202304875

(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 202304875 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：111111800 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 03 月 29 日

(51)Int. Cl.： *C07D401/06 (2006.01)* *C07D213/75 (2006.01)*
C07D403/06 (2006.01) *A61K31/4025 (2006.01)*
A61K31/40 (2006.01) *A61K31/454 (2006.01)*
A61K31/4155 (2006.01) *A61P25/00 (2006.01)*
A61P29/00 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*
A61P37/02 (2006.01)

(30)優先權：2021/03/30 美國 63/168,056

(71)申請人：美商D E 蕭爾研究有限公司 (美國) D.E. SHAW RESEARCH, LLC (US)
美國

(72)發明人：佐丹尼多 法比奇 GIORDANETTO, FABRIZIO (IT)；詹森 莫頓 奧斯特加德 JENSEN, MORTEN OSTERGAARD (DK)；喬吉尼 維斯瓦納特 JOGINI, VISHWANATH (IN)；斯諾 羅傑 約翰 SNOW, ROGER JOHN (GB)

(74)代理人：陳長文

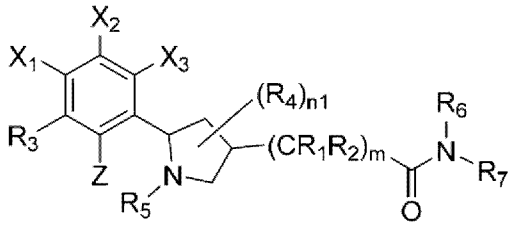
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：98 項 圖式數：0 共 202 頁

(54)名稱

做為 Kv1.3 鉀 SHAKER 通道阻斷劑之芳基雜環化合物

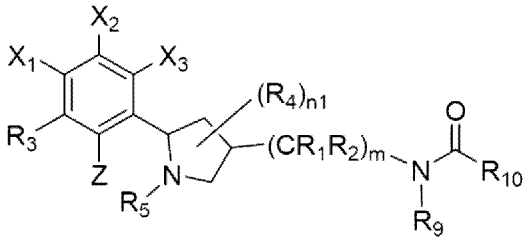
(57)摘要

本發明描述一種化合物，其具有



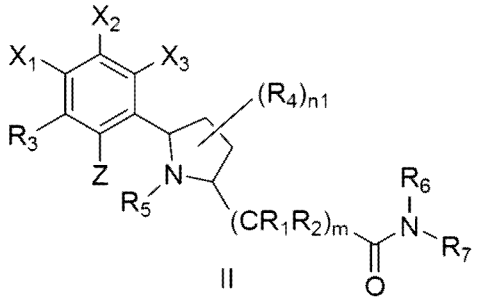
式I (I)

、



I' (I')

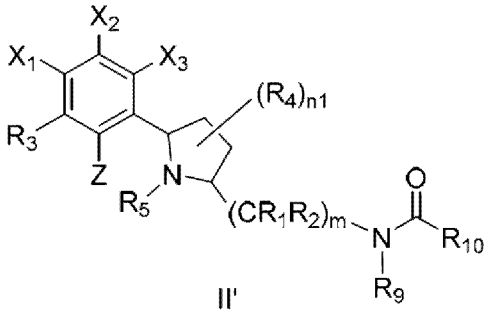
、



II (II)

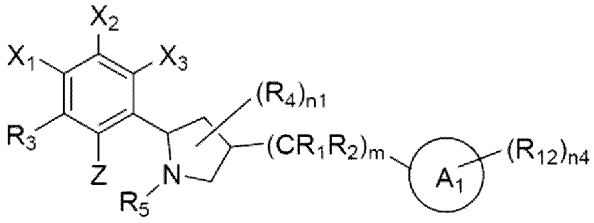
、

II'



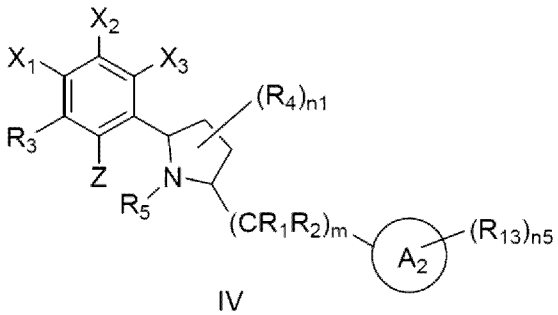
(II')

、



III (III)

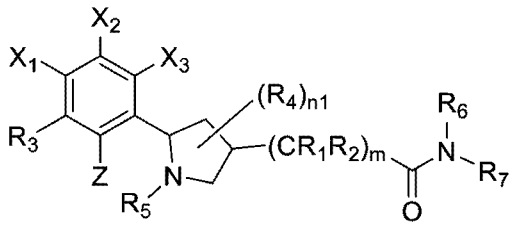
或



IV (IV)

，或其醫藥學上可接受之鹽，其中取代基係如本文所定義。亦描述包含該化合物之醫藥組合物及其使用方法。

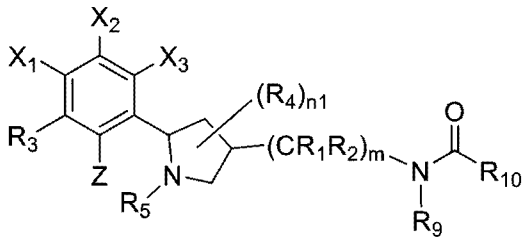
A compound of



Formula I (I)

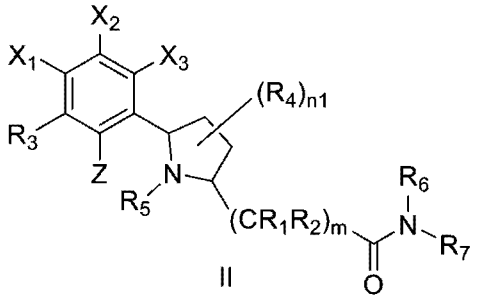
,

I'



(I')

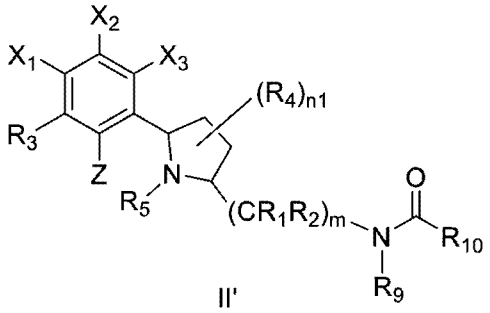
,



II (II)

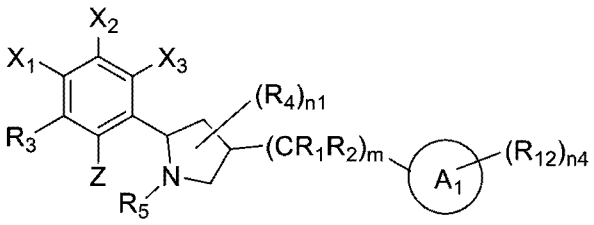
,

II'



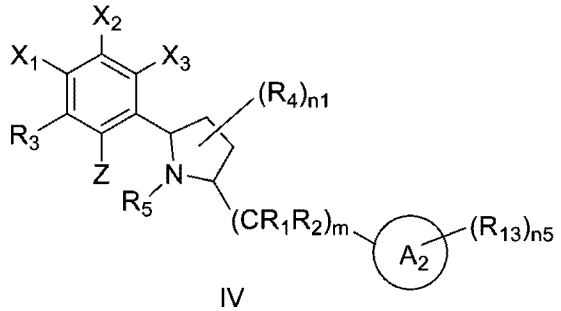
(II')

,



III (III)

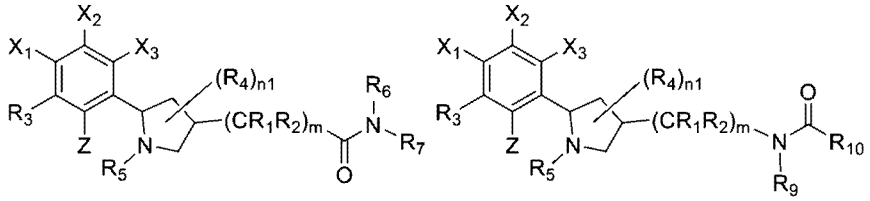
, or



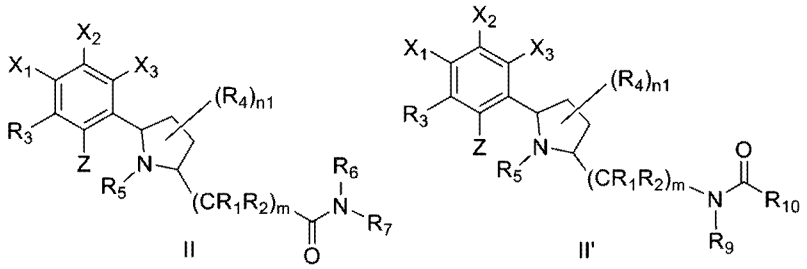
IV (IV)

or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, is described, wherein the substituents are as defined herein. Pharmaceutical compositions comprising the same and method of using the same are also described.

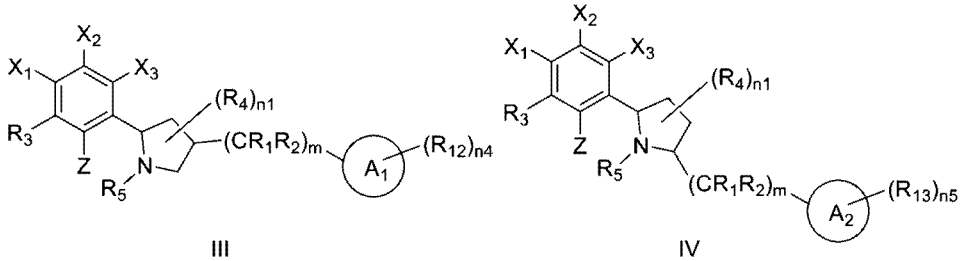
特徵化學式：



I I'



II II'



III IV

202303案件編號：111111800
202303[illegible]

【發明摘要】

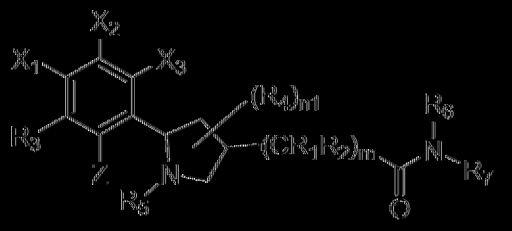
【中文發明名稱】

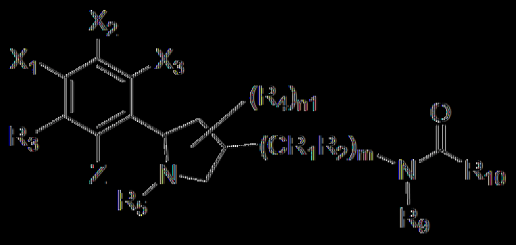
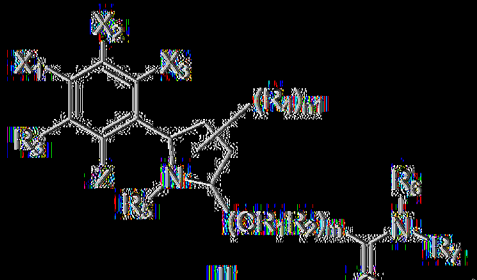
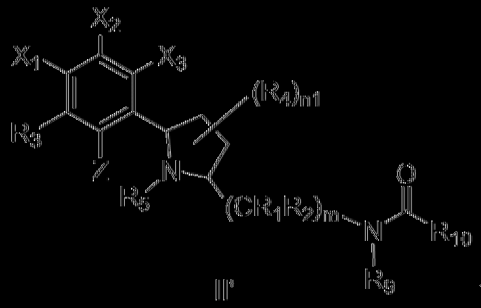
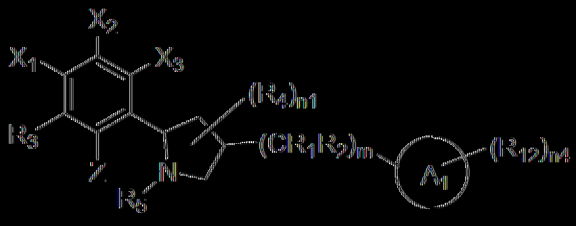
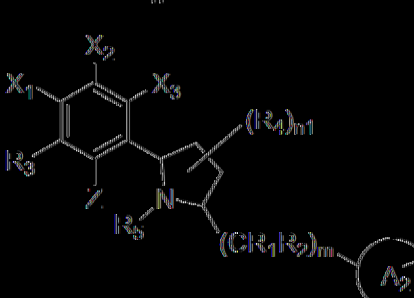
做為Kv1.3鉀SHAKER通道阻斷劑之芳基雜環化合物

【英文發明名稱】

ARYL HETEROCYCLIC COMPOUNDS AS Kv1.3 POTASSIUM SHAKER CHANNEL BLOCKERS

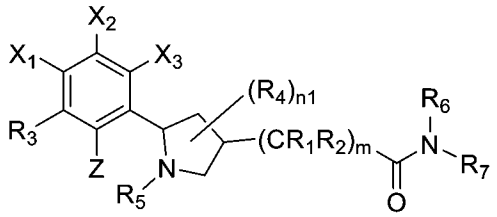
【中文】



本發明描述一種化合物，其具有式I（  I）、I'（  I'）、II（  II）、II'（  II'）、III（  III）或IV（IV），或其醫藥學上可接受之鹽，其中取

代基係如本文所定義。亦描述包含該化合物之醫藥組合物及其使用方法。

【英文】



A compound of Formula I (I), I' (I'), II (II), II' (II'), III (III), or IV (IV) or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, is described, wherein the substituents are as defined herein. Pharmaceutical compositions comprising the same and method of using the same are also described.

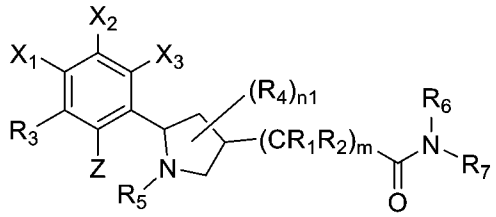
【指定代表圖】

無

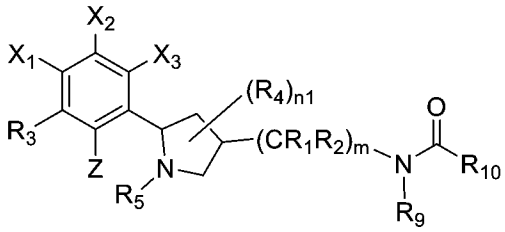
【代表圖之符號簡單說明】

無

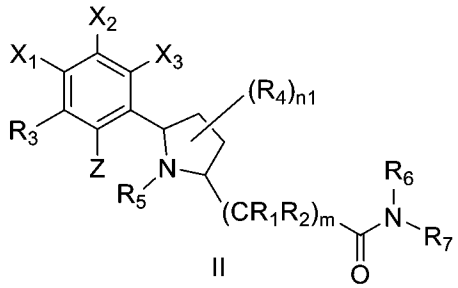
【特徵化學式】



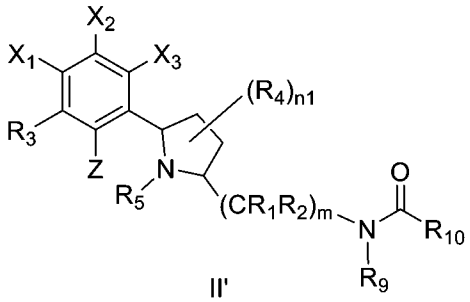
I



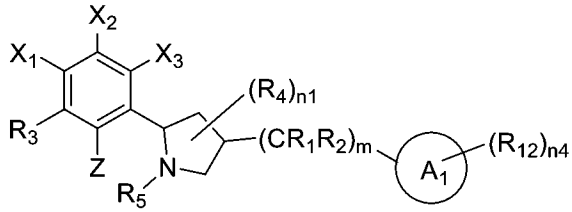
I'



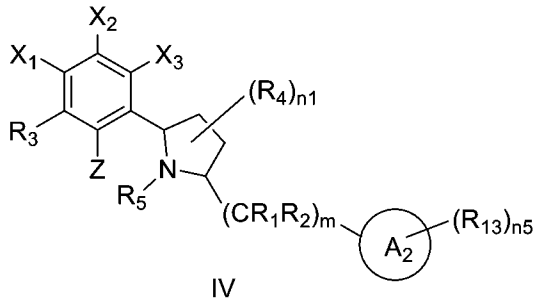
II



II'



III



IV

【發明說明書】

【中文發明名稱】

做為Kv1.3鉀SHAKER通道阻斷劑之芳基雜環化合物

【英文發明名稱】

ARYL HETEROCYCLIC COMPOUNDS AS Kv1.3 POTASSIUM SHAKER CHANNEL BLOCKERS

【技術領域】

【0001】 本發明大體上係關於醫藥科學領域。更具體言之，本發明係關於適用作呈鉀離子通道阻斷劑形式之藥劑的化合物及組合物。

【先前技術】

【0002】 電壓閘控之Kv1.3鉀(K^+)通道表現於淋巴細胞(T及B淋巴球)、中樞神經系統及其他組織中，且調控大量生理過程，諸如神經遞質釋放、心跳速率、胰島素分泌及神經元興奮性。Kv1.3通道可調節膜電位且藉此間接影響人類效應記憶T細胞中之鈣信號傳導。效應記憶T細胞為數種病狀之介體，包括多發性硬化症、第I型糖尿病、牛皮癬、脊椎炎、牙周炎及類風濕性關節炎。在活化後，效應記憶T細胞增加Kv1.3通道之表現。在人類B細胞中，初始及早期記憶B細胞在其靜止時表現少量Kv1.3通道。相比之下，類別轉換記憶B細胞表現大量Kv1.3通道。此外，Kv1.3通道促進T細胞受體所需之鈣內穩定、基因轉錄及增殖(Panyi, G.等人, 2004, *Trends Immunol.*, 565-569)。阻斷效應記憶T細胞中之Kv1.3通道抑制如鈣信號傳導、細胞介素產生(干擾素-γ、介白素2)及細胞增殖等活動。

