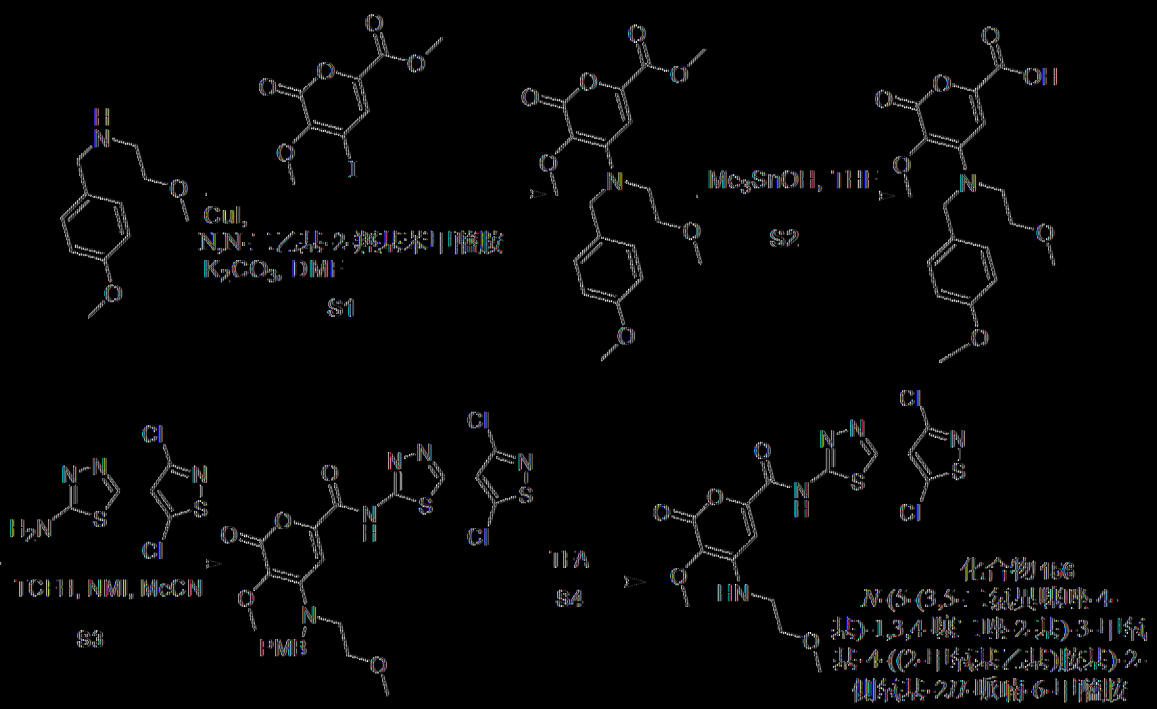
[0651] 步驟1：根據實例6步驟5，使用4-溴-3-甲氧基-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲酸甲酯及(1,2-順式)-2-甲氧基環戊-1-胺鹽酸鹽，製備Rac-5-甲氧基-4-{[順式-2-甲氧基環戊基]胺基}-6-側氧基哌喃-2-甲酸酯。LCMS (ES, *m/z*) : : 298 [M+1]+。

[0652] 步驟2：在0℃下向rac-5-甲氧基-4-{[順式-2-甲氧基環戊基]胺基}-6-側氧基哌喃-2-甲酸甲酯(81 mg，0.27 mmol，1.0當量)於二甲基甲醯胺(DMF) (5 mL)中之攪拌溶液中添加碘甲烷(360 mg，2.54 mmol，9.31當量)及三級丁氧基鉀(122 mg，1.09 mmol，3.99當量)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物隨後用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(EtOAc) (3×100 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液且藉由矽膠管柱層析，

用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (1:1)溶離來純化，得到rac-5-甲氧基-4-{[順式-2-甲氧基環戊基](甲基)胺基}-6-側氧基哌嗪-2-甲酸甲酯(63 mg，66%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 312 [M+1]+。

【0653】 **步驟3-4**：由rac-5-甲氧基-4-{[順式-2-甲氧基環戊基](甲基)胺基}-6-側氧基哌嗪-2-甲酸甲酯，根據**實例37步驟3 - 4，使用**rac-5-甲氧基-4-{[順式-2-甲氧基環戊基](甲基)胺基}-6-側氧基哌嗪-2-甲酸甲酯代替5-甲氧基-4-[(3*R*)-3-甲氧基-2-側氧基吡咯啶-1-基]- 6-側氧基哌嗪-2-甲酸甲酯，提供rac-3-甲氧基-4-(((1,2-順式)-2-甲氧基環戊基)(甲基)胺基)-2-側氧基-2H-哌嗪-6-甲酸作為「**胺基-哌哢試劑**」，接著與5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(**實例1，部分B，步驟4之產物**)作為「**ADT胺試劑**」偶合，作為外消旋混合物製備3-甲氧基-4-(((1*S*,2*R*)-2-甲氧基環戊基)(甲基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌嗪-6-甲醯胺(**化合物153a***)及3-甲氧基-4-(((1*R*,2*S*)-2-甲氧基環戊基)(甲基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌嗪-6-甲醯胺(**化合物153b***)。LCMS (ES, *m/z*) = 461.1 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.40 (br, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.79-1.65 (m, 4H), 1.53-1.47 (m, 1H)。

實例40：*N*-(5-(3,5-二氯異噻唑-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌嗪-6-甲醯胺(化合物156)



[0654] 步驟1：向(2-甲氧基乙基)[(4-甲氧基苯基)甲基]胺(1000 mg，5.12 mmol，1.00當量)及4-碘-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲酸甲酯(實例6，步驟2之產物) (1000 mg，3.22 mmol，0.63當量)於N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (10 mL)中之混合物中添加CuI (205 mg，1.08 mmol，0.21當量)、*N,N*-二乙基-2-羥基苯甲醯胺(198 mg，1.02 mmol，0.20當量)及K_2CO_3 (1000 mg，7.24 mmol，1.41當量)。將所得混合物在100℃下在N_2(氮氣)下攪拌1小時，隨後用水(50 mL)稀釋。將混合物用乙酸乙酯(EtOAc) (3×150 mL)萃取。將合併之有機層用水(3×10 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液且藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (1:2)溶離來純化，得到5-甲氧基-4-[(2-甲氧基乙基)[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-6-側氧基哌喃-2-甲酸甲酯(600 mg，31%產率)。LCMS (ES, *m/z*)：378.0 [M+1]+。

[0655] 步驟2：向5-甲氧基-4-[(2-甲氧基乙基)[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-6-側氧基哌喃-2-甲酸甲酯(190 mg，0.503 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(THF) (2 mL)中之混合物中添加氫氧化鋰一水合物(137 mg，0.758

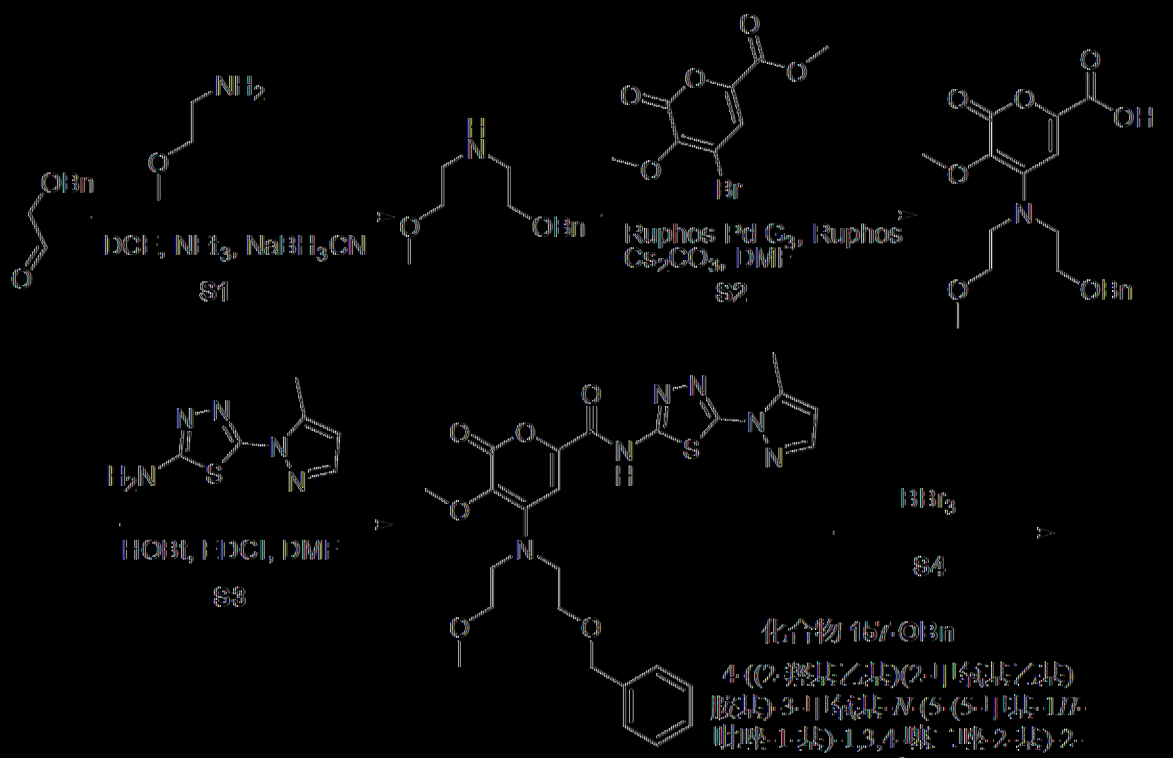
mmol，1.50當量)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時，隨後在減壓下濃縮。粗產物5-甲氧基-4-[(2-甲氧基乙基) [(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-6-側氧基哌嗪-2-甲酸不經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS (ES, *m/z*) = 364.0 [M+1]+。

【0656】 **步驟3**：向5-甲氧基-4-[(2-甲氧基乙基) [(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-6-側氧基哌嗪-2-甲酸(「**胺基-哌啶試劑**」) (190 mg，0.523 mmol，1.00當量)及5-(3,5-二氯-1,2-噻唑-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(133 mg，0.525 mmol，1.00當量)作為「**ADT胺試劑**」 (其可遵循**實例29，步驟1**，但使用3,5-二氯異噻唑-4-甲酸替代3-氯-1,2-噻唑-4-甲酸合成)於乙腈(MeCN) (3 mL)中之混合物中添加六氟磷酸氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓(TCFH) (300 mg，1.07 mmol，2.04當量)及N-甲基咪唑(NMI) (130 mg，1.58 mmol，3.03當量)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時，隨後用水(20 mL)稀釋。用EtOAc (5×20 mL)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液且將殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (1:1)溶離來純化，得到*N*-[5-(3,5-二氯-1,2-噻唑-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲氧基-4-[(2-甲氧基乙基) [(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-6-側氧基哌嗪-2-甲醯胺(70 mg，22%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 598.0 [M+1]+。PMB = 4-甲氧基苯甲基。

【0657】 **步驟4**：向25 mL圓底燒瓶中添加*N*-[5-(3,5-二氯-1,2-噻唑-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲氧基-4-[(2-甲氧基乙基) [(4-甲氧基苯基)甲基]胺基]-6-側氧基哌嗪-2-甲醯胺(50 mg，0.084 mmol，1.00當量)及三氟乙酸(1 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時，隨後在減壓下濃縮。將殘餘物隨後藉由C18逆相急驟層析(乙腈(MeCN)/水，20分鐘內10%至50%

梯度；偵測器，UV 254 nm)純化，提供*N*-(5-(3,5-二氯異噻唑-4-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物156**) (11 mg，27%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 477.95 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.42 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.49 (t, *J* = 2.4 Hz, 4H), 3.29 (s, 3H)。

實例41：4-((2-羥基乙基)(2-甲氧基乙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物157)、4-((2-(苯甲基氧基)乙基)(2-甲氧基乙基)胺基)-3-甲氧基-N-(5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲醯胺(化合物157-OBn)、4-(雙(2-羥基乙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物158)



[0658] 步驟1：向2-(苯甲基氧基)乙醛(1.0 g，6.66 mmol，1.0當量)及2-甲氧基乙-1-胺(666 mg，8.87 mmol，1.33當量)於二氯乙烷(DCE)(50 mL)中之攪拌混合物中添加三乙基胺(NEt_3) (1.0 g，9.9 mmol，1.5當量)及三乙醯氧基硼氫化鈉($NaBH(OAc)_3$) (2.46 g，11.6 mmol，1.74當量)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時，隨後在室溫下用$NaHCO_3$淬滅。用二氯甲烷(DCM)萃取混合物。將有機層用水洗滌，且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液且將殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (1:1)溶離來純化，得到[2-(苯甲基氧基)乙

基](2-甲氧基乙基)胺(700 mg，46%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 210 [M+1]+。

【0659】 **步驟2：**向[2-(苯甲基氧基)乙基](2-甲氧基乙基)胺(430 mg，2.05 mmol，1.00當量)及4-溴-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲酸甲酯(**實例1，部分A，步驟3之產物**) (443 mg，1.68 mmol，0.82當量)於N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (5 mL)中之攪拌混合物中添加甲磺酸(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈀(II) (RuPhos Palladacycle Gen3) (140 mg，0.167 mmol，0.08當量)、2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基聯二苯(RuPhos) (157 mg，0.336 mmol，0.16當量)及碳酸銫(1196 mg，3.67 mmol，1.79當量)。將所得混合物在110℃下攪拌1小時，隨後直接藉由C18逆相急驟層析(乙腈(MeCN)/水(5mmol/L NH_4HCO_3)，30分鐘內0%至100%梯度；偵測器，UV 254 nm)純化，提供4-{[2-(苯甲基氧基)乙基](2-甲氧基乙基)胺基}-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲酸(190 mg，24%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 378 [M+1]+。

【0660】 **步驟3：**向4-{[2-(苯甲基氧基)乙基](2-甲氧基乙基)胺基}-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲酸(「**胺基-哌啶試劑**」) (180 mg，0.477 mmol，1.00當量)及5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(**實例1，部分B，步驟4之產物；「ADT胺試劑」**) (83 mg，0.46 mmol，0.96當量)於N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (2 mL)中之攪拌混合物中添加羥基苯并三唑(HOBT) (124 mg，0.918 mmol，1.92當量)及1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(EDCI) (264 mg，1.38 mmol，2.89當量)。將所得混合物在室溫下在空氣氛圍下攪拌1小時，隨後用乙酸乙酯(EtOAc)萃取。將有機層用鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液

且藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (1:1)溶離來純化，得到4-{[2-(苯甲基氧基)乙基](2-甲氧基乙基)胺基}-5-甲氧基-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌嗪-2-甲醯胺(在本文中亦稱為4-((2-(苯甲基氧基)乙基)(2-甲氧基乙基)胺基)-3-甲氧基-N-(5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2H-哌嗪-6-甲醯胺；**化合物157-OBn**) (75 mg，29%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 541 [M+1]+。

【0661】 **步驟4**：在0℃下向4-{[2-(苯甲基氧基)乙基](2-甲氧基乙基)胺基}-5-甲氧基-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌嗪-2-甲醯胺(**化合物157-OBn**) (50 mg，0.092 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(DCM) (0.5 mL)中之攪拌混合物中添加於DCM (1 M)中之BBr_3 (0.6 ml，0.6 mmol，6.47當量)。將所得混合物在室溫下攪拌40分鐘，隨後在減壓下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC (XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm，5μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：乙腈(MeCN)；流動速率：60 mL/min；梯度：10分鐘內10% B至20% B，20% B；波長：254 nm；RT1(分鐘)：8.8，RT2(分鐘)：9.8)純化，得到4-((2-羥基乙基)(2-甲氧基乙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌嗪-6-甲醯胺(2.9 mg，6.5%產率)(**化合物157**)，第一溶離峰，LCMS (ES, *m/z*) = 451.15 [M+1]+, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ7.62 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.86 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.59 - 3.52 (m, 11H), 3.29 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)；及4-(雙(2-羥基乙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌嗪-6-甲醯胺(4.3 mg，9.7%產率)(**化合物158**)，第二溶離峰，LCMS (ES, *m/z*) = 437.1 [M+1]+,

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.62 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 0.8 Hz 1H), 4.94 - 4.82 (m, 2H), 3.62-3.60 (m, 4H), 3.47-3.48(m,7H),2.59 (s, 3H)。

實例42：4-(((順式)-2-羥基環戊基)(甲基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物159，rac-159)、4-(((1*S*,2*R*)-2-羥基環戊基)(甲基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物159a*)及4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基環戊基)(甲基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物159b*)

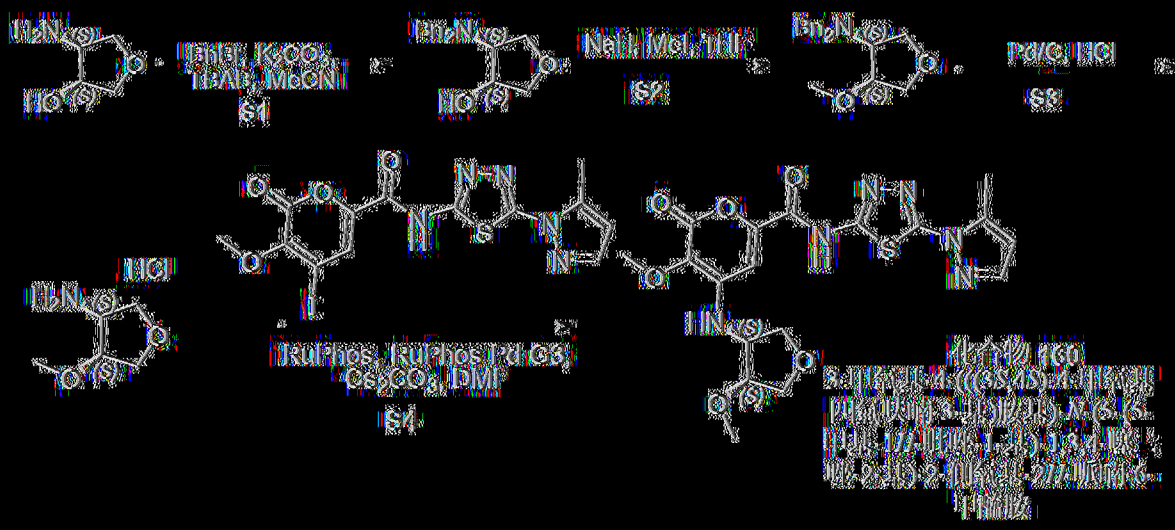


[0662] 步驟1：使用順式-2-(甲基胺基)環戊-1-醇及4-碘-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲酸甲酯(在本文中亦稱為4-碘-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲酸甲酯；實例6，步驟2之產物)，根據實例40，步驟1中所概述

之程序，製備4-((順式-2-羥基環戊基)(甲基)胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲酸。LCMS (ES, *m/z*) = 284.0 [M+1]+。

【0663】 **步驟2**：在室溫下向4-((順式-2-羥基環戊基)(甲基)胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲酸(40 mg，0.14 mmol，1.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (2 mL)中之溶液中添加羥基苯并三唑(HOBT) (29 mg，0.215 mmol，1.52當量)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(EDCI) (54 mg，0.282 mmol，1.99當量)及5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(**實例1，部分B，步驟4之產物**) (23 mg，0.127 mmol，0.90當量)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時，隨後在減壓下濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (SHIMADZU：管柱，XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm，5μm；移動相，水(10 mmol/L NH_4HCO_3)及乙腈(MeCN) (8分鐘內19% MeCN直至27%)；偵測器，UV 254nm)純化，作為外消旋混合物提供4-(((1*S*,2*R*)-2-羥基環戊基)(甲基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物159a***)及4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基環戊基)(甲基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物159b***) (14 mg，23%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 447.10 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.63 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.20-4.18 (s, 1H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.94 - 1.71 (m, 3H), 1.51-1.45 (m, 2H)。

實例43：3-甲氧基-4-(((3*S*,4*S*)-4-甲氧基四氫呋喃-3-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物160)



[0664] 步驟1：在室溫下向(3*S*,4*S*)-4-胺基氧雜環戊-3-醇(300 mg，2.91 mmol，1.00當量)於乙腈(MeCN) (500 mL)中之攪拌溶液中添加溴甲苯(BnBr) (1200 mg，7.02 mmol，2.41當量)、K_2CO_3 (900 mg，6.51 mmol，2.24當量)及溴化四-正-丁基銨(TBAB) (180 mg，0.56 mmol，0.19當量)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後用水(50 mL)稀釋。將混合物隨後用乙酸乙酯(EtOAc) (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2×8 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液且藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (1:1)溶離來純化，得到(3*S*,4*S*)-4-(二苯甲基胺基)氧雜環戊-3-醇(760 mg，92%產率)。LCMS (ES, *m/z*)：284 [M+1]+。

[0665] 步驟2：在0℃下向(3*S*,4*S*)-4-(二苯甲基胺基)氧雜環戊-3-醇(760 mg，2.68 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(THF) (10 mL)中之溶液中添加60% NaH/礦物油(220 mg，5.50 mmol，2.05當量)。攪拌混合物30分鐘，隨後添加碘甲烷(MeI) (1530 mg，10.78 mmol，4.02當量)且使混合物升溫至室溫(rt)且攪拌隔夜。將反應物在室溫下用水淬滅且用乙酸乙酯(EtOAc) (3×70 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2×10 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液且藉由矽膠管柱層析，用

石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (4:1)溶離來純化，得到(3*S*,4*S*)-*N*,*N*-二苯甲基-4-甲氧基氧雜環戊-3-胺(700 mg，88%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 298 [M+1]+。

【0666】 **步驟3**：向(3*S*,4*S*)-*N*,*N*-二苯甲基-4-甲氧基氧雜環戊-3-胺(350 mg，1.18 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(THF) (20 mL)中之溶液中添加Pd/C (150 mg，1.41 mmol，1.20當量)及2M HCl (5.5 mL，11.00 mmol，9.35當量)。在H_2 (氣體)下，在室溫下攪拌混合物2小時。將所得混合物經矽藻土墊過濾且在減壓下濃縮，提供粗(3*S*,4*S*)-4-甲氧基四氫呋喃-3-胺鹽酸鹽(200 mg)，其不經進一步純化即使用。LCMS (ES, *m/z*) = 118 [M+1]+。

【0667】 **步驟4**：根據**實例6，步驟5**，使用4-碘-5-甲氧基-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(**實例6之步驟4之產物)作為「鹵代-哌啶試劑**」及(3*S*,4*S*)-4-甲氧基四氫呋喃-3-胺鹽酸鹽作為「**胺試劑**」，製備3-甲氧基-4-(((3*S*,4*S*)-4-甲氧基四氫呋喃-3-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物160**)。LCMS (ES, *m/z*) = 449.1 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.25 (br, 1H), 4.47-4.41 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 2H), 3.91-3.82 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.65-3.62 (m, 1H), 3.33(s, 3H), 2.66 (s, 3H)。

實例44：(*S*)-3-甲氧基-4-((1-甲氧基-3-苯基丙-2-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物165)



[0668] 步驟1：在室溫下向L-苯基丙胺醇(1.0 g，6.61 mmol，1.0當量)於甲醇(MeOH) (30 mL)中之攪拌溶液中添加二碳酸二-三級丁酯(Boc_2O) (2.90 g，13.3 mmol，2.01當量)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後在真空下濃縮。將殘餘物用乙酸乙酯(EtOAc) (100 mL)溶解且用水(2×10 mL)洗滌，且自溶液中析出固體。收集所得固體且在減壓下在烘箱中乾燥。將固體隨後藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (5:1)溶離來純化，得到*N*-[(2*S*)-1-羥基-3-苯基丙-2-基]胺基甲酸三級丁酯(1.13 g，48%產率)。LCMS (ES, *m/z*)：252 [M+1]+。

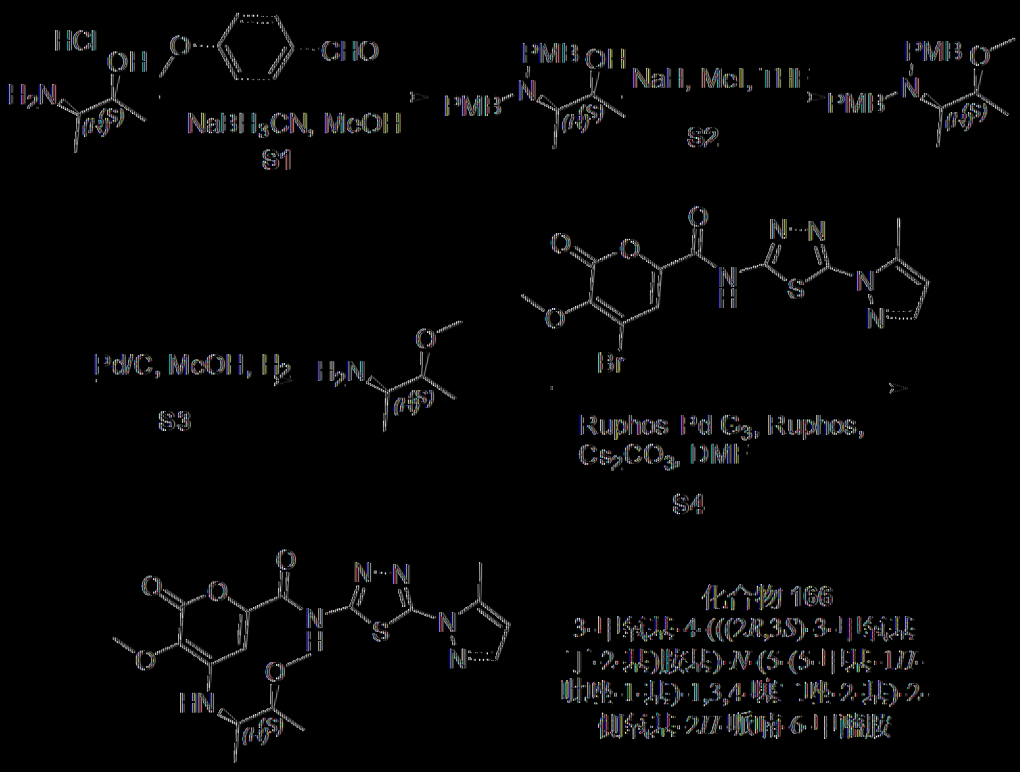
[0669] 步驟2：向*N*-[(2*S*)-1-羥基-3-苯基丙-2-基]胺基甲酸三級丁酯(940 mg，3.74 mmol，1.00當量)於二甲基甲醯胺(DMF) (19 mL)中之攪拌溶液中添加碘甲烷(MeI) (1594 mg，11.23 mmol，3.00當量)，將其在0℃下攪拌15分鐘。在0℃下向以上混合物中添加三級丁氧基鉀(630 mg，5.61 mmol，1.50當量)。將所得混合物在室溫下再攪拌2小時。將反應物在室溫下用飽和NH_4Cl (水溶液)淬滅。將混合物隨後用水(150 mL)稀釋且用EtOAc (3×150 mL)萃取水層。將合併之有機層用水(3×10 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (5:1)溶離來純化，得到*N*-[(2*S*)-1-甲氧基-3-苯基丙-

2-基]胺基甲酸三級丁酯(845 mg，60%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 266 [M+1]+。

【0670】 **步驟3**：在室溫下針對*N*-[(2*S*)-1-甲氧基-3-苯基丙-2-基]胺基甲酸三級丁酯(780 mg，2.94 mmol，1.00當量)於HCl/二噁烷(7.8 mL，4.0 M)中之攪拌溶液。在室溫下將所得混合物攪拌1小時。將混合物隨後用水(100 mL)稀釋且用飽和$NaHCO_3$ (水溶液)中和至pH 8。用乙酸乙酯(EtOAc) (3×150 mL)萃取水層。將合併之有機層用水(3×10 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (1:1)溶離來純化，得到(2*S*)-1-甲氧基-3-苯基丙-2-胺(370 mg，44%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 166 [M+1]+。

【0671】 **步驟4**：根據**實例6，步驟5**，使用4-碘-5-甲氧基-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(**實例6之步驟4之產物**)**作為「鹵代-哌啶試劑**」及(2*S*)-1-甲氧基-3-苯基丙-2-胺作為「**胺試劑**」，製備(*S*)-3-甲氧基-4-((1-甲氧基-3-苯基丙-2-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物165**)。LCMS (ES, *m/z*) = 497.16 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.61 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 4H), 7.18 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz 1H), 6.90 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.47-3.43(m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.92 - 2.88 (m, 2H), 2.60 (s, 3H)。

實例45：3-甲氧基-4-(((2*R*,3*S*)-3-甲氧基丁-2-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物166)



[0672] 步驟1：向(2*S*,3*R*)-3-胺基丁-2-醇鹽酸鹽(600 mg，4.78 mmol，1.00當量)於甲醇(MeOH) (10 mL)中之溶液中添加大茴香醛(1.95 g，14.3 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物0.5小時。在室溫下向以上混合物中添加氰基硼氫化鈉($NaBH_3CN$) (200 mg，3.18 mmol，2.00當量)。將所得混合物在室溫下再攪拌2小時，隨後在減壓下濃縮。將殘餘物隨後藉由C18逆相急驟層析(乙腈(MeCN)/水(0.1%甲酸(FA))，10分鐘內10%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm)純化，提供(2*S*,3*R*)-3-{雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基}丁-2-醇(720 mg，40%產率)。LCMS (ES, m/z)：330 [M+1]+。PMB：對甲氧基苯甲基。

[0673] 步驟2：在0℃下向(2*S*,3*R*)-3-{雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基}丁-2-醇(1.10 g，3.34 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(THF) (30 mL)中之溶液中逐份添加NaH (60%於礦物油中，262mg，6.56 mmol，2.00當量)。在0℃下再攪拌所得混合物0.5小時。在0℃下向以上混合物中添加碘甲烷(MeI) (948 mg，6.68 mmol，2.00當量)。在室溫下將所得混合物再攪

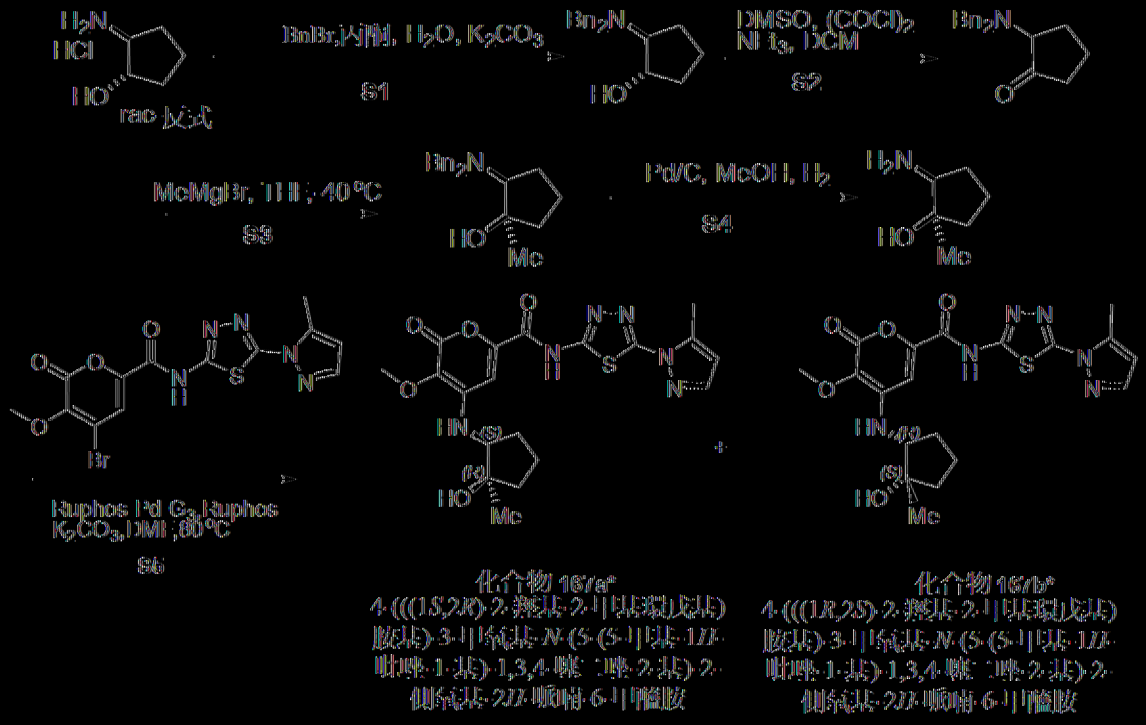
拌2小時，隨後在0℃下藉由添加水(40 mL)淬滅。將所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc) (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用水(3×20 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液且將殘餘物藉由矽膠層析(乙酸乙酯/石油醚=3/1) (PE/EtOAc)純化，得到[(2*R*,3*S*)-3-甲氧基丁-2-基]雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺(600 mg，76%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 344 [M+1]+。

【0674】 **步驟3**：在H_2 (氣體)下向[(2*R*,3*S*)-3-甲氧基丁-2-基]雙[(4-甲氧基苯基)甲基]胺(300 mg，0.87 mmol，1.00當量)於甲醇(MeOH) (10 mL)中之溶液中添加Pd/C (10%，30 mg)。將所得混合物在室溫下在H_2下攪拌2小時，隨後經矽藻土墊過濾且在減壓下濃縮。粗(2*R*,3*S*)-3-甲氧基丁-2-胺產物不經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS (ES, *m/z*) = 104 [M+1]+。

【0675】 **步驟4**：根據**實例1，部分C，步驟2**，使用(2*R*,3*S*)-3-甲氧基丁-2-胺作為「**胺試劑**」及4-溴-5-甲氧基-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(**實例1，部分C，步驟1之產物**)作為「**鹵代-哌啶試劑**」，製備3-甲氧基-4-(((2*R*,3*S*)-3-甲氧基丁-2-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物166**)。LCMS (ES, *m/z*) = 435.15 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.30 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.16(br, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.38-3.37 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

實例46：4-((2-羥基-2-甲基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡

唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物16′，rac-16′)、4-(((1*S*,2*R*)-2-羥基-2-甲基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物16′a*)及4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基-2-甲基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物16′b*)



[0676] 步驟1：在室溫下向外消旋-反式-2-胺基環戊-1-醇(4.00 g，39.54 mmol，1.00當量)及溴甲苯(BnBr) (16.3 g，95.3 mmol，2.41當量)於丙酮(30 mL)及H_2O (30 mL)中之攪拌溶液中添加K_2CO_3 (1.09 g，79.1 mmol，2.00當量)。將所得混合物在60℃下在N_2 (氮氣)下攪拌5小時，隨後在真空下濃縮。將混合物用乙酸乙酯(EtOAc) (3×50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(3×10 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，且將材料藉由C18逆相急驟層析(乙腈(MeCN):H_2O 1:1)純化，得到呈黃色油狀之反式-2-(二苯甲基胺基)環戊-

1-醇(5.00 g，40%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 282 [M+1]+。

【0677】 **步驟2**：在室溫下將草酸二氯化物(2.70 g，21.3 mmol，1.20當量)溶解於二氯甲烷(DCM) (50 mL)中且在-60℃下在N_2 (氮氣)下攪拌5分鐘。隨後在-60℃下在N_2下逐滴添加二甲亞碸(DMSO) (1.66 g，21.3 mmol，1.20當量)。在-60℃下在N_2下將所得混合物攪拌30分鐘，隨後歷經5分鐘在-60℃下逐滴添加於四氫呋喃(THF) (5 ml)中之反式-2-(二苯甲基胺基)環戊-1-醇(5.00 g，17.8 mmol，1.00當量)。將所得混合物在室溫下再攪拌1小時，隨後在0℃下藉由添加水(50 mL)淬滅。隨後用DCM (100 mL)萃取混合物。將有機層用鹽水(90 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液且將粗材料藉由C18逆相急驟層析(MeCN:H_2O=1:1)純化，得到2-(二苯甲基胺基)環戊-1-酮(2.40 g，45%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 280.0 [M+1]+。

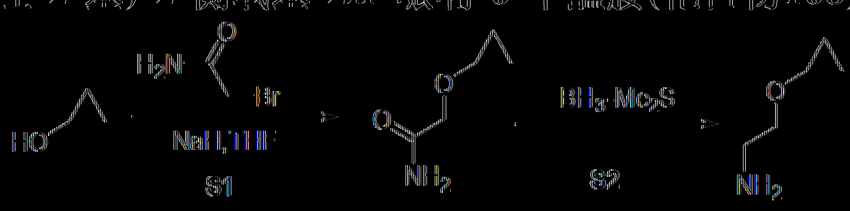
【0678】 **步驟3**：在-40℃下在N_2 (氮氣)下向2-(二苯甲基胺基)環戊-1-酮(2.40 g，8.59 mmol，1.00當量)於THF (50 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加溴化甲基鎂(MeMgBr) (43.0 mL之於THF中之1 M溶液，5.00當量)。將所得混合物在0℃下在N_2下攪拌2小時。在室溫下將反應物用水(100 mL)淬滅。將所得混合物過濾且將濾餅用二乙醚(Et_2O) (3×100 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液。將所獲得殘餘物用乙酸乙酯(EtOAc) (3×50 mL)萃取，將合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液且將殘餘物藉由C18逆相急驟層析(MeCN:H_2O=4:1)純化，得到順式-2-(二苯甲基胺基)-1-甲基環戊-1-醇(900 mg，32%產率)。LCMS (ESI, *m/z*) = 296.0 [M+1]+。

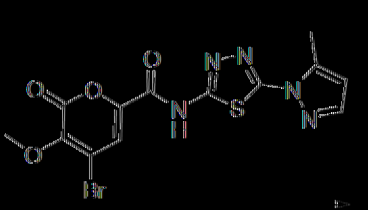
【0679】 **步驟4**：向順式-2-(二苯甲基胺基)-1-甲基環戊-1-醇(800

mg，2.70 mmol，1.00當量)於5.00 mL甲醇(MeOH)中之攪拌溶液中添加Pd/C (10%，800 mg)。在H_2 (氣體)下，在室溫下攪拌混合物5小時。將混合物過濾且將濾液在真空下濃縮，提供粗順式-(1-甲基-2-胺基環戊-1-醇(200mg)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS (ESI, *m/z*)：116.0 [M+1]+。

[0680] 步驟5：根據實例1，部分C，步驟2，使用順式-(1-甲基-2-胺基環戊-1-醇作為「胺試劑」及4-溴-5-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基吡啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-6-側氧基哌啶-2-甲醯胺(實例1，部分C，步驟1之產物)作為「鹵代哌啶試劑」，作為外消旋混合物製備4-(((1*S*,2*R*)-2-羥基-2-甲基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌啶-6-甲醯胺(化合物167a*)及4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基-2-甲基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌啶-6-甲醯胺(化合物167b*)。LCMS (ES, *m/z*)：447.0 [M+1]+; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.32 (br, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.44 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.04 (br, 1H), 4.98 (br, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.80 - 1.70(m, 3H), 1.67-1.69 (m, 2H), 1.21 (s, 3H)。

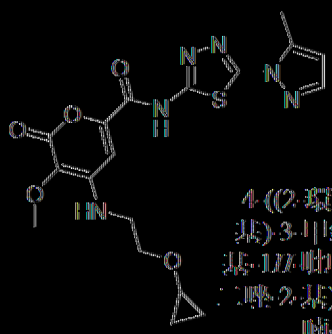
實例47：4-((2-環丙氧基乙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌啶-6-甲醯胺(化合物168)





Ruphos Pd C_3,Ruphos,Cs_2CO_3,DMF

S8



化合物168

4-((2-環內氧基乙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

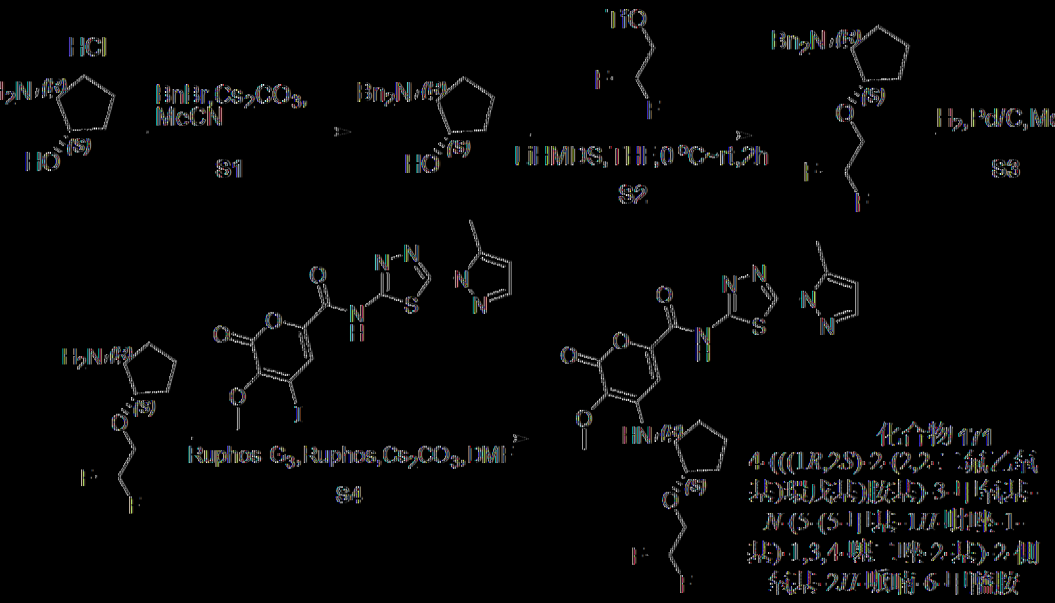
[0681] 步驟1：在0℃下向環內醇(1.00 g，17.2 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(THF)中之攪拌溶液中添加氫化鈉(60%於礦物油中，0.62 g)。將混合物攪拌30分鐘，隨後添加溴乙醯胺(2.14 g，15.50 mmol，0.90當量)且使混合物升溫至室溫且攪拌1小時。將混合物用水淬滅且用二氯甲烷(DCM) (3×25 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥、過濾且將濾液在真空下濃縮。將所得殘餘物藉由C18逆相急驟層析(H_2O:乙腈(MeCN)：10:1)純化，提供2-環內氧基乙醯胺(700 mg，35%產率)。

[0682] 步驟2：在室溫下將2-環內氧基乙醯胺(700 mg，6.08 mmol，1.00當量)溶解於BH_3-Me_2S (7.00 mL之10 M溶液，7.00 mmol，1.15當量)中。將所得混合物在60℃下在空氣氛圍下攪拌12小時，隨後在減壓下濃縮。將殘餘物藉由製備型薄層層析(製備型TLC) (二氯甲烷(DCM):MeOH：10:1)純化，得到2-環內氧基乙胺(30 mg，5%產率)。

[0683] 步驟3：根據實例1，部分C，步驟2，使用2-環內氧基乙胺作為「胺試劑」及4-溴-5-甲氧基-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(實例1，部分C，步驟1之產物)作為「鹵代哌啶試劑」，製備4-(2-環內氧基乙基胺基)-5-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-6-側氧基-6*H*-哌喃-2-甲醯胺(化合物168)。LCMS (ES, *m/z*)：433.0 [M+1]+; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 (d, *J*：1.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.70 (t, *J*：6.0 Hz, 1H), 6.31 (d, *J*：1.6

Hz, 1H), 3.64(s, 3H), 3.62–3.57 (m, 2H), 3.45–3.42 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 0.60 – 0.33 (m, 4H)。

實例48：4-(((1*R*,2*S*)-2-(2,2-二氟乙氧基)環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物171)



[0684] 步驟1：在室溫下向(1*S*,2*R*)-2-胺基環戊-1-醇鹽酸鹽(1.83 g，13.35 mmol，1.00當量)於乙腈(MeCN) (50 mL)中之溶液中添加溴甲苯(BnBr) (6.30 g，36.8 mmol，2.76當量)及碳酸鉀(12.7 g，39.0 mmol，2.92當量)。將所得混合物在60℃下攪拌2小時。藉由過濾收集沉澱固體且用乙腈(3×10 mL)洗滌且在減壓下濃縮濾液。將所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (1:1)溶離來純化，得到(1*S*,2*R*)-2-(二苯甲基胺基)環戊-1-醇(2.1 g，48%產率)。LCMS (ES, *m/z*)：282.2 [M+1]+。

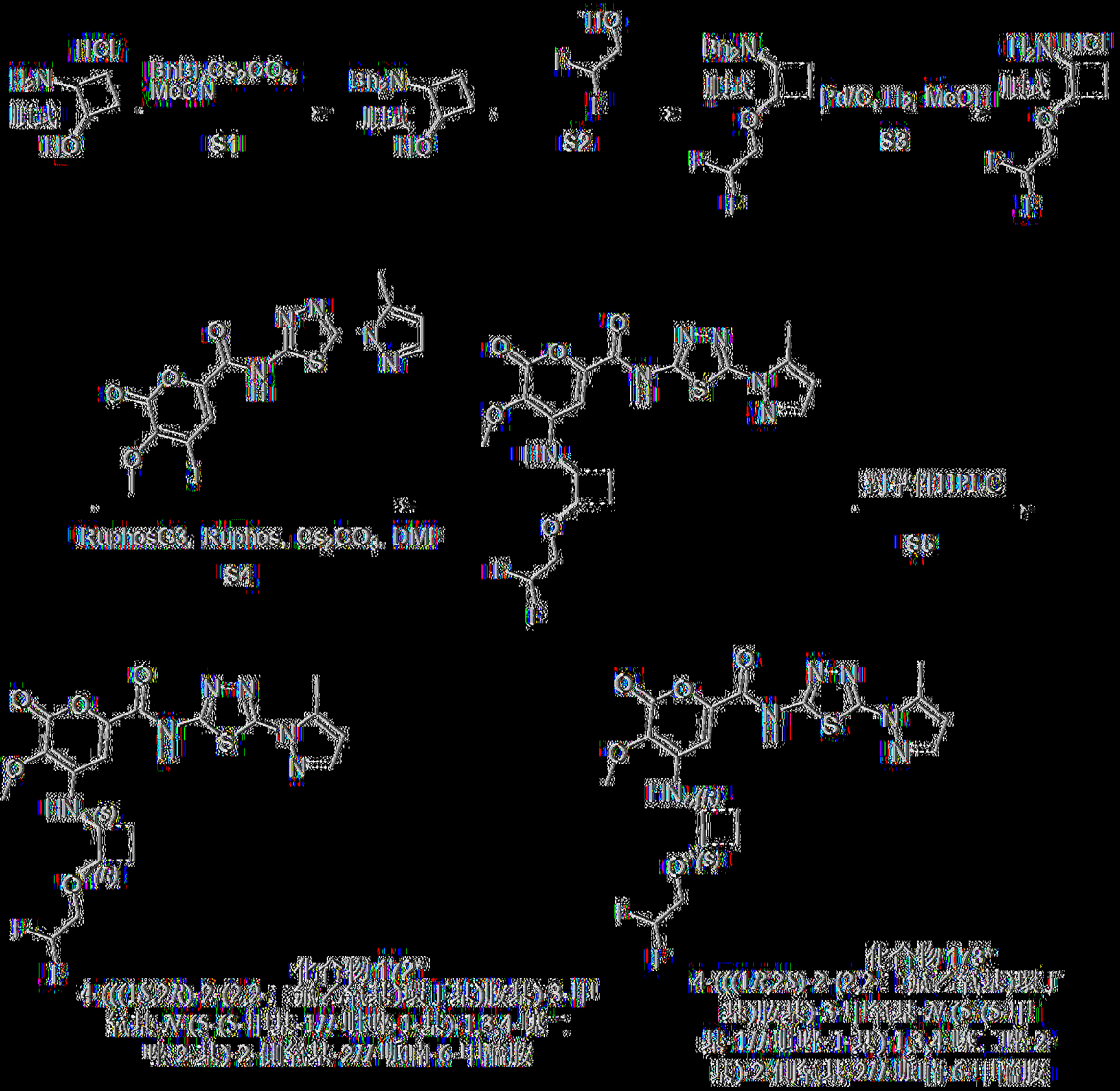
[0685] 步驟2：在0℃下向(1*S*,2*R*)-2-(二苯甲基胺基)環戊-1-醇(400 mg，1.42 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(THF) (5 mL)中之溶液中逐滴添加雙(三甲基矽基)胺基鋰(LiHMDS) (2.80 mL，2.80 mmol，1.97當

量)。將混合物在室溫下攪拌15分鐘，隨後在0℃下向此逐滴添加三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(600 mg，2.80 mmol，1.97當量)。將所得混合物在室溫下再攪拌2小時，隨後在室溫下用飽和NH_4Cl (水溶液)淬滅。用乙酸乙酯(EtOAc) (3×20 mL)萃取水層且在減壓下濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (1:1)溶離來純化，得到(1*R*,2*S*)-*N*,*N*-二苯甲基-2-(2,2-二氟乙氧基)環戊-1-胺(260 mg，47%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 346.2 [M+1]+。Tf=三氟甲磺酸酯。

【0686】 **步驟3**：在室溫下向(1*R*,2*S*)-*N*,*N*-二苯甲基-2-(2,2-二氟乙氧基)環戊-1-胺(200 mg，0.579 mmol，1.00當量)於甲醇(MeOH) (4 mL)中之溶液中添加Pd/C (800 mg，7.52 mmol，13.0當量)。在室溫下在H_2(氣體)下將所得混合物攪拌1小時。將混合物隨後過濾且將濾餅用甲醇(MeOH) (3×4 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，提供(1*R*,2*S*)-2-(2,2-二氟乙氧基)環戊烷-1-胺(40 mg，42%產率)，其不經進一步純化即直接使用。

【0687】 **步驟4**：根據**實例6，步驟5**，使用4-碘-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**實例6之步驟4之產物**)作為「**鹵代-哌啶試劑**」及(1*R*,2*S*)-2-(2,2-二氟乙氧基)環戊-1-胺作為「**胺試劑**」，製備4-(((1*R*,2*S*)-2-(2,2-二氟乙氧基)環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物171**)。LCMS (ES, *m/z*) = 497.1 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.70 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.14 - 5.93 (m, 2H), 4.10-4.07 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.86 - 3.66 (m, 2H), 3.65(s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.93 - 1.70 (m, 3H), 1.69 - 1.50 (m, 2H)。

實例49：4-(((1*S*,2*R*)-2-(2,2-二氟乙氧基)環丁基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌啶-6-甲醯胺(化合物172*)及4-(((1*R*,2*S*)-2-(2,2-二氟乙氧基)環丁基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌啶-6-甲醯胺(化合物173*)

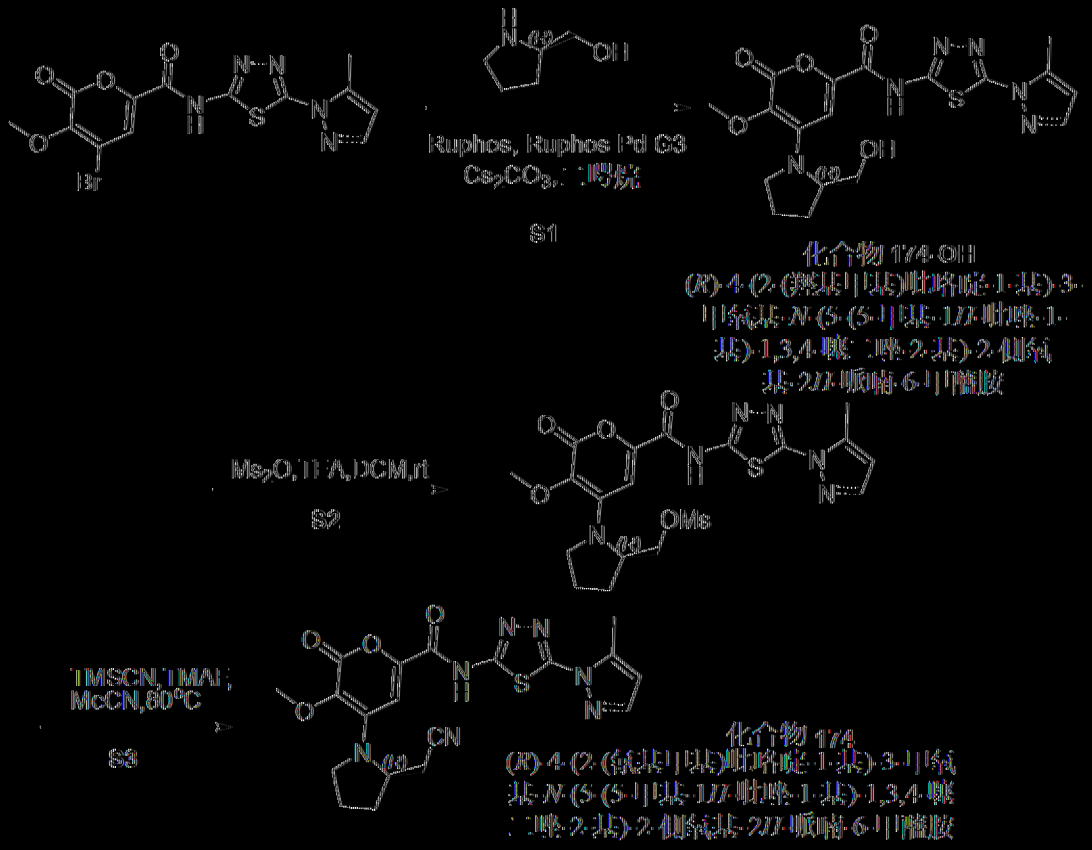


[0688] 由順式-2-胺基環丁-1-醇鹽酸鹽，根據實例48，步驟1-4中所概述之程序，使用rac-(1,2-順式)-2-胺基環丁-1-醇鹽酸鹽替代(1*S*,2*R*)-2-胺基環戊-1-醇鹽酸鹽，提供(1,2-順式)-2-(2,2-二氟乙氧基)環丁-1-胺(「胺試劑」)，接著與4-碘-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-

噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**實例6之步驟4之產物**；「**鹵代-哌啶試劑**」)偶合，製備外消旋4-(((1,2-順式)-2-(2,2-二氟乙氧基)環丁基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺。藉由對掌性HPLC (Chiral ART Cellulose-SA，2*25 cm，5 μm；移動相A：己烷(0.1%三氟乙酸(TFA))，移動相B：乙醇(EtOH):二氯甲烷(DCM) =1:1；流動速率：20 mL/min；梯度：8.5分鐘內70% B至70% B；波長：220/254 nm；RT1(分鐘)：4.86；RT2(分鐘)：7.61；樣品溶劑：甲醇(MeOH):DCM=1:1)分離組分鏡像異構體，提供具有任意指定立體化學之兩種鏡像異構體：2,2,2-三氟乙酸4-(((1*S*,2*R*)-2-(2,2-二氟乙氧基)環丁基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物172***)，第一溶離峰，LCMS (ES, *m/z*) = 483.10 [M+1]+, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.37 (br, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.72 (br, 1H), 6.45 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.11 (t, *J* = 84.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 2H), 3.76(s, 3H), 3.75-3.55 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.14 - 2.02 (m, 4H)；及2,2,2-三氟乙酸4-(((1*R*,2*S*)-2-(2,2-二氟乙氧基)環丁基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物173***)，第二溶離峰，LCMS (ES, *m/z*) = 483.05 [M+1]+, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.37 (br, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.72 (br, 1H), 6.45 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.11 (t, *J* = 84.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.75-3.55 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.14 - 2.02 (m, 4H)。

實例50：(*R*)-4-(2-(氰基甲基)吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-*1H*-吡

唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物174)及(*R*)-4-(2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物174-OH)



[0689] 步驟1：在室溫下向30 mL密封管中添加4-溴-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(實例1，部分C，步驟1之產物) (100 mg，0.25 mmol，1當量)、(*R*)-脯胺醇(30.5 mg，0.30 mmol，1.20當量)、*N*,*N*-二甲基甲醯胺(DMF) (5.0 mL)、Cs_2CO_3 (164 mg，0.500 mmol，2.00當量)、2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基聯二苯(RuPhos) (35.16 mg，0.07 mmol，0.30當量)及甲磺酸(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈀(II) (RuPhos Palladacycle Gen3 (42 mg，0.050 mmol，0.20當量)。在80℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物1小時。藉由LCMS監測反應。在室溫下用水(10 mL)淬滅反應物。將所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc) (3×10

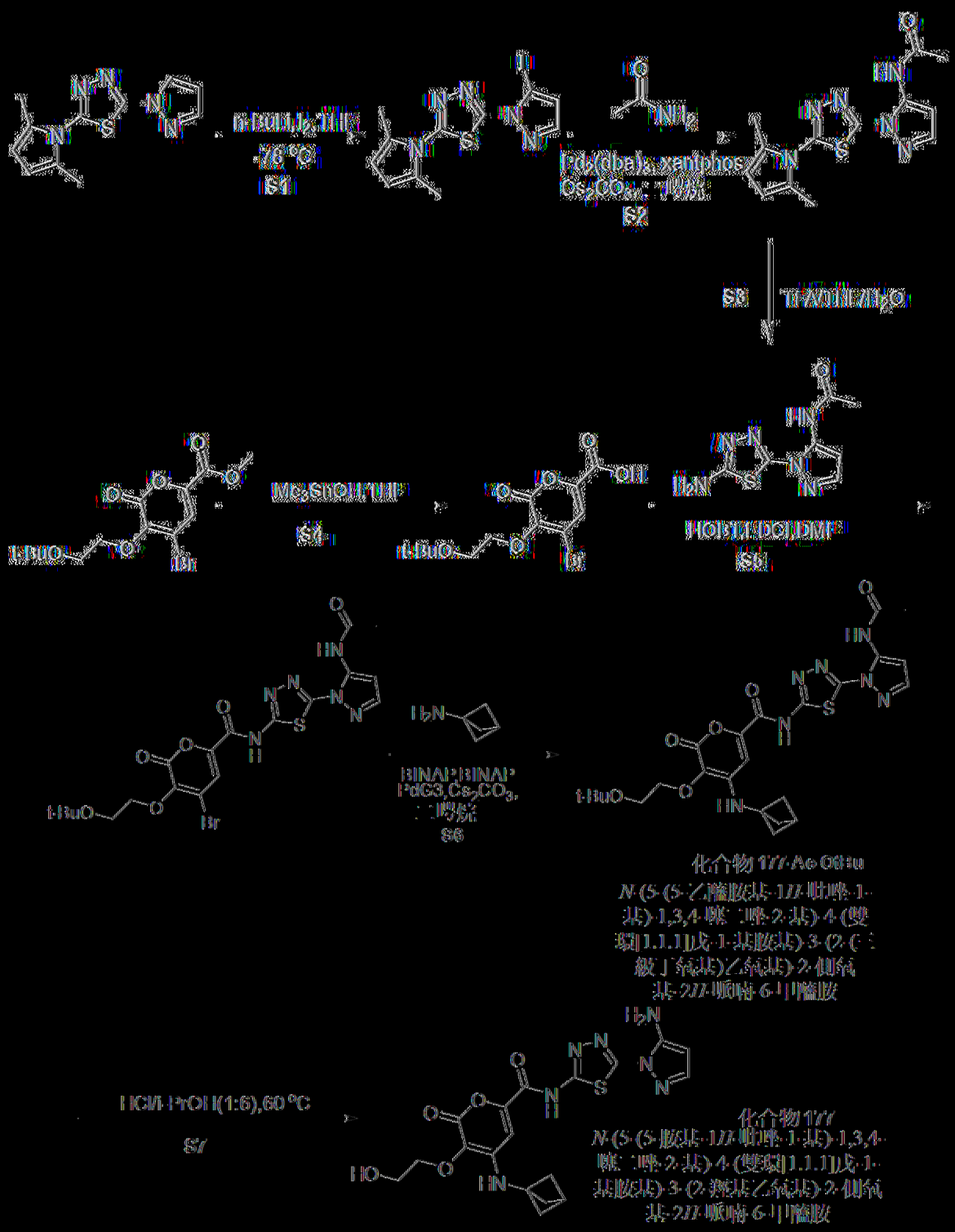
mL)萃取。將有機層用水(3×10 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。將粗殘餘物藉由逆相急驟層析用以下條件純化：管柱，C18；移動相，ACN/水，10分鐘內23%至23%梯度；偵測器，UV 254 nm，得到(*R*)-4-(2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-*2H*-哌喃-6-甲醯胺(30 mg，純度= 85%)。將產物進一步藉由製備型HPLC用以下條件(管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，30*150 mm，5μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：10分鐘內15% B至25% B，25% B；波長：254 nm；RT1(分鐘)：8.5)純化，得到(*R*)-4-(2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-*2H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物174-OH**) (15.4 mg，14%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 433.0 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.64 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.72 - 3.62 (t, *J* = 4.0Hz, 3H), 3.60 - 3.51 (m, 3H), 3.35 (s, 1H), 2.75 - 2.62 (t, *J* = 18.2Hz, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 4H)。未偵測到^{1}HNMR中之-OH之H。

【0690】 **步驟2**：在室溫下向(*R*)-4-(2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-*2H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物174-OH**) (240 mg，0.555 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(DCM) (10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙基胺(TEA) (36 mg，0.356 mmol，0.64當量)及甲磺酸酐(Ms_2O) (192 mg，1.102 mmol，1.99當量)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後在真空下濃縮。將殘餘物隨後藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (1:1)溶離來純化，得到(*R*)-甲磺酸(1-(3-甲氧基-6-((5-(5-甲基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)

胺甲醯基)-2-側氧基-*2H*-哌嗪-4-基)吡咯啶-2-基)甲酯(100 mg，35%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 511 [M+1]+。