【0003】 自體免疫疾病為由自身免疫系統之攻擊造成的組織損傷而

引起之一系列病症。此類疾病可能影響單個器官，如多發性硬化症及第I型糖尿病之情況，或可能涉及多個器官，如類風濕性關節炎及全身性紅斑狼瘡之情況。伴隨消炎及免疫抑制性藥物，治療通常為緩解性的，而其可能具有嚴重副作用。對更有效療法之需求引起對可選擇性抑制效應記憶T細胞之功能的藥物之探索，已知該等效應記憶T細胞涉及自體免疫疾病之病因。此等抑制劑被認為能夠改善自體免疫疾病症狀而不損害保護性免疫反應。效應記憶T細胞(「TEM」)表現大量Kv1.3通道且依賴此等通道來發揮其功能。活體內，Kv1.3通道阻斷劑在發炎部位處旁裂解TEM且防止其在發炎組織中再活化。Kv1.3通道阻斷劑並不影響初始及中樞記憶T細胞之淋巴結內之活動力。藉由選擇性阻斷Kv1.3通道抑制此等細胞之功能提供以最小副作用進行自體免疫疾病之有效療法的可能性。

【0004】 多發性硬化症(「MS」)係由對中樞神經系統(「CNS」)之自體免疫破壞引起。症狀包括肌無力及麻痺，其嚴重影響患者之生活品質。MS快速且不可預見地進展且最終導致死亡。Kv1.3通道亦高度表現於MS患者之自體反應性TEM中(Wulff H.等人, 2003, *J. Clin. Invest.*, 1703-1713；Rus H. 等人, 2005, *PNAS*, 11094-11099)。MS之動物模型已使用Kv1.3通道之阻斷劑進行成功治療。

【0005】 選擇性Kv1.3通道阻斷劑之化合物因此為作為免疫抑制劑或免疫系統調節劑之潛在治療劑。Kv1.3通道亦視為治療肥胖症及增強患有第2型糖尿病之患者的外周胰島素敏感性之治療目標。此等化合物亦可用於預防移植排斥反應及治療免疫(例如自體免疫)及發炎病症。

【0006】 腎小管間質性纖維化為腎臟實質上之進行性結締組織沈積，導致腎功能惡化，涉及慢性腎病、慢性腎衰竭、腎炎及腎小球發炎之

病理學，且為末期腎衰竭之常見原因。Kv1.3通道在淋巴細胞中之過度表現可以促進其增殖，導致慢性發炎及細胞免疫之過度刺激，其涉及此等腎病之潛在病理學且為腎小管間質性纖維化進展之促成因素。抑制淋巴細胞Kv1.3通道電流會抑制腎淋巴細胞增殖且改善腎纖維化進展(Kazama I. 等人, 2015, *Mediators Inflamm.*, 1-12)。

【0007】 Kv1.3通道亦在包括發炎性腸病(「IBD」) (諸如潰瘍性結腸炎(「UC」)及克羅恩氏病(Crohn's disease))之胃腸病症中起一定作用。UC為慢性IBD，其特徵在於過度T細胞浸潤及細胞介素產生。UC可削弱生活品質且可導致危及生命之併發症。UC患者之發炎黏膜中CD4及CD8陽性T細胞中的大量Kv1.3通道與活動性UC中促炎性化合物之產生相關。Kv1.3通道被認為充當疾病活動度之標記物且藥理學阻斷可構成UC之新穎免疫抑制策略。UC之目前治療方案，包括皮質類固醇、水楊酸鹽及抗TNF-α試劑，對於許多患者而言為不夠的(Hansen L.K. 等人 2014, *J. Crohns Colitis*, 1378-1391)。克羅恩氏病為可影響胃腸道之任何部分的IBD類型。認為作物IL2R疾病由於正常安全細菌引發之T細胞驅動過程而為腸道炎症之結果。因此，Kv1.3通道抑制可用於治療克羅恩氏病。

【0008】 除了T細胞之外，Kv1.3通道亦表現於微神經膠質細胞中，其中通道涉及發炎性細胞介素及氧化氮產生以及微神經膠質細胞介導之神經元殺滅。在人類中，在阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)患者的額葉皮質中之微神經膠質細胞中及MS腦病變中之$CD68^+$細胞上已發現強Kv1.3通道表現。已提出Kv1.3通道阻斷劑可能能夠優先靶向不利的促炎性微神經膠質細胞功能。Kv1.3通道表現於梗塞的嚙齒動物及人類腦部中之活化微神經膠質細胞上。相比於自中風小鼠模型之對側半球分離之微神經膠質

細胞，在急性分離的來自梗塞半球之微神經膠質細胞中觀測到較高的Kv1.3通道電流密度(Chen Y.J. 等人, 2017, *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, 147-161)。

【0009】 Kv1.3通道之表現在人類阿茲海默氏病腦部之微神經膠質細胞中升高，表明Kv1.3通道為阿茲海默氏病中之病理相關之微神經膠質細胞標靶(Rangaraju S. 等人, 2015, *J. Alzheimers Dis.*, 797-808)。可溶性AβO增強微神經膠質細胞Kv1.3通道活性。Kv1.3通道為AβO誘導之微神經膠質細胞促炎性活化及神經毒性所需的。Kv1.3通道表現/活性在轉殖基因阿茲海默氏病動物及人類阿茲海默氏病腦部中上調。微神經膠質細胞Kv1.3通道之藥理學靶向可影響海馬突觸可塑性且減少APP/PS1小鼠中之澱粉狀蛋白沈積。因此，Kv1.3通道可為阿茲海默氏病之治療目標。

【0010】 Kv1.3通道阻斷劑亦可適用於改善心血管病症(諸如缺血性中風)之病理學，其中活化微神經膠質細胞顯著促成梗塞之二次擴展。

【0011】 Kv1.3通道表現與控制多種細胞類型之增殖、細胞凋亡及細胞存活相關。此等過程對於癌症進展至關重要。在此情形下，位於內部粒線體膜中之Kv1.3通道可與細胞凋亡調節劑Bax相互作用(Serrano-Albarras, A. 等人, 2018, *Expert Opin. Ther. Targets*, 101-105)。因此，Kv1.3通道之抑制劑可用作抗癌劑。

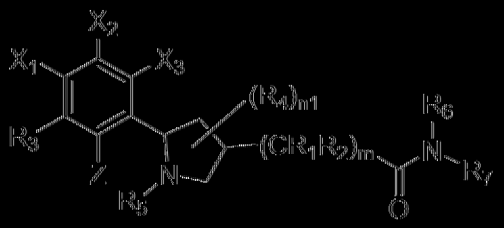
【0012】 已知來自蜘蛛、蠍子及海葵的許多具有多個二硫鍵之肽毒素可阻斷Kv1.3通道。已研發出數種Kv1.3通道之選擇性強效肽抑制劑。具有非天然胺基酸(shk-186)之地毯海葵毒素(「shk」)之合成衍生物為最高級之肽毒素。Shk已在臨床前模型中展現功效且目前用於治療牛皮癬之I期臨床試驗。Shk可抑制SEM增殖，使得在多發性硬化症之動物模型中病

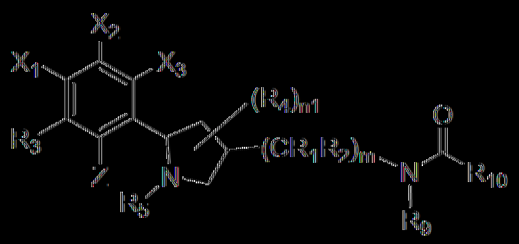
狀得到改善。不利的是，Shk亦結合於CNS及心臟中所發現之緊密相關之Kvi通道亞型。需要Kv1.3通道選擇性抑制劑以避免潛在心臟毒性及神經毒性。另外，如Shk-186之小型肽在投與之後會自身體快速清除，導致較短循環半衰期及頻繁投藥事件。因此，需要研發長效選擇性Kv1.3通道抑制劑以用於治療慢性發炎疾病。

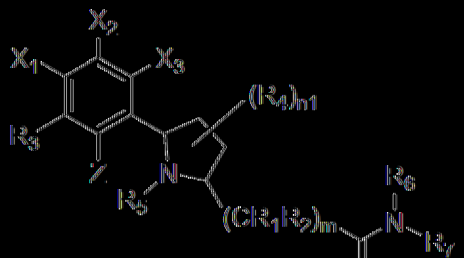
〔0013〕因此，仍需要研發作為藥劑之新穎Kv1.3通道阻斷劑。

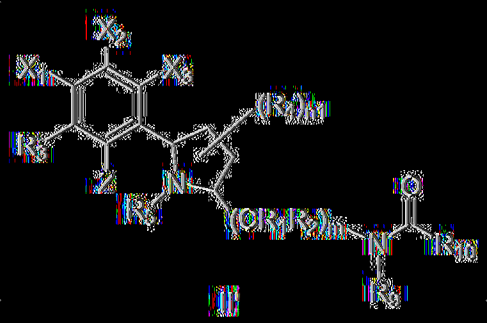
〔發明內容〕

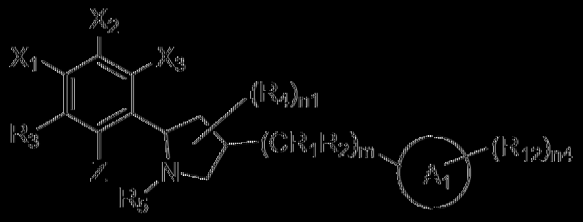
〔0014〕在一個態樣中，描述適用作鉀通道阻斷劑之化合物，其具有式I（I）、式I'（I'）、式II（II）、式II'（II'）、式III（III）

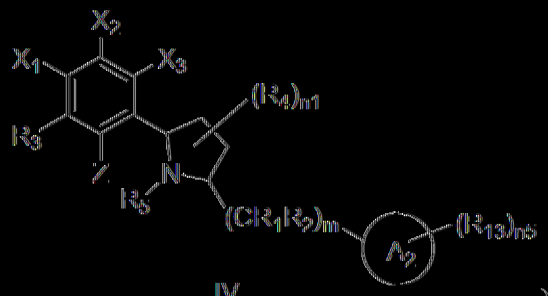






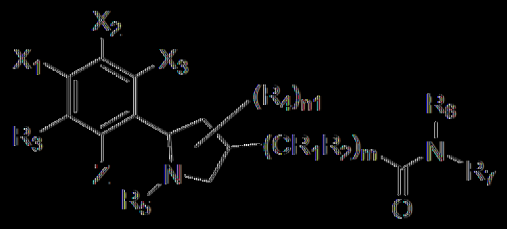




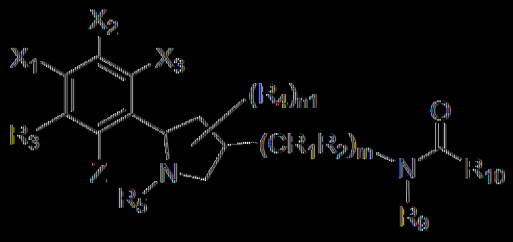


或式IV（ IV ）之結構，其中各種取代基係如本文所定義。本文所述之式I、I'、II、II'、III或IV化合物可阻斷Kv1.3鉀(K+)通道且用於治療多種病狀。用於合成此等化合物之方法亦描述於本文中。本文所述之醫藥組合物及使用此等組合物之方法適用於活體外及活體內治療病狀。此類化合物、醫藥組合物及治療方法具有多種臨床應用，包括作為用於治療癌症、免疫病症、CNS病症、發炎病症、胃腸病症、代謝病症、心血管病症、腎病或其組合之醫藥活性劑及方法。

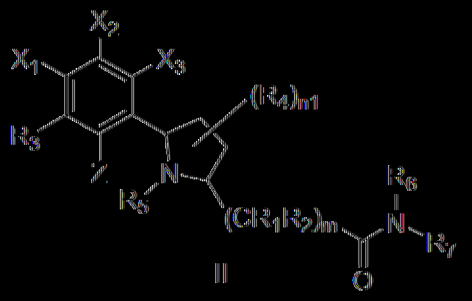
[0015] 在一個態樣中，描述一種式I、I'、II、II'、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



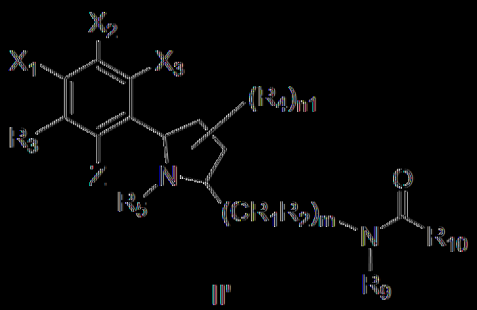
I ;



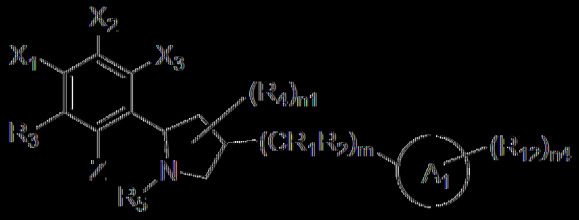
I' ;



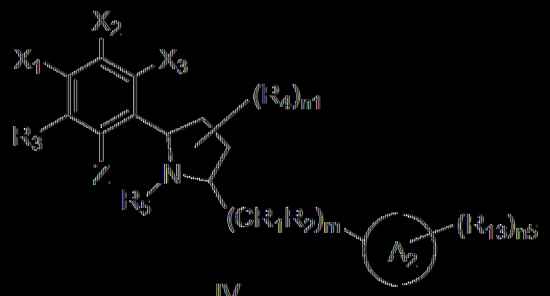
II ;



II' ;



III ;



IV ；

其中

Z在每次出現時獨立地為OR_a；

X_1在每次出現時獨立地為H、鹵素、CN、烷基、環烷基、鹵化環烷基或鹵化烷基；

X_2在每次出現時獨立地為H、鹵素、CN、烷基、環烷基、鹵化環烷基或鹵化烷基；

X_3在每次出現時獨立地為H、鹵素、CN、烷基、環烷基、鹵化環烷基或鹵化烷基；

或者X_1及X_2以及其所連接之碳原子在一起形成視情況經取代之5或6員芳基；

或者X_2及X_3以及其所連接之碳原子在一起形成視情況經取代之5或6員芳基；

R_1在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、飽和雜環、芳基、雜芳基、烷芳基、烷基雜芳基、CN、CF_3、OCF_3、OR_a、SR_a、鹵素、NR_aR_b或$NR_b(C=O)R_a$；

R_2在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、飽和雜環、芳基、雜芳基、烷芳基、烷基雜芳基、CN、CF_3、OCF_3、OR_a、SR_a、鹵素、NR_aR_b或$NR_b(C=O)R_a$；

或者R_1及R_2與其所連接之碳原子一起形成環烷基或飽和雜環；

R_3在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、飽和雜環、芳基、雜芳基、CN、CF_3、OCF_3、OR_a、SR_a、鹵素、NR_aR_b或$NR_b(C=O)R_a$；

R_4在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、飽和雜環、$(CR_aR_b)_{n2}OR_a$或$(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$；

或者兩個R_4基團與其所連接之碳原子一起形成3-7員視情況經取代之環烷基或雜環；

R_5在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、飽和雜環、芳基、雜芳基、烷芳基、烷基雜芳基、$(C=O)R_a$、$(C=O)(CR_aR_b)_{n2}OR_a$、$(C=O)(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$或$SO_2R_a$；

R_6在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、雜環、芳基、雜芳基、烷芳基或烷基雜芳基；

R_7在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、雜環、芳基、雜芳基、烷芳基或烷基雜芳基；

或者R_6及R_7與其所連接之氮原子一起形成包含該氮原子及0-3個各自選自由N、O及S組成之群的額外雜原子的雜環；其中若價數准許，則該雜環視情況經1-4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OR_8、$-(CH_2)_{0-2}OR_8$、$N(R_8)_2$、$(C=O)R_8$、$(C=O)N(R_8)_2$、$NR_8(C=O)R_8$及側氧基；

R_9在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、飽和雜環、芳基、雜芳基、烷芳基、烷基雜芳基、$(C=O)R_a$、$(C=O)(CR_aR_b)_{n2}OR_a$、$(C=O)(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$或$SO_2R_a$；

R_{10}在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、雜環、芳基、雜芳基、烷芳基或烷基雜芳基；

A_1為芳基或雜芳基；

A_2為芳基或雜芳基；

R_{12}在每次出現時獨立地為H、烷基、CN、CF_3、OCF_3、OR_a、SR_a、鹵素、NR_aR_b、$(CR_aR_b)_{n2}OR_a$、$(C=O)NR_aR_b$、$(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$或$(CR_aR_b)_{n2}NR_b(C=O)R_a$；

R_{13}在每次出現時獨立地為H、烷基、CN、CF_3、OCF_3、OR_a、SR_a、鹵素、NR_aR_b、$(CR_aR_b)_{n2}OR_a$、$(C=O)NR_aR_b$、$(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$或$(CR_aR_b)_{n2}NR_b(C=O)R_a$；

R_a及R_b在每次出現時獨立地為H、烷基、烯基、環烷基、包含1至3個各自選自由N、O及S組成之群的雜原子的飽和雜環、芳基或雜芳基；或者R_a及R_b與其所連接之碳原子或氮原子一起形成環烷基或包含該氮原子及0-3個各自選自由N、O及S組成之群的額外雜原子的雜環；

若價數准許，則X_1、X_2、X_3、A_1、A_2、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_9、R_{10}、R_{12}、R_{13}、R_a或R_b中之該烷基、環烷基、雜環、芳基及雜芳基在適用時視情況經1-4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OR_8、$-(CH_2)_{0-2}OR_8$、$N(R_8)_2$、$(C=O)R_8$、$(C=O)N(R_8)_2$、$NR_8(C=O)R_8$及側氧基；

R_8在每次出現時獨立地為H、烷基或視情況經取代之雜環；或者兩個R_8基團與其所連接之氮原子一起形成包含該氮原子及0-3個各自選自由N、O及S組成之群的額外雜原子的視情況經取代之雜環；

m在每次出現時獨立地為1、2或3；

若價數准許，則n_1在每次出現時獨立地為0-3之整數；

n_2在每次出現時獨立地為0-3之整數；及

n_4為0-3之整數；

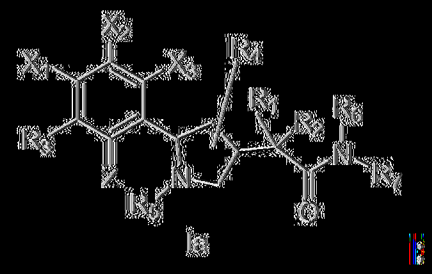
n_5為0-3之整數。

【0016】 在本文所述的實施例中之任一者中，R_4在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、飽和雜環、$(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$或$(CR_aR_b)_{n2}OR_a$；且R_5在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基或飽和雜環。

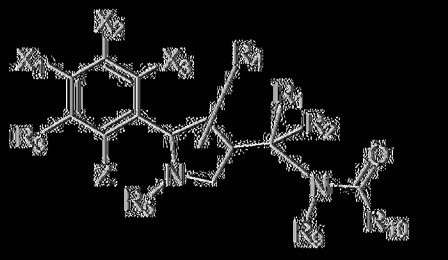
【0017】 在本文所述的實施例中之任一者中，m在每次出現時獨立地為2或3。

【0018】 在本文所述的實施例中之任一者中，m在一或多次出現時為1。

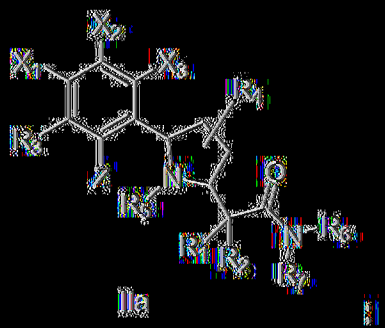
【0019】 在本文所述的實施例中之任一者中，化合物具有式Ia、Ia'、IIa、IIa'、IIIa或IVa之結構：



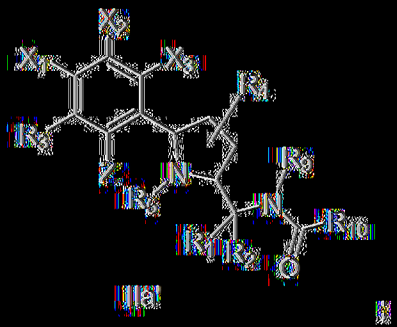
Ia



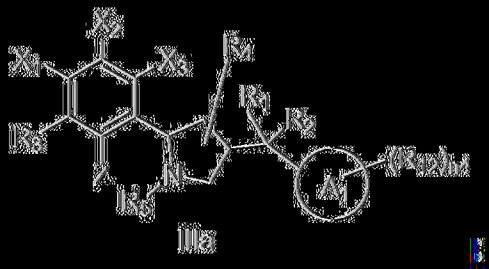
Ia'



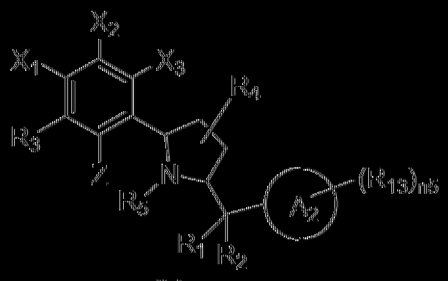
IIa



IIIa



IIIa'



IVa

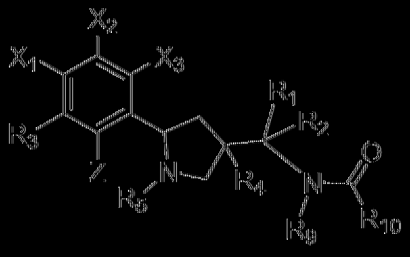
。

[0020] 在本文所述的實施例中之任一者中，化合物具有式Ib、Ib'、IIb、IIb'、IIIb或IVb之結構：



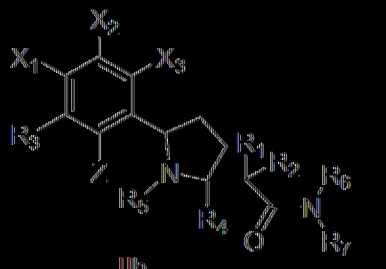
Ib

；



Ib'

；



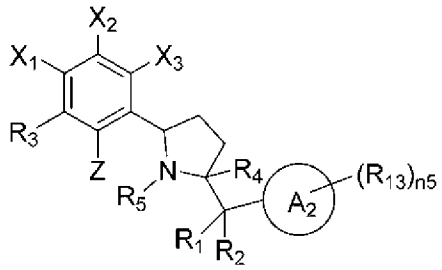
IIb

；



IIb'

；



IVb

。

【0021】 在本文所述的實施例中之任一者中，R_4在一或多次出現時為H、烷基、環烷基或OR_a。

【0022】 在本文所述的實施例中之任一者中，R_4在一或多次出現時為H或烷基。

【0023】 在本文所述的實施例中之任一者中，R_4在一或多次出現時為H或CH_3。

【0024】 在本文所述的實施例中之任一者中，R_4在一或多次出現時為飽和雜環、$(CR_aR_b)_{n2}OR_a$或$(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$。

【0025】 在本文所述的實施例中之任一者中，n_1在一或多次出現時為1。

【0026】 在本文所述的實施例中之任一者中，n_1在一或多次出現時為0。

【0027】 在本文所述的實施例中之任一者中，R_5在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基或飽和雜環。

【0028】 在本文所述的實施例中之任一者中，R_5在每次出現時獨立地為環烷基或飽和雜環。

【0029】 在本文所述的實施例中之任一者中，R_5在每次出現時獨立地為H或烷基。

【0030】 在本文所述的實施例中之任一者中，R_5在每次出現時獨立

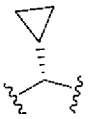
地為H或CH_3。

【0031】在本文所述的實施例中之任一者中，R_1及R_2在每次出現時獨立地為環烷基、飽和雜環、芳基、雜芳基、烷芳基、烷基雜芳基、CN、CF_3、OCF_3、OR_a、SR_a、鹵素、NR_aR_b或$NR_b(C=O)R_a$。

【0032】在本文所述的實施例中之任一者中，R_1及R_2在每次出現時獨立地為H、視情況經OR_8取代之烷基、鹵素、環烷基或氟化烷基。

【0033】在本文所述的實施例中之任一者中，R_1及R_2在每次出現時獨立地為H、CH_3、CH_2CH_3、CH_2OH、CH_2CH_2OH、CH_2OCH_3、$CH_2CH_2OCH_3$或  。

【0034】在本文所述的實施例中之任一者中，R_1及R_2為H及H、H及Me、Me及Me、H及Et、Me及Et或Et及Et、H及CH_2OH、H及CH_2CH_2OH、H及CH_2OCH_3、H及$CH_2CH_2OCH_3$或H及  。

【0035】在本文所述的實施例中之任一者中，結構部分$-(CR_1R_2)_m-$在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：$-CH_2-$、$-CH(CH_3)-$、$-C(CH_3)_2-$、$-CH(CH_2CH_3)-$、$-CH(CH_2OH)-$、$-CH(CH_2OCH_3)-$、$-CH_2-CH_2-$、$-CH(CH_3)-CH_2-$、$-CH_2-C(CH_3)_2-$、  及  。

【0036】在本文所述的實施例中之任一者中，R_6及R_7在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基或雜環；其中該烷基、環烷基、雜環視情況經1-2個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、CN、OH、OMe、$-(CH_2)_{1-2}OMe$及$-(CH_2)_{1-2}OH$。

【0037】在本文所述的實施例中之任一者中，R_6及R_7在每次出現時獨立地為H或烷基；其中該烷基視情況經1-2個各自獨立地選自由鹵素、

CN及OH組成之群的取代基取代。

【0038】 在本文所述的實施例中之任一者中，R_6及R_7在每次出現時獨立地為H、-CH_3、-CH_2OH、-CH_2CH_2OH或-$CH_2CH_2CH_2OH$。

【0039】 在本文所述的實施例中之任一者中，R_6及R_7與其所連接之氮原子一起形成包含該氮原子及0-3個各自選自由N、O及S組成之群的額外雜原子的雜環；其中若價數准許，則該雜環視情況經1-4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OR_8、-$(CH_2)_{0-2}OR_8$、$N(R_8)_2$、$(C=O)N(R_8)_2$、$(C=O)R_8$、$NR_8(C=O)R_8$及側氧基。

【0040】 在本文所述的實施例中之任一者中，R_6及R_7與其所連接之氮原子一起形成4員、5員或6員雜環；其中該雜環視情況經1-2個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OH及-$(CH_2)_{1-2}OH$。

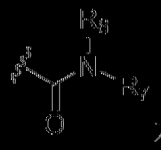
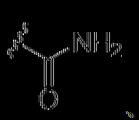
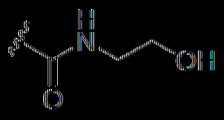
【0041】 在本文所述的實施例中之任一者中，4員、5員或6員雜環為氮雜環丁烷、吡咯啶、哌啶或哌呄。

【0042】 在本文所述的實施例中之任一者中，4員、5員或6員雜環係經1-2個各自獨立地選自由OH及-$(CH_2)_{1-2}OH$組成之群的取代基取代。

【0043】 在本文所述的實施例中之任一者中，R_6及R_7與其所連接之氮原子一起形成氮雜環丁烷。

【0044】 在本文所述的實施例中之任一者中，R_6及R_7與其所連接之氮原子一起形成吡咯啶。

【0045】 在本文所述的實施例中之任一者中，R_6及R_7在每次出現時獨立地為烷芳基或烷基雜芳基。

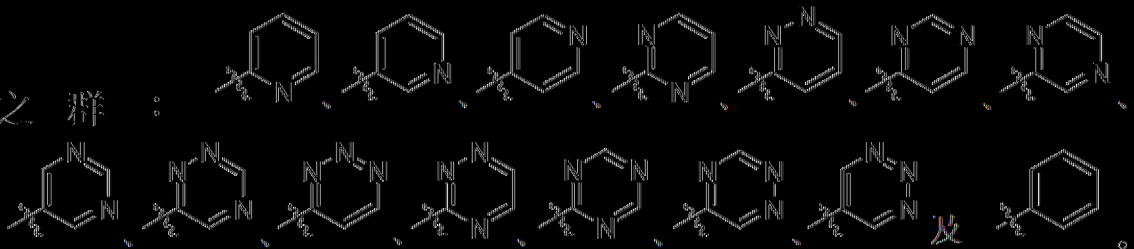
[0046] 在本文所述的實施例中之任一者中，結構部分  在每次出現時獨立地具有結構  、  、  、

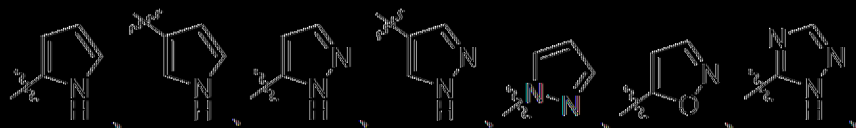
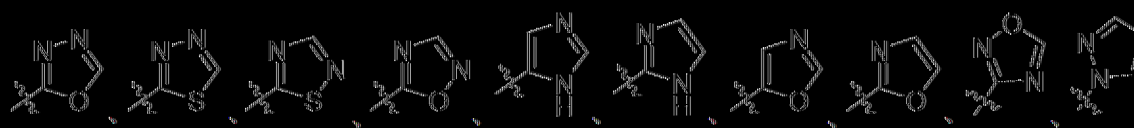
[0051] 在本文所述的實施例中之任一者中，R_{10}在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基或雜環；其中該烷基、環烷基、雜環視情況經1-2個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、CN、OH、OMe、$-(CH_2)_{1-2}OMe$及$-(CH_2)_{1-2}OH$。

[0052] 在本文所述的實施例中之任一者中，R_{10}在一或多次出現時為烷基；其中該烷基視情況經1-2個各自獨立地選自由鹵素、CN及OH組成之群的取代基取代。

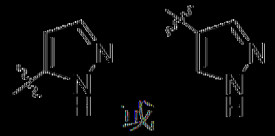
[0053] 在本文所述的實施例中之任一者中，R_{10}在每次出現時獨立地為H、$-CH_3$、$-CH_2OH$或$-CH_2CH_2OH$。

[0054] 在本文所述的實施例中之任一者中，A_1為5或6員芳基或雜芳基。

[0055] 在本文所述的實施例中之任一者中，A_1係選自由以下組成之群：  、及。

[0056] 在本文所述的實施例中之任一者中，A_1係選自由以下組成之群：  、  、  及。

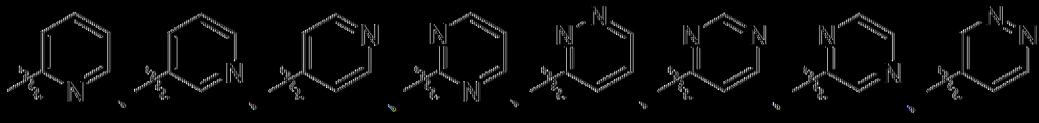
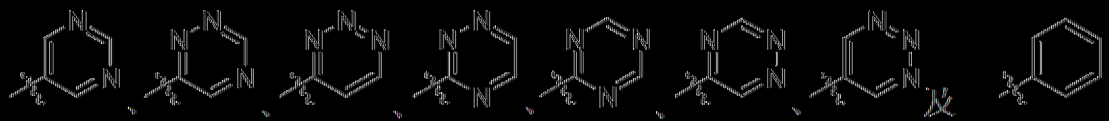
[0057] 在本文所述的實施例中之任一者中，A_1為

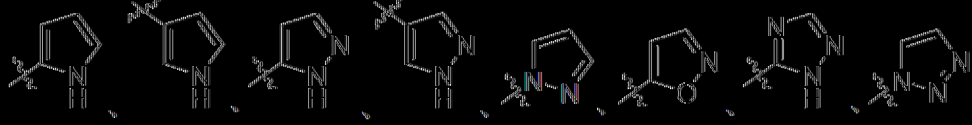
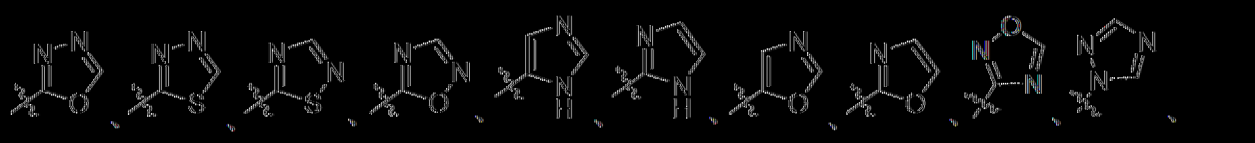
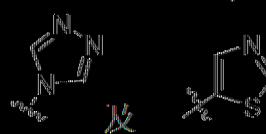

或。

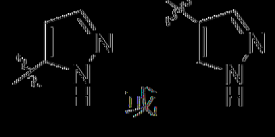
[0058] 在本文所述的實施例中之任一者中，R_{12}在每次出現時獨立地為H、鹵素、氟化烷基或烷基。

[0059] 在本文所述的實施例中之任一者中，R_{12}在一或多次出現時為H。

[0060] 在本文所述的實施例中之任一者中，A_2為5或6員芳基或雜芳基。

[0061] 在本文所述的實施例中之任一者中，A_2係選自由以下組成之群：  、  及。

[0062] 在本文所述的實施例中之任一者中，A_2係選自由以下組成之群：  、  、  及。

[0063] 在本文所述的實施例中之任一者中，A_2為  或。

[0064] 在本文所述的實施例中之任一者中，R_{13}在每次出現時獨立地為H、鹵素、氟化烷基或烷基。

【0065】在本文所述的實施例中之任一者中，R_{13}在一或多次出現時為H。

【0066】在本文所述的實施例中之任一者中，Z在每次出現時獨立地為OH或O(C_1-C_4烷基)。

【0067】在本文所述的實施例中之任一者中，Z在每次出現時獨立地為OMe、Oet或OH。

【0068】在本文所述的實施例中之任一者中，Z在一或多次出現時為OH。

【0069】在本文所述的實施例中之任一者中，X_1在每次出現時獨立地為H、鹵素、氟化烷基或烷基。

【0070】在本文所述的實施例中之任一者中，X_1在每次出現時獨立地為H、F、Cl、Br、Me、CF_2H、CF_2Cl或CF_3。

【0071】在本文所述的實施例中之任一者中，X_1在一或多次出現時為H。

【0072】在本文所述的實施例中之任一者中，X_2在每次出現時獨立地為H、鹵素、氟化烷基或烷基。

【0073】在本文所述的實施例中之任一者中，X_2在每次出現時獨立地為H、F、Cl、Br、Me、CF_2H、CF_2Cl或CF_3。

【0074】在本文所述的實施例中之任一者中，X_2在一或多次出現時為Cl。

【0075】在本文所述的實施例中之任一者中，X_3在每次出現時獨立地為H、鹵素、氟化烷基或烷基。

【0076】在本文所述的實施例中之任一者中，X_3在每次出現時獨立

地為H、F、Cl、Br、Me、CF_2H、CF_2Cl或CF_3。

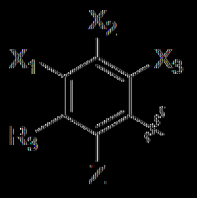
〔0077〕在本文所述的實施例中之任一者中，X_3在一或多次出現時為Cl。

〔0078〕在本文所述的實施例中之任一者中，R_3在每次出現時獨立地為H、烷基、CF_3、OR_a、SR_a、鹵素、NR_aR_b或$NR_b(C{=}O)R_a$。