【0691】 **步驟3**：在室溫下向(*R*)-甲磺酸(1-(3-甲氧基-6-((5-(5-甲基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)胺甲醯基)-2-側氧基-*2H*-哌嗪-4-基)吡咯啶-2-基)甲酯(25 mg，0.049 mmol，1.00當量)於乙腈(MeCN) (3 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加氰化三甲基矽烷(TMSCN) (58 mg，0.585 mmol，11.9當量)及氟化四甲基銨(TMAF) (18 mg，0.193 mmol，3.95當量)。將所得混合物在80℃下攪拌隔夜，隨後在減壓下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC (XBridge Prep Phenyl OBD管柱，19*250 mm，5μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：乙腈(MeCN)；流動速率：25 mL/min；梯度：10分鐘內20% B至30% B，30% B；波長：254 nm；RT1(分鐘)：9)純化，得到*(R)*-4-(2-(氰基甲基)吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-*2H*-哌嗪-6-甲醯胺(**化合物174**) (7.9 mg，36%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 442.10 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.40 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 3.81-3.76(m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.58-3.51 (m, 1H), 2.83 - 2.78 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.21 - 2.05 (m, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 2H)。

實例51：*N*-(5-(5-胺基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-3-(2-羥基乙氧基)-2-側氧基-*2H*-哌嗪-6-甲醯胺(化合物177)及N-(5-(5-乙醯胺基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-3-(2-(三級丁氧基)乙氧基)-2-側氧基-2H-哌嗪-6-甲醯胺(化合物177-Ac-OtBu)



[0692] 步驟1：在-78℃下在N_2（氮氣）下向2-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-5-(吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑(實例1，部分B，步驟2之產物）(6.00 g，24.46 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(THF) (70 mL)中之攪拌溶液中逐份添加正丁基鋰(*n*-BuLi) (11.74 mL，29.35 mmol，1.20當量，2.5 M)。將所得混合物在-78℃下在N_2下攪拌1小時。且隨後歷經30分鐘在-78℃下在N_2

下向以上混合物中逐份添加於THF (20 mL)中之I_2 (18.62 g，73.38 mmol，3.00當量)。將所得混合物在-78℃下再攪拌40分鐘且隨後將所得混合物在室溫下在N_2下攪拌2小時。將反應物隨後在室溫下用飽和NH_4Cl(水溶液)淬滅。將混合物用乙酸乙酯(EtOAc) (3×100mL)萃取，用飽和$Na_2S_2O_3$ (2×100 mL)、隨後鹽水(2×100 mL)洗滌，且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。將殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (15:1)溶離來純化，得到2-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-5-(5-碘吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑(6.8 g，75%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 372 [M+1]+。

【0693】 **步驟2**：在120℃下在N_2下將2-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-5-(5-碘吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑(2.00 g，5.39 mmol，1.00當量)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)二苯亞甲基丙酮($Pd_2(dba)_3$) (494 mg，0.539 mmol，0.10當量)、(9,9-二甲基-9*H*-𠮿-4,5-二基)雙(二苯基磷烷) (XantPhos) (624 mg，1.078 mmol，0.20當量)、Cs_2CO_3 (3.53 g，10.8 mmol，2.01當量)及乙醯胺(962 mg，16.3 mmol，3.02當量)於二㗁烷(25 mL)中之混合物攪拌1小時，隨後在真空下濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (8:1)溶離來純化，得到*N*-{2-[5-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡唑-3-基}乙醯胺(1.1 g，67%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 303 [M+1]+。

【0694】 **步驟3**：在0℃下向*N*-{2-[5-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]吡唑-3-基}乙醯胺(1.10 g，3.64 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(THF) (4 mL)及H_2O (4 mL)中之攪拌溶液中逐滴緩慢添加三氟乙酸(TFA) (8 mL)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜，隨後在N_2流下移除揮發

物。隨後用二氯甲烷(DCM) (3 mL)稀釋殘餘物。藉由過濾收集沉澱固體且用DCM (2×1 mL)洗滌，得到*N*-[2-(5-胺基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡唑-3-基]乙醯胺(400 mg，49%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 225 [M+1]+。

【0695】 **步驟4**：在室溫下向4-溴-5-[2-(三級丁氧基)乙氧基]-6-側氧基哌喃-2-甲酸甲酯(遵循**實例15，步驟1**，但使用2-三級丁氧基乙醇替代2-甲氧基乙醇製備) (3.0 g，8.59 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(THF) (30 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化三甲基錫(4.00 g，22.12 mmol，2.57當量)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時，隨後在減壓下濃縮。將所得殘餘物藉由C18逆相急驟層析(乙腈(MeCN)/水，10分鐘內0%至100%梯度)純化，提供4-溴-5-[2-(三級丁氧基)乙氧基]-6-側氧基哌喃-2-甲酸(2.4 g，83%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 335 [M+1]+。

【0696】 **步驟5**：在室溫下向4-溴-5-[2-(三級丁氧基)乙氧基]-6-側氧基哌喃-2-甲酸(550 mg，1.64 mmol，1.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (6 mL)中之攪拌溶液中添加羥基苯并三唑(HOBT) (445 mg，3.29 mmol，2.01當量)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(EDCI) (943 mg，4.92 mmol，3.00當量)及*N*-[2-(5-胺基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡唑-3-基]乙醯胺(**此實例之步驟3之產物**) (440 mg，1.96 mmol，1.20當量)。在室溫下攪拌所得混合物1.5小時。隨後藉由過濾收集沉澱固體且用乙腈(MeCN) (3×5 mL)洗滌，提供4-溴-5-[2-(三級丁氧基)乙氧基]-*N*-[5-(5-乙醯胺基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(377 mg，42%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 541 [M+1]+。

【0697】 **步驟6**：在室溫下向4-溴-5-[2-(三級丁氧基)乙氧基]-*N*-[5-(5-乙醯胺基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(「**鹵**

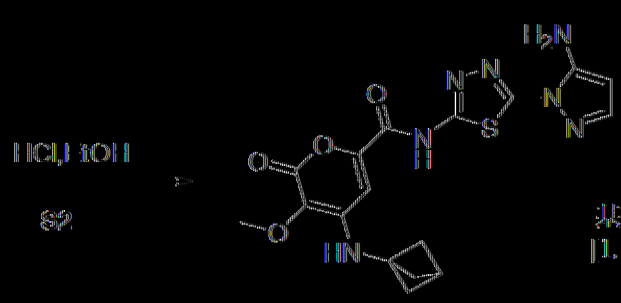
代-哌啶試劑」) (250 mg，0.462 mmol，1.00當量)於二噁烷(3 mL)中之攪拌溶液中添加([1,1'-聯二萘]-2,2'-二基)雙(二苯基磷烷) (BINAP) (61 mg，0.098 mmol，0.21當量)、[2'-(二苯基磷烷基)-[1,1'-聯二萘]-2-基]二苯基磷烷；[2'-胺基-[1,1'-聯苯基]-2-基]甲磺酸鈀([2'-(diphenylphosphanyl)-[1,1'-binaphthalen]-2-yl] diphenylphosphane; [2'-amino-[1,1'-biphenyl]-2-yl] palladio methanesulfonate；BINAP Pd G3) (101 mg，0.102 mmol，0.22當量)、碳酸銫(400 mg，1.23 mmol，2.66當量)及雙環[1.1.1]戊-1-胺(「**胺試劑**」) (100 mg，1.20 mmol，2.60當量)。將所得混合物在100℃下在N_2下攪拌3小時，隨後在真空下濃縮。將所得殘餘物藉由C18逆相急驟層析(MeCN/水，10分鐘內0%至100%梯度；偵測器，UV 254 nm(MeCN:H_2O=2:8)純化，提供4-[雙環[1.1.1]戊-1-基胺基]-5-[2-(三級丁氧基)乙氧基]-*N*-[5-(5-乙醯胺基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(在本文中亦稱為N-(5-(5-乙醯胺基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-3-(2-(三級丁氧基)乙氧基)-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲醯胺，**化合物177-Ac-OtBu**) (100 mg，40%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 544 [M+1]+。

【0698】 **步驟7**：在60℃下將4-[雙環[1.1.1]戊-1-基胺基]-5-[2-(三級丁氧基)乙氧基]-*N*-[5-(5-乙醯胺基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(80 mg，0.15 mmol，1.00當量)於濃HCl (0.4 mL)及異丙醇(*i*-PrOH) (2.4 mL)中之溶液攪拌14小時，隨後在減壓下濃縮。將殘餘物隨後藉由C18逆相急驟層析(MeCN/水(0.1%甲酸(FA))，10分鐘內0%至100%梯度(MeCN:H_2O=2:8)純化，隨後進一步藉由製備型HPLC (XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm，5μm；移動相A：水(10 mmol/L

NH_4HCO_3)，移動相B：乙腈(MeCN)；流動速率：60 mL/min；梯度：8分鐘內16% B至24% B，24% B；波長：220/254 nm；RT1(分鐘)：6.17)純化，得到*N*-(5-(5-胺基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-3-(2-羥基乙氧基)-2-側氧基-*2H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物177) (9.8 mg，15%產率)。LCMS (ES, *m/z*)：446.05 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.63 (s, 2H), 5.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.22-5.08 (m, 1H), 3.96-3.84 (m, 2H), 3.67-3.54 (m, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.16 (s, 6H)。

實例52：*N*-(5-(5-胺基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-*2H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物178)及*N*-(5-(5-乙醯胺基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物178-Ac)





[0699] 步驟1：根據實例1，部分C，步驟2，使用*N*-(5-(5-乙醯胺

基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-溴-3-甲氧基-2-側氧基-*2H*-哌嗪-6-甲醯胺(在本文中亦稱為4-溴-N-[5-(5-乙醯胺基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲氧基-6-側氧基哌嗪-2-甲醯胺；「**鹵代-哌嗪試劑**」；**實例56，步驟1之產物**)及雙環[1.1.1]戊-1-胺作為「**胺試劑**」，製備*N*-(5-(5-乙醯胺基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-*2H*-哌嗪-6-甲醯胺(**化合物178-Ac**)。LCMS (ES, *m/z*) = 447 [M+1]+。

【0700】 **步驟2**：在60℃下將*N*-(5-(5-乙醯胺基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-*2H*-哌嗪-6-甲醯胺(**化合物178-Ac**) (23 mg，0.050 mmol，1.00當量)於濃HCl (0.2 mL)及乙醇(EtOH) (1.2 mL)中之溶液攪拌4小時。將混合物隨後過濾，且將濾餅用EtOH (3×2 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，且將所得殘餘物藉由製備型HPLC (XBridge Prep Phenyl OBD管柱，19*150 mm，5μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：乙腈(MeCN)；流動速率：60 mL/min；梯度：10分鐘內14% B至24% B，24% B；波長：254 nm；RT1(分鐘)：9；)純化，得到*N*-(5-(5-胺基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-*2H*-哌嗪-6-甲醯胺(**化合物178**) (1.1 mg，5%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 416.05 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.48 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.55 (s, 1H), 2.28 (s, 6H)。

實例53：(*R*)-3-甲氧基-4-((1-甲氧基丁-2-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌嗪-6-甲醯胺(化合物191*)及(*S*)-3-甲氧基-4-((1-甲氧基丁-2-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-

1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物192*)



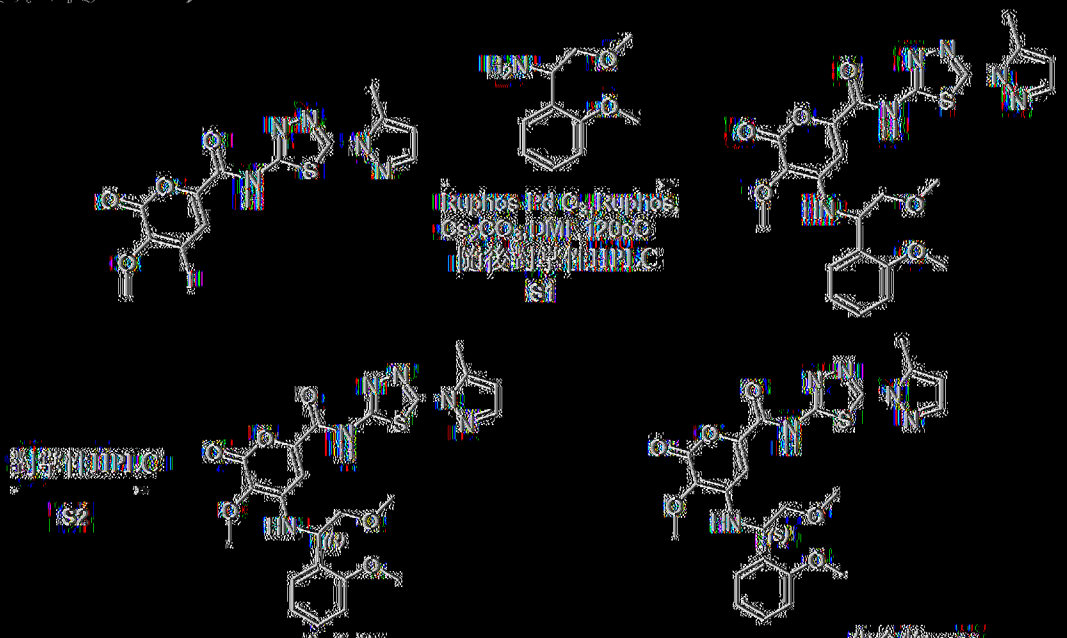
化合物 191*
(*R*)-3-甲氧基-4-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

化合物 192*
(*S*)-3-甲氧基-4-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

[0701] 根據實例1，部分C，步驟2，使用外消旋1-甲氧基丙-2-胺作為「胺試劑」及4-溴-5-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(實例1，部分C，步驟1之產物)作為「鹵代哌喃試劑」，製備3-甲氧基-4-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-N-(5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲醯胺。隨後藉由製備型對掌性HPLC (管柱：CHIRALPAK ID，2*25 cm，5 μm；移動相A：甲基三級丁基醚(MtBE) (0.1%三氟乙酸(TFA))，移動相B：乙醇(EtOH):二氯甲烷(DCM) = 1:1；流動速率：20 mL/min；梯度：25分鐘內60% B至60% B；波長：254/220 nm；RT1(分鐘)：12.10；RT2(分鐘)：16.43；樣品溶劑：甲醇(MeOH):DCM = 1:1)分離組分鏡像異構體，提供具有任意指定立體化學之兩種異構體：(*R*)-3-甲氧基-4-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物191*)，第一溶離峰，LCMS (ES, *m/z*) = 435.1 [M+1]+，^{1}H

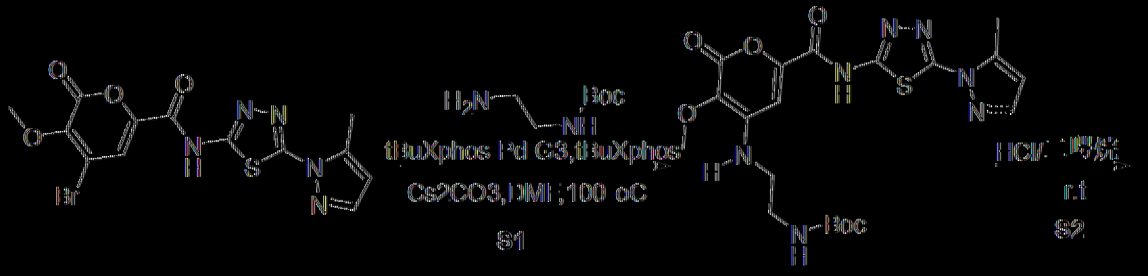
NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.78 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.44 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.42-3.39 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.66 - 1.49 (m, 2H), 0.92-0.86 (m, 3H)；及(*S*)-3-甲氧基-4-((1-甲氧基丁-2-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌啶-6-甲醯胺(化合物192*)，第二溶離峰，LCMS (ES, *m*/*z*) = 435.0 [M+1]+, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.78 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.44 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.42-3.39 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.66 - 1.49 (m, 2H), 0.92-0.86 (m, 3H)。

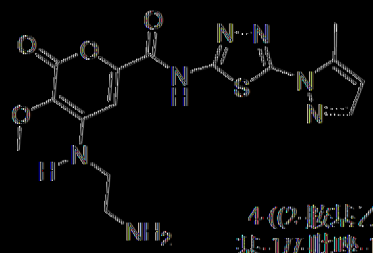
實例54：(*R*)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基-1-(2-甲氧基苯基)乙基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌啶-6-甲醯胺(化合物198*)及(*S*)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基-1-(2-甲氧基苯基)乙基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌啶-6-甲醯胺(化合物199*)



【0702】 根據**實例6，步驟5**，使用4-碘-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**實例6之步驟4之產物**)作為「**鹵代-哌啶試劑**」及2-甲氧基-1-(2-甲氧基苯基)乙-1-胺作為「**胺試劑**」，製備3-甲氧基-4-((2-甲氧基-1-(2-甲氧基苯基)乙基)胺基)-N-(5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲醯胺。藉由預對掌性HPLC (管柱：CHIRALPAK IF，2*25 cm，5 μm；移動相A：己烷(0.1%三氟乙酸(TFA))，移動相B：乙醇(EtOH):二氯甲烷(DCM) =1:1；流動速率：20 mL/min；梯度：11.6分鐘內50% B至50% B；波長：220/254 nm；RT1(分鐘)：9.19；RT2(分鐘)：11.89；樣品溶劑：甲醇(MeOH):DCM=1:1；注入體積：0.6 mL)分離組分鏡像異構體，提供具有任意指定立體化學之兩種鏡像異構體：(*R*)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基-1-(2-甲氧基苯基)乙基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物198***)，第一溶離峰，LCMS (ES, *m/z*) = 513.15 [M+1]+, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.31 (br, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.39-7.17 (m, 4H), 7.09-7.01 (m, 1H), 7.00-6.92 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.33-5.21 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.83-3.69 (m, 4H), 3.56-3.51 (m, 1H), 3.31(s, 3H), 2.67 (s, 3H)；及(*S*)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基-1-(2-甲氧基苯基)乙基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物199***)，第二溶離峰，LCMS (ES, *m/z*) = 513.15 [M+1]+, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.31 (br, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.39-7.17 (m, 4H), 7.09-7.01 (m, 1H), 7.00-6.92 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.33-5.21 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.83-3.69 (m, 4H), 3.56-3.51 (m, 1H), 3.31(s,3H), 2.67 (s, 3H)。

實例55：4-((2-胺基乙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物203)





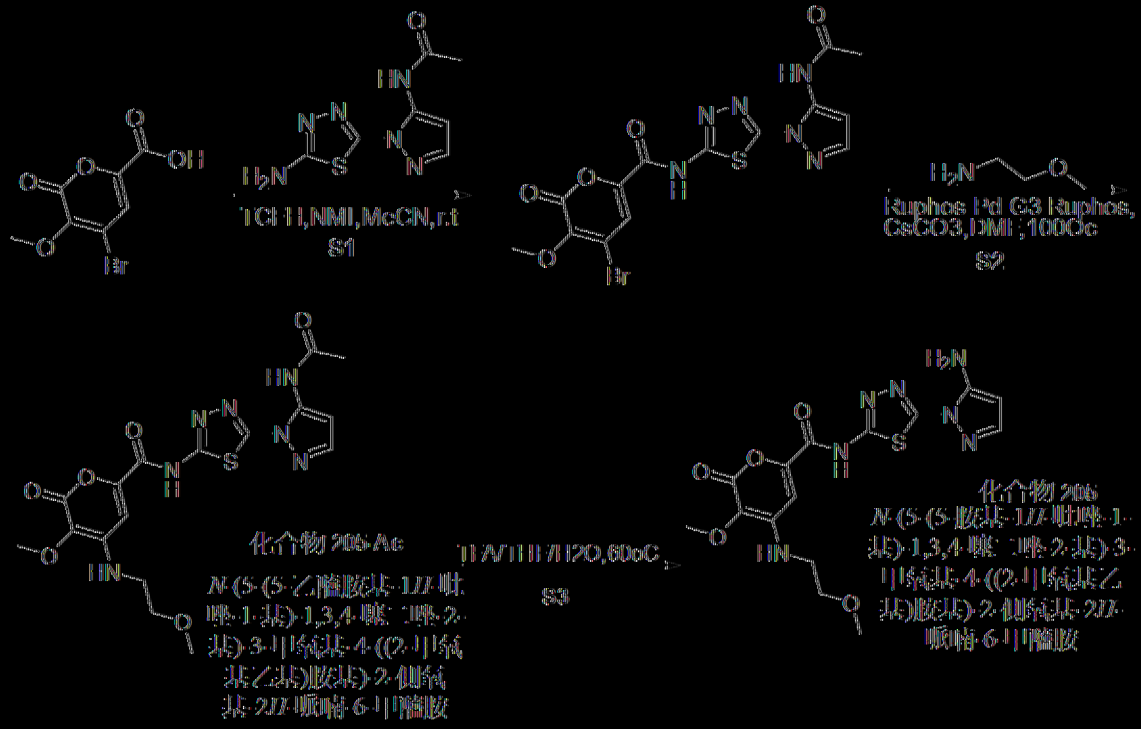
化合物 203
4-((2-胺基乙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

[0703] 步驟1：使用4-溴-5-甲氧基-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(實例1，部分C，步驟1之產物)作為「鹵代哌喃試劑」及(2-胺基乙基)胺基甲酸三級丁酯作為「胺試劑」，根據實例23步驟1，製備(2-((3-甲氧基-6-((5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)胺甲醯基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-4-基)胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯。LCMS (ES, *m/z*)：492.2 [M+1]+。

[0704] 步驟2：在室溫下將(2-((3-甲氧基-6-((5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)胺甲醯基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-4-基)胺基)乙基)胺基甲酸三級丁酯於HCl(4 M)/1,4-二㗁烷(2 mL)中之溶液攪拌0.5小時，隨後在真空下濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Xselect CSH C18 OBD管柱30*150mm 5μm；移動相A：乙腈(MeCN)，移動相B：水(0.05%三氟乙酸(TFA))；流動速率：60 mL/min；梯度：10分鐘內10% B至20% B，20% B；波長：254/220 nm；RT1(分鐘)：8.67)純化，得到2,2,2-三氟乙酸4-((2-胺基乙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-

基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物203)(16 mg，16%產率)。LCMS (ES, *m/z*) : 392.1 [M+1]+, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.55 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.01 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H)。

實例56：*N*-(5-(5-胺基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物205)及N-(5-(5-乙醯胺基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲醯胺(化合物205-Ac)



[0705] 步驟1：向4-溴-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲酸(實例1，部分A，步驟4之產物)(220 mg，0.883 mmol，1.00當量)於乙腈(MeCN)(3 mL)中之溶液中添加六氟磷酸氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓(TCFH)(506 mg，1.80 mmol，2.04當量)及N-甲基咪唑(NMI)(375 mg，4.57 mmol，5.17當量)，在室溫下將其攪拌5分鐘。向以上混合物中添加*N*-(2-(5-胺基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡唑-3-基)乙醯胺(實例51之步驟3之產物)(198 mg，

0.883 mmol，1.00當量)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時，隨後在室溫下用水(4 mL)稀釋。藉由過濾收集沉澱固體，得到4-溴-*N*-[5-(5-乙醯胺基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(140 mg，35%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 455, 457 [M+1]+。

【0706】 **步驟2**：向4-溴-*N*-[5-(5-乙醯胺基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(200 mg，0.439 mmol，1.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (3 mL)中之溶液中添加2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基聯二苯(RuPhos) (41 mg，0.088 mmol，0.20當量)、甲磺酸(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈀(II) (RuPhos Palladacycle Gen3) (81 mg，0.097 mmol，0.22當量)、碳酸銫(440 mg，1.350 mmol，3.07當量)及2-甲氧基乙-1-胺(80 mg，1.065 mmol，2.42當量)。在100℃下在N_2下將混合物攪拌1小時。將混合物隨後在真空下濃縮，且將殘餘物藉由矽膠管柱層析，用二氯甲烷(DCM) / 甲醇(MeOH) (10:1)溶離來純化，得到*N*-[5-(5-乙醯胺基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲氧基-4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(在本文中亦稱為N-(5-(5-乙醯胺基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲醯胺(**化合物205-Ac**)) (60 mg，30%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 450.1 [M+1]+。

【0707】 **步驟3**：在0℃下向*N*-[5-(5-乙醯胺基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲氧基-4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(**化合物205-Ac**) (60 mg，0.133 mmol，1.00當量)於H_2O (0.6 mL)及四氫呋喃(THF) (0.6 mL)中之溶液中緩慢添加三氟乙酸(TFA) (1.2 mL)。將所得溶液在50℃下攪拌隔夜，隨後在真空下濃縮。將粗產物藉由製備型HPLC

(管柱：XBridge Prep Phenyl OBD管柱，19*150 mm，5μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：乙腈(McCN)；流動速率：60 mL/min；梯度：8分鐘內7% B至20% B，20% B；波長：254 nm；RT1(分鐘)：7.5)純化，得到*N*-(5-(5-胺基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌啶-6-甲醯胺(化合物205) (1.2 mg，2.2%產率)。LCMS (ES, *m/z*)：408.1 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.33 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.73-6.70 (m, 1H), 6.62-6.55 (m, 2H), 5.38 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.57 - 3.35 (m, 5H), 3.29 - 3.32(m, 2H)。

實例57：4-((2-(二氟甲氧基)乙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌啶-6-甲醯胺(化合物208)



[0708] 步驟1：在0℃下向*N*-(2-羥基乙基)胺基甲酸苯甲酯(1.00 g，5.12 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(DCM) (6 mL)及H_2O (6 mL)中之攪拌溶液中添加KHF_2 (1.20 g，15.4 mmol，3.00當量)及(溴二氟甲基)三甲基矽烷($TMS-CF_2Br$) (4.16 g，20.5 mmol，4.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物12小時。將混合物隨後用DCM (100 mL)稀釋且用水(3×10 mL)洗

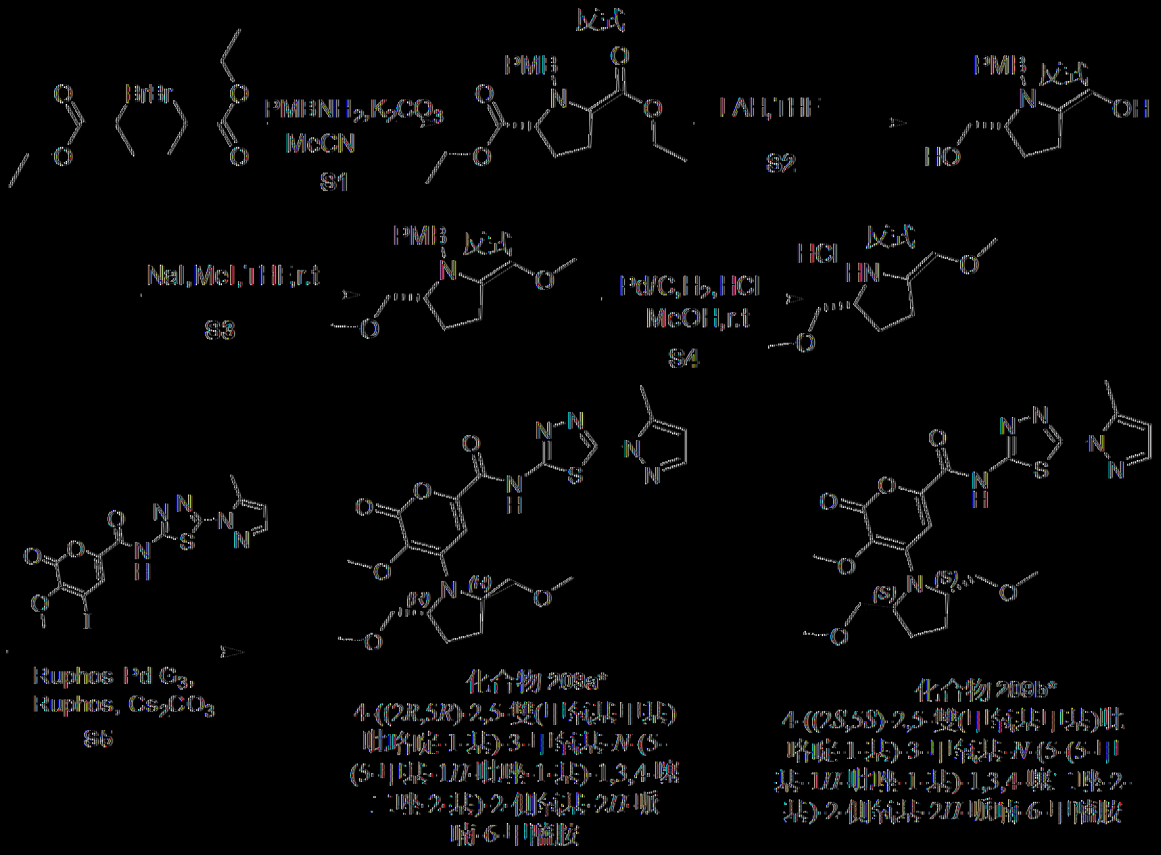
滌。將合併之有機萃取物在減壓下濃縮且將粗材料藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (6:1)溶離來純化，得到*N*-[2-(二氟甲氧基)乙基]胺基甲酸苯甲酯(700 mg，56%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 246.1 [M+1]+。Cbz = 苯甲基氧基羰基。

【0709】 **步驟2**：向*N*-[2-(二氟甲氧基)乙基]胺基甲酸苯甲酯(600 mg，2.45 mmol，1.00當量)於甲醇(MeOH) (30 mL)中之攪拌溶液中添加濃HCl (0.2 mL)及Pd/C (100 mg，0.940 mmol，0.38當量)。在室溫下在H_2 (氣體)下將所得混合物攪拌4小時。隨後過濾混合物且用MeOH (3×5 mL)洗滌濾餅。在減壓下濃縮合併之濾液，提供2-(二氟甲氧基)乙-1-胺，其不經進一步純化即直接使用。LCMS (ES, *m/z*) = 148.55 [M+1]+。

【0710】 **步驟3**：根據**實例1，部分C，步驟2**，使用4-碘-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**實例6之步驟4之產物**)作為「**鹵代-哌啶試劑**」及2-(二氟甲氧基)乙-1-胺作為「**胺試劑**」，製備4-((2-(二氟甲氧基)乙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物208**)。LCMS (ES, *m/z*) = 443.15 [M+1]+。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.34 (br, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.95-6.43 (m, 1H), 6.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.98 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.62-3.57 (m, 2H), 2.68 (s, 3H)。

實例58：4-((反式)-2,5-雙(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物209，rac-209)、4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲

醯胺(化合物209a*)及4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物209b*)



[0711] 步驟1：向2,4-二溴戊二酸1,6-二乙酯(20.0 g，55.5 mmol，1.00當量)於乙腈(MeCN) (70 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (9.21 g，66.6 mmol，1.20當量)及(4-甲氧基苯基)甲胺($PMB-NH_2$) (7.62 g，55.5 mmol，1.00當量)。在80℃下攪拌混合物2小時，隨後用水(300 mL)稀釋。隨後用乙酸乙酯(EtOAc) (3×300 mL)萃取混合物。將合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，將殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (12:1)溶離來純化，得到反式-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯啶-2,5-二甲酸2,5-二乙酯(4.0 g，21%產率)及順式-1-(4-甲氧基苯甲基)吡咯啶-2,5-二甲酸2,5-二乙酯(3.0 g，16%產率)。LCMS (ES, *m/z*)：336.1 [M+1]+。

PMB=對甲氧基苯甲基。

【0712】 **步驟2**：在0℃下向反式-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯啶-2,5-二甲酸2,5-二乙酯(4.0 g，11.9 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(THF) (50 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加$LiAlH_4$ (960 mg，25.3 mmol，2.12當量)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時，隨後在0℃下用水(0.96 mL)淬滅。將混合物隨後用THF (50 mL)稀釋且在0℃下添加NaOH (0.96 mL，15%產率)於水中之溶液，隨後用水(2.8 mL)稀釋。濾出固體且將濾液經無水$MgSO_4$乾燥、過濾且在減壓下濃縮濾液，提供反式-[5-(羥基甲基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯啶-2-基]甲醇(2.4 g，80%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 252.2 [M+1]+。

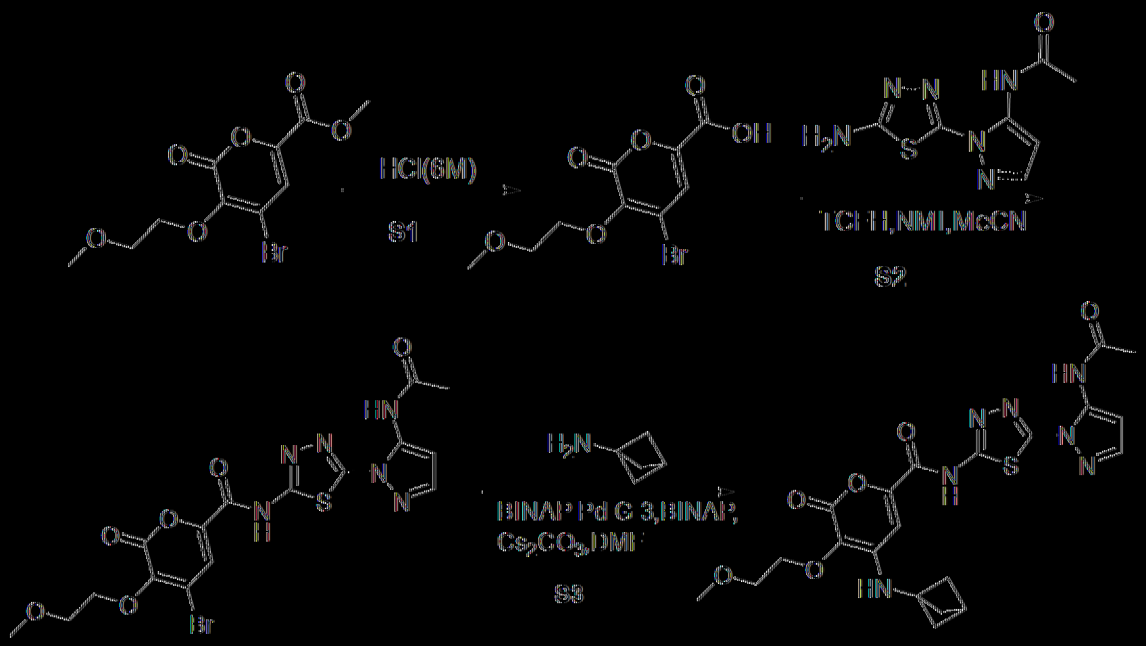
【0713】 **步驟3**：向反式-[5-(羥基甲基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯啶-2-基]甲醇(400 mg，1.59 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(THF) (8 mL)中之溶液中添加NaH (128 mg，3.20 mmol，2.01當量，60%於礦物油中)。將所得溶液在0℃下攪拌15分鐘，隨後在0℃下逐滴添加碘甲烷(MeI) (1.81 g，12.76 mmol，8.00當量)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後在室溫下藉由添加水(60 mL)淬滅且用乙酸乙酯(EtOAc) (3×80 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液且將殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (8:1)溶離來純化，得到反式-2,5-雙(甲氧基甲基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯啶(200 mg，45%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 280.3 [M+1]+。

【0714】 **步驟4**：向反式-2,5-雙(甲氧基甲基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡咯啶(250 mg，0.895 mmol，1.00當量)於甲醇(MeOH) (15 mL)中之

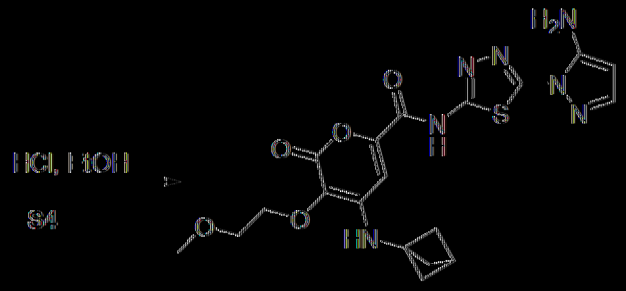
溶液中添加Pd/C (100 mg，0.940 mmol，1.05當量)及濃HCl (0.2 mL)。在室溫下在H_2 (氣體)下將混合物攪拌1小時。將所得混合物過濾且將濾餅用MeOH (6 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到反式-2,5-雙(甲氧基甲基)吡咯啶鹽酸鹽(180 mg)。LCMS (ES, *m/z*) = 160.2 [M+1]+。

【0715】 **步驟5**：根據**實例1，部分C，步驟2**，使用4-碘-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**實例6之步驟4之產物**)作為「**鹵代-哌啶試劑**」及反式-2,5-雙(甲氧基甲基)吡咯啶鹽酸鹽作為「**胺試劑**」，作為外消旋混合物製備4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物209a***)及4-((2*R*,5*R*)-2,5-雙(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物209b***)。LCMS (ES, *m/z*) = 491.1 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.65 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.33 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.21-4.18 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.51 (dd, *J* = 10.0, 4.0 Hz, 2H), 3.32(s, 6H), 3.26 (dd, *J* = 6.0 Hz, 3.2Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.06 - 1.80 (m, 4H)。

實例59：*N*-(5-(5-胺基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-3-(2-甲氧基乙氧基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物210)及N-(5-(5-乙醯胺基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-3-(2-甲氧基乙氧基)-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲醯胺(化合物210-Ac)



化合物210-Ac
N-(5-(5-乙醯胺基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-3-(2-甲氧基乙氧基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺



化合物210
N-(5-(5-胺基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-3-(2-甲氧基乙氧基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺

[0716] 步驟1：在80℃下將4-溴-5-(2-甲氧基乙氧基)-6-側氧基哌喃-2-甲酸甲酯(實例15，步驟1之產物) (1700 mg，5.536 mmol，1.00當量)於HCl (6M) (30 mL)中之溶液攪拌3小時，隨後在減壓下濃縮。將殘餘物用乙酸乙酯(EtOAc) (200 mL)稀釋，隨後用鹽水(3×10 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，提供粗4-溴-5-(2-甲氧基乙氧基)-6-側氧基哌喃-2-甲酸，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。LCMS (ES, *m/z*)：293.0 [M+1]+。

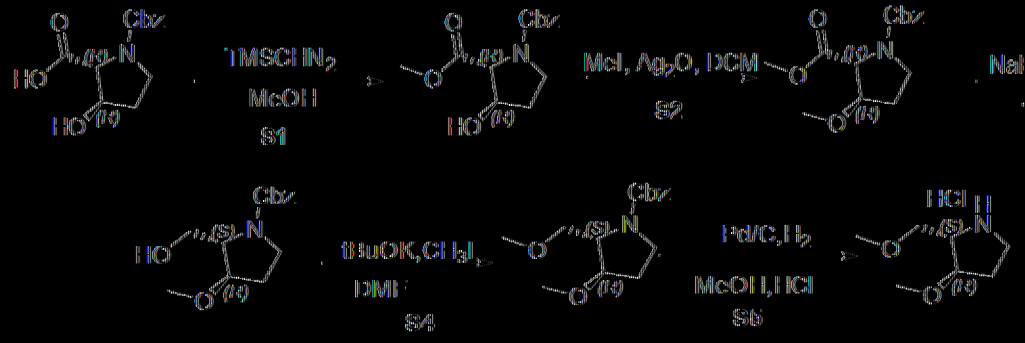
[0717] 步驟2：在室溫下向4-溴-5-(2-甲氧基乙氧基)-6-側氧基哌喃-2-甲酸(300 mg，1.02 mmol，1.00當量)及*N*-(2-(5-胺基-1,3,4-噻二唑

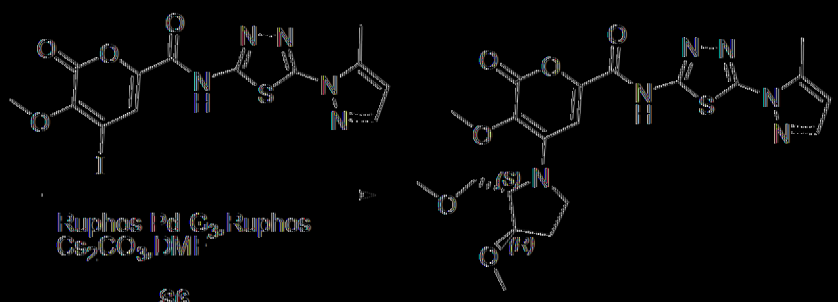
2-基)吡唑-3-基]乙醯胺(**實例51之步驟3之產物**) (253 mg，1.13 mmol，1.10當量)於乙腈(MeCN) (6 mL)中之攪拌溶液中添加六氟磷酸氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓(TCFH) (575 mg，2.05 mmol，2.00當量)及N-甲基咪唑(NMI) (842 mg，10.2 mmol，10.0當量)。將所得混合物在室溫下攪拌1小時，隨後用水(4 mL)稀釋。將所得混合物過濾，且在減壓下濃縮濾液。將殘餘物藉由用MeCN (1 mL)及H2O (1 mL)濕磨來純化，得到4-溴-*N*-[5-(5-乙醯胺基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-(2-甲氧基乙氧基)-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(160 mg，31%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 499.0 [M+1]+。

【0718】 **步驟3**：在室溫下向4-溴-*N*-[5-(5-乙醯胺基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-(2-甲氧基乙氧基)-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(「**鹵代-哌啶試劑**」) (160 mg，0.320 mmol，1.00當量)及雙環[1.1.1]戊-1-胺(「**胺試劑**」) (48 mg，0.577 mmol，1.80當量)於N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (3 mL)中之攪拌溶液中添加rac-BINAP-Pd-G3 ([1-(2-二苯基磷烷基萘-1-基)萘-2-基]-二苯基磷烷甲磺酸2-苯基苯胺鈀) (64 mg，0.064 mmol，0.20當量)、(±)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯二萘(rac-BINAP) (48 mg，0.077 mmol，0.24當量)及碳酸銫(208 mg，0.638 mmol，1.99當量)。將所得混合物在100℃下在N_2下攪拌1小時，隨後直接藉由C18逆相急驟層析(乙腈(MeCN)/水(10mmol/L NH_4HCO_3)，10分鐘內10%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm)純化，提供*N*-(5-(5-乙醯胺基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-3-(2-甲氧基乙氧基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物210-Ac**) (55 mg，34%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 502.50 [M+1]+。

[0719] 步驟4：在室溫下將*N*-(5-(5-乙醯胺基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-3-(2-甲氧基乙氧基)-2-側氧基-2*H*-哌啶-6-甲醯胺(化合物210-Ac) (80 mg，0.160 mmol，1.00當量)於乙醇(EtOH) (1 mL)及HCl (2 mL，6 M)中之攪拌溶液攪拌12小時。將混合物隨後在減壓下濃縮，且將粗[產物藉]由製備型HPLC (管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm，5μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：乙腈(MeCN)；流動速率：60 mL/min；梯度：10分鐘內20% B至30% B，30% B；波長：254 nm；RT(分鐘)：8.5)純化，得到*N*-[5-(5-胺基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-4-{雙環[1.1.1]戊-1-基胺基}-5-(2-甲氧基乙氧基)-6-側氧基哌啶-2-甲醯胺(化合物210) (21 mg，28%產率)。LCMS (ES, *m/z*)：460.15 [M+1]+。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.41 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.62 (s, 2H), 5.42-5.41 (m, 1H), 4.00 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.55 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.56 (s, 1H), 2.17 (s, 6H)。

實例60：3-甲氧基-4-((2*S*,3*R*)-3-甲氧基-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基)-*N*-(5-(5-[甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌啶-6-甲醯胺(化合物211)





[0720] 步驟1：在室溫下向(2*R*,3*R*)-1-[(苯甲基氧基)羰基]-3-羥基吡咯啶-2-甲酸(1000 mg，3.770 mmol，1.00當量)於甲醇(MeOH) (10 mL)中之溶液中添加三甲基矽基重氮甲烷(TMSCHN$_2$) (2.0 mL，0.600 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時，隨後在真空下濃縮，得到(2*R*,3*R*)-3-羥基吡咯啶-1,2-二甲酸1-苯甲基2-甲酯(1.11 g)，其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS (ES, *m/z*) = 280 [M+1]$^+$。Cbz = 苯甲基氧基羰基。

[0721] 步驟2：向(2*R*,3*R*)-3-羥基吡咯啶-1,2-二甲酸1-苯甲基2-甲酯(1.11 g，3.97 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(DCM) (20 mL)中之溶液中添加碘甲烷(MeI) (1.69 g，11.9 mmol，3.00當量)及Ag_2O (1.84 g，7.95 mmol，2.00當量)。將所得混合物在室溫下在黑暗中攪拌隔夜。將所得混合物過濾，且在減壓下濃縮濾液，得到(2*R*,3*R*)-3-甲氧基吡咯啶-1,2-二甲酸1-苯甲基2-甲酯(1.0 g，86%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 294 [M+1]$^+$。

[0722] 步驟3：向(2*R*,3*R*)-3-甲氧基吡咯啶-1,2-二甲酸1-苯甲基2-甲酯(500 mg，1.70 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(THF) (6 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$ (258 mg，6.82 mmol，4.00當量)及LiCl (285 mg，6.72 mmol，3.94當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。將反應物用水(10 mL)淬滅且用乙酸乙酯(EtOAc) (3×20 mL)萃取。將合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液，得到(2*S*,3*R*)-2-(羥基甲

基)-3-甲氧基吡咯啶-1-甲酸苯甲酯(400 mg，88%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 266 [M+1]+。

【0723】 **步驟4**：在0℃下向(2*S*,3*R*)-2-(羥基甲基)-3-甲氧基吡咯啶-1-甲酸苯甲酯(400 mg，1.51 mmol，1.00當量)及三級丁醇鉀(t-BuOK) (860 mg，7.66 mmol，5.08當量)於N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (15 mL)中之溶液中添加碘甲烷(MeI) (1.12 g，7.89 mmol，5.23當量)。且隨後在室溫下將所得混合物攪拌1小時。將混合物隨後稀釋於乙酸乙酯(EtOAc) (100 mL)中，用水(3×20 mL)洗滌。將有機層隨後在真空下濃縮，得到(2*S*,3*R*)-3-甲氧基-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸苯甲酯(300 mg，71%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 280 [M+1]+。

【0724】 **步驟5**：向(2*S*,3*R*)-3-甲氧基-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-甲酸苯甲酯(300 mg，1.07 mmol，1.00當量)於甲醇(MeOH) (15 mL)中之溶液中添加HCl (5 μL)及Pd/C (400 mg)。在H_2 (氣體)下，在室溫下攪拌混合物2小時。將混合物過濾，且在減壓下濃縮濾液，得到(2*S*,3*R*)-3-甲氧基-2-(甲氧基甲基)吡咯啶(120 mg，77%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 146 [M+1]+。

【0725】 **步驟6**：根據**實例6，步驟5**，使用4-碘-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**實例6之步驟4之產物**)作為「**鹵代-哌啶試劑**」及(2*S*,3*R*)-3-甲氧基-2-(甲氧基甲基)吡咯啶鹽酸鹽作為「**胺試劑**」，製備3-甲氧基-4-((2*S*,3*R*)-3-甲氧基-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物211**)。LCMS (ES, *m/z*) = 477.15 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.50 (br, 1H), 7.76

(s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.91-3.83 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.58-3.51 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 2H), 3.32 (s, 6H), 2.83 (s, 3H), 2.33-2.13 (m, 2H)。

實例61：4-(((1*S*,2*R*)-2-(二氟甲氧基)環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌啶-6-甲醯胺(化合物212)



[0726] 步驟1：在0℃下向(1*R*,2*S*)-2-胺基環戊-1-醇鹽酸鹽(300 mg，2.18 mmol，1.00當量)於二㗁烷(0.6 mL)及H_2O (3 mL)中之溶液中添加氯甲酸苯甲酯(Cbz-Cl) (558 mg，3.27 mmol，1.50當量)及Na_2CO_3 (462 mg，4.36 mmol，2.00當量)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應物藉由添加水(10mL)淬滅，且用乙酸乙酯(EtOAc) (3×20 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液且將殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (4:1)溶離來純化，得到*N*-[(1*S*,2*R*)-2-羥基環戊基]胺基甲酸苯甲酯(450 mg，79%產率)。Cbz = 苯甲基氧基羰基。

[0727] 步驟2：在室溫下向*N*-[(1*S*,2*R*)-2-羥基環戊基]胺基甲酸苯甲酯(400 mg，1.70 mmol，1.00當量)於H_2O (14 mL)及二氯甲烷(DCM) (14 mL)中之溶液中添加(溴二氟甲基)-三甲基-矽烷(TMS-CF_2Br) (4.00 g，

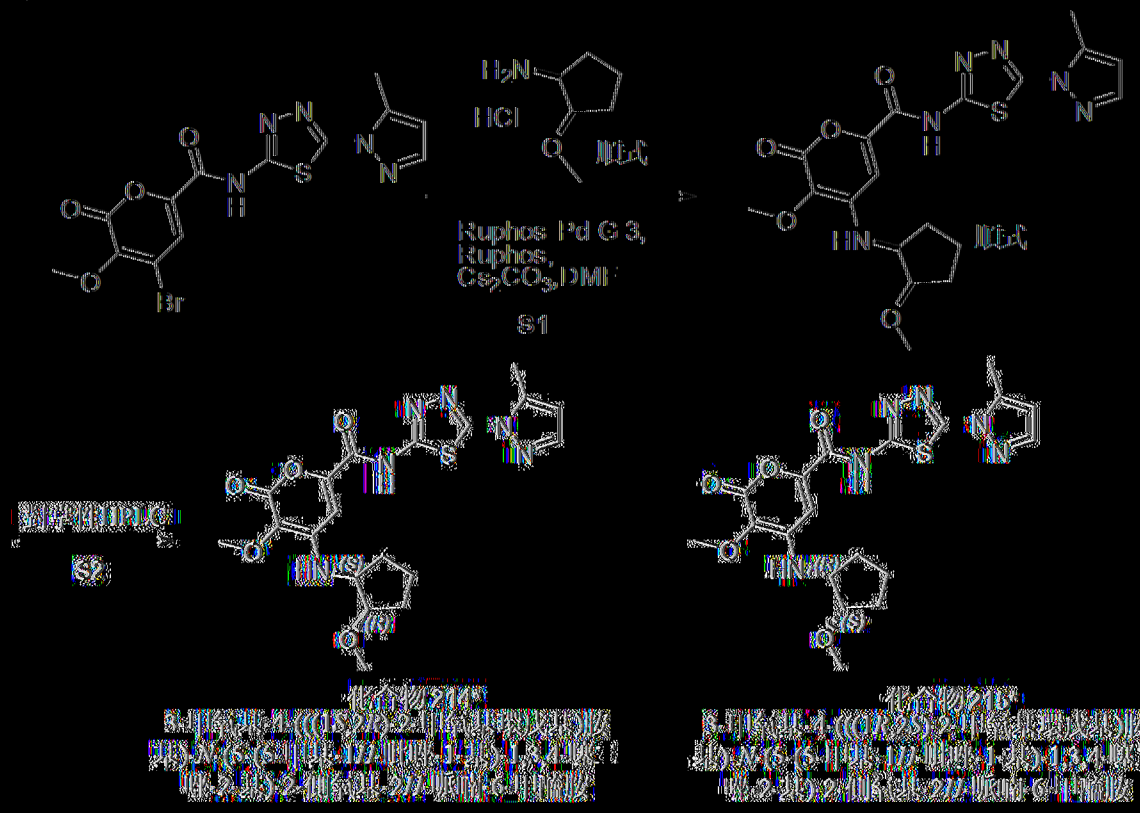
19.7 mmol，11.6當量)及KHF_2 (1.06 g，13.6 mmol，8.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物17小時。隨後用DCM (100 mL)稀釋混合物。將有機層用鹽水(20 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液且將殘餘物藉由矽膠管柱層析，用石油醚/乙酸乙酯(PE/EtOAc) (1:1)溶離來純化，得到*N*-[(1*S*,2*R*)-2-(二氟甲氧基)環戊基]胺基甲酸苯甲酯(230 mg，43%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 286.1 [M+1]+。

【0728】 **步驟3**：向*N*-[(1*S*,2*R*)-2-(二氟甲氧基)環戊基]胺基甲酸苯甲酯(230 mg，0.806 mmol，1.00當量)於甲醇(MeOH) (1 mL)中之溶液中添加Pd/C (30 mg)。在氫氣氛圍下使用氫氣球在室溫下氫化混合物2小時，隨後經矽藻土墊過濾且在減壓下濃縮，提供(1*S*,2*R*)-2-(二氟甲氧基)環戊-1-胺(100 mg，74%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 152.1 [M+1]+。

【0729】 **步驟4**：根據**實例6，步驟5**，使用4-碘-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**實例6之步驟4之產物**)作為「**鹵代-哌啶試劑**」及(1*S*,2*R*)-2-(二氟甲氧基)環戊-1-胺作為「**胺試劑**」，製備4-(((1*S*,2*R*)-2-(二氟甲氧基)環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物212**)。LCMS (ES, *m/z*) = 483.05 [M+1]+ . ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.89-6.55 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.14-6.08 (m, 1H), 4.62-4.57 (m, 1H), 4.27-4.12 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.05-1.95(m, 2H), 1.90-1.76 (m, 3H), 1.61 - 1.59 (m, 1H)。

實例62：3-甲氧基-4-(((1*S*,2*R*)-2-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物214*)

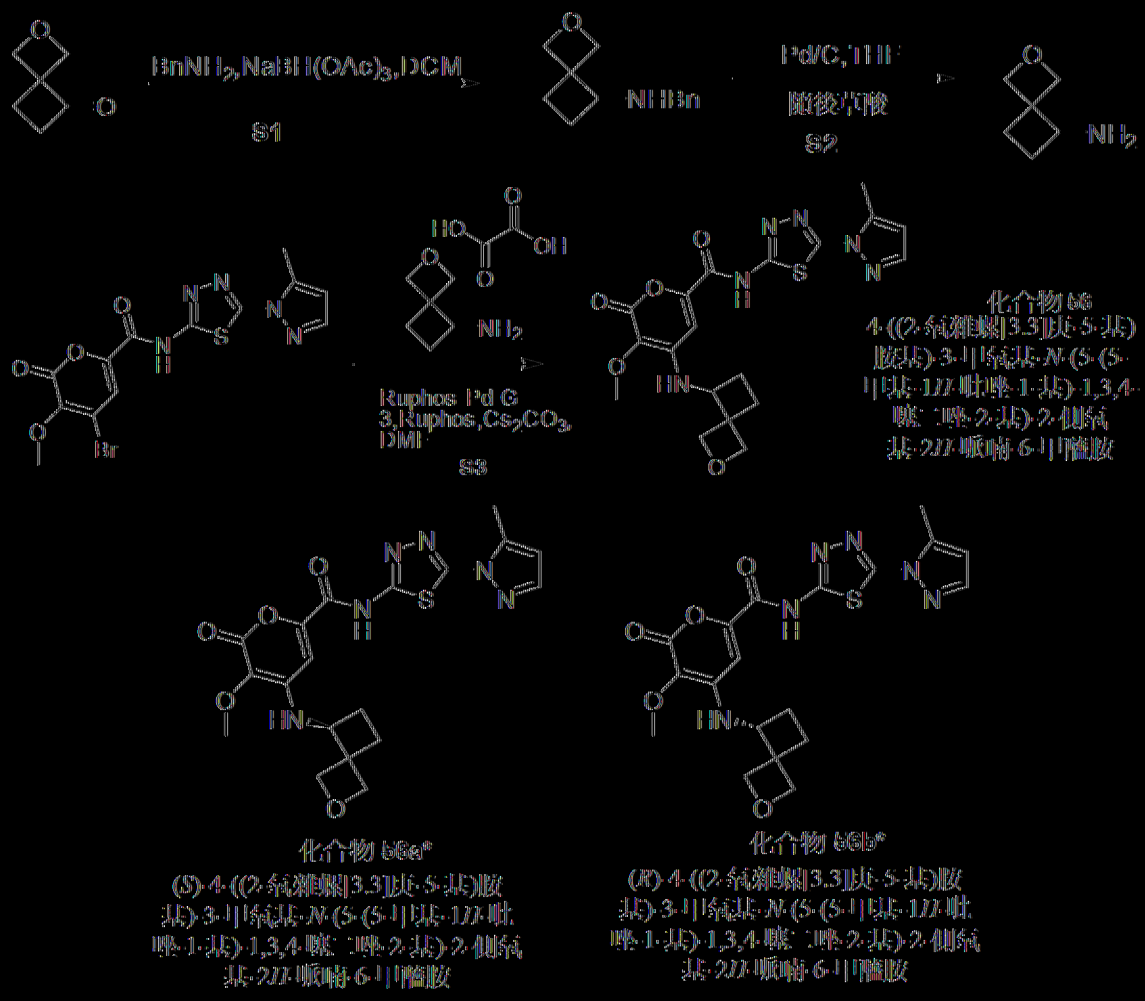
及3-甲氧基-4-(((*1R*,*2S*)-2-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-*2H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物215*)



[0730] 根據實例1，部分C，步驟2，使用順式-2-甲氧基環戊-1-胺鹽酸鹽作為「胺試劑」及4-溴-5-甲氧基-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(實例1，部分C，步驟1之產物)作為「鹵代-哌喃試劑」，製備外消旋3-甲氧基-4-(((1,2-順式)-2-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-*2H*-哌喃-6-甲醯胺。藉由對掌性製備型HPLC (管柱：CHIRALPAK IG-3，4.6*50mm，3μm；移動相：[己烷(0.1%三氟乙酸(TFA))]:[(乙醇(EtOH):二氯甲烷(DCM)=1:1)]=30:70；流動速率：1 mL/min)分離經分鏡像異構體，提供具有任意指定立體化學之兩種鏡像異構體：3-甲氧基-4-(((1*S*,2*R*)-2-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-*2H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物214*)，第一溶離峰，LCMS

(ES, *m/z*) = 447.1 [M+1]+, ^{1}HNMR(400 MHz, DMSO-*d6*) δ 13.33 (br, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.17 (br, 1H). 4.14 - 4.01 (m, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.85 - 1.50 (m, 5H)；及3-甲氧基-4-(((*1R,2S*)-2-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-*2H*-哌喃-6-甲醯胺(**化合物215***)，第二溶離峰，LCMS (ES, *m/z*) = 447.1 [M+1]+, ^{1}HNMR(400 MHz, DMSO-*d6*) δ 13.33 (br, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.17 (br, 1H). 4.14 - 4.01 (m, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.85 - 1.50 (m, 5H)。

實例63：4-((2-氧雜螺[3.3]庚-5-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-*2H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物56，rac-56)、(S)-4-((2-氧雜螺[3.3]庚-5-基)胺基)-3-甲氧基-N-(5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲醯胺(化合物56a*)及(R)-4-((2-氧雜螺[3.3]庚-5-基)胺基)-3-甲氧基-N-(5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲醯胺(化合物56b*)



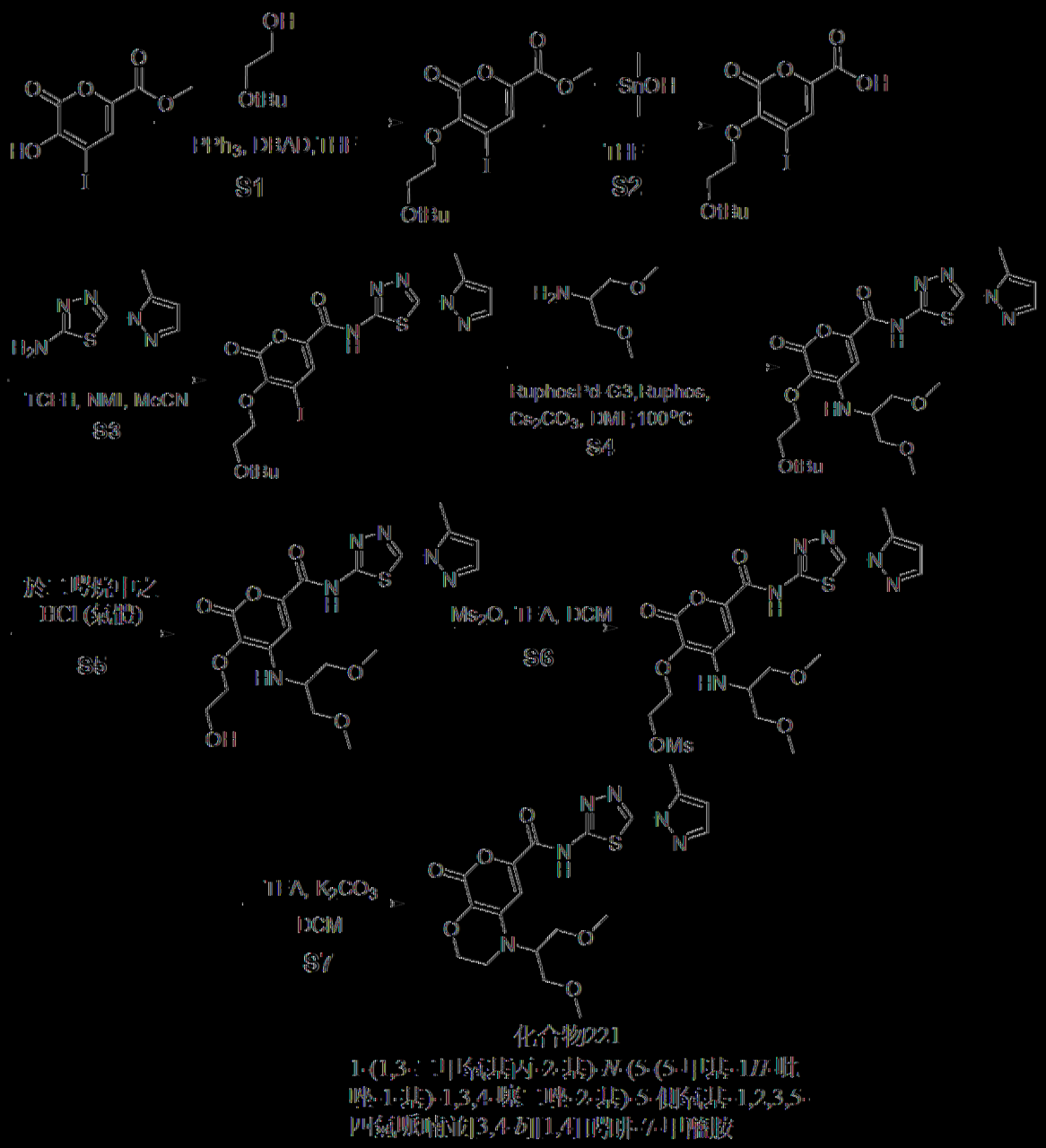
[0731] 步驟1：在室溫下向2-氧雜螺[3.3]庚-5-酮(300 mg，2.68 mmol，1.00當量)及苯甲基胺($BnNH_2$) (570 mg，5.32 mmol，1.99當量)於二氯甲烷(DCM) (5 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉($NaBH(OAc)_3$) (1140 mg，5.38 mmol，2.01當量)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後在室溫下用水淬滅。將混合物隨後用乙酸乙酯(EtOAc) (3×20 mL)萃取。將合併之有機層用水(3×5 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。將殘餘物藉由C18逆相急驟層析(乙腈(MeCN)/水，10分鐘內0%至100%梯度；偵測器，UV 254 nm)純化，提供*N*-苯甲基-2-氧雜螺[3.3]庚-5-胺(350 mg，64%產率)。LCMS (ES, *m/z*)：204 [M+1]+。