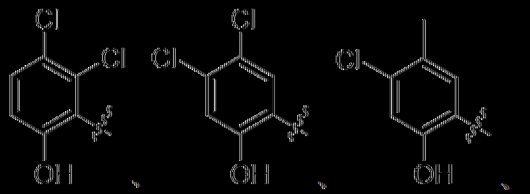
〔0079〕在本文所述的實施例中之任一者中，R_3在每次出現時獨立地為H、鹵素、氟化烷基或烷基。

〔0080〕在本文所述的實施例中之任一者中，R_3在一或多次出現時為H。

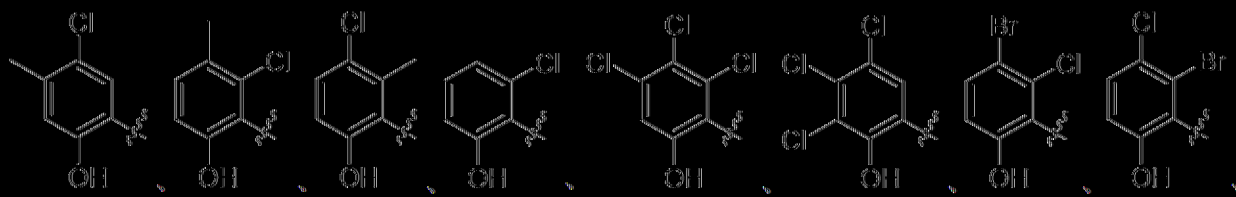
〔0081〕在本文所述的實施例中之任一者中，結構部分



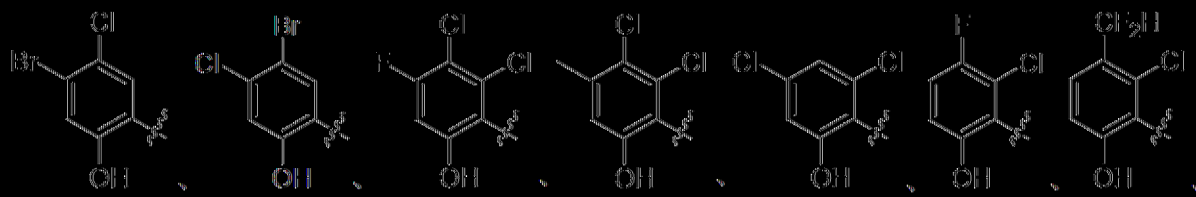
在每次出現時獨立地具有結構



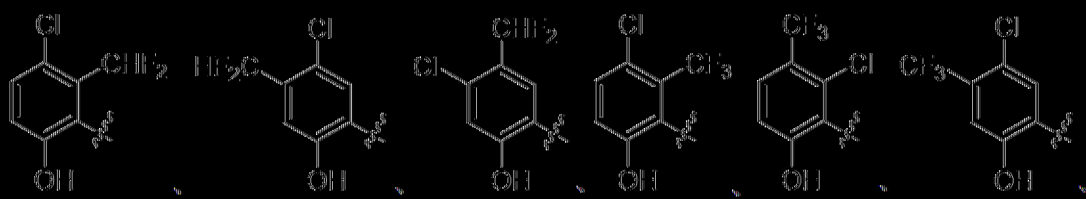
、



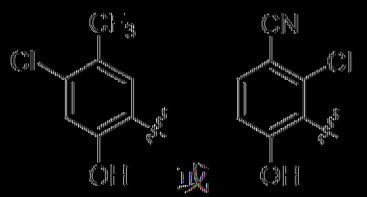
、



、

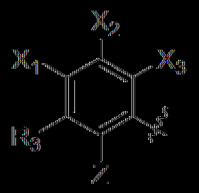


、

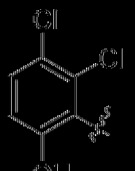


或

。



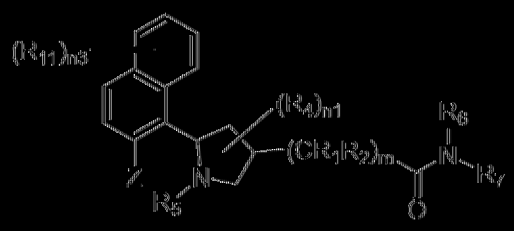
[0082] 在本文所述的實施例中之任一者中，結構部分



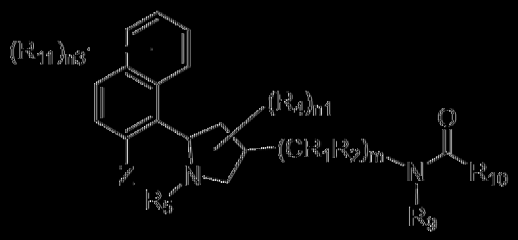
在至少一次出現時具有結構

。

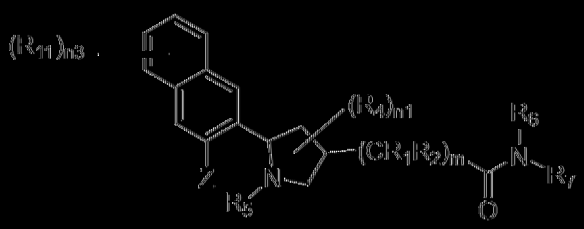
[0083] 在本文所述的實施例中之任一者中，化合物具有式Ic、Ic'、Id、Id'、IIc、IIc'、IId、IId'、IIIc、IIId、IVc或IVd之結構：



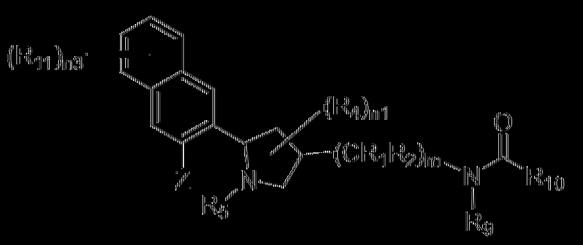
Ic ;



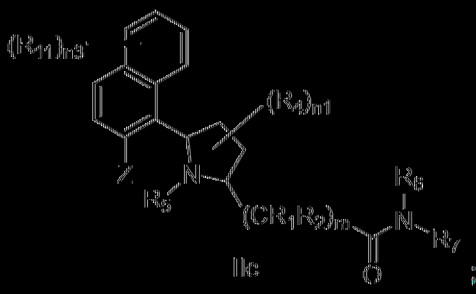
Ic' ;



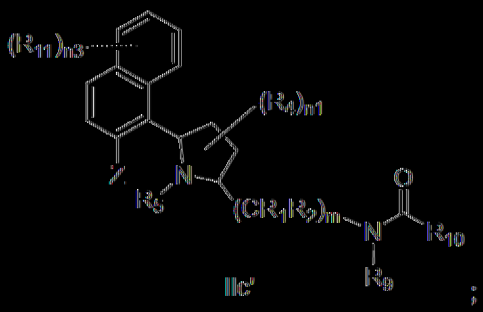
Id ;



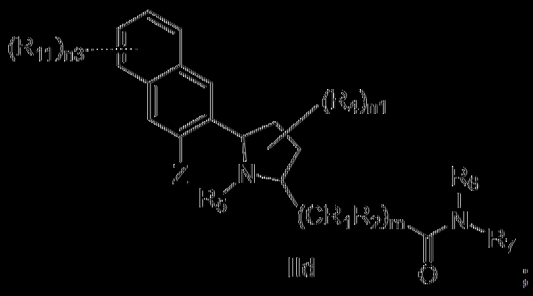
Id' ;



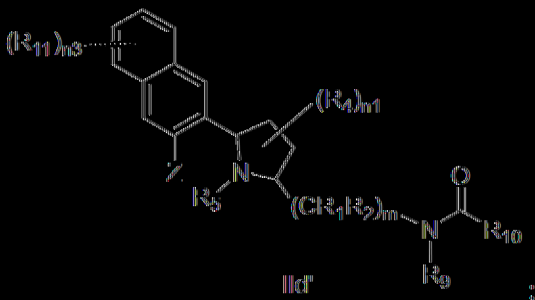
IIc ;



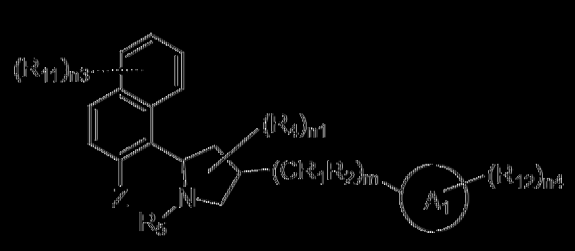
IIc' ;



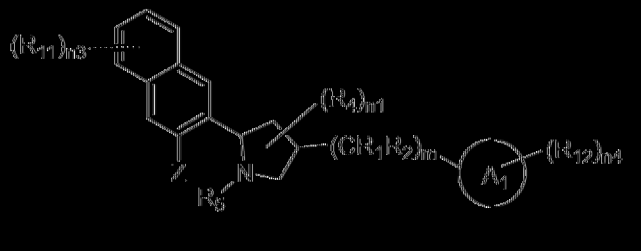
IId ;



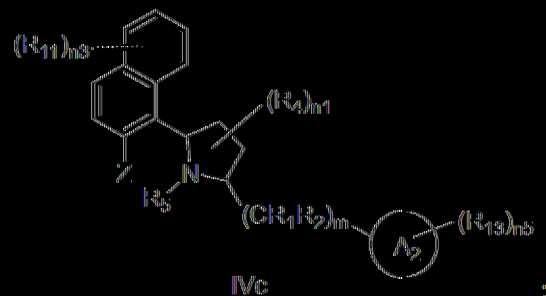
IId' ;



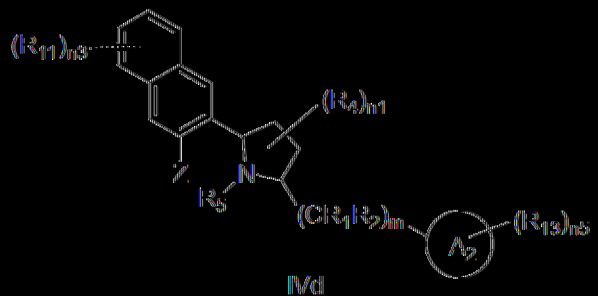
IIIc ;



IIId ;



IVc ;



IVd

其中R_{11}在每次出現時獨立地為H、鹵素或烷基；且n_3在每次出現時獨立地為0-3之整數。

[0084] 在本文所述的實施例中之任一者中，n_3在每次出現時獨立地為0、1或2。

[0085] 在本文所述的實施例中之任一者中，R_{11}在每次出現時獨立地為H或烷基。

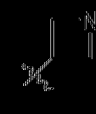
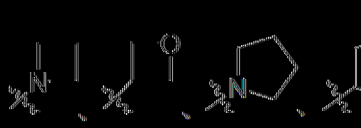
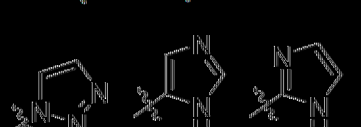
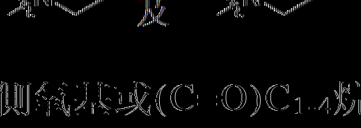
[0086] 在本文所述的實施例中之任一者中，R_{11}在至少一次出現時為鹵素。

[0087] 在本文所述的實施例中之任一者中，Z在至少一次出現時為OR_a。

[0088] 在本文所述的實施例中之任一者中，Z在至少一次出現時為OH、OMe或OEt。

[0089] 在本文所述的實施例中之任一者中，Z在至少一次出現時為OH。

[0090] 在本文所述的實施例中之任一者中，R_a或R_b在至少一次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、飽和雜環、芳基或雜芳基。

[0091] 在本文所述的實施例中之任一者中，R_a或R_b在至少一次出現時獨立地為H、Me、Et、Pr或選自由以下組成之群的雜環：  、  、  、  及  ；其中若價數准許，則該雜環視情況經烷基、OH、側氧基或$(C=O)C_{1-4}$烷基取代。

[0092] 在本文所述的實施例中之任一者中，R_a或R_b在至少一次出現時為H、Me或  。

[0093] 在本文所述的實施例中之任一者中，R_a及R_b與其所連接之氮原子一起形成包含該氮原子及0-3個各自選自由N、O及S組成之群的額外雜原子的視情況經取代之雜環。

[0094] 在本文所述的實施例中之任一者中，R_8在每次出現時獨立地為H、烷基或視情況經烷基、鹵素或OH取代之雜環。

[0095] 在本文所述的實施例中之任一者中，R_8在每次出現時獨立地為H或烷基。

[0096] 在本文所述的實施例中之任一者中，R_8在每次出現時獨立地為H或Me。

[0097] 在本文所述的實施例中之任一者中，化合物係選自由如表7中所示之化合物31-79組成之群。

[0098] 在本文所述的實施例中之任一者中，化合物係選自由以下組成之群：如表1中所示之化合物1-15、如表2中所示之化合物16-20、如

表3中所示之化合物1a-15a、如表4中所示之化合物16a-30a、如表5中所示之化合物1b-15b及如表6中所示之化合物16b-30b。

【0099】 在另一態樣中，描述一種醫藥組合物，其包括至少一種根據本文所述實施例中之任一者的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或稀釋劑。

【0100】 在又另一態樣中，描述一種治療有需要之哺乳動物物種之病狀的方法，其包括向該哺乳動物物種投與治療有效量之至少一種根據本文所述實施例中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物，其中該病狀係選自由以下組成之群：癌症、免疫病症、中樞神經系統病症、發炎病症、胃腸病症、代謝病症、心血管病症及腎病。

【0101】 在本文所述的實施例中之任一者中，免疫病症為移植排斥反應或自體免疫疾病。

【0102】 在本文所述的實施例中之任一者中，自體免疫疾病為類風濕性關節炎、多發性硬化症、全身性紅斑狼瘡或第I型糖尿病。

【0103】 在本文所述的實施例中之任一者中，中樞神經系統(CNS)病症為阿茲海默氏病。

【0104】 在本文所述的實施例中之任一者中，發炎病症為發炎性皮膚病狀、關節炎、牛皮癬、脊椎炎、牙周炎或發炎性神經病變。

【0105】 在本文所述的實施例中之任一者中，胃腸病症為發炎性腸病。

【0106】 在本文所述的實施例中之任一者中，代謝病症為肥胖症或第II型糖尿病。

【0107】 在本文所述的實施例中之任一者中，心血管病症為缺血性

中風。

【0108】 在本文所述的實施例中之任一者中，腎病為慢性腎病、腎炎或慢性腎衰竭。

【0109】 在本文所述的實施例中之任一者中，病狀係選自由以下組成之群：癌症、移植排斥反應、類風濕性關節炎、多發性硬化症、全身性紅斑狼瘡、第I型糖尿病、阿茲海默氏病、發炎性皮膚病狀、發炎性神經病變、牛皮癬、脊椎炎、牙周炎、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、肥胖症、第II型糖尿病、缺血性中風、慢性腎病、腎炎、慢性腎衰竭及其組合。

【0110】 在本文所述的實施例中之任一者中，哺乳動物物種為人類。

【0111】 在又另一個態樣中，描述一種在有需要之哺乳動物物種中阻斷Kv1.3鉀通道的方法，其包括向該哺乳動物物種投與治療有效量之至少一種根據本文所述實施例中之任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0112】 在本文所述的實施例中之任一者中，哺乳動物物種為人類。

【0113】 本文所揭示之實施例中之任一者可適當地與本文所揭示之任何其他實施例組合。明確涵蓋本文所揭示之實施例中之任一者與本文所揭示之任何其他實施例的組合。具體言之，一個取代基之一或多個實施例之選擇可適當地與任何其他取代基之一或多個特定實施例之選擇組合。此類組合可在本文所述之本申請案或本文所述之任何式的任何一或多個實施例中進行。

【實施方式】

【0114】 本申請案主張於2021年3月30日申請之美國臨時專利申請案第63/168,056號之權益及優先權，該申請案之內容以全文引用之方式併入本文中。

【0115】 本發明含有經版權保護之材料。版權所有者不反對傳真複製出現在美國專利及商標局之專利檔案或記錄中之該專利文獻或專利揭示案，但在其他情況下保留任何及全部版權。

參考文獻併入

【0116】 本文所引用之所有文獻均以全文引用之方式併入本文中。

定義

【0117】 以下為本說明書中所用之術語的定義。除非另外指示，否則對於本文之基團或術語提供的初始定義適用於本發明通篇中的個別或作為另一基團之一部分的基團或術語。除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有與一般熟習此項技術者通常理解相同之含義。

【0118】 術語「烷基(alkyl/alk)」係指含有1至12個碳原子，較佳1至6個碳原子之直鏈或支鏈烷(烴)基。例示性「烷基」包含甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、三級丁基、異丁基戊基、己基、異己基、庚基、4,4-二甲基戊基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基及其類似者。術語「(C_1-C_4)烷基」係指含有1至4個碳原子之直鏈或支鏈烷(烴)基，諸如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、三級丁基及異丁基。「經取代之烷基」係指在任何可用連接點處經一或多個取代基，較佳1至4個取代基取代之烷基。例示性取代基包括(但不限於)以下基團中之一或多者：氫、鹵素(例如單一鹵素取代基或多個鹵基取代基，在後者情況下，形成諸如CF_3或帶有CCl_3之烷基之基團)、氰基、硝基、側氧基