[0732] 步驟2：在室溫下在H_2 (氣囊)下向*N*-苯甲基-2-氧雜螺[3.3]

庚-5-胺(300 mg，1.48 mmol，1.00當量)於四氫呋喃(THF) (5 mL)中之攪拌溶液中添加Pd/C (100 mg，0.94 mmol，0.64當量)。在H_2 (氣體)下將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物隨後過濾，且將濾餅用THF (3×5 mL)洗滌。向濾液中添加草酸(140 mg，1.55 mmol，1.05當量)且隨後攪拌0.5小時。藉由過濾收集所得固體且用THF (2×1 mL)洗滌，提供草酸2-氧雜螺[3.3]庚-5-胺(80 mg，48%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 114 [M+1]+。

【0733】 **步驟3**：根據**實例1，部分C，步驟2**，使用草酸2-氧雜螺[3.3]庚-5-胺作為「**胺試劑**」及4-溴-5-甲氧基-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基噠嗪-2-甲醯胺(**實例1，部分C，步驟1之產物**)作為「**鹵代-哌啶試劑**」，作為外消旋混合物(包含**化合物56a*及56b***)製備4-((2-氧雜螺[3.3]庚-5-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-*2H*-噠嗪-6-甲醯胺(**化合物56**)。LCMS (ES, *m/z*) = 445.15 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.62 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 12.5, 6.8 Hz, 2H), 4.30 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.08 - 1.92 (m, 4H)。

實例64：1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-側氧基-1,2,3,5-四氫哌嗪并[3,4-*b*][1,4]噁唏-7-甲醯胺(化合物221)



[0734] 步驟1：在0℃下向5-溴基-4-碘-6-側氧基吡喃-2-甲酸甲酯(步驟1，實例6之產物) (1.00 g，3.38 mmol，1當量)及三苯基膦(PPh_3) (1.33 g，5.06 mmol，1.5當量)於四氫呋喃(THF) (15 mL)中之攪拌混合物中逐份添加偶氮二甲酸二-三級丁酯(DBAD) (1.17 g，5.06 mmol，1.5當量)。將所得混合物在0℃下攪拌10分鐘。在0℃下向以上混合物中逐份添加2-(三級丁氧基)乙醇(478 mg，4.04 mmol，1.2當量)。在室溫下將所得混合物再攪拌隔夜。藉由在室溫下添加水(150 mL)淬滅反應物。將所得混合物用乙酸乙酯(EtOAc) (3×30 mL)萃取。將合併之有機層用NaCl (3 mL)

洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，在減壓下濃縮濾液。將殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯(PE / EtOAc) (10:1)溶離之矽膠管柱層析純化，得到5-[2-(三級丁氧基)乙氧基]-4-碘-6-側氧基哌喃-2-甲酸甲酯(1 g，74%產率)。

【0735】 **步驟2**：在室溫下向8 mL小瓶中添加於四氫呋喃(THF) (2 mL)中之5-[2-(三級丁氧基)乙氧基]-4-碘-6-側氧基哌喃-2-甲酸甲酯(380 mg，0.959 mmol，1當量)及氫氧化三甲基錫(180 mg，0.995 mmol，1當量)。在室溫下攪拌所得混合物16小時。在減壓下濃縮所得混合物。將殘餘物藉由逆相急驟層析(C18矽膠；移動相，乙腈(MeCN)/水，10分鐘內10%至20%梯度；偵測器，UV 254 nm)純化，提供5-[2-(三級丁氧基)乙氧基]-4-碘-6-側氧基哌喃-2-甲酸(370 mg，96%產率)。

【0736】 **步驟3**：在室溫下向40 mL小瓶中添加5-[2-(三級丁氧基)乙氧基]-4-碘-6-側氧基哌喃-2-甲酸(370 mg，0.968 mmol，1當量)、乙腈(MeCN) (5 mL)、六氟磷酸氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓(TCFH) (461 mg，1.643 mmol，1.7當量)、*N*-甲基咪唑(NMI) (238 mg，2.90 mmol，3當量)及5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(**實例1，部分B，步驟4之產物**) (180 mg，0.993 mmol，1當量)。在室溫下將所得混合物攪拌1小時。藉由過濾收集沉澱固體，用乙腈(MeCN) (3×2 mL)洗滌，且藉由凍乾乾燥，提供5-[2-(三級丁氧基)乙氧基]-4-碘-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(230 mg，41%產率)。

【0737】 **步驟4**：在室溫下向含有於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(DMF) (3.5 mL)中之5-[2-(三級丁氧基)乙氧基]-4-碘-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(220 mg，0.403 mmol，1當量)及1,3-

二甲氧基丙-2-胺作為「**胺試劑**」 (110 mg，0.923 mmol，2.3當量)之40 mL小瓶中添加甲磺酸(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]鈀(II) (RuPhos Palladacycle Gen3) (67 mg，0.080 mmol，0.2當量)、2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基聯二苯(RuPhos) (38 mg，0.081 mmol，0.2當量)及Cs_2CO_3 (396 mg，1.215 mmol，3當量)。在100℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物2小時。在室溫下用水淬滅反應物。用乙酸乙酯(EtOAc) (3×5 mL)萃取水層。在減壓下濃縮所得混合物。將殘餘物藉由逆相急驟層析(C18矽膠；移動相，乙腈(MeCN)/水，10分鐘內10%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm)純化，提供5-[2-(三級丁氧基)乙氧基]-4-[(1,3-二甲氧基丙-2-基)胺基]-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(150 mg，62%產率)。

【0738】 **步驟5**：在室溫下向50 mL圓底燒瓶中添加5-[2-(三級丁氧基)乙氧基]-4-[(1,3-二甲氧基丙-2-基)胺基]-N-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(150 mg，0.280 mmol，1當量)及於1,4-二噁烷中之HCl (氣體)(5 mL)。在室溫下攪拌所得混合物16小時。在減壓下濃縮所得混合物。此產生4-[(1,3-二甲氧基丙-2-基)胺基]-5-(2-羥基乙氧基)-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(145 mg，97%產率)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。

【0739】 **步驟6**：在室溫下向50 mL圓底燒瓶中添加4-[(1,3-二甲氧基丙-2-基)胺基]-5-(2-羥基乙氧基)-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(150 mg，0.312 mmol，1當量)、二氯甲烷(DCM) (6 mL)及三乙基胺(TEA) (95 mg，0.94 mmol，3當量)。在0℃下

向以上混合物中逐份添加甲磺酸甲磺醯酯(135 mg，0.775 mmol，2.5當量)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜，且隨後在室溫下用水淬滅。用DCM (3×10 mL)萃取水層，將有機層在減壓下濃縮，提供殘餘物，其藉由用石油醚/乙酸乙酯(PE / EtOAc) (1:1)溶離之矽膠管柱層析純化，提供甲磺酸2-({4-[(1,3-二甲氧基丙-2-基)胺基]-6-{[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]胺甲醯基}-2-側氧基哌嗪-3-基}氧基)乙酯(80 mg，41%產率)。

【0740】 **步驟7**：在室溫下向40 mL小瓶中添加甲磺酸2-({4-[(1,3-二甲氧基丙-2-基)胺基]-6-{[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]胺甲醯基}-2-側氧基哌嗪-3-基}氧基)乙酯(70 mg，0.12 mmol，1當量)、二氯甲烷(DCM) (5 mL)、三乙基胺(TEA) (100 mg，0.988 mmol，8當量)及K_2CO_3 (100 mg，0.724 mmol，6當量)。將所得混合物在40℃下攪拌16小時，且隨後在室溫下用水淬滅。用DCM (3×5 mL)萃取水層，將有機層在減壓下濃縮，且將殘餘物藉由逆相急驟層析(C18矽膠；移動相，乙腈(MeCN)/水，10分鐘內10%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm)純化，提供粗產物，其進一步藉由對掌性製備型HPLC (XBridge Prep Phenyl OBD管柱，19*250 mm，5 μm；移動相，水(0.05%三氟乙酸(TFA))及MeCN (10分鐘內35% MeCN直至45%)；偵測器，UV 254 nm)純化，提供1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-側氧基-1,2,3,5-四氫哌嗪并[3,4-*b*][1,4]噁呯-7-甲醯胺(5.5 mg，9%產率)。LCMS (ES, *m/z*) = 363.1 [M+1]+。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.45 - 4.32 (m, 2H), 4.07 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 3.59 - 3.50 (m, 2H), 3.49 - 3.35 (m, 4H),

3.24 (d, *J* = 2.2 Hz, 6H), 2.65 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H)。

【0741】 遵循參考實例所描述之程序，合成或可合成提供於下**表A**中之化合物。提供用於各合成化合物之LC-MS資料。短劃線(--)指示無可用資料。出於實例及分析章節之目的，「Rac-X」表示立體異構體：化合物「Xa」及「Xb」之混合物。**表A**中所列之化合物之結構亦提供於**表1**或**表2**中。

表A.額外化合物

化合物編號	名稱	LCMS [M+1]+	程序
1	(*R*)-3-甲氧基-4-(3-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	447.1	根據實例1，部分C，步驟2，使用(*R*)-3-(甲氧基甲基)吡咯啶作為「**胺試劑**」製備
2	3-甲氧基-4-(4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	461.15	根據實例1，部分C，步驟2，使用4-(甲氧基甲基)哌啶作為「**胺試劑**」製備
5	4-(((1*S*,2*R*)-2-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	433.10	根據實例1，部分C，步驟2，使用(1R,2S)-2-胺基環戊-1-醇作為「**胺試劑**」製備
Rac-6	4-(((1*S*,3*S*)-3-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物6a*) 4-(((1*R*,3*R*)-3-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物6b*)	433.10	根據實例1，部分C，步驟2，使用rac-(1,3-反式)-3-胺基環戊-1-醇作為「**胺試劑**」製備
8	(*R*)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(3-(甲基磺醯基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	481.10	根據實例1，部分C，步驟2，使用(*R*)-3-(甲基磺醯基)吡咯啶作為「**胺試劑**」製備
9	3-甲氧基-4-(((1,3-順式)-3-甲氧基環丁基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	433.10	根據實例1，部分C，步驟2，使用(1,3-順式)-3-甲氧基環丁-1-胺作為「**胺試劑**」製備

表A.額外化合物			
化合物編號	名稱	LCMS [M+1]+	程序
11	3-甲氧基-4-(((1,4-反式)-4-甲氧基環己基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	461.10	根據實例1，部分C，步驟2，使用(1,4-反式)-4-甲氧基環己-1-胺作為「**胺試劑**」製備
12	4-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	447.05	根據實例1，部分C，步驟2，使用哌啶-4-基甲醇作為「**胺試劑**」製備
13	3-甲氧基-4-(((3*S*,4*R*)-4-甲氧基四氫呋喃-3-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	449.05	根據實例13，使用(3S,4R)-4-甲氧基四氫呋喃-3-胺作為「**胺試劑**」製備
Rac-14	3-甲氧基-4-(((1*S*,2*R*)-2-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物14a*) 3-甲氧基-4-(((1*R*,2*S*)-2-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物14b*)	447.10	根據實例1，部分C，步驟2，使用rac-(1,2-順式)-2-甲氧基環戊-1-胺作為「**胺試劑**」製備
Rac-15	4-(((1*S*,2*S*)-2-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物15a*) 4-(((1*R*,2*R*)-2-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物15b*)	433.10	根據實例1，部分C，步驟2，使用rac-(1,2-反式)-2-胺基環戊-1-醇作為「**胺試劑**」製備
16	4-(((1,3-反式)-3-羥基環丁基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	419.05	根據實例1，部分C，步驟2，使用(1,3-反式)-3-胺基環丁-1-醇作為「**胺試劑**」製備
17	4-((2-(2,2-二氟乙氧基)乙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	457.05	根據實例1，部分C，步驟2，使用2-(2,2-二氟乙氧基)乙-1-胺作為「**胺試劑**」製備
18	4-(雙環[2.2.2]辛-1-基胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	457.10	根據實例1，部分C，步驟2，使用雙環[2.2.2]辛-1-胺作為「**胺試劑**」製備

表A.額外化合物			
化合物編號	名稱	LCMS [M+1]+	程序
19	3-甲氧基-4-(4-甲氧基哌啶-1-基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	447.05	根據實例1，部分C，步驟2，使用4-甲氧基哌啶作為「**胺試劑**」製備
20	(*R*)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-4-(((四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	433.10	根據實例1，部分C，步驟2，使用(R)-(四氫呋喃-2-基)甲胺作為「**胺試劑**」製備
24	(*S*)-4-((1-羥基丙-2-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	407.0	根據實例3，使用(*S*)-2-胺基丙-1-醇作為「**胺試劑**」製備
25	(*R*)-4-((1-羥基丙-2-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	407.10	根據實例3，使用(*R*)-2-胺基丙-1-醇作為「**胺試劑**」製備
27	3-甲氧基-4-(((1*S*,2*R*)-2-甲氧基環己基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	461.20	根據實例7，使用(1S,2R)-2-甲氧基環己-1-胺作為「**胺試劑**」製備
30	(*R*)-4-(3-羥基吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	419.1	根據實例1，部分C，步驟2，使用(*R*)-吡咯啶-3-醇作為「**胺試劑**」製備
31	(*R*)-5-甲氧基-4-(3-甲氧基吡咯啶-1-基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-6-側氧基-6*H*-哌喃-2-甲醯胺	433.1	根據實例1，部分C，步驟2，使用(*R*)-3-甲氧基吡咯啶作為「**胺試劑**」製備
32	5-甲氧基-4-(3-甲氧基丙基胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-6-側氧基-6*H*-哌喃-2-甲醯胺	421.0	根據實例1，部分C，步驟2，使用3-甲氧基丙-1-胺作為「**胺試劑**」製備
33	4-(2-羥基-2-甲基丙基胺基)-5-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-6-側氧基-6*H*-哌喃-2-甲醯胺	421.0	根據實例1，部分C，步驟2，使用1-胺基-2-甲基丙-2-醇作為「**胺試劑**」製備
34	(*R*)-4-(2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-5-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-6-側氧基-6*H*-哌喃-2-甲醯胺	433.0	根據實例1，部分C，步驟2，使用(*R*)-吡咯啶-2-基甲醇作為「**胺試劑**」製備

表A.額外化合物			
化合物編號	名稱	LCMS [M+1]+	程序
35	4-((3-羥基丙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	407.0	根據實例1，部分C，步驟2，使用3-胺基丙-1-醇作為「**胺試劑**」製備
Rac-36	3-甲氧基-4-(((1*R*,2*R*)-2-甲氧基環丁基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物36a*) 3-甲氧基-4-(((1*S*,2*S*)-2-甲氧基環丁基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物36b*)	433.0	根據實例1，部分C，步驟2，使用rac-(1,2-反式)-2-甲氧基環丁-1-胺作為「**胺試劑**」製備
Rac-37	4-(((1*R*,2*R*)-2-羥基環丁基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物37a*) 4-(((1*S*,2*S*)-2-羥基環丁基)胺基)-3-甲氧基-N-(5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲醯胺(化合物37b*)	419.0	根據實例1，部分C，步驟2，使用rac-(1,2-順式)-2-胺基環丁-1-醇作為「**胺試劑**」製備
38	(*R*)-3-甲氧基-4-(2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	447.1	根據實例1，部分C，步驟2，使用(*R*)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶作為「**胺試劑**」製備
39	(*S*)-3-甲氧基-4-(2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	447.1	根據實例1，部分C，步驟2，使用(*S*)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶作為「**胺試劑**」製備
40	(*S*)-4-(2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	433.1	根據實例1，部分C，步驟2，使用(*S*)-吡咯啶-2-基甲醇作為「**胺試劑**」製備
41	4-{雙環[1.1.1]戊-1-基胺基}-N-[5-(3-氯-1-甲基吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺	448.0	根據實例10，步驟7，使用雙環[1.1.1]戊-1-胺作為「**胺試劑**」製備
42	3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-4-(2-側氧基吡咯啶-1-基)-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	417.0	根據實例1，部分C，步驟2，使用吡咯啶-2-酮作為「**胺試劑**」製備

表A.額外化合物			
化合物編號	名稱	LCMS [M+1]+	程序
Rac-43	4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基環丁基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物43a*) 4-(((1*S*,2*R*)-2-羥基環丁基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物43b*)	419.0	根據實例1，部分C，步驟2，使用rac-(1,2-順式)-2-胺基環丁-1-醇作為「**胺試劑**」製備
44	3-甲氧基-4-((3-(甲氧基甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	459.1	根據實例1，部分C，步驟2，使用3-甲氧基雙環[1.1.1]戊-1-胺作為「**胺試劑**」製備
45	4-((3-氰基雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	440.0	根據實例1，部分C，步驟2，使用3-胺基雙環[1.1.1]戊烷-1-甲腈作為「**胺試劑**」製備
46	4-(4-羥基哌啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	433.1	根據實例1，部分C，步驟2，使用哌啶-4-醇作為「**胺試劑**」製備
47*	*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-(((1*S*,2*R*)-2-甲氧基環戊基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	480.0	根據實例2，使用4-溴-N-(5-(3-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲醯胺(**實例10，步驟6之產物**)作為「**鹵代-哌啶試劑**」及rac-(1,2-順式)-2-甲氧基環戊-1-胺作為「**胺試劑**」製備化合物47*及48*且分離立體異構體。 化合物47*為第一溶離峰；化合物48*為第二溶離峰。
48*	*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-(((1*R*,2*S*)-2-甲氧基環戊基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	480.0	
49	(*S*)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基-1-苯基乙基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	483.1	根據實例9，使用(S)-2-甲氧基-1-苯基乙-1-胺作為「**胺試劑**」製備
50	4-((2-氧雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	444.1	根據實例1，部分C，步驟2，使用2-氧雜螺[3.3]庚-6-胺作為「**胺試劑**」製備

表A.額外化合物			
化合物編號	名稱	LCMS [M+1]+	程序
51	4-((2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-基)胺基)-3-甲氧基-N-(5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲醯胺	431.0	根據實例1，部分C，步驟2，使用2-氧雜雙環[2.1.1]己-4-胺作為「**胺試劑**」製備
52	3-甲氧基-4-(((1*R*,2*S*)-2-甲氧基環己基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	461.1	根據實例13，使用(1*R*,2*S*)-2-甲氧基環己-1-胺作為「**胺試劑**」製備
Rac-55	4-(((1*S*,2*R*)-2-(羥基甲基)環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物55a*) 4-(((1*R*,2*S*)-2-(羥基甲基)環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物55b*)	433.15	根據實例1，部分C，步驟2，使用rac-((1,2-順式)-2-胺基環戊基)甲醇作為「**胺試劑**」製備
57	(*S*)-3-甲氧基-4-(3-甲氧基吡咯啶-1-基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	433.15	根據實例1，部分C，步驟2，使用(*S*)-3-甲氧基吡咯啶作為「**胺試劑**」製備
58	(*S*)-4-(3-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	433.05	根據實例1，部分C，步驟2，使用(*S*)-吡咯啶-3-基甲醇製備
59	4-((3*S*,4R)-3,4-二甲氧基吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*- R (5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	463.05	根據實例1，部分C，步驟2，使用(3*S*,4*R*)-3,4-二甲氧基吡咯啶作為「**胺試劑**」製備
60	(*S*)-3-甲氧基-N-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(3-(甲基磺醯基)吡咯啶-1-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	481.10	根據實例1，部分C，步驟2，使用(*S*)-3-(甲基磺醯基)吡咯啶作為「**胺試劑**」製備
Rac-61	4-(((1*S*,3*R*)-3-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物61a*) 4-(((1*R*,3*S*)-3-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物61b*)	432.12	根據實例1，部分C，步驟2，使用rac-(1,3-順式)-3-胺基環戊-1-醇作為「**胺試劑**」製備

表A.額外化合物			
化合物編號	名稱	LCMS [M+1]+	程序
62	(*S*)-4-((1,1-二氧代四氫噻吩-3-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	467.05	根據實例1，部分C，步驟2，使用(S)-1,1-二氧化3-胺基四氫噻吩作為「**胺試劑**」製備
63	4-(雙(2-甲氧基乙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	465.10	根據實例1，部分C，步驟2，使用雙(2-甲氧基乙基)胺作為「**胺試劑**」製備
64	(*S*)-3-甲氧基-4-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	421.20	根據實例1，部分C，步驟2，使用(S)-1-甲氧基丙-2-胺作為「**胺試劑**」製備
65	4-(((1,3-順式)-3-羥基環丁基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	419.20	根據實例1，部分C，步驟2，使用(1,3-順式)-3-胺基環丁-1-醇作為「**胺試劑**」製備
66	(*S*)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-4-(((四氫呋喃-2-基)甲基)胺基)-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	433.05	根據實例1，部分C，步驟2，使用(S)-(四氫呋喃-2-基)甲胺作為「**胺試劑**」製備
Rac-67	3-甲氧基-4-(((1*R*,2*S*)-2-甲氧基環丁基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物67a*) 3-甲氧基-4-(((1*S*,2*R*)-2-甲氧基環丁基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物67b*)	443.10	根據實例1，部分C，步驟2，使用rac-(1,2-順式)-2-甲氧基環丁-1-胺作為「**胺試劑**」製備
Rac-68	4-((3*S*,4*R*)-3-羥基-4-甲氧基吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物68a*) 4-((3*R*,4*S*)-3-羥基-4-甲氧基吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物68b*)	449.10	根據實例1，部分C，步驟2，使用rac-(3,4-順式)-4-甲氧基吡咯啶-3-醇作為「**胺試劑**」製備
69	3-甲氧基-4-(((1,3-反式)-3-甲氧基環丁基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2H-哌喃-6-甲醯胺	433.12	根據實例1，部分C，步驟2，使用(1,3-反式)-3-甲氧基環丁-1-胺作為「**胺試劑**」製備

表A.額外化合物			
化合物編號	名稱	LCMS [M+1]+	程序
70	3-甲氧基-4-(((1*S*,2*S*)-2-甲氧基環己基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	461.10	根據實例13，使用(1*S*,2*S*)-2-甲氧基環己-1-胺作為「**胺試劑**」製備
71*	(*S*)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-((1-甲基-2-側氧基吡咯啶-3-基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	446.12	根據實例2，使用3-胺基-1-甲基吡咯啶-2-酮作為「**胺試劑**」製備化合物71*及72*且分離立體異構體。 化合物71*為第一溶離峰；化合物72*為第二溶離峰。
72*	(*R*)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-((1-甲基-2-側氧基吡咯啶-3-基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	446.12	
76	3-甲氧基-4-((1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	435.14	根據實例13，使用1-甲氧基-2-甲基丙-2-胺作為「**胺試劑**」製備
77	(*S*)-3-甲氧基-4-((1-甲氧基-3-甲基丁-2-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	449.15	根據實例13，使用(S)-1-甲氧基-3-甲基丁-2-胺作為「**胺試劑**」製備
78	(*R*)-3-甲氧基-4-((1-甲氧基-3-甲基丁-2-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	449.15	根據實例13，使用(R)-1-甲氧基-3-甲基丁-2-胺作為「**胺試劑**」製備
Rac-81	4-(((1*S*,2*R*)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-2-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物81a*) 4-(((1*R*,2*S*)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-2-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物81b*)	481.05	根據實例13，使用rac-(1,2-順式)-2-胺基-2,3-二氫-1H-茚-1-醇作為「**胺試劑**」製備
82	(*R*)-4-((1,1-二氧代四氫噻吩-3-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	467.10	根據實例1，部分C，步驟2，使用(R)-1,1-二氧化3-胺基四氫噻吩作為「**胺試劑**」製備

表A.額外化合物			
化合物編號	名稱	LCMS [M+1]+	程序
83	*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(((1*S*,2*R*)-2-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	466.10	根據實例10，步驟7，使用(1R,2S)-2-胺基環戊-1-醇作為「**胺試劑**」製備
84	*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-((1,3-二甲氧基丙-2-基)胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	484.10	根據實例10，步驟7，使用1,3-二甲氧基丙-2-胺作為「**胺試劑**」製備
85	*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(((1*S*,2*R*)-2-羥基環戊基)胺基)-3-(2-甲氧基乙氧基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	510.10	根據實例16，在步驟2中使用(1R,2S)-2-胺基環戊-1-醇作為「**胺試劑**」製備
86	*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基環戊基)胺基)-3-(2-甲氧基乙氧基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	449.15	根據實例16，在步驟2中使用(1S,2R)-2-胺基環戊-1-醇作為「**胺試劑**」製備
88	(*R*)-4-(3-(羥基甲基)吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	433.0	根據實例1，部分C，步驟2，使用(R)-吡咯啶-3-基甲醇作為「**胺試劑**」製備
89	4-((2,2-二氟乙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	413.00	根據實例1，部分C，步驟2，使用2,2-二氟乙-1-胺作為「**胺試劑**」製備
90	3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-4-((2,2,2-三氟乙基)胺基)-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	431.00	根據實例1，部分C，步驟2，使用2,2,2-三氟乙-1-胺作為「**胺試劑**」製備
Rac-91	4-((3*S*,4*S*)-3-羥基-4-甲氧基吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物91a*) 4-((3*R*,4*R*)-3-羥基-4-甲氧基吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物91b*)	449.05	根據實例1，部分C，步驟2，使用rac-(3,4-反式)-4-甲氧基吡咯啶-3-醇作為「**胺試劑**」製備

表A.額外化合物			
化合物編號	名稱	LCMS [M+1]+	程序
Rac-92	4-((3*S*,4*S*)-3,4-二甲氧基吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物92a*) 4-((3*S*,4*S*)-3,4-二甲氧基吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物92b*)	463.05	根據實例1，部分C，步驟2，使用rac-(3,4-反式)-3,4-二甲氧基吡咯啶作為「**胺試劑**」製備
93	(*S*)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-((氧雜環丁-2-基甲基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	419.5	根據實例1，部分C，步驟2，使用(S)-氧雜環丁-2-基甲胺作為「**胺試劑**」製備
95	(*S*)-3-甲氧基-4-(2-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	433.15	根據實例13，使用(S)-2-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷作為「**胺試劑**」製備
96	3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-4-(2-側氧基哌啶-1-基)-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	431.05	根據實例13，使用哌啶-2-酮作為「**胺試劑**」製備
97	3-甲氧基-4-((1-(甲氧基甲基)環丙基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	433.10	根據實例13，使用1-(甲氧基甲基)環丙-1-胺作為「**胺試劑**」製備
98	3-甲氧基-4-((3-(甲氧基甲基)氧雜環丁-3-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	449.10	根據實例13，使用3-(甲氧基甲基)氧雜環丁-3-胺作為「**胺試劑**」製備
99	4-(1,1-二氧代異噻唑啶-2-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	453.0	根據實例13，使用1,1-二氧化異噻唑啶作為「**胺試劑**」製備
102	3-甲氧基-4-(((3*R*,4*S*)-4-甲氧基四氫呋喃-3-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	449.1	根據實例13，使用(3R,4S)-4-甲氧基四氫呋喃-3-胺作為「**胺試劑**」製備
103	4-(苯甲基胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	439.05	根據實例1，部分C，步驟2，使用苯基甲胺作為「**胺試劑**」製備

表A.額外化合物			
化合物編號	名稱	LCMS [M+1]+	程序
104	3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(氧雜環丁-3-基胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	405.05	根據實例3，使用氧雜環丁-3-胺作為「**胺試劑**」製備
105	3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(甲基胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	363.10	根據實例1，部分C，步驟2，使用甲基胺鹽酸鹽作為「**胺試劑**」製備
106	4-(二甲基胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	377.0	根據實例3，使用二甲基胺鹽酸鹽作為「**胺試劑**」製備
Rac-107	3-甲氧基-4-(((1*S*,2*S*)-2-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物107a*) 3-甲氧基-4-(((1*R*,2*R*)-2-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物107b*)	447.05	根據實例1，部分C，步驟2，使用rac-(1,2-反式)-2-甲氧基環戊-1-胺作為「**胺試劑**」製備
110	(*S*)-4-(3-羥基吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	419.05	根據實例1，部分C，步驟2，使用(S)-吡咯啶-3-醇作為「**胺試劑**」製備
111	3-甲氧基-4-((3-甲氧基雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	445.10	根據實例1，部分C，步驟2，使用3-甲氧基雙環[1.1.1]戊-1-胺作為「**胺試劑**」製備
112	4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	433.10	根據實例1，部分C，步驟2，使用(1S,2R)-2-胺基環戊-1-醇作為「**胺試劑**」製備
113	4-(((3*S*,4*S*)-4-羥基四氫呋喃-3-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	435.00	根據實例1，部分C，步驟2，使用(3S,4S)-4-胺基四氫呋喃-3-醇作為「**胺試劑**」製備
114	(*R*)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基-1-苯基乙基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	483.1	根據實例1，部分C，步驟2，使用(R)-2-甲氧基-1-苯基乙-1-胺作為「**胺試劑**」製備

表A.額外化合物			
化合物編號	名稱	LCMS [M+1]+	程序
115	4-((3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	464.95	根據實例1，部分C，步驟2，使用3-(二氟甲基)雙環[1.1.1]戊-1-胺作為「**胺試劑**」製備
116	4-((3-(氰基甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	454.1	根據實例1，部分C，步驟2，使用2-(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)乙腈作為「**胺試劑**」製備
117	4-((3-(2-羥基丙-2-基)雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	473.15	根據實例1，部分C，步驟2，使用2-(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)丙-2-醇作為「**胺試劑**」製備
118	(*R*)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-((氧雜環丁-2-基甲基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	419.05	根據實例1，部分C，步驟2，使用(R)-氧雜環丁-2-基甲胺作為「**胺試劑**」製備
119	(*R*)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基丙基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	421.10	根據實例1，部分C，步驟2，使用(R)-2-甲氧基丙-1-胺作為「**胺試劑**」製備
120	3-甲氧基-4-((2-甲氧基-2-甲基丙基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	435.15	根據實例13，使用2-甲氧基-2-甲基丙-1-胺作為「**胺試劑**」製備
121	(*R*)-3-甲氧基-4-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	421.1	根據實例13，使用(R)-1-甲氧基丙-2-胺作為「**胺試劑**」製備
122*	3-甲氧基-4-(((1*R*,2*S*)-2-甲氧基環丁基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	433.0	根據實例14，使用rac-(1,2-順式)-2-甲氧基環丁-1-胺作為「**胺試劑**」製備化合物122*及123*且分離立體異構體。 化合物122*為第一溶離峰；化合物123*為第二溶離峰.
123*	3-甲氧基-4-(((1*S*,2*R*)-2-甲氧基環丁基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	433.0	
124*	3-甲氧基-4-(((1*S*,3*R*)-3-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	447.10	根據實例14，使用4-溴-5-甲氧基-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺作為「**鹵代-哌啶試劑**」及rac-

表A.額外化合物			
化合物編號	名稱	LCMS [M+1]+	程序
125*	3-甲氧基-4-(((1*R*,3*S*)-3-甲氧基環戊基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	447.10	(1,3-順式)-3-甲氧基環戊-1-胺作為「**胺試劑**」製備化合物124*及125*且分離立體異構體。 化合物124*為第一溶離峰；化合物125*為第二溶離峰。
127	*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	447.0	根據實例10，步驟7，使用2-甲氧基乙-1-胺作為「**胺試劑**」製備
128	(*R*)-*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((1-甲氧基丙-2-基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	453.95	根據實例10，步驟7，使用(R)-1-甲氧基丙-2-胺作為「**胺試劑**」製備
143	4-((1,3-二甲氧基丙-2-基)胺基)-*N*-(5-(5-(羥基甲基)-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	467.0	根據實例32，步驟5，使用1,3-二甲氧基丙-2-胺作為「**胺試劑**」製備
146	*N*-[5-(3-氯噻吩-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲氧基-4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺	442.9	根據實例4，藉由用3-氯噻吩-2-甲腈替換4-氯噻吩-3-甲腈製備
147	*N*-[5-(3-氯噻吩-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-4-[(2-羥基乙基)胺基]-5-甲氧基-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺	428.90	根據實例21之步驟2，藉由用*N*-[5-(3-氯噻吩-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-5-甲氧基-4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺(**化合物146**)替換5-甲氧基-4-({3-甲氧基雙環[1.1.1]戊-1-基}胺基)-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺製備
151	5-甲氧基-4-[(3*S*)-3-甲氧基-2-側氧基吡咯啶-1-基]-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃- 2-甲醯胺	447.1	根據實例37，藉由用(*S*)-3-羥基吡咯啶-2-酮替換(*R*)-3-羥基吡咯啶-2-酮製備
154	(*R*)-3-甲氧基-4-(4-甲氧基-2-側氧基吡咯啶-1-基)-*N*-(5-(5-甲基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-*2H*-哌喃-6-甲醯胺	447.1	根據實例37，藉由用(*R*)-4-羥基吡咯啶-2-酮替換(*R*)-3-羥基吡咯啶-2-酮製備
155	(*S*)-3-甲氧基-4-(4-甲氧基-2-側氧基吡咯啶-1-基)-*N*-(5-(5-甲基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-*2H*-哌喃-6-甲醯胺	447.1	根據實例37，藉由用(*S*)-4-羥基吡咯啶-2-酮替換(*R*)-3-羥基吡咯啶-2-酮製備

表A.額外化合物			
化合物編號	名稱	LCMS [M+1]+	程序
161	5-甲氧基-4-{[(2*R*,3*R*)-3-甲氧基丁-2-基]胺基}-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌啶-2-甲醯胺	435.1	根據實例43，藉由用(2*R*,3*R*)-3-胺基丁-2-醇替換(3*S*,4*S*)-4-胺基氧雜環戊-3-醇製備
162	5-甲氧基-4-{[(3*R*,4*R*)-4-甲氧基氧雜環戊-3-基]胺基}-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌啶-2-甲醯胺	449.10	根據實例43，藉由用(3*R*,4*R*)-4-胺基氧雜環戊-3-醇替換(3*S*,4*S*)-4-胺基氧雜環戊-3-醇製備
163	5-甲氧基-4-{[(2*S*,3*S*)-3-甲氧基丁-2-基]胺基}-6-側氧基-*N*-[5-(吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]哌啶-2-甲醯胺	435.05	根據實例43，藉由用(2*S*,3*S*)-3-胺基丁-2-醇替換(3*S*,4*S*)-4-胺基氧雜環戊-3-醇製備
Rac-164	3-甲氧基-4-(((1*R*,2*S*)-2-甲氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌啶-6-甲醯胺(化合物164a*) 3-甲氧基-4-(((1*S*,2*R*)-2-甲氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌啶-6-甲醯胺(化合物164b*)	495.20	根據實例43，藉由用rac-(1,2-順式)-1-胺基-2,3-二氫-1H-茚-2-醇替換(3*S*,4*S*)-4-胺基氧雜環戊-3-醇製備
169	5-甲氧基-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基-4-({2-[(3*R*)-氧雜環戊-3-基氧基]乙基}胺基)哌啶-2-甲醯胺	463.1	根據實例47，藉由用(*R*)-四氫呋喃-3-醇替換環丙醇製備
170	(*R*)-3-甲氧基-4-((1-甲氧基-3-苯基丙-2-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-*2H*-哌啶-6-甲醯胺	497.15	根據實例43，藉由用(*R*)-2-胺基-3-苯基丙-1-醇替換(3*S*,4*S*)-4-胺基氧雜環戊-3-醇製備
175	(*S*)-4-(2-(氰基甲基)吡咯啶-1-基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-*2H*-哌啶-6-甲醯胺	442.1	根據實例50，藉由用(*S*)-脯胺醇替換(R)-脯胺醇製備
176	4-((2-氰基乙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-*1H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-*2H*-哌啶-6-甲醯胺	402.05	根據實例50，藉由用2-胺基乙-1-醇替換(R)-脯胺醇製備

表A.額外化合物			
化合物編號	名稱	LCMS [M+1]+	程序
179	4-(異丙基胺基)-5-甲氧基-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺	391.10	根據實例17，使用丙-2-胺作為「**胺試劑**」製備
180	4-(環丙基胺基)-5-甲氧基-*N*-[5-(5-甲基吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-6-側氧基哌喃-2-甲醯胺	389.05	根據實例1，部分C，步驟2，使用環丙胺作為「**胺試劑**」製備
181	4-((2-(二甲基胺基)乙基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	420.20	根據實例1，部分C，步驟2，使用N,N-二甲基乙烷-1,2-二胺作為「**胺試劑**」製備
182	4-(雙環[1.1.1]戊-1-基胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	415.05	根據實例1，部分C，步驟2，使用3-甲基雙環[1.1.1]戊-1-胺作為「**胺試劑**」製備
183	3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-((2-(甲基磺醯基)乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	455.10	根據實例1，部分C，步驟2，使用2-(甲基磺醯基)乙-1-胺作為「**胺試劑**」製備
184	(*R*)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-4-((四氫呋喃-3-基)胺基)-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	419.10	根據實例1，部分C，步驟2，使用(R)-四氫呋喃-3-胺作為「**胺試劑**」製備
185	(*S*)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-4-((四氫呋喃-3-基)胺基)-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	419.05	根據實例1，部分C，步驟2，使用(S)-四氫呋喃-3-胺作為「**胺試劑**」製備
186	3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(N-味啉基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	419.05	根據實例1，部分C，步驟2，使用味啉作為「**胺試劑**」製備
187	(*S*)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基丙基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	421.10	根據實例1，部分C，步驟2，使用(S)-2-甲氧基丙-1-胺作為「**胺試劑**」製備
Rac-188	*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(((1*S*,2*R*)-2-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物188a*) *N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物188b*)	466.05	根據實例10步驟7，使用rac-(1,2-順式)-2-胺基環戊-1-醇作為「**胺試劑**」製備

表A.額外化合物			
化合物編號	名稱	LCMS [M+1]+	程序
Rac-189	4-(((1*S*,2*R*)-2-羥基環己基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物189a*) 4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基環己基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺(化合物189b*)	447.1	根據實例1，部分C，步驟2，使用rac-(1,2-順式)-2-胺基環己-1-醇作為「**胺試劑**」製備
190	3-甲氧基-4-(((1-甲氧基環丙基)甲基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	433.05	根據實例1，部分C，步驟2，使用(1-甲氧基環丙基)甲胺作為「**胺試劑**」製備
193	(*S*)-*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基丙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	454.10	根據實例1，部分C，步驟2，使用(*S*)-2-甲氧基丙-1-胺作為「**胺試劑**」製備
194	(*R*)-3-甲氧基-4-(2-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷-1-基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	433.1	根據實例1，部分C，步驟2，使用(R)-2-(甲氧基甲基)氮雜環丁烷作為「**胺試劑**」製備
195	4-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	461.15	根據實例1，部分C，步驟2，使用2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-胺作為「**胺試劑**」製備
196	3-甲氧基-4-((1-(甲氧基甲基)環丁基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	447.10	根據實例1，部分C，步驟2，使用1-(甲氧基甲基)環丁-1-胺作為「**胺試劑**」製備
197	*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(((1*R*,2*S*)-2-羥基環戊基)胺基)-3-甲氧基-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	466.10	根據實例10步驟7，(1*S*,2*R*)-2-胺基環戊-1-醇作為「**胺試劑**」製備
202	3-甲氧基-4-(((1*R*,2*R*)-2-甲氧基環己基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	462.20	根據實例1，部分C，步驟2，使用(1R,2R)-2-甲氧基環己-1-胺作為「**胺試劑**」製備
204	3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-((2-(甲基胺基)乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	406.15	根據實例55，藉由用(2-胺基乙基)(甲基)胺基甲酸三級丁酯替換(2-胺基乙基)胺基甲酸三級丁酯製備

表A.額外化合物			
化合物編號	名稱	LCMS [M+1]+	程序
206	4-(((1*S*,2*R*)-2-(2,2-二氟乙氧基)環戊基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	497.15	根據實例48，藉由用(1*R*,2*S*)-2-胺基環戊-1-醇鹽酸鹽替換(1*S*,2*R*)-2-胺基環戊-1-醇鹽酸鹽製備
207	3-甲氧基-4-(((2*S*,3*R*)-3-甲氧基丁-2-基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	435.15	根據實例43，藉由用(2R,3S)-3-胺基丁-2-醇替換(3*S*,4*S*)-4-胺基氧雜環戊-3-醇製備
213	(*R*)-*N*-(5-(3-氯-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基-1-苯基乙基)胺基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	516.1	根據實例10步驟7，藉由用(R)-2-甲氧基-1-苯基乙-1-胺替換丙-2-胺製備
216	3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-4-(吡咯啶-1-基)-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	403.10	根據實例1，部分C，步驟2，使用吡咯啶作為「**胺試劑**」製備
217	4-(反式-4-羥基環己基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	447.00	根據實例1，部分C，步驟2，使用(1,4-反式)-4-胺基環己-1-醇作為「**胺試劑**」製備
218	4-((3-(羥基甲基)雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	445.10	根據實例1，部分C，步驟2，使用(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)甲醇作為「**胺試劑**」製備
219	3-甲氧基-4-((1,4-順式-4-甲氧基環己基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	461.00	根據實例1，部分C，步驟2，使用(1,4-順式)-4-甲氧基環己-1-胺作為「**胺試劑**」製備
220	4-(1,4-順式-4-羥基環己基)胺基)-3-甲氧基-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	447.10	根據實例1，部分C，步驟2，使用(1,4-順式)-4-胺基環己-1-醇作為「**胺試劑**」製備
222	(*R*)-1-(1-甲氧基丙-2-基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-側氧基-1,2,3,5-四氫哌喃并[3,4-*b*][1,4]噁吡-7-甲醯胺	433.0	根據實例64用以下修改製備：在步驟4中(2*S*)-1-甲氧基丙-2-胺用作「**胺試劑**」。在步驟7中，不使用三乙基胺，且在80℃下進行反應1.5小時。

表A.額外化合物			
化合物編號	名稱	LCMS [M+1]+	程序
223	1-((1*R*,2*S*)-2-氰基環戊基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-側氧基-1,2,3,5-四氫哌啶并[3,4-*b*][1,4]噁唏-7-甲醯胺	454.0	根據實例64用以下修改製備：在步驟4中((1*R*,2*S*)-2-胺基環戊烷-1-甲腈用作「**胺試劑**」。在步驟7中，不使用三乙基胺且使用對掌性製備型HPLC用以下條件進行第二階段純化：CHIRAL ART Amylose-SA，2*25 cm，5μm；移動相，己烷(0.1% TFA)及MeOH:EtOH=1:1 (7分鐘內保持70% MeOH:EtOH=1:1)；偵測器，UV 254nm。
224	1-((1*S*,2*R*)-2-氰基環戊基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-側氧基-1,2,3,5-四氫哌啶并[3,4-*b*][1,4]噁唏-7-甲醯胺	454.0	根據實例64用以下修改製備：在步驟4中(1*S*,2*R*)-2-胺基環戊烷-1-甲腈用作「**胺試劑**」。在步驟7中，不使用三乙基胺且使用對掌性製備型HPLC用以下條件進行第二階段純化：CHIRAL ART Amylose-SA，2*25 cm，5μm；移動相，己烷(0.1% TFA)及MeOH:EtOH=1:1 (7分鐘內保持70% MeOH:EtOH=1:1)；偵測器，UV 254nm。
225	(*R*)-1-(1-環丙基-2-甲氧基乙基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-側氧基-1,2,3,5-四氫哌啶并[3,4-*b*][1,4]噁唏-7-甲醯胺	459.2	根據實例64用以下修改製備：在步驟4中(1*R*)-1-環丙基-2-甲氧基乙胺用作「**胺試劑**」。在步驟7中，不使用三乙基胺，且在80℃下進行反應1小時。
226	(*S*)-1-(1-環丙基-2-甲氧基乙基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-側氧基-1,2,3,5-四氫哌啶并[3,4-*b*][1,4]噁唏-7-甲醯胺	459.2	根據實例64用以下修改製備：在步驟4中(1*S*)-1-環丙基-2-甲氧基乙胺用作「**胺試劑**」。在步驟7中，不使用三乙基胺，且在80℃下進行反應1小時。
227	(*R*)-1-(2-甲氧基-1-苯基乙基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-側氧基-1,2,3,5-四氫哌啶并[3,4-*b*][1,4]噁唏-7-甲醯胺	495.2	根據實例64用以下修改製備：在步驟4中(1R)-2-甲氧基-1-苯基乙胺用作「**胺試劑**」。在步驟7中，不使用三乙基胺，且在50℃下進行反應5小時。

表A.額外化合物			
化合物編號	名稱	LCMS [M+1]+	程序
228	4-((2-甲氧基乙基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-(2-(N-味啉基)乙氧基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	--	可根據實例15，在步驟1中使用2-(N-味啉基)乙-1-醇代替2-甲氧基乙醇，且在步驟4中使用2-甲氧基乙-1-胺代替(*R*)-2-甲氧基-1-苯基乙-1-胺作為「**胺試劑**」製備化合物228。
229	4-((2-甲氧基乙基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-3-(2-硫代(N-味啉基)乙氧基)-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	--	可根據實例15，在步驟1中使用2-硫代(N-味啉基)乙-1-醇代替2-甲氧基乙醇，且在步驟4中使用2-甲氧基乙-1-胺代替(*R*)-2-甲氧基-1-苯基乙-1-胺作為「**胺試劑**」製備化合物229。
230	3-((1-甲氧基環丙基)甲氧基)-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	--	可根據實例15，在步驟1中使用(1-甲氧基環丙基)甲醇代替2-甲氧基乙醇，且在步驟4中使用2-甲氧基乙-1-胺代替(*R*)-2-甲氧基-1-苯基乙-1-胺作為「**胺試劑**」製備化合物230。
231	(*S*)-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-3-((四氫呋喃-3-基)氧基)-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	--	可根據實例15，在步驟1中使用(*R*)-四氫呋喃-3-醇代替2-甲氧基乙醇，且在步驟4中使用2-甲氧基乙-1-胺代替(*R*)-2-甲氧基-1-苯基乙-1-胺作為「**胺試劑**」製備化合物231。
232	(*R*)-4-((2-甲氧基乙基)胺基)-*N*-(5-(5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-側氧基-3-((四氫呋喃-3-基)氧基)-2*H*-哌喃-6-甲醯胺	--	可根據實例15，在步驟1中使用(*S*)-四氫呋喃-3-醇代替2-甲氧基乙醇，且在步驟4中使用2-甲氧基乙-1-胺代替(*R*)-2-甲氧基-1-苯基乙-1-胺作為「**胺試劑**」製備化合物232。

生物學分析方法

【0742】 cGAS催化ATP與GTP環化以產生cGAMP，其為STING之活化配位體。因此，人類cGAS (hcGAS)抑制可藉由量測形成多少cGAMP來定量，該量測可如同hcGAS Kinase-Glo分析(如下文所描述)中藉由監測ATP耗乏而間接進行，或諸如使用hcGAS LCMS分析(如下文所描述)而直接進行。

(i) hcGAS Kinase-Glo分析

【0743】 使用Lama等人，「Development of human cGAS-specific small molecule inhibitors for repression of dsDNA-triggered interferon expression」, Nature Communications 10, 論文編號：2261 (2019)中報導之方法，測試化合物之人類cGAS (h-cGAS)抑制活性，其中略微修改一些條件，在**表B**中展示。

【0744】 以下列標示在**表D**中報導以IC_{50}值表示之分析的結果：A表示IC_{50}值< 0.01 μM；B表示IC_{50}值≥ 0.01 μM且< 0.03 μM；C表示IC_{50}值≥ 0.03 μM且< 0.1 μM；D表示IC_{50}值≥ 0.1。

表B. hcGAS Kinase-Glo分析條件之概述

試劑/條件		**Lama等人**	**對Lama之修改**
酶	hcGAS (nM)	100	40
緩衝劑	參(羥基甲基)胺基甲烷鹽酸鹽(Tris-HCl) pH 7.4 (mM)	20	20
	$MgCl_2$ (mM)	5	10
	NaCl (mM)	150	25
	Tween™-20 (%)	0.01	0.01
	$ZnCl_2$ (μM)	1	1
	二硫蘇糖醇(DTT) (mM)	1	1
	二甲亞碸(DMSO) (%)	0.5	5
受質	三磷酸腺苷(ATP) (μM)	100	100
	三磷酸鳥苷(GTP) (μM)	100	100
	雙股DNA (dsDNA) (nM)	25	25
分析	盤(孔)	384	384
	培育時長(h)	7	3
	總體積(μL)	20	20
	Kinase-Glo Max (μL)	20	20

(ii) hcGAS LCMS分析

【0745】 使用藉由LC/MS直接量測cGAMP產生來測試化合物之h-cGAS抑制活性。簡言之，將化合物與酶及受質一起培育4小時(參見**表C**)，隨後用3倍體積之含有0.15 mM cGAMP-$^{13}C_{10}{}^{15}N_5$作為內標之70/30乙腈/H_2O混合物使反應停止且混合5分鐘。在離心(3700 rpm，10分鐘，10

℃)之後，收集100 mL各反應物且混合至等體積之乙腈中。隨後在Qexective (管柱：XBridge BEH Amide管柱，130Å，3.5 μm，3 mm × 50 mm，移動相A：於95/5% H_2O/乙腈(0.5% DMSO)中之10mM乙酸銨，移動相B：乙腈(0.5% DMSO))上分析樣品。

【0746】 以下列標示在**表D**中報導以IC_{50}值表示之分析的結果：A表示IC_{50}值< 0.005 μM；B表示IC_{50}值≥ 0.005 μM且< 0.02 μM；C表示IC_{50}值≥ 0.02 μM且< 0.06 μM；D表示IC_{50}值≥ 0.06且< 0.2 μM；E表示IC_{50}值≥ 0.2。

表C. hcGAS LCMS分析條件之概述		
酶	hcGAS (nM)	0.5
緩衝劑	參(羥基甲基)胺基甲烷鹽酸鹽(Tris-HCl) pH 7.4 (mM)	20
	$MgCl_2$ (mM)	10
	NaCl (mM)	25
	Tween™-20 (%)	0.01
	$ZnCl_2$ (μM)	1
	二硫蘇糖醇(DTT) (mM)	1
	二甲亞碸(DMSO) (%)	5
受質	ATP (μM)	100
	三磷酸鳥苷(GTP) (μM)	100
	雙股DNA (dsDNA) (nM)	25
分析	盤(孔)	96
	培育時長(h)	4
	總體積(μL)	40

(iii) 結果

【0747】 獲自以上提及之分析方法的活性資料提供於**表D**中。短劃線(--)指示無可用資料。

表D. 活性資料					
化合物	**hcGAS kinase-glo IC_{50} (μM)**	**hcGAS LCMS IC_{50} (μM)**	化合物	**hcGAS kinase-glo IC_{50} (μM)**	**hcGAS LCMS IC_{50} (μM)**
1	B	B	118	--	B
2	B	--	119	B	B
3*	--	A	120	B	B
4*	--	B	121	B	B
5	--	B	122*	--	B

表D. 活性資料					
化合物	**hcGAS kinase-glo IC_{50} (μM)**	**hcGAS LCMS IC_{50} (μM)**	化合物	**hcGAS kinase-glo IC_{50} (μM)**	**hcGAS LCMS IC_{50} (μM)**
Rac-6	B	B	123*	--	B
Rac-7	A	A	124*	--	B
8	B	B	125*	--	B
9	C	--	126	--	B
10	B	B	126-OMe	B	B
11	B	C	127	B	A
12	B	--	128	--	A
13	--	B	129	A	B
Rac-14	B	B	129-OMe	B	A
Rac-15	C	--	130	C	C
16	C	--	131	B	B
17	--	C	132*	--	B
18	--	A	133*	--	B
19	B	--	134	C	--
20	--	C	135	--	C
21*	--	B	136	B	B
22*	--	A	137	D	--
Rac-23	B	A	138	--	E
24	C	--	139	C	--
25	C	--	140	--	D
Rac-26	--	A	141	D	--
27	--	B	142	--	C
Rac-28	--	E	143	--	C
29	C	--	144	B	--
30	B	B	145	--	E
31	B	B	146	B	B
32	C	--	147	D	--
33	B	C	148	D	--
34	C	--	149	--	B
35	B	--	150	--	B
Rac-36	B	B	151	--	B
Rac-37	B	--	152	--	B
38	B	B	Rac-153	--	B
39	B	--	154	--	C
40	B	--	155	--	B
41	A	A	156	--	D
42	A	A	157	--	E
Rac-43	B	B	158	--	D
44	C	--	Rac-159	--	B
45	B	--	160	--	B
46	B	--	161	--	A
47*	--	A	162	--	B
48*	--	B	163	--	D
49	--	C	Rac-164	--	B
50	--	D	165	--	D

表D. 活性資料					
化合物	**hcGAS kinase-glo IC_{50} (μM)**	**hcGAS LCMS IC_{50} (μM)**	化合物	**hcGAS kinase-glo IC_{50} (μM)**	**hcGAS LCMS IC_{50} (μM)**
51	--	B	166	--	A
52	--	B	Rac-167	--	A
53	--	A	168	--	D
54	--	A	169	--	E
Rac-55	--	E	170	--	B
Rac-56	--	B	171	--	B
57	B	B	172*	--	B
58	B	--	173*	--	C
59	B	B	174	--	C
60	B	B	174-OH	C	--
Rac-61	B	B	175	--	B
62	B	B	176	B	B
63	D	--	177	--	A
64	C	C	177-Ac-OtBu	--	--
65	C	--	178	--	C
66	B	B	178-Ac	--	--
Rac-67	B	B	179	C	B
Rac-68	B	B	180	C	--
69	B	--	181	D	--
70	--	B	182	B	B
71*	--	B	183	C	B
72*	--	B	184	C	C
73	--	A	185	C	B
74	--	A	186	C	--
75	C	B	187	B	B
76	B	B	Rac-188	A	A
77	--	B	Rac-189	B	B
78	--	A	190	--	B
79*	--	D	191*	--	C
80*	--	E	192*	--	B
Rac-81	--	E	193	--	A
82	C	--	194	--	B
83	--	A	195	--	B
84	--	A	196	--	B
85	--	B	197	--	B
86	--	A	198*	--	C
87	C	--	199*	--	A
88	B	--	200	--	A
89	B	--	201	--	A
90	B	--	202	--	B
Rac-91	A	B	203	D	--
Rac-92	B	B	204	D	--
93	--	C	205	--	B
94	--	B	205-Ac	--	--
95	--	B	206	--	B

表D. 活性資料					
化合物	hcGAS kinase-glo IC_{50} (μM)	hcGAS LCMS IC_{50} (μM)	化合物	hcGAS kinase-glo IC_{50} (μM)	hcGAS LCMS IC_{50} (μM)
96	--	A	207	--	C
97	--	B	208	--	B
98	--	B	Rac-209	--	B
99	--	C	210	--	B
100*	--	B	210-Ac	--	--
101*	--	B	211	--	B
102	--	B	212	--	B
103	C	B	213	--	A
104	C	--	214*	--	B
105	C	--	215*	--	B
106	C	C	216	C	B
Rac-107	A	B	217	B	--
Rac-108	B	B	218	B	--
Rac-109	B	B	219	B	--
110	B	B	220	B	B
111	B	B	223	--	B
112	A	A	224	--	A
111	B	B	225	--	A
112	A	A	226	--	A
113	B	--	227	--	A
114	A	A	228	--	--
115	B	--	229	--	--
116	B	B	230	--	--
117	B	B	231A	--	--
			231B	--	--

其他實施例

【0748】 除非相反地指示或另外自上下文顯而易見，否則若一個、超過一個或所有群組成員存在於、用於給定產物或製程中或以其他方式與其有關，則視為滿足在群組的一或多個成員之間包括「或」之主張或描述。本發明包括群組中恰好一個成員在給定產物或製程中存在、採用或以其他方式相關的實施例。本發明包括超過一個或所有的群組成員存在於、用於給定產物或製程中或以其他方式與其有關的實施例。

【0749】 此外，本發明涵蓋其中來自一或多條所列技術方案或實施例之一或多個限制、要素、條款及描述性術語引入另一條技術方案或實施

例中之所有變化、組合及排列。舉例而言，依附於另一技術方案之任何技術方案可經修改以包括在依附於同一基本技術方案之任何其他技術方案中可見的一或多個限制。在本發明敍述要素以清單形式，例如呈馬庫什(Markush)組形式呈現時，亦揭示要素之各子組，且可自該組移除任何一或多個要素。應進一步理解，當任何變數(例如R基團)在給定馬庫什結構中存在超過一次(例如2次或更多次)，且彼變數可選自兩個或更多個要素之給定清單，除非另行說明或在本發明之上下文內瞭解，否則在各次重複出現時(例如2次或更多次)彼變數(例如R基團)彼此獨立，獨立地選自彼給定清單。

【0750】 亦應理解，一般而言，當本發明或本發明之態樣稱為包含特定要素及/或特徵時，本發明之某些實施例或本發明之態樣亦由此等要素及/或特徵組成或基本上由其組成。出於簡單之目的，彼等實施例尚未具體地以詞語闡述在本文中。亦應注意，術語「包含」及「含有」意欲為開放性的且容許包括額外要素或步驟。在給出範圍的情況下，應瞭解包括端點。此外，除非另有指示或另外自上下文及一般熟習此項技術者的理解顯而易見，否則表示為範圍之值可在本發明之不同實施例中採用所陳述範圍內之任何特定值或子範圍，除非上下文另有明確規定，否則達到該範圍下限之單位的十分之一。

【0751】 本申請案提及各種頒予之專利、公開之專利申請案、期刊文章及其他出版物，以上所有者均以引用之方式併入本文中。若任何併入之參考文獻與本發明之間存在衝突，則應以本發明為準。另外，本發明之屬於先前技術之任何特定實施例可明確地自技術方案中之任一或多項排除。因為此等實施例被認為是一般熟習此項技術者所已知，故其可被排

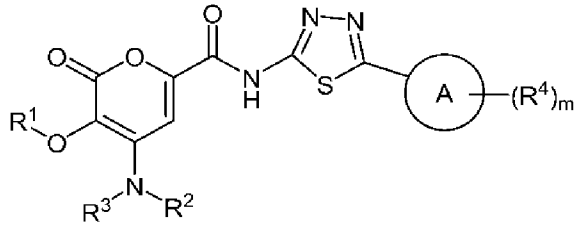
除，即使未在本文中明確地闡述排除。本發明之任何特定實施例可出於任何原因自任何技術方案排除，無論是否與先前技術之存在相關。

【0752】本文所描述之本發明實施例之範疇並不意欲限於以上描述，且亦包括依隨附申請專利範圍中所闡述之範疇。一般熟習此項技術者應瞭解，可在不脫離依以下申請專利範圍中所定義之本發明之精神或範疇的情況下對本說明書進行各種改變及修改。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物：



(I)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為5員單環雜芳基；

R^1為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、-L_3-(C_3-C_6碳環基)或-L_3-(4員至10員雜環基)，其中該烷基、該烯基、該炔基、該碳環基及該雜環基獨立地經0、1、2、3或4個R^{1A}取代；各R^{1A}獨立地為鹵素、-OR^{1B}、-$N(R^{1B})_2$、-SR^{1B}、-$C(=O)OR^{1B}$、-$C(=O)N(R^{1C})_2$、-(C_1-C_3伸烷基)-OR^{1B}或-(C_1-C_3伸烷基)-SR^{1B}，或R^{1A}之兩個例子結合在一起形成=O；各R^{1B}獨立地為氫、C_1-C_4烷基或C_1-C_4鹵代烷基，其中該烷基及該鹵代烷基獨立地經0、1、2、3或4個R^{1D}取代；各R^{1C}獨立地為氫、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵代烷基或-OR^{1F}；各R^{1D}獨立地為鹵素、-OR^{1F}或-$N(R^{1F})_2$；且各R^{1F}獨立地為氫、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基；

L_3為鍵、C_1-C_3伸烷基或-(C_1-C_3伸烷基)-O-，其中該伸烷基獨立地經0、1、2、3或4個R^{1E}取代；且各R^{1E}獨立地為-(C_1-C_3伸烷基)-OR^{1B}或-OR^{1B}，或R^{1E}之兩個例子結合在一起形成=O；

R^2為氫或經0、1、2、3或4個R^{2A}取代之C_1-C_6烷基，且各R^{2A}獨立地為鹵素、-OR^{2B}或-$N(R^{2B})_2$，其中各R^{2B}獨立地為氫、C_1-C_3烷基或

C_1-C_3鹵代烷基；

或R^1及R^2與其所連接之原子接合形成獨立地經0、1、2、3或4個R^{1A}取代之6員或7員雜環基；

R^3為C_1-C_{10}烷基、C_2-C_{10}烯基、C_2-C_{10}炔基、C_3-C_{10}碳環基或4員至10員雜環基，其中該烷基、該烯基、該炔基、該碳環基及該雜環基獨立地經0、1、2、3或4個R^{3A}取代；