(亦即=O)、CF_3、OCF_3、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環、芳基、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$或$NR_bP(=O)_2R_e$，其中R_a在每次出現時獨立地為氫、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基；R_b、R_c及R_d在每次出現時獨立地為氫、烷基、環烷基、雜環、芳基或該R_b及R_c與其所鍵結之N一起視情況形成雜環，且R_e在每次出現時獨立地為烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基。在一些實施例中，諸如烷基、環烷基、烯基、炔基、環烯基、雜環及芳基之基團本身可視情況經取代。

【0119】 術語「烯基」係指含有2至12個碳原子及至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或支鏈烴基。例示性此類基團包括乙烯基或烯丙基。術語「C_2-C_6烯基」係指含有2至6個碳原子及至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或支鏈烴基，諸如伸乙基、丙烯基、2-丙烯基、(*E*)-丁-2-烯基、(*Z*)-丁-2-烯基、2-甲基(*E*)-丁-2-烯基、2-甲基(*Z*)-丁-2-烯基、2,3-甲基-丁-2-烯基、(*Z*)-戊-2-烯基、(*E*)-戊-1-烯基、(*Z*)-己-1-烯基、(*E*)-戊-2-烯基、(*Z*)-己-2-烯基、(*E*)-己-2-烯基、(*Z*)-己-1-烯基、(*E*)-己-1-烯基、(*Z*)-己-3-烯基、(*E*)-己-3-烯基及(*E*)-己-1,3-二烯基。「經取代之烯基」係指在任何可用連接點處經一或多個取代基，較佳1至4個取代基取代之烯基。例示性取代基包括(但不限於)以下基團中之一或多者：氫、鹵素、烷基、鹵化烷基(亦即，帶有單一鹵素取代基或多個鹵素取代基之烷基，諸如CF_3或CCl_3)、氰基、

硝基、側氧基(亦即=O)、CF_3、OCF_3、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環、芳基、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$或$NR_bP(=O)_2R_e$，其中R_a在每次出現時獨立地為氫、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基；R_b、R_c及R_d在每次出現時獨立地為氫、烷基、環烷基、雜環、芳基或該R_b及R_c與其所鍵結之N一起視情況形成雜環；且R_e在每次出現時獨立地為烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基。例示性取代基本身可視情況經取代。

【0120】 術語「炔基」係指含有2至12個碳原子及至少一個碳-碳參鍵之直鏈或支鏈烴基。例示性基團包括乙炔基。術語「C_2-C_6炔基」係指含有2至6個碳原子及至少一個碳-碳參鍵之直鏈或支鏈烴基，諸如乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、己-1-炔基、己-2-炔基或己-3-炔基。「經取代之炔基」係指在任何可用連接點處經一或多個取代基，較佳1至4個取代基取代之炔基。例示性取代基包括(但不限於)以下基團中之一或多者：氫、鹵素(例如單一鹵素取代基或多個鹵基取代基，在後者情況下，形成諸如CF_3或帶有CCl_3之烷基之基團)、氰基、硝基、側氧基(亦即=O)、CF_3、OCF_3、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環、芳基、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、

$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$或$NR_bP(=O)_2R_e$，其中R_a在每次出現時獨立地為氫、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基；R_b、R_c及R_d在每次出現時獨立地為氫、烷基、環烷基、雜環、芳基或該R_b及R_c與其所鍵結之N一起視情況形成雜環；且R_e在每次出現時獨立地為烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基。例示性取代基本身可視情況經取代。

【0121】 術語「環烷基」係指含有1至4個環且每個環3至8個碳之完全飽和環烴基。「C_3-C_7環烷基」係指環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。「經取代之環烷基」係指在任何可用連接點處經一或多個取代基，較佳1至4個取代基取代之環烷基。例示性取代基包括(但不限於)以下基團中之一或多者：氫、鹵素(例如單一鹵素取代基或多個鹵基取代基，在後者情況下，形成諸如CF_3或帶有CCl_3之烷基之基團)、氰基、硝基、側氧基(亦即=O)、CF_3、OCF_3、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環、芳基、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$或$NR_bP(=O)_2R_e$，其中R_a在每次出現時獨立地為氫、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基；R_b、R_c及R_d在每次出現時獨立地為氫、烷基、環烷基、雜環、芳基或該R_b及R_c與其所鍵結之N一起視情況形成雜環；且R_e在每次出現時獨立地為烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基。例示性取代基本身可視情況

經取代。例示性取代基亦包括螺連接或稠合環狀取代基，尤其螺連接之環烷基、螺連接之環烯基、螺連接之雜環(不包括雜芳基)、稠合環烷基、稠合環烯基、稠合雜環或稠合芳基，其中前述環烷基、環烯基、雜環及芳基取代基本身可視情況經取代。

【0122】 術語「環烯基」係指含有1至4個環且每個環3至8個碳之部分不飽和環烴基。例示性此類基團包括環丁烯基、環戊烯基、環己烯基等。「經取代之環烯基」係指在任何可用連接點處經一或多個取代基，較佳1至4個取代基取代之環烯基。例示性取代基包括(但不限於)以下基團中之一或多者：氫、鹵素(例如單一鹵素取代基或多個鹵基取代基，在後者情況下，形成諸如CF_3或帶有CCl_3之烷基之基團)、氰基、硝基、側氧基(亦即=O)、CF_3、OCF_3、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環、芳基、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$或$NR_bP(=O)_2R_e$，其中R_a在每次出現時獨立地為氫、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基；R_b、R_c及R_d在每次出現時獨立地為氫、烷基、環烷基、雜環、芳基或該R_b及R_c與其所鍵結之N一起視情況形成雜環；且R_e在每次出現時獨立地為烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基。例示性取代基本身可視情況經取代。例示性取代基亦包括螺連接或稠合環狀取代基，尤其螺連接之環烷基、螺連接之環烯基、螺連接之雜環(不包括雜芳基)、稠合環烷基、稠合環烯基、稠合雜環或稠合芳基，其中前述環烷基、環烯基、雜環及芳基

取代基本身可視情況經取代。

【0123】 術語「芳基」係指具有1至5個芳環之環狀芳族烴基，尤其單環或雙環基，諸如苯基、聯苯或萘基。在含有兩個或更多個芳環(雙環等)之情況下，芳基之芳環可在單個點接合(例如，聯苯)或稠合(例如，萘基、菲基及其類似者)。術語「稠合芳環」係指具有兩個或更多個芳環之分子結構，其中兩個相鄰芳環共同具有兩個碳原子。「經取代之芳基」係指在任何可用連接點處經一或多個取代基，較佳1至3個取代基取代之芳基。例示性取代基包括(但不限於)以下基團中之一或多者：氫、鹵素(例如單一鹵素取代基或多個鹵基取代基，在後者情況下，形成諸如CF_3或帶有CCl_3之烷基之基團)、氰基、硝基、側氧基(亦即=O)、CF_3、OCF_3、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環、芳基、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$或$NR_bP(=O)_2R_e$，其中R_a在每次出現時獨立地為氫、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基；R_b、R_c及R_d在每次出現時獨立地為氫、烷基、環烷基、雜環、芳基或該R_b及R_c與其所鍵結之N一起視情況形成雜環；且R_e在每次出現時獨立地為烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基。例示性取代基本身可視情況經取代。例示性取代基亦包括稠合環狀基團，尤其稠合環烷基、稠合環烯基、稠合雜環或稠合芳基，其中前述環烷基、環烯基、雜環及芳基取代基本身可視情況經取代。

【0124】 術語「聯芳基」係指藉由單鍵鍵聯之兩個芳基。術語「聯雜芳基」係指藉由單鍵鍵聯之兩個雜芳基。類似地，術語「雜芳基-芳基」係指藉由單鍵鍵聯之雜芳基及芳基，且術語「芳基-雜芳基」係指藉由單鍵鍵聯之芳基及雜芳基。在某些實施例中，雜芳基及/或芳基環中之環原子數目用於指定取代基中芳基或雜芳基環之大小。舉例而言，5,6-雜芳基芳基係指其中5員雜芳基鍵聯至6員芳基之取代基。可以類似方式指定其他組合及環大小。

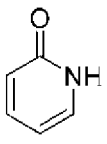
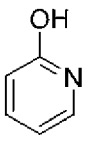
【0125】 術語「碳環(carbocycle/carbon cycle)」係指含有1至4個環且每個環3至8個碳之完全飽和或部分飽和環烴基，或具有1至5個芳環之環狀芳族烴基，尤其單環或雙環基團，諸如苯基、聯苯或萘基。術語「碳環」涵蓋如上文所定義之環烷基、環烯基、環炔基及芳基。術語「經取代之碳環」係指在任何可用連接點處經一或多個取代基，較佳1至4個取代基取代之碳環或碳環基。例示性取代基包括(但不限於)上文關於經取代之環烷基、經取代之環烯基、經取代之環炔基及經取代之芳基所述之彼等取代基。例示性取代基亦在任何可用連接點處包括螺連接或稠合環狀取代基，尤其螺連接之環烷基、螺連接之環烯基、螺連接之雜環(不包括雜芳基)、稠合環烷基、稠合環烯基、稠合雜環或稠合芳基，其中前述環烷基、環烯基、雜環及芳基取代基本身可視情況經取代。

【0126】 術語「雜環(heterocycle/heterocyclic)」係指完全飽和，或部分或完全不飽和的，包括芳族(亦即「雜芳基」)環狀基團(例如3至7員單環、7至11員雙環或8至16員三環環系統)，其在至少一個含碳原子環中具有至少一個雜原子。雜環基之各環可獨立地為飽和或部分或完全不飽和的。含有雜原子之雜環基之各環可具有1、2、3或4個選自氮原子、氧

原子及硫原子組成之群的雜原子，其中氮及硫雜原子可視情況經氧化且氮雜原子可視情況經四級銨化。(術語「雜芳鎓」係指帶有四級氮原子之雜芳基，且因此呈正電荷。) 雜環基可在環或環系統之任何雜原子或碳原子處連接至分子之其餘部分。例示性單環雜環基包括氮雜環丁烷基、吡咯啶基、吡咯基、吡唑基、氧雜環丁烷基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、噁唑基、噁唑啶基、異噁唑啉基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、異噻唑基、異噻唑烷基、呋喃基、四氫呋喃基、噻吩基、噁二唑基、哌啶基、哌吩基、2-側氧基哌吩基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啶基、2-側氧基氮呼基、氮呼基、六氫二氮呼基、4-哌啶酮基、吡啶基、吡吩基、嘧啶基、嗒吩基、三吩基、三唑基、四唑基、四氫哌喃基、嗎啉基、噻嗎啉基、噻嗎啉基亞碸、噻嗎啉基碸、1,3-二氧雜環戊烷及四氫-1,1-二側氧基噻吩基及其類似者。例示性雙環雜環基包括吲哚基、吲哚啉基、異吲哚基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻吩基、苯并[*d*][1,3]間二氧雜環戊烯基、二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁 吩、2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己烯基、喹啶基、喹啉基、四氫異喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、苯并哌喃基、吲哚吩基、苯并呋喃基、苯并呋呫基、二氫苯并[*d*]噁唑、色酮基、香豆素基、苯并哌喃基、噌啉基、喹喏啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基(諸如呋喃并[2,3-*c*]吡啶基、呋喃并[3,2-*b*]吡啶基]或呋喃并[2,3-*b*]吡啶基)、二氫異吲哚基、二氫喹唑啉基(諸如3,4-二氫-4-側氧基-喹唑啉基)、三吩基氮呼基、四氫喹啉基及其類似者。例示性三環雜環基包括咔唑基、苯并吲哚基、啡啉基、吖啶基、啡啶基、吩基及其類似者。

【0127】「經取代之雜環(substituted heterocycle/substituted

heterocyclic)」(諸如「經取代之雜芳基」)係指在任何可用連接點處經一或多個取代基，較佳1至4個取代基取代之雜環或雜環基。例示性取代基包括(但不限於)以下基團中之一或多者：氫、鹵素(例如單一鹵素取代基或多個鹵基取代基，在後者情況下，形成諸如CF_3或帶有CCl_3之烷基之基團)、氰基、硝基、側氧基(亦即=O)、CF_3、OCF_3、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環、芳基、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$或$NR_bP(=O)_2R_e$，其中R_a在每次出現時獨立地為氫、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基；R_b、R_c及R_d在每次出現時獨立地為氫、烷基、環烷基、雜環、芳基或該R_b及R_c與其所鍵結之N一起視情況形成雜環；且R_e在每次出現時獨立地為烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基。例示性取代基本身可視情況經取代。例示性取代基亦在任何可用連接點處包括螺連接或稠合環狀取代基，尤其螺連接之環烷基、螺連接之環烯基、螺連接之雜環(不包括雜芳基)、稠合環烷基、稠合環烯基、稠合雜環或稠合芳基，其中前述環烷基、環烯基、雜環及芳基取代基本身可視情況經取代。

【0128】 術語「側氧基」係指  取代基，其可連接至碳環或雜環上之碳環原子。當側氧基取代基連接至芳族基(例如芳基或雜芳基)上之碳環原子時，芳環上之鍵可經重新配置以滿足價數要求。舉例而言，具有2-側氧基取代基之吡啶可具有結構  ，其亦包括  之互變異構形式。

【0129】術語「烷胺基」係指具有結構-NHR'之基團，其中R'為氫、烷基或經取代之烷基、環烷基或經取代之環烷基，如本文所定義。烷胺基之實例包括(但不限於)甲胺基、乙胺基、正丙胺基、異丙胺基、環丙胺基、正丁胺基、三級丁胺基、新戊胺基、正戊胺基、己胺基、環己胺基及其類似者。

【0130】術語「二烷胺基」係指具有結構-NRR'之基團，其中R及R'各自獨立地為烷基或經取代之烷基、環烷基或經取代之環烷基、環烯基或經取代之環烯基、芳基或經取代之芳基、雜環或經取代之雜環，如本文所定義。二烷胺基部分中之R及R'可相同或不同。二烷胺基之實例包括(但不限於)二甲胺基、甲基乙胺基、二乙胺基、甲基丙胺基、二(正丙基)胺基、二(異丙基)胺基、二(環丙基)胺基、二(正丁基)胺基、二(三級丁基)胺基、二(新戊基)胺基、二(正戊基)胺基、二(己基)胺基、二(環己基)胺基及其類似者。在某些實施例中，R及R'鍵聯以形成環狀結構。所得環狀結構可為芳族或非芳族的。所得環狀結構之實例包括(但不限於)氮丙啶基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基、吡咯基、咪唑基、1,2,4-三唑基及四唑基。

【0131】術語「鹵素」或「鹵基」係指氯、溴、氟或碘。

【0132】術語「經取代之」係指分子、分子部分或取代基(例如烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基或本文所揭示之任何其他基團)在任何可用連接點處經一或多個取代基，若價數准許，較佳1至6個取代基取代之實施例。例示性取代基包括(但不限於)以下基團中之一或多者：氫、鹵素(例如單一鹵素取代基或多個鹵基取代基，在後者情況下，形成諸如CF_3或帶有CCl_3之烷基之基團)、氰基、硝基、側氧基(亦即=O)、CF_3、OCF_3、烷基、經鹵素取代之烷基、環烷基、烯基、環烯基、

炔基、雜環、芳基、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$或$NR_bP(=O)_2R_e$，其中R_a在每次出現時獨立地為氫、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基；R_b、R_c及R_d在每次出現時獨立地為氫、烷基、環烷基、雜環、芳基或該R_b及R_c與其所鍵結之N一起視情況形成雜環；且R_e在每次出現時獨立地為烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基。在前述例示性取代基中，諸如烷基、環烷基、烯基、炔基、環烯基、雜環及芳基之基團本身可視情況經取代。術語「視情況經取代之」係指其中分子、分子部分或取代基(例如烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、雜環或芳基或本文所揭示之任何其他基團)可或可不經前述一或多個取代基取代的實施例。

【0133】 除非另外指示，否則具有不飽和價數之任何雜原子假定具有足以使價數飽和之氫原子。

【0134】 本發明化合物可形成亦在本發明範疇內的鹽。除非另外指示，否則提及本發明化合物應理解為包括提及其鹽。如本文所採用，術語「鹽」表示用無機及/或有機酸及鹼形成之酸性及/或鹼性鹽。另外，當本發明化合物含有鹼性部分(諸如(但不限於)吡啶或咪唑)及酸性部分(諸如(但不限於)苯酚或羧酸)兩者時，可形成兩性離子(「內鹽」)且其包括在如本文所用之術語「鹽」內。醫藥學上可接受(亦即無毒、生理學上可接受)之鹽為較佳的，但其他鹽亦適用於可能在製備期間使用的例如分離或純化

步驟。本發明化合物之鹽可例如藉由使本文所述之化合物與一定量(諸如等量)之酸或鹼在介質(諸如使鹽沈澱之介質)中或在水性介質中反應，繼而凍乾來形成。

【0135】 含有鹼性部分(諸如(但不限於)胺或吡啶或咪唑環)之本發明化合物可與多種有機酸及無機酸形成鹽。例示性酸加成鹽包括乙酸鹽(諸如由乙酸或三鹵乙酸(例如三氟乙酸)形成之彼等者)、己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、羥基乙磺酸鹽(例如2-羥基乙磺酸鹽)、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲磺酸鹽、萘磺酸鹽(例如2-萘磺酸鹽)、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、苯丙酸鹽(例如3-苯丙酸鹽)、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽(諸如由硫酸形成之彼等者)、磺酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽(toluenesulfonate)(諸如甲苯磺酸鹽(tosylate))、十一烷酸鹽及其類似者。

【0136】 含有酸性部分(諸如(但不限於)苯酚或羧酸)之本發明化合物可與多種有機鹼及無機鹼形成鹽。例示性鹼性鹽包括銨鹽；鹼金屬鹽，諸如鈉鹽、鋰鹽及鉀鹽；鹼土金屬鹽，諸如鈣鹽及鎂鹽；與有機鹼(例如，有機胺) (諸如苄星(benzathine)、二環已基胺、海卓胺(用*N*,*N*-雙(去氫松香基)乙二胺形成)、*N*-甲基-D-葡糖胺、*N*-甲基-D-葡糖醯胺、三級丁基胺)之鹽；及與胺基酸(諸如精胺酸、離胺酸及其類似者)之鹽。鹼性含氮基團可用試劑進行四級銨化，諸如低碳烷基鹵化物(例如甲基、乙基、

丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物)、二烷基硫酸鹽(例如二甲基、二乙基、二丁基及二戊基硫酸鹽)、長鏈鹵化物(例如癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(例如苯甲基及苯乙基溴化物)，及其他試劑。

【0137】 本發明化合物之前藥及溶劑合物亦涵蓋於本文中。如本文所用，術語「前藥」表示向個體投與後藉由代謝或化學過程經歷化學轉化而產生本發明化合物或其鹽及/或溶劑合物的化合物。本發明化合物之溶劑合物包括例如水合物。

【0138】 本發明化合物及其鹽或溶劑合物可以互變異構形式(例如醯胺或亞胺基醚)存在。所有此類互變異構形式作為本發明之一部分涵蓋於本文中。如本文所用，化合物之任何所描繪結構包括其互變異構形式。

【0139】 本發明化合物之所有立體異構體(例如，由於各個取代基上之不對稱碳而可能存在的彼等立體異構體)，包括對映異構形式及非對映異構形式，涵蓋在本發明之範疇內。本發明化合物之個別立體異構體可例如實質上不含其他異構體(例如，作為具有指定活性之純或實質上純的光學異構體)或可例如作為外消旋體或與所有其他或其他所選立體異構體混合。本發明之對掌性中心可具有如國際純粹與應用化學聯合會(IUPAC) 1974建議所定義之*S*或*R*組態。外消旋形式可藉由物理方法拆分，諸如非對映異構體衍生物之分段結晶、分離或結晶，或藉由對掌性管柱層析分離。個別光學異構體可藉由任何適合方法由外消旋體獲得，包括(但不限於)習知方法，諸如與光活性酸形成鹽隨後結晶。

【0140】 本發明化合物在其製備之後較佳地經分離及純化以獲得含有等於或大於90重量%、例如等於或大於95重量%、等於或大於99重量%之

化合物(「實質上純的」化合物)之量的組合物，其隨後如本文所述地使用或調配。本文中亦涵蓋此類「實質上純的」本發明化合物作為本發明之一部分。

【0141】 涵蓋呈摻合物或純或實質上純形式之本發明化合物之所有構型異構體。本發明化合物之定義涵蓋順式(*Z*)及反式(*E*)烯烴異構體，以及環烴或雜環之順式及反式異構體。

【0142】 在整個說明書中，可選擇基團及其取代基，以提供穩定部分及化合物。

【0143】 在本文中更詳細地描述特定官能基及化學術語之定義。出於本發明之目的，根據化學及物理學手冊(Handbook of Chemistry and Physics)第75版封面內頁之元素週期表(CAS版)來鑑別化學元素，並且特定官能基一般如其中所述來定義。另外，有機化學之通用原理以及特定官能部分及反應性描述於「Organic Chemistry」, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito (1999)中，其全部內容以引用之方式併入本文中。

【0144】 本發明之特定化合物可以特定幾何或立體異構形式存在。本發明涵蓋在本發明範疇內之所有此類化合物，包括順式及反式異構體、*R*-對映異構體及*S*-對映異構體、非對映異構體、(D)-異構體、(L)-異構體、其外消旋混合物及其他其混合物。額外不對稱碳原子可存在於諸如烷基之取代基中。所有此類異構體以及其混合物意欲包括於本發明中。

【0145】 含有各種異構體比率中之任一者之異構體混合物可根據本發明使用。舉例而言，當組合僅兩種異構體時，本發明全部涵蓋含有50:50、60:40、70:30、80:20、90:10、95:5、96:4、97:3、98:2、99:1或

100:0異構體比率之混合物。一般熟習此項技術者將容易瞭解，涵蓋類似比率以用於更複雜的異構體混合物。

【0146】 本發明亦包括經同位素標記之化合物，其與本文所揭示之化合物相同，但事實上一或多個原子經原子質量或質量數不同於自然界中通常存在之原子質量或質量數的原子置換。可併入本發明化合物中之同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，分別諸如^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{11}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F及^{36}Cl。含有其他原子之前述同位素及/或其他同位素的本發明化合物或其對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物屬於本發明之範疇內。某些經同位素標記之本發明化合物(例如其中併有諸如^{3}H及^{14}C之放射性同位素者)適用於藥物及/或受質組織分佈分析。氚化(亦即^{3}H)及碳-14(亦即^{14}C)同位素因其製備簡易性及可偵測性而尤其較佳。另外，用諸如氘(亦即，^{2}H)之較重同位素取代可得到由更大代謝穩定性產生之某些治療優勢(例如，提高活體內半衰期或降低劑量需求)，且因此可在某些情況下較佳的。經同位素標記之化合物通常可藉由進行以下流程及/或實例中所揭示之程序，藉由用唾手可得的經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。

【0147】 舉例而言，若需要本發明化合物之特定對映異構體，則其可藉由不對稱合成或藉由用對掌性助劑衍生來製備，其中分離所得非對映異構性混合物且裂解輔助基團，以提供純的所需對映異構體。或者，在分子含有鹼性官能基(諸如胺基)或酸性官能基(諸如羧基)之情況下，用適當光學活性酸或鹼形成非對映異構性鹽，接著藉由此項技術中熟知之分段結晶或層析法解析由此形成之非對映異構體，且隨後回收純對映異構體。

【0148】 應瞭解，如本文中所述之化合物可經任何數目個取代基或官能部分取代。一般而言，術語「經取代」無論前面是否有術語「視情況」，以及本發明式中所含有之取代基均係指既定結構中之氫基經指定取代基之基團置換。當任何既定結構中之超過一個位置可經選自指定基團之超過一個取代基取代時，取代基在每一位置處可相同或不同。如本文所用，術語「經取代」預期包括有機化合物之所有可容許取代基。在一個廣泛態樣中，可容許之取代基包括有機化合物之非環狀及環狀、分支鏈及未分支鏈、碳環及雜環、芳族及非芳族取代基。出於本發明之目的，諸如氮之雜原子可具有氫取代基及/或本文所述之符合雜原子價數之有機化合物的任何可容許取代基。此外，本發明無意以任何方式受有機化合物之可容許取代基限制。本發明設想之取代基及變數之組合較佳為彼等可以形成適用於治療(例如增生性病症)之穩定化合物的組合。如本文所用，術語「穩定」較佳地指具有足以允許製造且維持化合物完整性持續足以偵測之時間段且較佳持續足以適用於本文中詳述之目的之時間段的穩定性的化合物。

【0149】 如本文所用，術語「癌症」及等效術語「腫瘤」係指宿主來源之異常複製細胞以可偵測量存在於個體中的病狀。癌症可為惡性或非惡性癌症。癌症或腫瘤包括(但不限於)膽道癌；腦癌；乳癌；子宮頸癌；絨毛膜癌；大腸癌；子宮內膜癌；食道癌；胃癌(gastric cancer/stomach cancer)；上皮內贅瘤；白血病；淋巴瘤；肝癌；肺癌(例如小細胞肺癌及非小細胞肺癌)；黑素瘤；神經母細胞瘤；口腔癌；卵巢癌；胰臟癌；前列腺癌；直腸癌；腎癌(renal cancer/kidney cancer)；肉瘤；皮膚癌；睾丸癌；甲狀腺癌以及其他癌瘤及肉瘤。癌症可為原發性或轉移性。除癌症以外的疾病可能與Ras信號傳導路徑之組分的突變交替相關且本文所揭示

之化合物可用於治療此等非癌症疾病。此類非癌症疾病可包括：神經纖維瘤；豹紋症候群(Leopard syndrome)；努南氏症候群(Noonan syndrome)；雷格里斯症候群(Legius syndrome)；科斯特洛症候群(Costello syndrome)；心-面-皮膚症候群；第1型遺傳性齒齦纖維瘤；自體免疫淋巴增生症候群；及毛細血管畸形-動靜脈畸形。

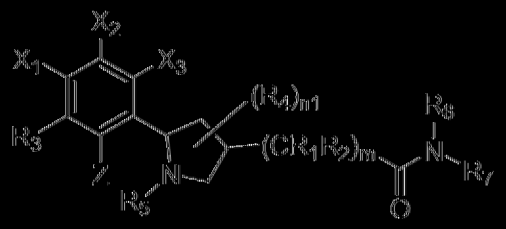
【0150】 如本文所用，「有效量」係指達成或促進所需結果所必需或足以達成或促進所需結果的任何量。在一些情況下，有效量為治療有效量。治療有效量為在個體中促進或達成所需生物反應所必需或足以促進或達成所需生物反應之任何量。用於任何特定應用之有效量可視諸如以下因素而變化：所治療之疾病或病狀、所投與之特定藥劑、個體之體型或疾病或病狀之嚴重程度。一般熟習此項技術者可憑經驗確定特定藥劑之有效量而無需過度實驗。

【0151】 如本文所用，術語「個體」係指脊椎動物。在一個實施例中，個體為哺乳動物或哺乳動物物種。在一個實施例中，個體為人類。在其他實施例中，個體為非人類脊椎動物，包括(但不限於)非人類靈長類動物、實驗室動物、家畜、賽馬、家養動物及非家養動物。

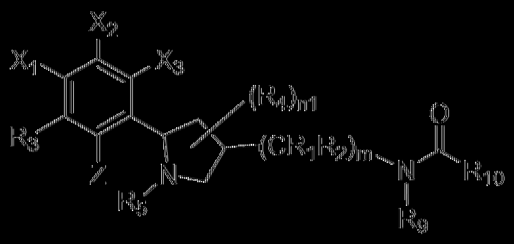
化合物

【0152】 描述作為Kv1.3鉀通道阻斷劑之新穎化合物。申請人已出人意料地發現，本文所揭示之化合物展現出強效Kv1.3鉀通道抑制特性。另外，申請人已出人意料地發現，本文所揭示之化合物選擇性地阻斷Kv1.3鉀通道但不阻斷hERG通道，且因此具有期望之心血管安全概況。

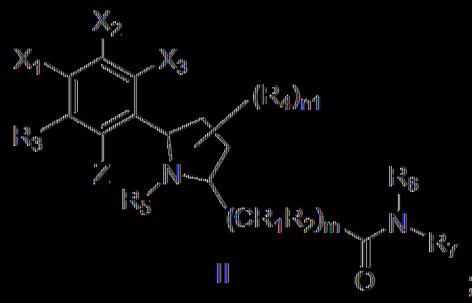
【0153】 在一個態樣中，描述式I、I'、II、II'、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



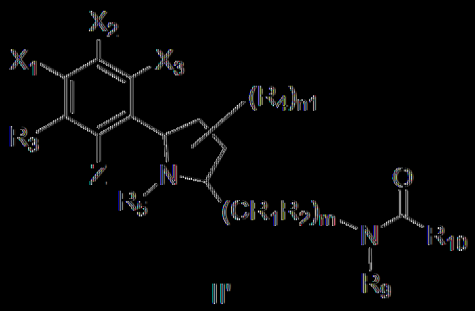
I ;



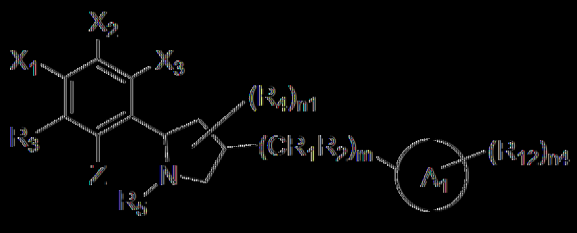
I' ;



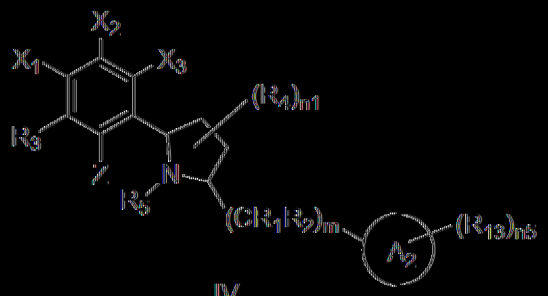
II ;



II' ;



III ;



IV ；

其中

Z在每次出現時獨立地為OR_a；

X_1在每次出現時獨立地為H、鹵素、CN、烷基、環烷基、鹵化環烷基或鹵化烷基；

X_2在每次出現時獨立地為H、鹵素、CN、烷基、環烷基、鹵化環烷基或鹵化烷基；

X_3在每次出現時獨立地為H、鹵素、CN、烷基、環烷基、鹵化環烷基或鹵化烷基；

或者X_1及X_2以及其所連接之碳原子在一起形成視情況經取代之5或6員芳基；

或者X_2及X_3以及其所連接之碳原子在一起形成視情況經取代之5或6員芳基；

R_1在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、飽和雜環、芳基、雜芳基、烷芳基、烷基雜芳基、CN、CF_3、OCF_3、OR_a、SR_a、鹵素、NR_aR_b或$NR_b(C{=}O)R_a$；

R_2在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、飽和雜環、芳基、雜芳基、烷芳基、烷基雜芳基、CN、CF_3、OCF_3、OR_a、SR_a、鹵素、NR_aR_b或$NR_b(C{=}O)R_a$；

或者R_1及R_2與其所連接之碳原子一起形成環烷基或飽和雜環；

R_3在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、飽和雜環、芳基、雜芳基、CN、CF_3、OCF_3、OR_a、SR_a、鹵素、NR_aR_b或$NR_b(C{=}O)R_a$；

R_4在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、飽和雜環、芳基、雜芳基、烷芳基、烷基雜芳基、鹵素、CN、CF_3、OR_a、$(CR_aR_b)_{n2}OR_a$、側氧基、$(C=O)R_a$、$O(C=O)R_a$、$(C=O)OR_a$或$(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$；

或者兩個R_4基團與其所連接之碳原子一起形成3-7員視情況經取代之環烷基或雜環；

R_5在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、飽和雜環、芳基、雜芳基、烷芳基、烷基雜芳基、$(C=O)R_a$、$(C=O)(CR_aR_b)_{n2}OR_a$、$(C=O)(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$或$SO_2R_a$；

R_6在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、雜環、芳基、雜芳基、烷芳基或烷基雜芳基；

R_7在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、雜環、芳基、雜芳基、烷芳基或烷基雜芳基；

或者R_6及R_7與其所連接之氮原子一起形成包含該氮原子及0-3個各自選自由N、O及S組成之群的額外雜原子的雜環；其中若價數准許，則該雜環視情況經1-4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OR_8、$-(CH_2)_{0-2}OR_8$、$N(R_8)_2$、$(C=O)R_8$、$(C=O)N(R_8)_2$、$NR_8(C=O)R_8$及側氧基；

R_9在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、飽和雜環、芳基、雜芳基、烷芳基、烷基雜芳基、$(C=O)R_a$、$(C=O)(CR_aR_b)_{n2}OR_a$、$(C=O)(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$或$SO_2R_a$；

R_{10}在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、雜環、芳基、雜芳基、烷芳基或烷基雜芳基；

A_1為芳基或雜芳基；

A_2為芳基或雜芳基；

R_{12}在每次出現時獨立地為H、烷基、CN、CF_3、OCF_3、OR_a、

SR_a、鹵素、$(CR_aR_b)_{n2}OR_a$、$(C=O)NR_aR_b$、$(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$或$(CR_aR_b)_{n2}NR_b(C=O)R_a$；

R_{13}在每次出現時獨立地為H、烷基、CN、CF_3、OCF_3、OR_a、SR_a、鹵素、$(CR_aR_b)_{n2}OR_a$、$(C=O)NR_aR_b$、$(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$或$(CR_aR_b)_{n2}NR_b(C=O)R_a$；

R_a及R_b在每次出現時獨立地為H、烷基、烯基、環烷基、包含1至3個各自選自由N、O及S組成之群的雜原子的飽和雜環、芳基或雜芳基；或者R_a及R_b與其所連接之碳原子或氮原子一起形成環烷基或包含該氮原子及0-3個各自選自由N、O及S組成之群的額外雜原子的雜環；

若價數准許，則X_1、X_2、X_3、A_1、A_2、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_9、R_{10}、R_{12}、R_{13}、R_a或R_b中之該烷基、環烷基、雜環、芳基及雜芳基在適用時視情況經1-4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OR_8、$-(CH_2)_{0-2}OR_8$、$N(R_8)_2$、$(C=O)R_8$、$(C=O)N(R_8)_2$、$NR_8(C=O)R_8$及側氧基；

R_8在每次出現時獨立地為H、烷基或視情況經取代之雜環；或者兩個R_8基團與其所連接之氮原子一起形成包含該氮原子及0-3個各自選自由N、O及S組成之群的額外雜原子的視情況經取代之雜環；

m在每次出現時獨立地為0、1、2或3；

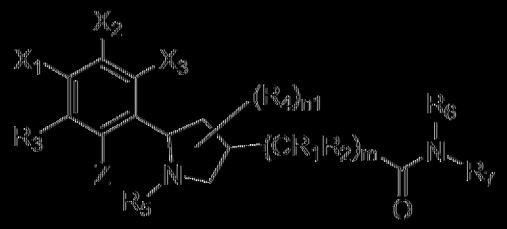
若價數准許，則n_1在每次出現時獨立地為0-3之整數；

n_2在每次出現時獨立地為0-3之整數；

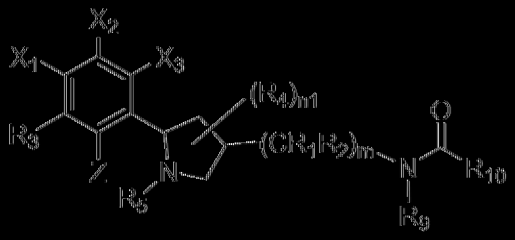
n_4為0-3之整數；及

n_5為0-3之整數。

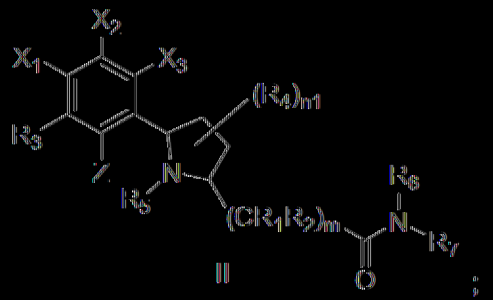
【0154】在另一態樣中，描述式I、I'、II、II'、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