或R^2及R^3與其所連接之原子接合形成獨立地經0、1、2、3或4個R^{3A}取代之4員至10員雜環基；

各R^{3A}獨立地為C_1-C_3烷基、C_2-C_3烯基、C_2-C_3炔基、鹵素、=O、-L_1-CN、-L_1-SOR^{3C}、-L_1-SO_2R^{3C}、-L_1-SR^{3B}、-L_1-$PO(R^{3C})_2$、-L_1-OR^{3B}、-L_1-$N(R^{3B})_2$、-L_1-$C(=O)N(R^{3B})_2$或-L_1-$C(=O)OR^{3B}$、-L_1-(C_3-C_6碳環基)、-L_1-(4員至6員雜環基)、-L_1-(C_{6-10}芳基)或-L_1-(5員至10員雜芳基)，或兩個R^{3A}基團與其所連接之原子接合形成C_6芳基、5員至6員雜芳基、C_3-C_6碳環基或4員至6員雜環基，且其中該烷基、該烯基、該炔基、該碳環基、該雜環基、該芳基及該雜芳基獨立地經0、1、2、3或4個R^{3D}取代；

各R^{3B}獨立地為氫、C_1-C_3烷基、C_3-C_6碳環基或4員至6員雜環基，其中該烷基、該碳環基及該雜環基獨立地經0、1、2、3或4個R^{3D}取代；

各R^{3C}獨立地為C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基；

各R^{3D}獨立地為鹵素、-OR^{3E}、-CN、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基；

各R^{3E}獨立地為氫、C_1-C_4烷基或C_1-C_4鹵代烷基；

各R^4獨立地為鹵素、-CN、$-L_2-OR^{4A}$、$-L_2-N(R^{4B})_2$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基，其中各R^{4A}及R^{4B}獨立地為氫、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵代烷基或$-C(=O)R^{4C}$，其中R^{4C}為C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基；

各L_1及L_2獨立地為鍵、C_1-C_3伸烷基或C_1-C_3鹵代伸烷基；及

m為0、1或2。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環A為5員單環雜芳基；

R^1為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其中該烷基、該烯基及該炔基獨立地經0、1、2、3或4個R^{1A}取代；各R^{1A}獨立地為鹵素、$-OR^{1B}$或$-N(R^{1B})_2$；且各R^{1B}獨立地為氫、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基；

R^2為氫或經0、1、2、3或4個R^{2A}取代之C_1-C_6烷基，且各R^{2A}獨立地為鹵素、$-OR^{2B}$或$-N(R^{2B})_2$，其中各R^{2B}獨立地為氫、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基；

R^3為C_1-C_{10}烷基、C_2-C_{10}烯基、C_2-C_{10}炔基、C_3-C_{10}碳環基或4員至10員雜環基，其中該烷基、該烯基、該炔基、該碳環基及該雜環基獨立地經0、1、2、3或4個R^{3A}取代；

或R^2及R^3與其所連接之原子接合形成獨立地經0、1、2、3或4個R^{3A}取代之4員至10員雜環基；

各R^{3A}獨立地為C_1-C_3烷基、C_2-C_3烯基、C_2-C_3炔基、鹵素、=O、$-L_1-CN$、$-L_1-SOR^{3C}$、$-L_1-SO_2R^{3C}$、$-L_1-SR^{3B}$、$-L_1-OR^{3B}$、$-L_1-N(R^{3B})_2$、$-L_1-(C_3$-C_6碳環基)、$-L_1-$(4員至6員雜環基)、$-L_1-(C_{6-10}$芳基)或$-L_1-$(5員至10員雜芳基)，或兩個R^{3A}基團與其所連接之原子接合形成C_6芳基、5員至6

員雜芳基、C_3-C_6碳環基或4員至6員雜環基，且其中該烷基、該烯基、該炔基、該碳環基、該雜環基、該芳基及該雜芳基獨立地經0、1、2、3或4個R^{3D}取代；

各R^{3B}獨立地為氫、C_1-C_3烷基、C_3-C_6碳環基或4員至6員雜環基，其中該烷基、該碳環基及該雜環基獨立地經0、1、2、3或4個R^{3D}取代；

各R^{3C}獨立地為C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基；

各R^{3D}獨立地為鹵素、-OR^{3E}、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基；

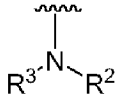
各R^{3E}獨立地為氫、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基；

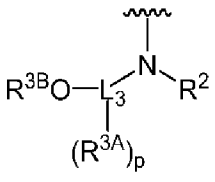
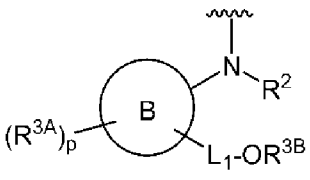
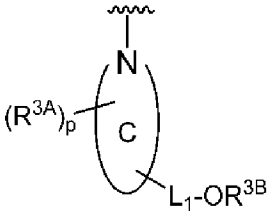
各R^4獨立地為鹵素、-CN、-L_2-OR^{4A}、-L_2-$N(R^{4B})_2$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基，其中各R^{4A}及R^{4B}獨立地為氫、C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵代烷基；

各L_1及L_2獨立地為鍵、C_1-C_3伸烷基或C_1-C_3鹵代伸烷基；及

m為0、1或2。

【請求項3】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中胺基部分為式(**i-a**)、(**ii-a**)或(**iii-a**)之基團：


(**i-a**)、

(**ii-a**)或

(**iii-a**)，

其中：

L_3為C_1-C_{10}伸烷基、C_2-C_{10}伸烯基或C_2-C_{10}伸炔基；

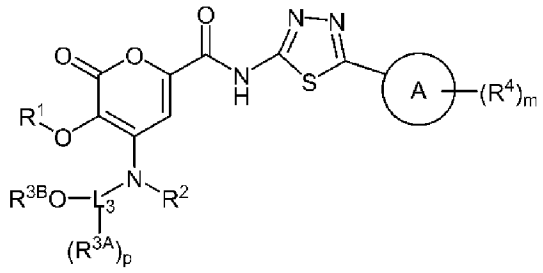
環B為C_3-C_{10}碳環基或4員至10員雜環基；

環C為5員至10員雜環基；及

p為0、1、2或3。

【請求項4】

如請求項1或2之化合物，其中該化合物具有式(**I'**)：

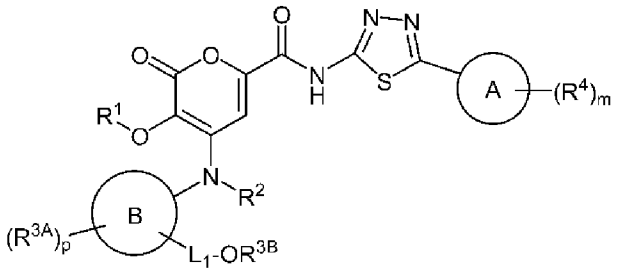


(**I'**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中L_3為C_1-C_{10}伸烷基、C_2-C_{10}伸烯基或C_2-C_{10}伸炔基，且p為0、1、2或3。

【請求項5】

如請求項1或2之化合物，其中該化合物具有式(**I''**)：

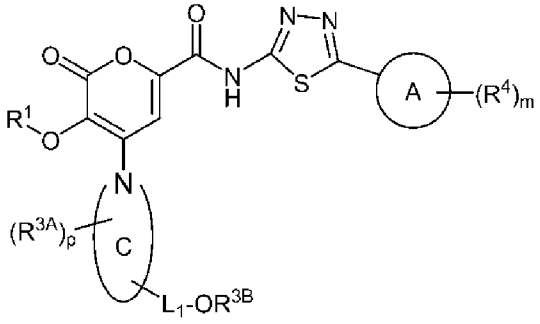


(**I''**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環B為C_3-C_{10}碳環基或4員至10員雜環基，且p為0、1、2或3。

【請求項6】

如請求項1或2之化合物，其中該化合物具有式(**I'''**)：

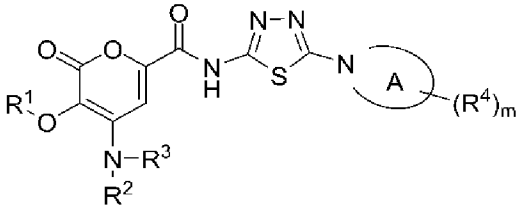


(**I'''**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中環C為5員至10員雜環基，且p為0、1、2或3。

【請求項7】

如請求項1或2之化合物，其中該化合物具有式(**I''''**)：



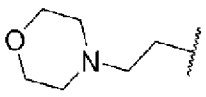
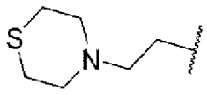
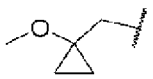
(**I''''**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中雜芳基環A之氮原子直接連接至噻二唑部分。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為經0、1、2、3或4個R^{1A}取代之C_1-C_6烷基。

【請求項9】

如請求項8之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1為-CH_3、-CH_2-$C(CH_3)_2$-CH_2OCH_3、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2OCH_3$、、、、或。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2為氫。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3為經0、1、2、3或4個R^{3A}取代之C_1-C_{10}烷基。

【請求項12】

如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3為經0、1、2、3或4個R^{3A}取代之C_3-C_{10}碳環基。

【請求項13】

如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3為經0、1、2、3或4個R^{3A}取代之4員至10員雜環基。

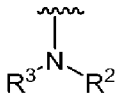
【請求項14】

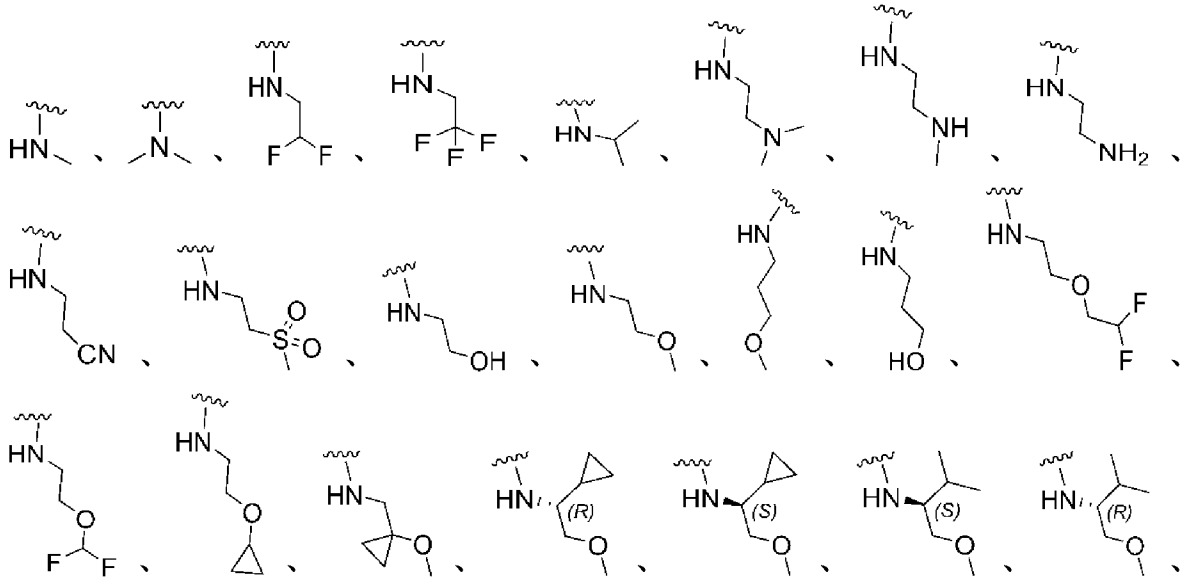
如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2及R^3與其所連接之原子接合形成獨立地經0、1、2、3或4個R^{3A}取代之4員至10員雜環基。

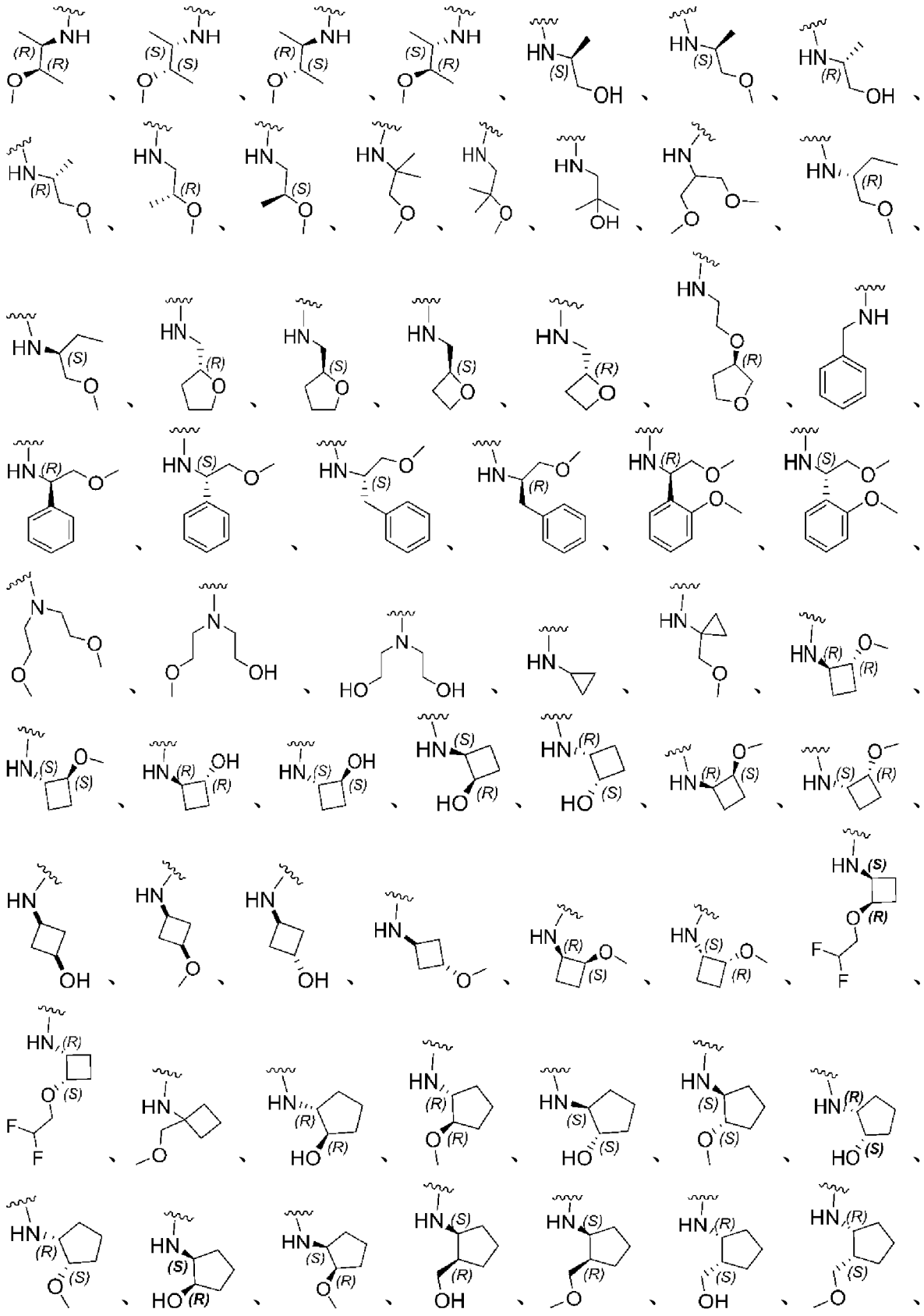
【請求項15】

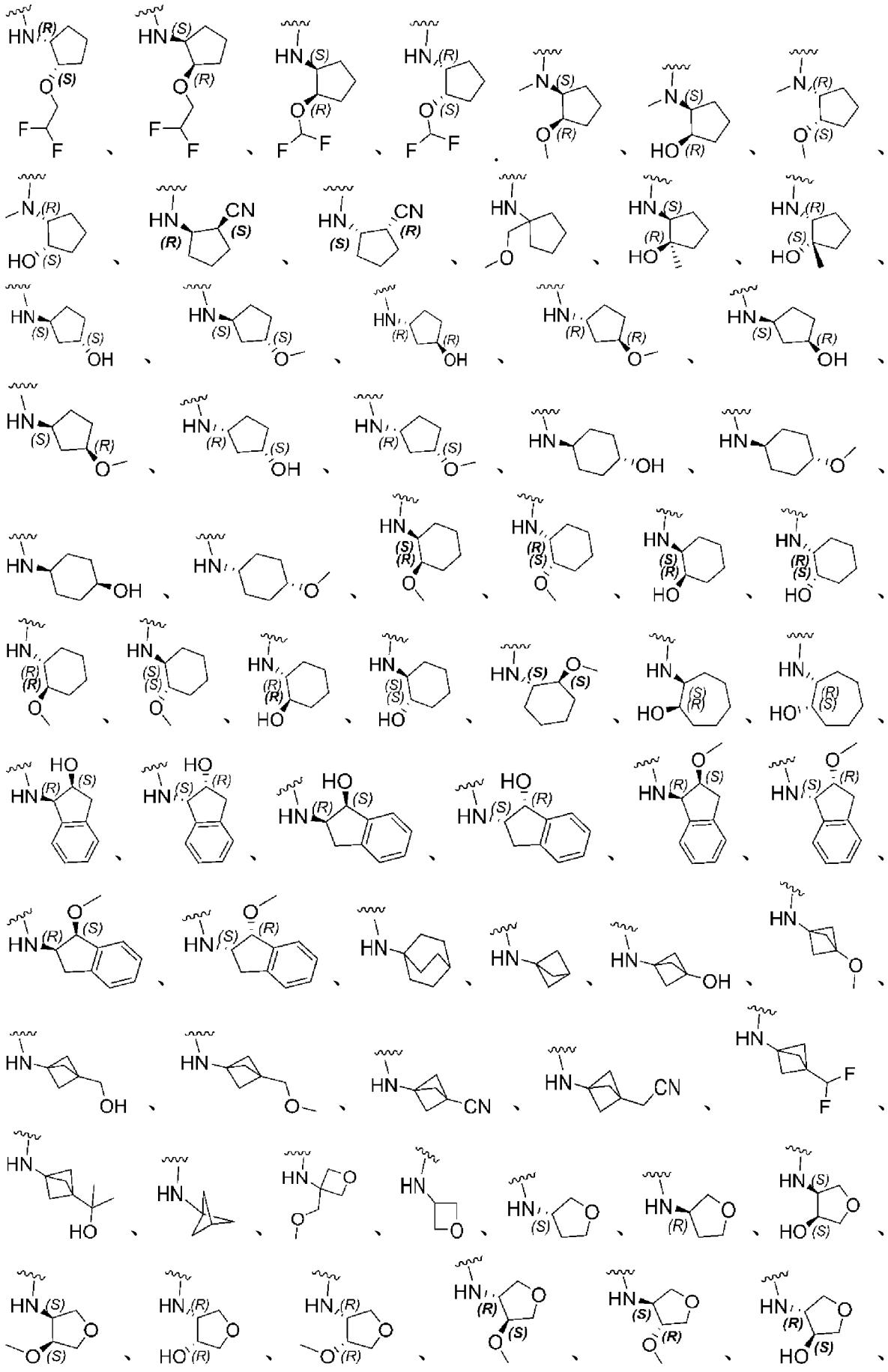
如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2及R^3與其所連接之原子接合形成獨立地經0、1、2、3或4個R^{3A}取代之4員至10員雜環基。

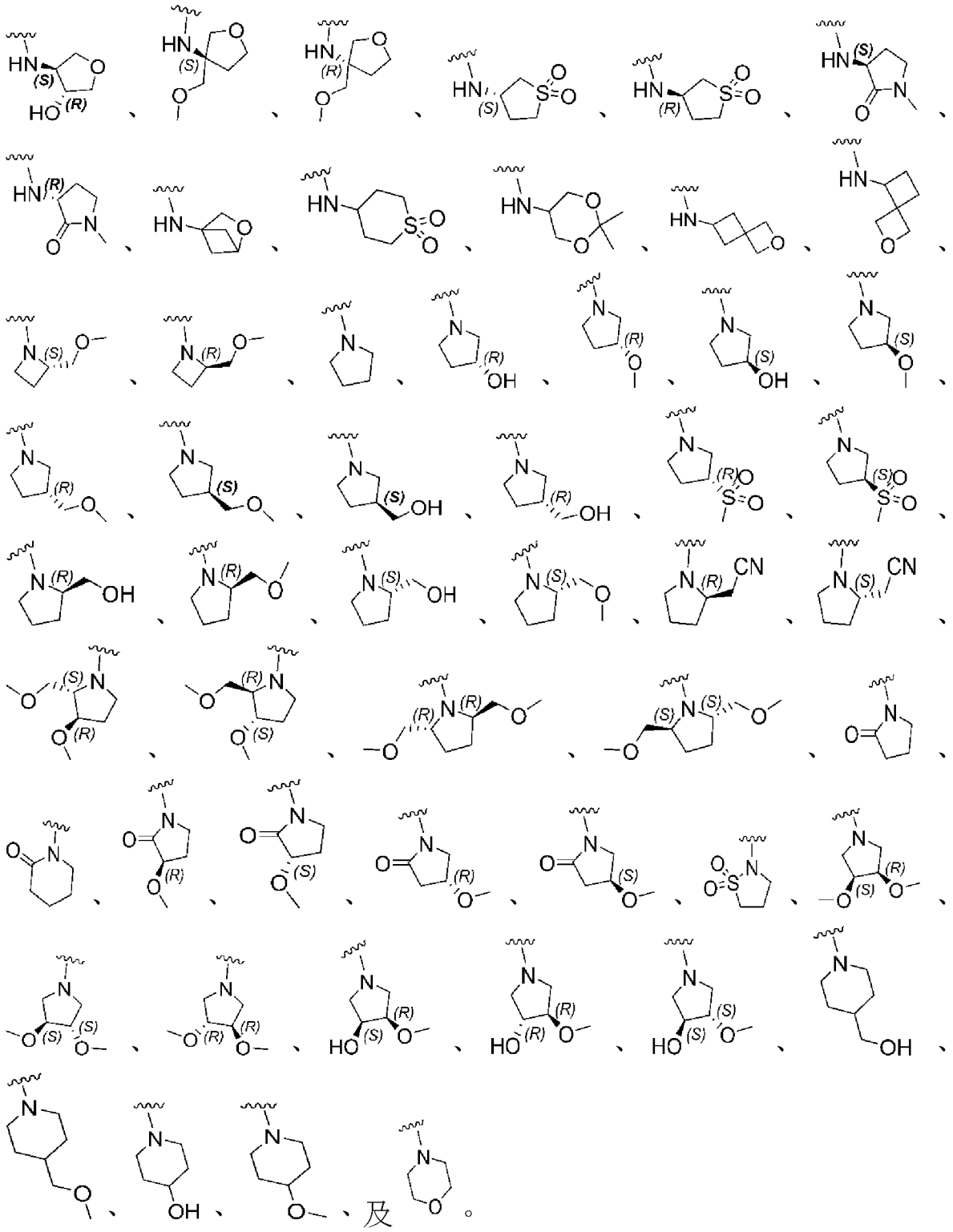
【請求項16】

如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中係選自由以下組成之群：

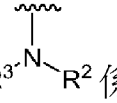


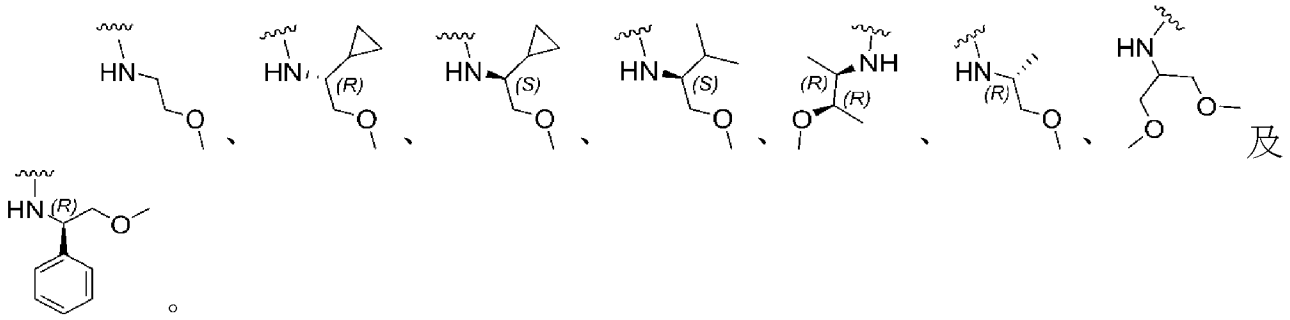






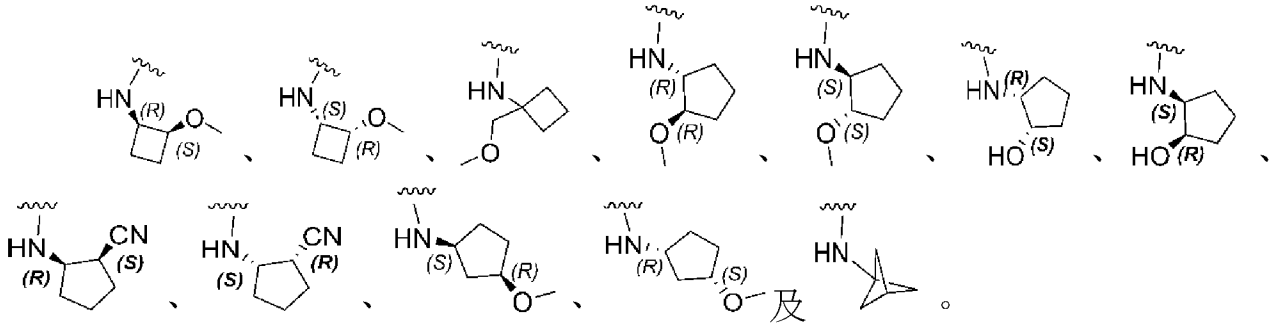
【請求項17】

如請求項16之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中  係選自由以下組成之群：



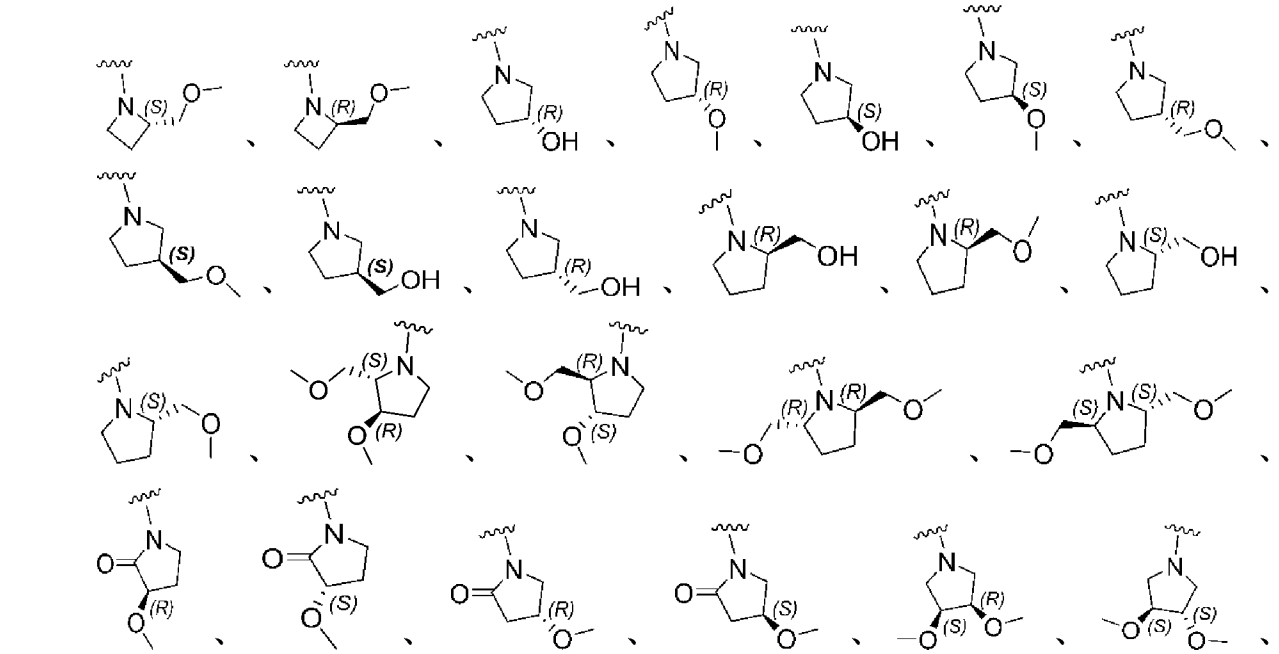
【請求項18】

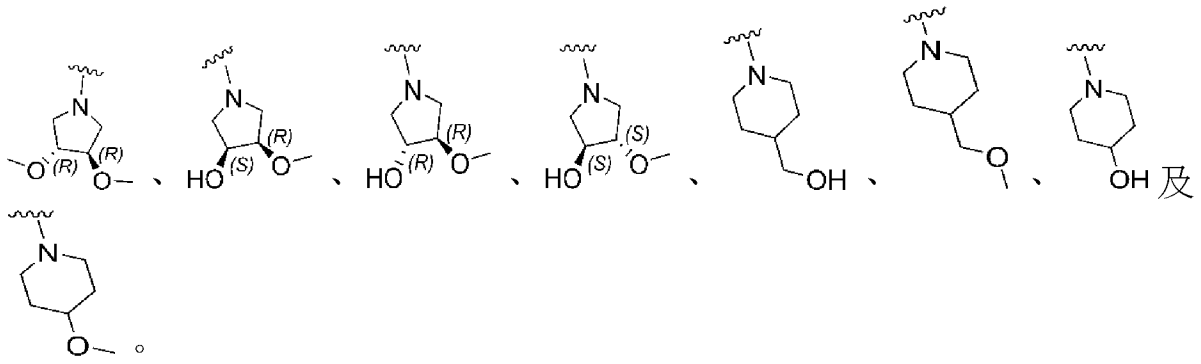
如請求項16之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中  係選自由以下組成之群：