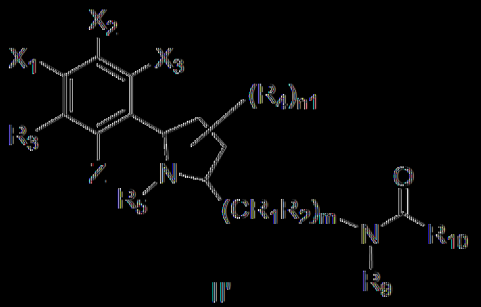
I ；



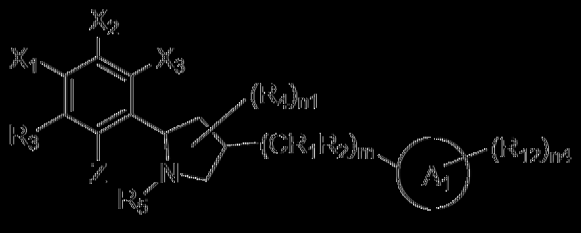
I' ；



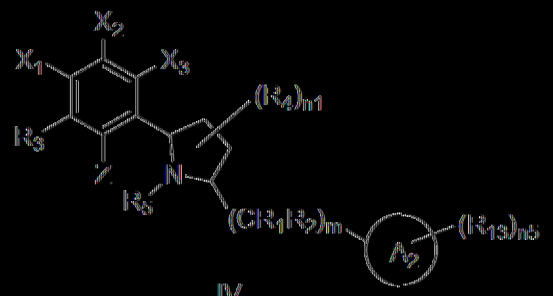
II ；



II' ；



III ；



IV ；

其中

Z在每次出現時獨立地為OR_a；

X_1在每次出現時獨立地為H、鹵素、CN、烷基、環烷基、鹵化環烷基或鹵化烷基；

X_2在每次出現時獨立地為H、鹵素、CN、烷基、環烷基、鹵化環烷基或鹵化烷基；

X_3在每次出現時獨立地為H、鹵素、CN、烷基、環烷基、鹵化環烷基或鹵化烷基；

或者X_1及X_2以及其所連接之碳原子在一起形成視情況經取代之5或6員芳基；

或者X_2及X_3以及其所連接之碳原子在一起形成視情況經取代之5或6員芳基；

R_1在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、飽和雜環、芳基、雜芳基、烷芳基、烷基雜芳基、CN、CF_3、OCF_3、OR_a、SR_a、鹵素、NR_aR_b或$NR_b(C=O)R_a$；

R_2在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、飽和雜環、芳基、雜芳基、烷芳基、烷基雜芳基、CN、CF_3、OCF_3、OR_a、SR_a、鹵素、NR_aR_b或$NR_b(C=O)R_a$；

或者R_1及R_2與其所連接之碳原子一起形成環烷基或飽和雜環；

R_3在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、飽和雜環、芳基、雜芳基、CN、CF_3、OCF_3、OR_a、SR_a、鹵素、NR_aR_b或$NR_b(C=O)R_a$；

R_4在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、飽和雜環、$(CR_aR_b)_{n2}OR_a$或$(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$；

或者兩個R_4基團與其所連接之碳原子一起形成3-7員視情況經取代之環烷基或雜環；

R_5在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、飽和雜環、芳基、雜芳基、烷芳基、烷基雜芳基、$(C=O)R_a$、$(C=O)(CR_aR_b)_{n2}OR_a$、$(C=O)(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$或$SO_2R_a$；

R_6在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、雜環、芳基、雜芳基、烷芳基或烷基雜芳基；

R_7在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、雜環、芳基、雜芳基、烷芳基或烷基雜芳基；

或者R_6及R_7與其所連接之氮原子一起形成包含該氮原子及0-3個各自選自由N、O及S組成之群的額外雜原子的雜環；其中若價數准許，則該雜環視情況經1-4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OR_8、$-(CH_2)_{0-2}OR_8$、$N(R_8)_2$、$(C=O)R_8$、$(C=O)N(R_8)_2$、$NR_8(C=O)R_8$及側氧基；

R_9在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、飽和雜環、芳基、雜芳基、烷芳基、烷基雜芳基、$(C=O)R_a$、$(C=O)(CR_aR_b)_{n2}OR_a$、$(C=O)(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$或$SO_2R_a$；

R_{10}在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、雜環、芳基、雜芳基、烷芳基或烷基雜芳基；

A_1為芳基或雜芳基；

A_2為芳基或雜芳基；

R_{12}在每次出現時獨立地為H、烷基、CN、CF_3、OCF_3、OR_a、SR_a、鹵素、$(CR_aR_b)_{n2}OR_a$、$(C=O)NR_aR_b$、$(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$或$(CR_aR_b)_{n2}NR_b(C=O)R_a$；

R_{13}在每次出現時獨立地為H、烷基、CN、CF_3、OCF_3、OR_a、SR_a、鹵素、$(CR_aR_b)_{n2}OR_a$、$(C=O)NR_aR_b$、$(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$或$(CR_aR_b)_{n2}NR_b(C=O)R_a$；

R_a及R_b在每次出現時獨立地為H、烷基、烯基、環烷基、包含1至3個各自選自由N、O及S組成之群的雜原子的飽和雜環、芳基或雜芳基；或者R_a及R_b與其所連接之碳原子或氮原子一起形成環烷基或包含該氮原子及0-3個各自選自由N、O及S組成之群的額外雜原子的雜環；

若價數准許，則X_1、X_2、X_3、A_1、A_2、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_9、R_{10}、R_{12}、R_{13}、R_a或R_b中之該烷基、環烷基、雜環、芳基及雜芳基在適用時視情況經1-4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OR_8、$-(CH_2)_{0-2}OR_8$、$N(R_8)_2$、$(C=O)R_8$、$(C=O)N(R_8)_2$、$NR_8(C=O)R_8$及側氧基；

R_8在每次出現時獨立地為H、烷基或視情況經取代之雜環；或者兩個R_8基團與其所連接之氮原子一起形成包含該氮原子及0-3個各自選自由N、O及S組成之群的額外雜原子的視情況經取代之雜環；

m在每次出現時獨立地為0、1、2或3；

若價數准許，則n_1在每次出現時獨立地為0-3之整數；

n_2在每次出現時獨立地為0-3之整數；

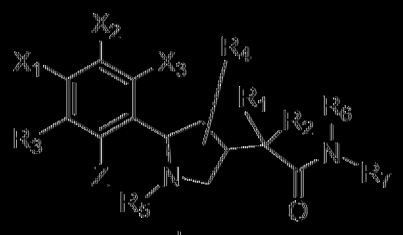
n_4為0-3之整數；及

n_5為0-3之整數。

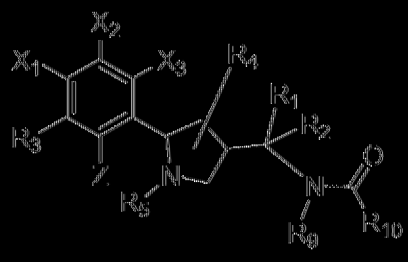
[0155] 在一些實施例中，R_4在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、飽和雜環、$(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$或$(CR_aR_b)_{n2}OR_a$；且R_5在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基或飽和雜環。

[0156] 在一些實施例中，m在至少一次出現時為0。在一些實施例中，m在每次出現時獨立地為1-3之整數。在一些實施例中，m在每次出現時獨立地為2或3。在一些實施例中，m在每次出現時獨立地為1或2。在一些實施例中，m在至少一次出現時為1。在一些實施例中，m在至少一次出現時為2。在一些實施例中，m在至少一次出現時為3。

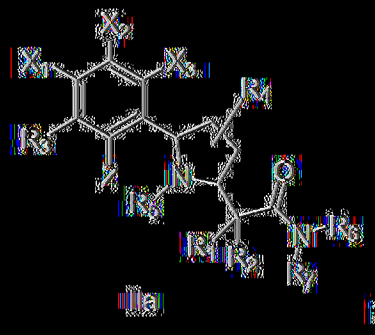
[0157] 在一些實施例中，化合物具有式Ia、Ia'、IIa、IIa'、IIIa或IVa之結構：



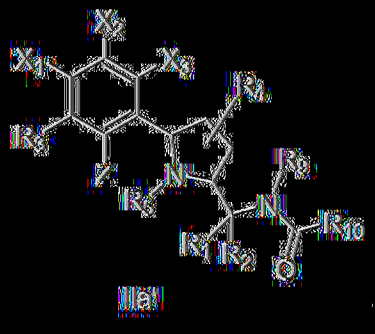
Ia ；



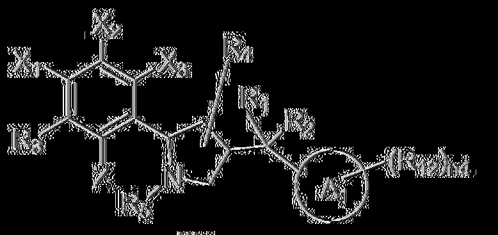
Ia' ；



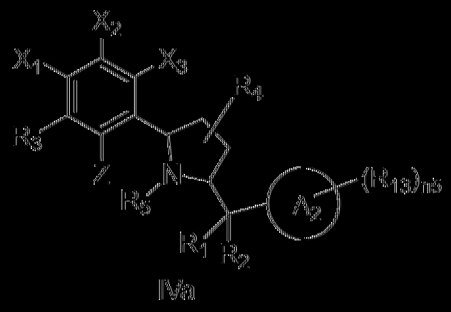
IIa



IIb

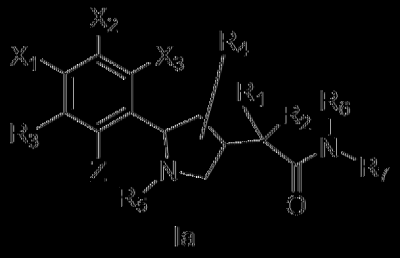


IIIa



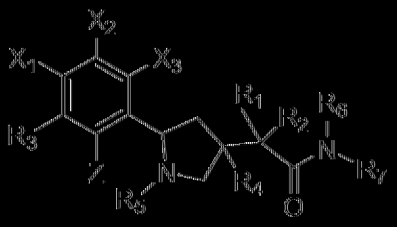
IVa

[0158] 在一典實施例中，化合物具有式Ia之結構：

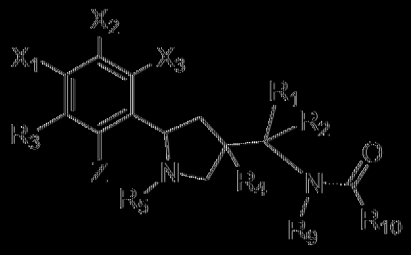


Ia

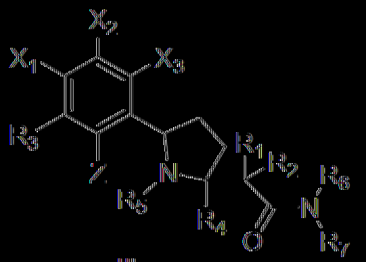
[0159] 在一典實施例中，化合物具有式Ib、Ib'、IIb、IIb'、IIIb或IVb之結構：



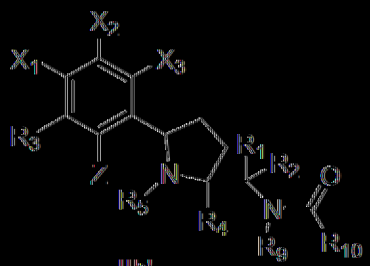
IIb ;



IIb' ;



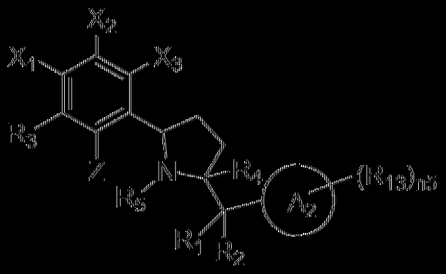
IIb ;



IIb' ;

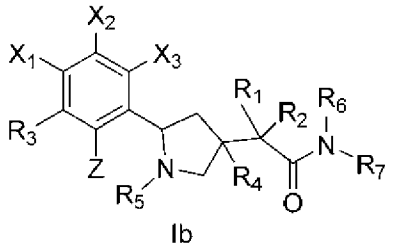


IIIb ;



IVb 。

【0160】 在一些實施例中，化合物具有式Ib之結構：



Ib

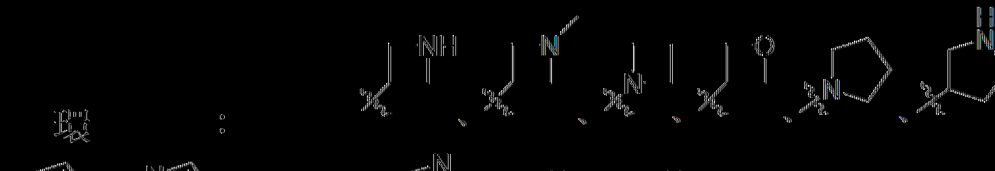
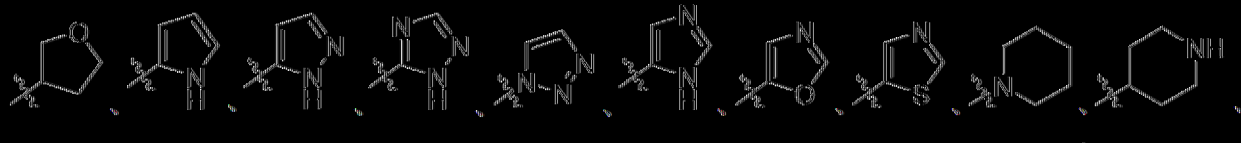
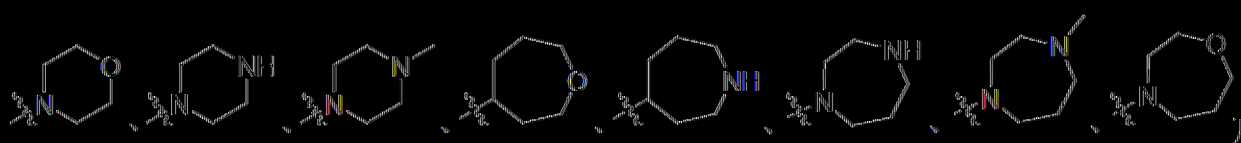
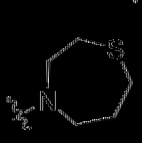
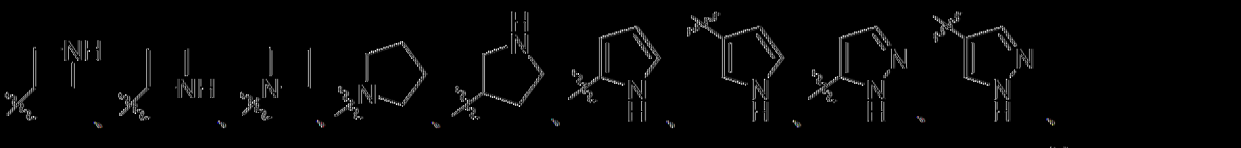
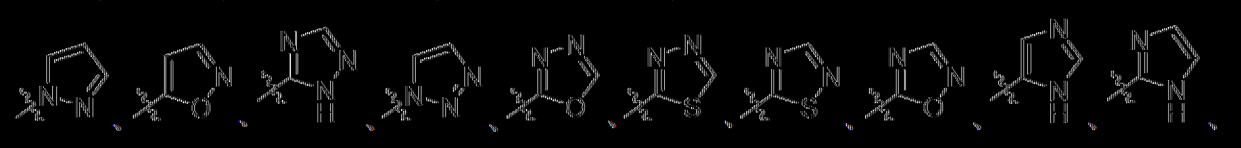
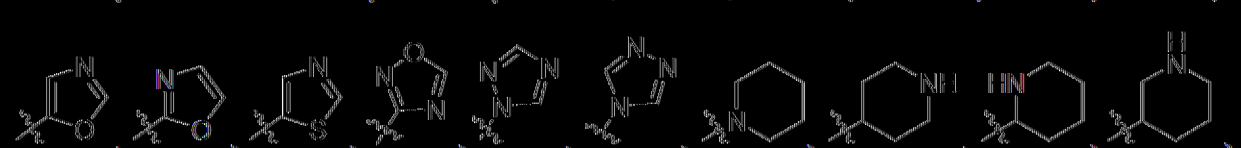
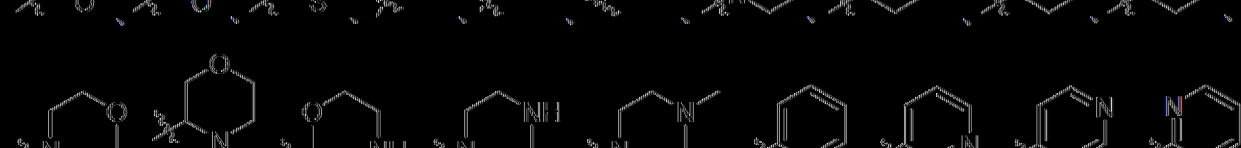
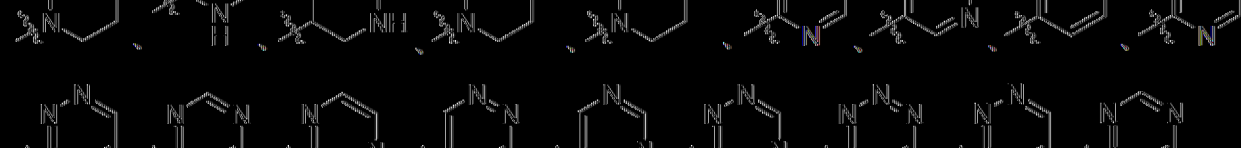
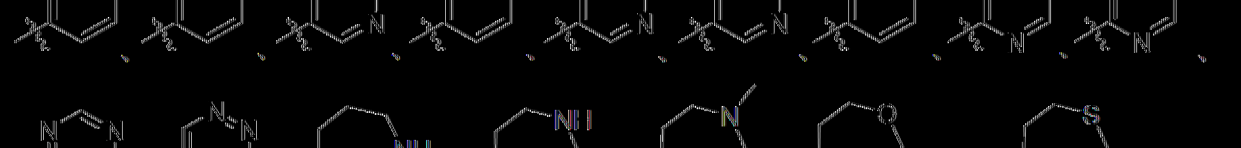
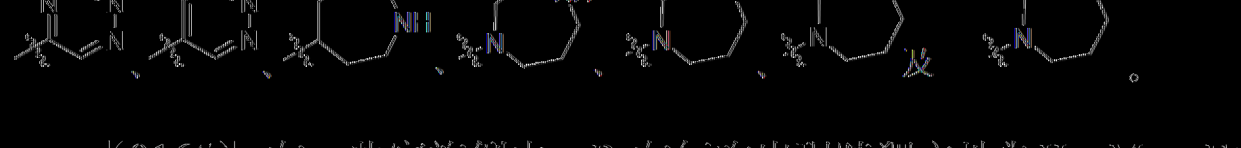
。