【請求項19】

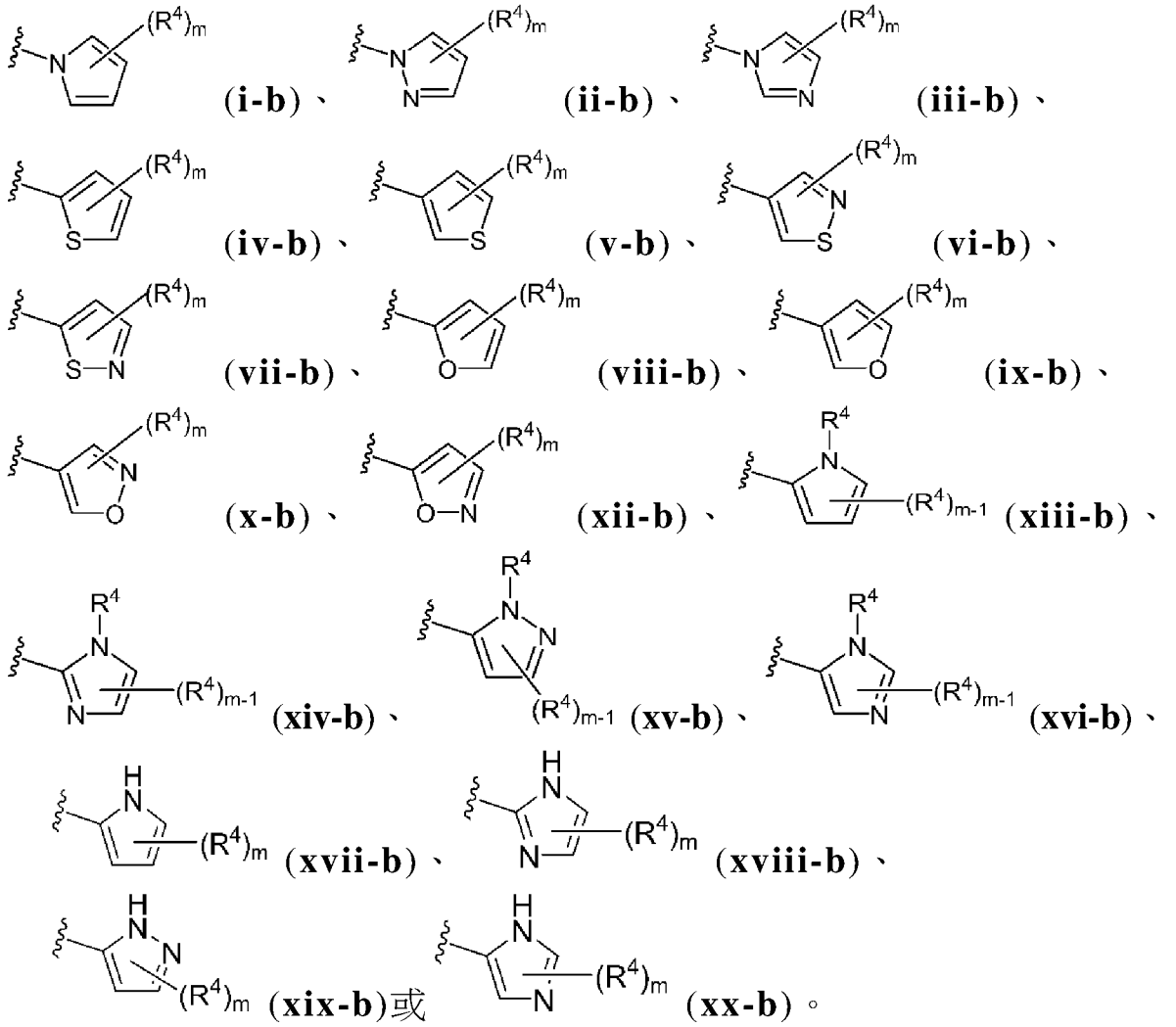
如請求項16之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中  係選自由以下組成之群：





【請求項20】

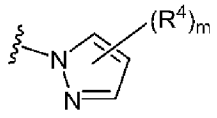
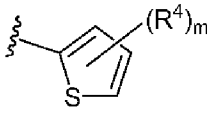
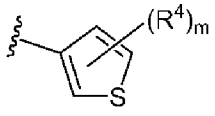
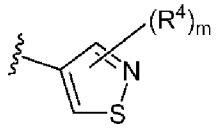
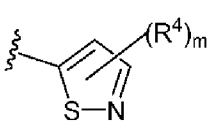
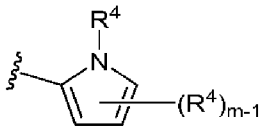
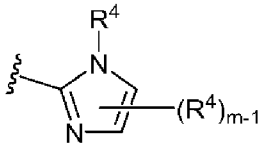
如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A為：



(i-b)、(ii-b)、(iii-b)、(iv-b)、(v-b)、(vi-b)、(vii-b)、(viii-b)、(ix-b)、(x-b)、(xii-b)、(xiii-b)、(xiv-b)、(xv-b)、(xvi-b)、(xvii-b)、(xviii-b)、(xix-b)或(xx-b)。

【請求項21】

如請求項20之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A為：


(**ii-b**)、
(**iv-b**)、
(**v-b**)、
(**vi-b**)、
(**vii-b**)、
(**xiii-b**)
或
(**xiv-b**)。

【請求項22】

如請求項1至21中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各R^4獨立地為鹵素、-CN、$-L_2-OR^{4A}$、$-L_2-N(R^{4B})_2$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基。

【請求項23】

如請求項22之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各R^4獨立地為-CH_3、-CH_2CH_3、-CHF_2、-CF_3、-Cl、-CN、-NH_2或-CH_2OH。

【請求項24】

如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L_1為鍵或C_1-C_3伸烷基。

【請求項25】

如請求項1至24中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L_2為鍵或C_1-C_3伸烷基。

【請求項26】

如請求項1至25中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中m為1。

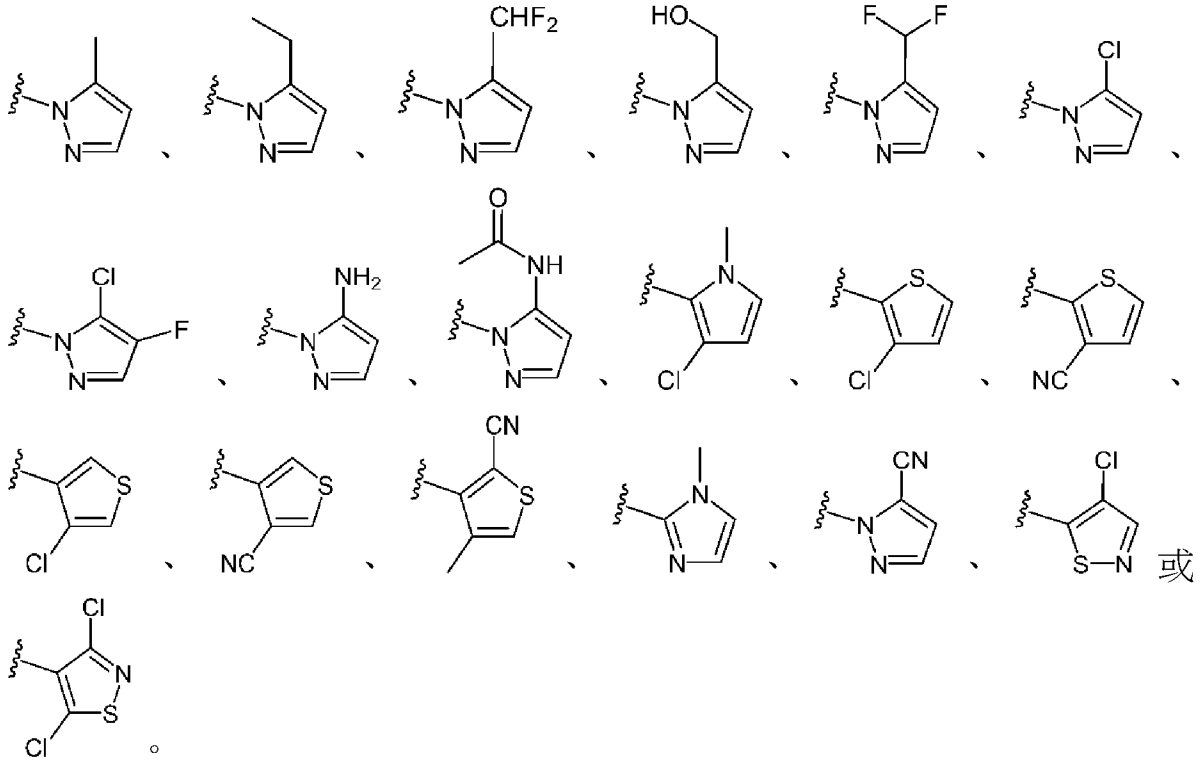
【請求項27】

如請求項1至26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中m

為2。

【請求項28】

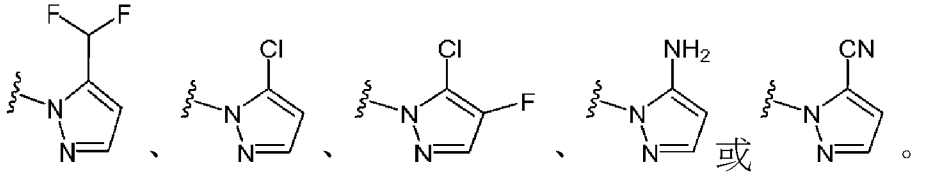
如請求項20之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A為：



。

【請求項29】

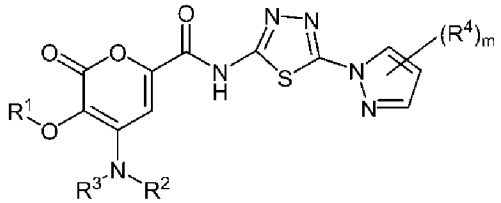
如請求項28之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環A為：



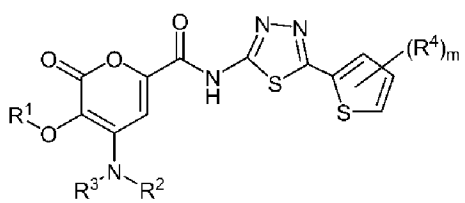
。

【請求項30】

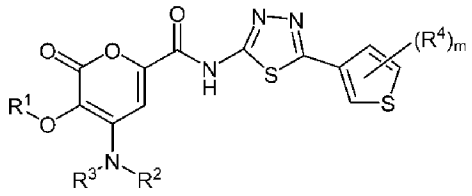
如請求項1或2之化合物，其中該化合物具有式**(I-a)**、**(I-b)**、**(I-c)**、**(I-d)**、**(I-e)**、**(I-f)**、**(I-g)**、**(I-a-1)**、**(I-a-2)**、**(I-a-3)**、**(I-f-1)**、**(I-f-2)**、**(I-f-3)**、**(I-BC-a)**或**(I-BC-b)**：



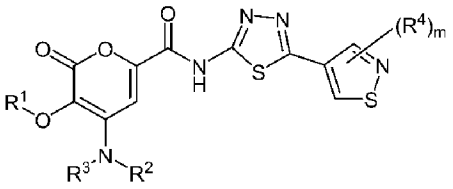
(I-a)、



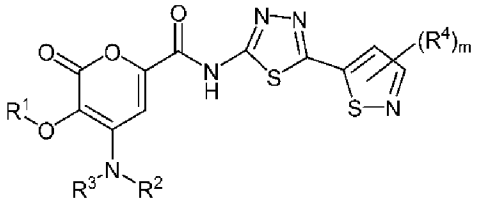
(I-b)、



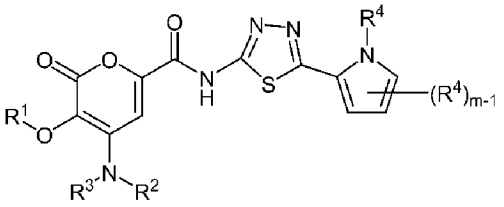
(I-c)、



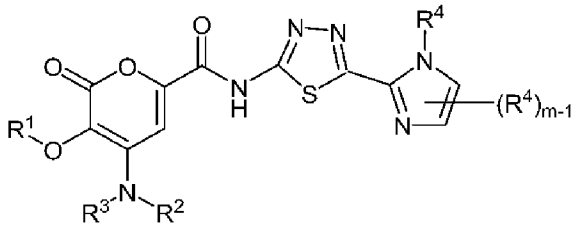
(I-d)、



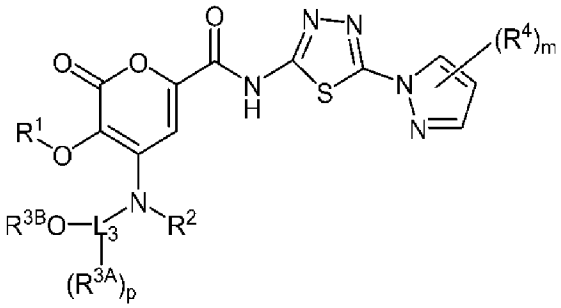
(I-e)、



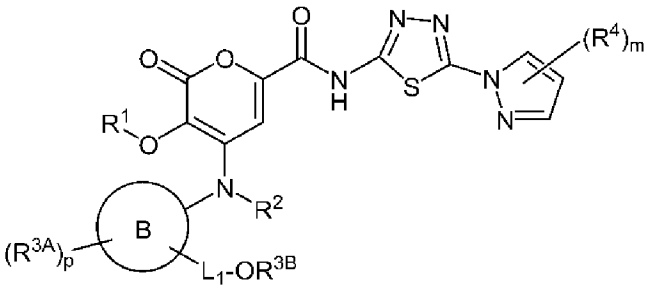
(I-f)、



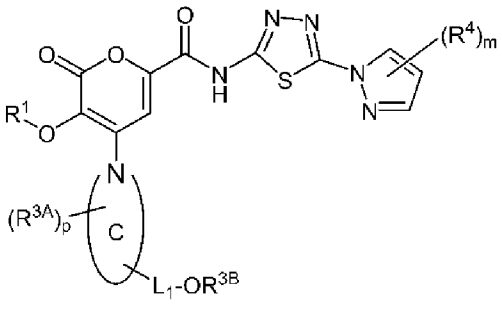
(I-g)、



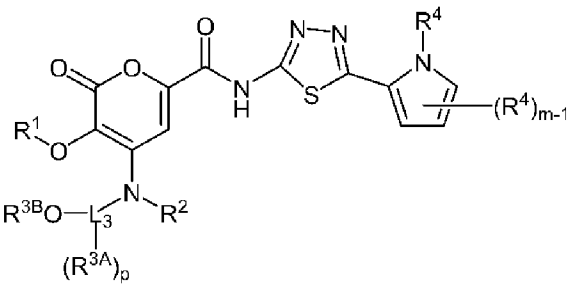
(I-a-1)、



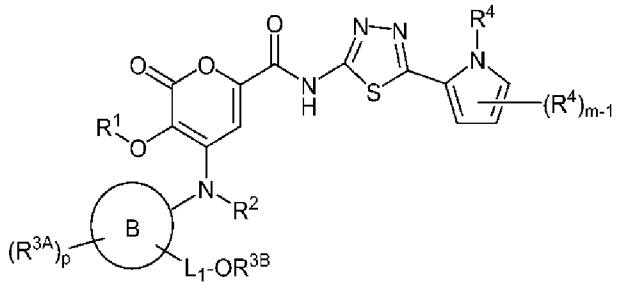
(I-a-2)、



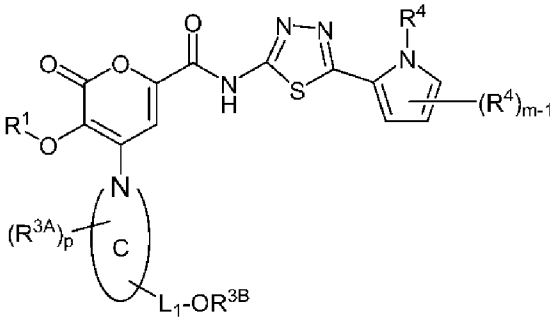
(I-a-3)、



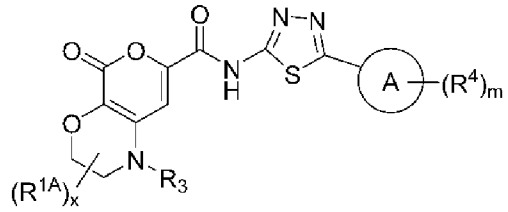
(I-f-1)、



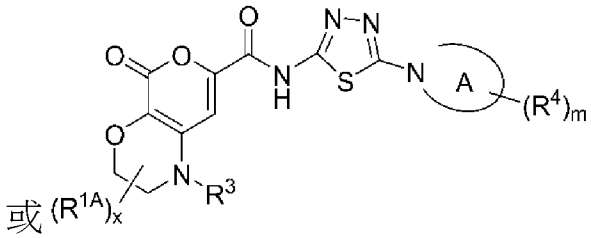
(I-f-2)、



(I-f-3)、



(I-BC-a)



或 **(I-BC-b)**，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中x為0、1、2、3或4。

【請求項31】

如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1為經0、1、2、3或4個R^{1A}取代之C_1-C_6烷基；各R^{1A}獨立地為-OR^{1B}；且各R^{1B}獨立地為氫或C_1-C_3烷基；

R^2為氫或經0、1、2、3或4個R^{2A}取代之C_1-C_6烷基，且各R^{2A}獨立地

為-OR^{2B}，其中各R^{2B}獨立地為氫或C_1-C_3烷基；

R^3為C_1-C_{10}烷基、C_3-C_{10}碳環基或4員至10員雜環基，其中該烷基、該碳環基及該雜環基獨立地經0、1、2、3或4個R^{3A}取代；

或R^2及R^3與其所連接之原子接合形成獨立地經0、1、2、3或4個R^{3A}取代之4員至10員雜環基；

各R^{3A}獨立地為C_1-C_3烷基、鹵素、=O、-L_1-CN、-L_1-SO_2R^{3C}、-L_1-OR^{3B}、-L_1-$N(R^{3B})_2$、-L_1-(C_3-C_6碳環基)、-L_1-(4員至6員雜環基)、-L_1-(C_{6-10}芳基)或-L_1-(5員至10員雜芳基)，或兩個R^{3A}基團與其所連接之原子接合形成C_6芳基、5員至6員雜芳基、C_3-C_6碳環基或4員至6員雜環基，且其中該烷基、該碳環基、該雜環基、該芳基及該雜芳基獨立地經0、1、2、3或4個R^{3D}取代；

各R^{3C}獨立地為C_1-C_3烷基；

各R^{3D}獨立地為鹵素或-OR^{3E}；

R^{3E}為C_1-C_3烷基；

各R^4獨立地為鹵素、-CN、-L_2-OR^{4A}、-L_2-$N(R^{4B})_2$、C_1-C_6烷基或C_1-C_6鹵代烷基；

各L_1及L_2獨立地為鍵或C_1-C_3伸烷基；及

m為1或2。

【請求項32】

如請求項1或2之化合物，其中該化合物為**表1**或**表2**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

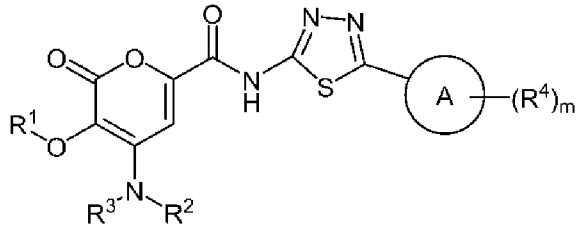
【請求項33】

如請求項32之化合物，其中該化合物為化合物3、化合物4、化合物

10、化合物21、化合物22、化合物67a、化合物67b、化合物73、化合物74、化合物77、化合物83、化合物107a、化合物107b、化合物108a、化合物108b、化合物114、化合物121、化合物127、化合物161、化合物182、化合物196、化合物197、化合物213或其醫藥學上可接受之鹽。

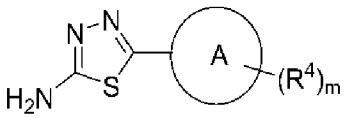
【請求項34】

一種製備式(**I**)化合物或其鹽之方法：

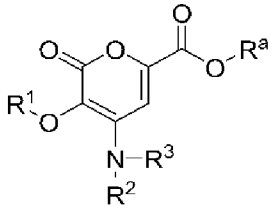


(**I**)，

其中環A、R^1、R^2、R^3、R^4及m如請求項1或2中所定義，該方法包含使式(**H-1**)化合物或其鹽與式(**N**)化合物或其鹽發生肽偶合：



(**H-1**)

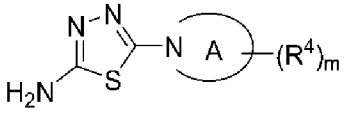


(**N**)

其中R^a為氫、C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵代烷基，提供式(**I**)化合物或其鹽。

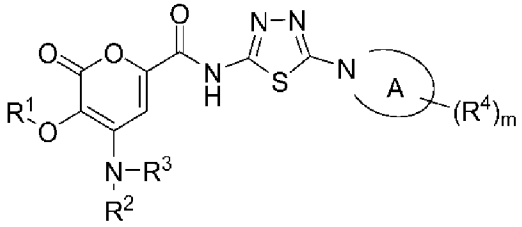
【請求項35】

如請求項34之方法，其中該式(**H-1**)化合物或其鹽具有式(**H-2**)：



(**H-2**)，或其鹽，

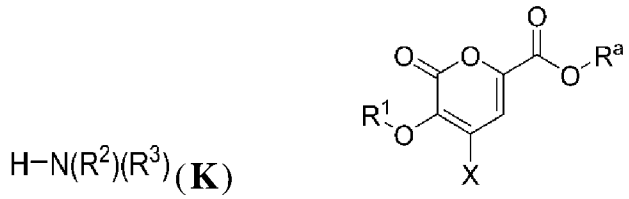
且其中該方法提供式(**I''''**)化合物：



(**I''''**)，或其鹽。

【請求項36】

如請求項34或35之方法，其進一步包含使式(**K**)化合物或其鹽與式(**D**)化合物或其鹽發生交叉偶合：

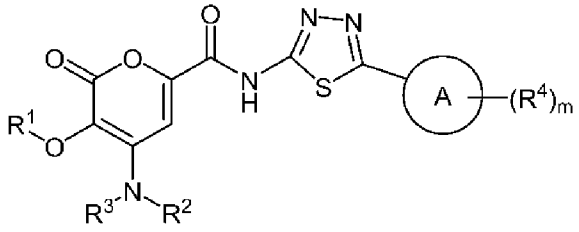


(**K**)　　(**D**)

其中R^a為C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵代烷基，且X為Cl、Br或I，提供式(**N**)化合物或其鹽。

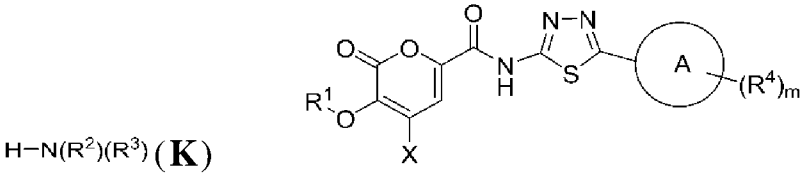
【請求項37】

一種製備式(**I**)化合物或其鹽之方法：



(**I**)，

其中環A、R^1、R^2、R^3、R^4及m如請求項1或2中所定義，該方法包含使式(**K**)之胺或其鹽與式(**J-1**)化合物或其鹽發生交叉偶合：

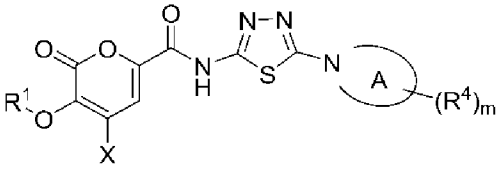


(**K**)　　(**J-1**)

其中X為Cl、Br或I，提供式(**I**)化合物或其鹽。

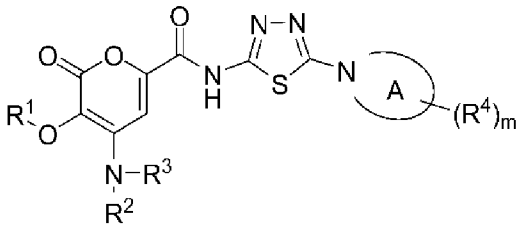
【請求項38】

如請求項37之方法，其中該式(**J-1**)化合物或其鹽具有式(**J-2**)：



(**J-2**)，或其鹽，

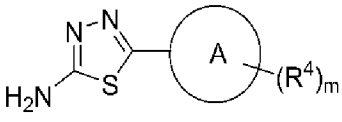
且其中該方法提供式(**I''''**)化合物：



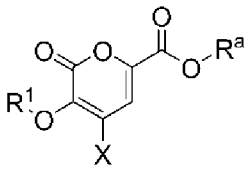
(**I''''**)，或其鹽。

【請求項39】

如請求項37之方法，其進一步包含使式(**H-1**)化合物或其鹽與式(**D**)化合物或其鹽發生肽偶合：



(**H-1**)

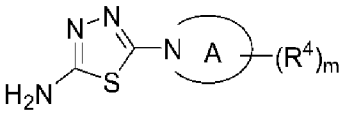


(**D**)

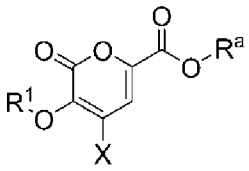
提供式(**J-1**)化合物或其鹽。

【請求項40】

如請求項38之方法，其進一步包含使式(**H-2**)化合物或其鹽與式(**D**)化合物或其鹽發生肽偶合：



(**H-2**)

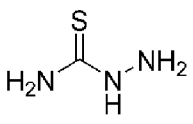


(**D**)

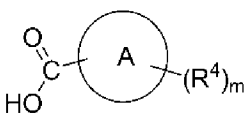
提供式(**J-2**)化合物或其鹽。

【請求項41】

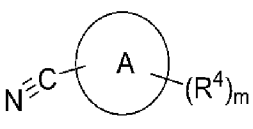
如請求項33或39之方法，其進一步包含使式(**G**)之胺硫脲或其鹽與含有羧酸之式(**F-1**)化合物或其鹽或含有腈之式(**F-2**)化合物或其鹽發生反應：



(**G**)



(**F-1**)

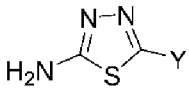


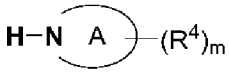
(**F-2**)

提供式(**H-1**)化合物或其鹽。

【請求項42】

如請求項35或40之方法，其進一步包含使式(**M**)化合物或其鹽與式(**L**)之胺或其鹽發生偶合，其中式(**M**)化合物中**Y**為Cl、Br或I：


(**M**)

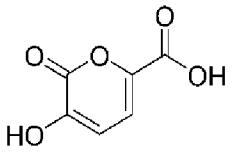

(**L**)

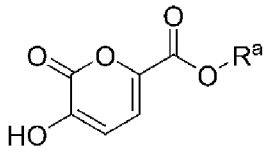
提供式(**H-2**)化合物或其鹽。

【請求項43】

如請求項36、39及40中任一項之方法，其進一步包含：

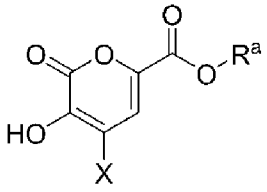
(d) 保護式(**A**)化合物或其鹽，提供式(**B**)之烷基酯：


(**A**)


(**B**)

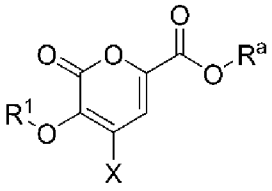
或其鹽，其中R^a為C_{1-6}烷基或C_{1-6}鹵代烷基；

(e) 鹵化式(**B**)化合物或其鹽，提供式(**C**)化合物：


(**C**)

或其鹽，其中**X**為Cl、Br或I；

(f) 保護該式(**C**)化合物或其鹽之羥基，提供式(**D**)化合物：

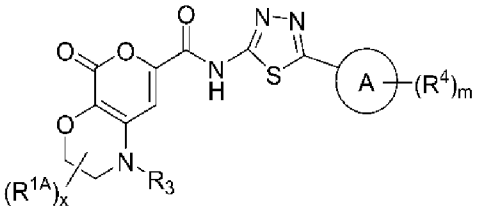

(**D**)

或其鹽，其中R^1如請求項1中所定義；及

(d) 視情況，使該式(**D**)化合物或其鹽脫除保護基，提供式(**D**)之羧酸，其中R^a為氫。

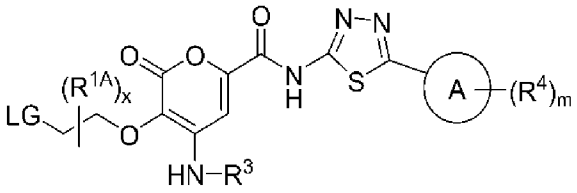
【請求項44】

一種製備式(**I-BC-a**)化合物或其鹽之方法：



(I-BC-a)；

其中環A、R^1、R^3、R^4及m如請求項1中所定義，該方法包含環化式**(P-1)**化合物：

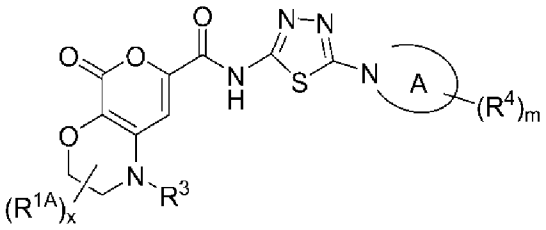


(P-1)，或其鹽，

其中LG為脫離基。

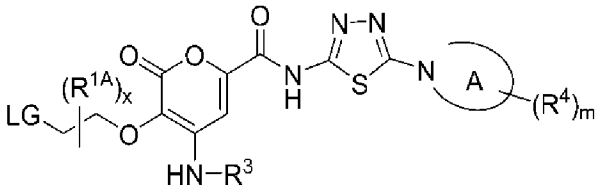
【請求項45】

如請求項44之方法，其中該式**(I-BC-a)**化合物或其鹽具有式**(I-BC-b)**：



(I-BC-b)或其鹽；

且該式**(P-1)**化合物具有式**(P-2)**：

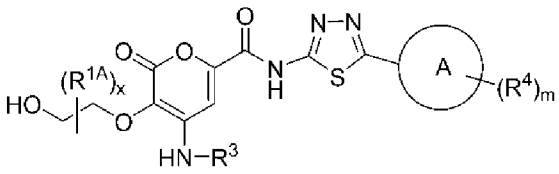


(P-2)

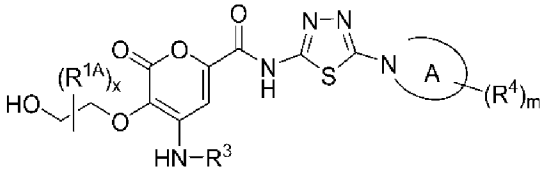
或其鹽。

【請求項46】

如請求項44或45之方法，其中該式**(P-1)**化合物或其鹽或式**(P-2)**化合物或其鹽係藉由使式**(I-X-1)**或式**(I-X-2)**：



(**I-X-1**)，或其鹽，



(**I-X-2**)，或其鹽，

之末端-OH轉化為脫離基製備。

【請求項47】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至33中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項48】

一種治療有需要之個體之疾病或病症的方法，其包含向該個體投與如請求項1至33中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如請求項47之醫藥組合物。

【請求項49】

如請求項48之方法，其中該疾病或病症為發炎、自體免疫疾病、癌症、感染、中樞神經系統之疾病或病症、代謝疾病、心血管疾病、呼吸道疾病、腎病、肝病、眼病、皮膚病、淋巴疾病、風濕性疾病、精神疾病、移植物抗宿主疾病、異常疼痛或已確定攜帶cGAS之生殖系或體細胞非緘默突變之個體之cGAS相關疾病。

【請求項50】

一種調節cGAS活性之方法，其包含使細胞與如請求項1至33中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如請求項47之醫藥組合物接觸。