【0161】 在一些實施例中，R_4在至少一次出現時為H、CN、烷基、環烷基、芳基、雜芳基、CF_3或OR_a。在一些實施例中，R_4在至少一次出現時為鹵素、飽和雜環、烷芳基、烷基雜芳基、$(CR_aR_b)_{n2}OR_a$、側氧基、$(C=O)R_a$、$O(C=O)R_a$、$(C=O)OR_a$或$(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$。在一些實施例中，R_4在至少一次出現時為側氧基、$(C=O)R_a$ $O(C=O)R_a$或$(C=O)OR_a$。在一些實施例中，R_4在至少一次出現時為$(CR_aR_b)_{n2}OR_a$。在一些實施例中，R_4在至少一次出現時為H或烷基。烷基之非限制性實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、戊基、己基、庚基及辛基。在一些實施例中，R_4在至少一次出現時為環烷基。環烷基之非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。在一些實施例中，R_4在至少一次出現時為鹵素。鹵素之非限制性實例包括F、Cl、Br及I。

【0162】 在一些實施例中，R_4在一或多次出現時為$(CR_aR_b)_{n2}OR_a$或$(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$。在一些實施例中，R_4在至少一次出現時為$(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$。在一些實施例中，R_4在一或多次出現時為OR_a、NR_aR_b、$-CH_2OR_a$、$-CH_2NR_aR_b$、$-CH_2CH_2OR_a$或$-CH_2CH_2NR_aR_b$。

【0163】 在一些具體實施例中，R_4在至少一次出現時為NH_2、CH_2NH_2或$CH_2CH_2NH_2$。在其他具體實施例中，R_4在至少一次出現時為OH、CH_2OH或CH_2NH_2。

【0164】 在再其他實施例中，R_4在至少一次出現時為含有1-3個各

自選自由N、O及S組成之群的雜原子的視情況經取代之4員、5員、6員或7員雜環。在其他實施例中，R_4在至少一次出現時為選自由以下組成之群的雜環：  、  、  及  ；其中若價數准許，則該雜環視情況經烷基、OH、側氧基或(C=O)C_{1-4}烷基取代。在一典實施例中，R_4在至少一次出現時為含N雜環，其中若價數准許，則該雜環視情況經烷基、OH、側氧基或(C=O)C_{1-4}烷基取代。含N雜環之非限制性實例包括  、  、  、  、  、  及  。

[0165] 在一典實施例中，R_4在每次出現時獨立地為H、Me、Et、

Pr、Bu或選自由以下組成之群的飽和雜環或雜芳基：  、  、  、

【0166】在一些具體實施例中，R_4在至少一次出現時為H、鹵素、烷基、OR_a、NR_aR_b或側氧基。在其他具體實施例中，R_4在至少一次出現時為 H、F、Cl、Br、Me、Et、Pr、異Pr、Bu、異Bu、二級Bu或三級Bu。在其他具體實施例中，R_4在至少一次出現時為 OH、NH_2、NHMe、NMe_2、NHEt、NMeEt、NEt_2或側氧基。在再其他實施例中，R_4在至少一次出現時為H、鹵素、烷基、OH、NH_2、CN、CF_3或OCF_3。在再其他實施例中，R_4在至少一次出現時為H、Me或Et。

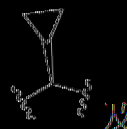
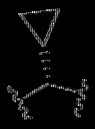
【0167】在其他實施例中，兩個R_4基團與其所連接之碳原子一起形成3-7員視情況經取代之環烷基或雜環。

【0168】在一些實施例中，n_1在至少一次出現時為0-2之整數。在一些實施例中，n_1在至少一次出現時為0或1。在一些實施例中，n_1在至少一次出現時為0。在一些實施例中，n_1在至少一次出現時為1。

【0169】在一些具體實施例中，n_1在至少一次出現時為0且R_5在至少一次出現時為H或烷基。在一些具體實施例中，n_1在至少一次出現時為1且R_5在至少一次出現時為H或烷基。

【0170】在一些實施例中，R_5在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、芳基、雜芳基、$(C=O)R_a$、$(C=O)(CR_aR_b)_{n2}OR_a$、$(C=O)(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$或$SO_2R_a$。在一些實施例中，$R_5$在至少一次出現時為H、烷基或環烷基。在一些實施例中，R_5在至少一次出現時為芳基或雜芳基。在一些具體實施例中，R_5在至少一次出現時為$(C=O)R_a$、$(C=O)(CR_aR_b)_{n2}OR_a$、$(C=O)(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$或$SO_2R_a$。在一些具體實施例中，$R_5$在至少一次出現時為$(C=O)R_a$或$(C=O)\text{-}(CR_aR_b)_{1\text{-}2}\text{-}OR_a$。在一些具體實施例中，$R_5$在至少一次出現時為$(C=O)\text{-}(CR_aR_b)_{1\text{-}2}\text{-}NR_aR_b$或

(C=O)NRaRb。在一些具體實施例中，R5在至少一次出現時為(C=O)NRaRb、(C=O)CH2NRaRb或(C=O)CH2CH2NRaRb。在一些具體實施例中，R5在至少一次出現時為H。在其他具體實施例中，R5在至少一次出現時為甲基。在其他具體實施例中，R5在至少一次出現時為乙基。

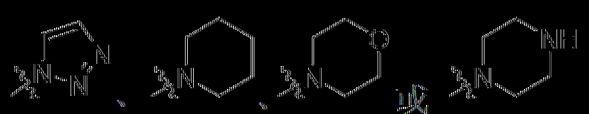
[0171] 在一些實施例中，R1及R2在每次出現時獨立地為H、視情況經ORa取代之烷基、鹵素、環烷基或氟化烷基。在一些具體實施例中，R1及R2在每次出現時獨立地為H、CH_3、CH_2CH_3、CH_2OH、CH_2CH_2OH、CH_2OCH_3、$CH_2CH_2OCH_3$或  。在其他具體實施例中，R1及R2在每次出現時獨立地為H及H、H及Me、Me及Me、H及Et、Me及Et、Et及Et、H及CH_2OH、H及CH_2CH_2OH、H及CH_2OCH_3、H及$CH_2CH_2OCH_3$或H及  。在再其他實施例中，結構部分(CR1R2)m在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：CH_2、$CH(CH_3)$、$C(CH_3)_2$、$CH(CH_2CH_3)$、$CCH_3(CH_2CH_3)$、$CH(CH_2OH)$、$CH(CH_2OCH_3)$、CH_2CH_2、$CH(CH_3)CH_2$、$CH_2C(CH_3)_2$、  及  。

[0172] 在一些實施例中，R1或R2在至少一次出現時獨立地為環烷基、飽和雜環、芳基、雜芳基。在一些實施例中，R1或R2在至少一次出現時獨立地為CN、CF_3、OCF_3、ORa、SRa、NRaRb或NRb(C=O)Ra。

[0173] 在一些實施例中，R6及R7在每次出現時獨立地為環烷基或雜環；其中該環烷基或雜環視情況經1-2個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、CN、OH、OMe、$(CH_2)_{1-2}OMe$及$(CH_2)_{1-2}OH$。在一些實施例中，R6及R7在每次出現時獨立地為H或烷基；其中該烷基視情況經1-2個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵

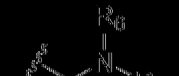
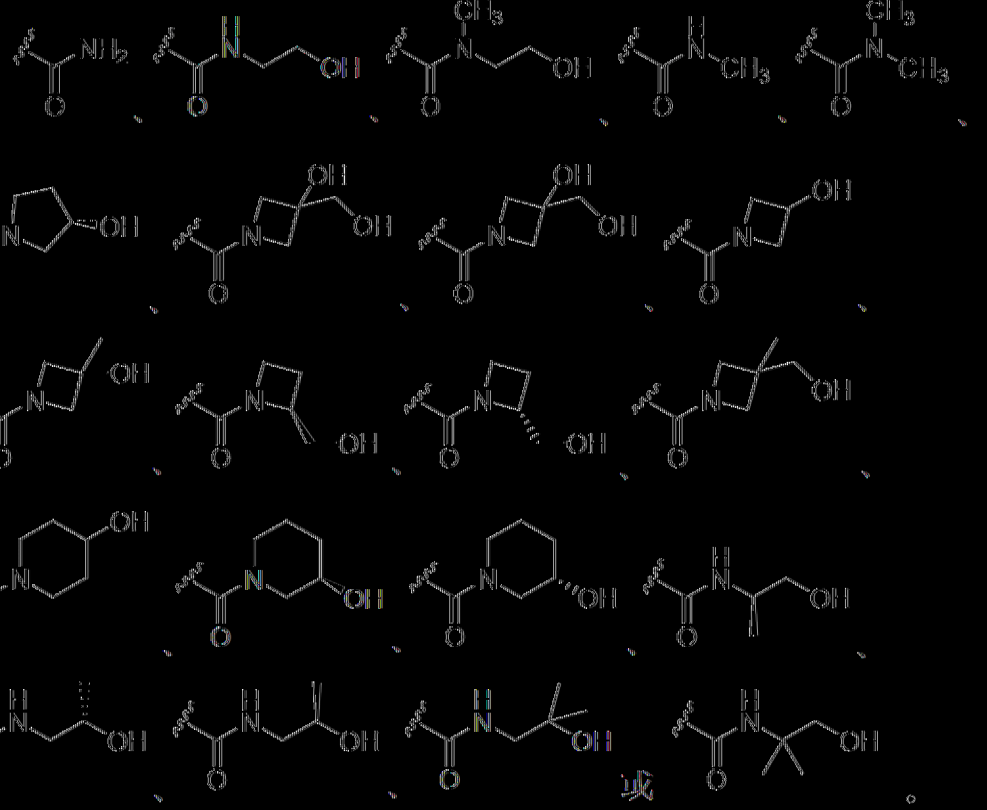
素、CN、OH、OMe、-$(CH_2)_{1-2}$OMe及-$(CH_2)_{1-2}$OH。在一典具體實施例中，R_6及R_7在每次出現時獨立地為H，-CH_3，-CH_2OH，-CH_2CH_2OH或-$CH_2CH_2CH_2OH$。在一典實施例中，R_6及R_7在每次出現時獨立地為烷芳基或烷基雜芳基，其中該烷芳基或烷基雜芳基視情況經1-2個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、CN、OH、OMe、-$(CH_2)_{1-2}$OMe及-$(CH_2)_{1-2}$OH。

[0174] 在一典實施例中，R_6及R_7與其所連接之氮原子一起形成包含該氮原子及0-3個各自選自由N、O及S組成之群的額外雜原子的雜環；其中若價數准許，則該雜環視情況經1-4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OR_8、-$(CH_2)_{0-2}OR_8$、$N(R_8)_2$、$(C=O)R_8$、$(C=O)N(R_8)_2$、$NR_8(C=O)R_8$及側氧基。

[0175] 在一典實施例中，R_6及R_7與其所連接之氮原子一起形成4員、5員或6員雜環；其中該雜環視情況經1-2個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OH及-$(CH_2)_{1-2}$OH。4員、5員或6員雜環之非限制性實例包括氮雜環丁烷、吡咯啶、哌啶及哌啡。在一典具體實施例中，4員、5員或6員雜環係經1-2個各自獨立地選自由OH及-$(CH_2)_{1-2}$OH組成之群的取代基取代。在一典具體實施例中，4員、5員或6員雜環為  、  或。

[0176] 在一典具體實施例中，R_6及R_7與其所連接之氮原子一起形成視情況經烷基或OH取代之氮雜環丁烷。在其他具體實施例中，R_6及R_7

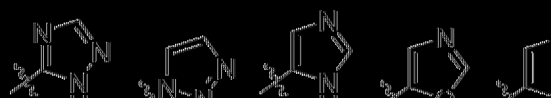
與其所連接之氮原子一起形成視情況經烷基或OH取代之吡咯啶。在其他具體實施例中，R_6及R_7與其所連接之氮原子一起形成視情況經烷基或OH取代之哌啶。

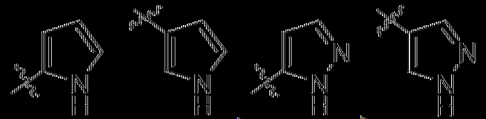
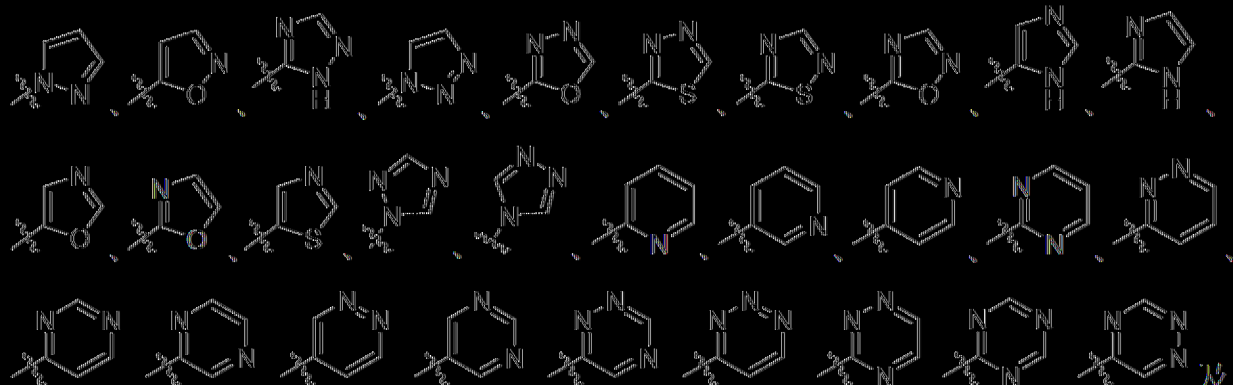
[0177] 在具體實施例中，結構部分  在至少一次出現時具有結構  。

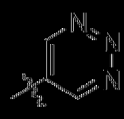
[0178] 在一典實施例中，R_9在每次出現時獨立地為環烷基、飽和雜環、芳基、雜芳基、烷芳基或烷基雜芳基。在一典實施例中，R_9在至少一次出現時為$(C=O)R_a$、$(C=O)(CR_aR_b)_{n2}OR_a$、$(C=O)(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$、$(C=O)NR_aR_b$或$SO_2R_a$。在一典具體實施例中，$R_9$在至少一次出現時為H或烷基。烷基之非限制性實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、戊基、己基、庚基及辛基。在其他具體實施例中，R_9在至少一次出現時為H或CH_3。

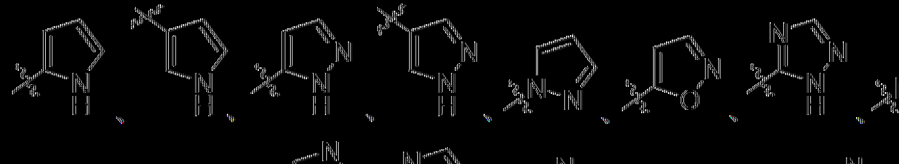
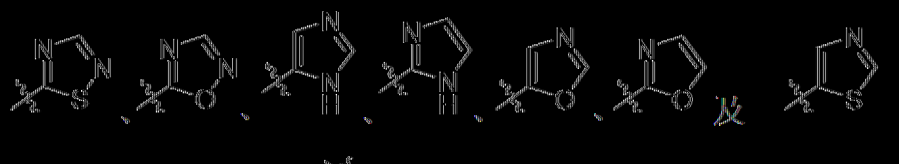
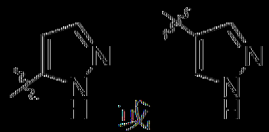
[0179] 在實施例中，R_{10}在至少一次出現時為環烷基或雜環；其

中該環烷基或雜環視情況經1-2個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、CN、OH、OMe、-$(CH_2)_{1-2}$OMe及-$(CH_2)_{1-2}$OH。在一些實施例中，R_{10}在至少一次出現時為H或烷基；其中該烷基視情況經1-2個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、CN、OH、OMe、-$(CH_2)_{1-2}$OMe及-$(CH_2)_{1-2}$OH。在其他實施例中，R_{10}在至少一次出現時為烷基，該烷基視情況經1-2個各自獨立地選自由鹵素、CN及OH組成之群的取代基取代。在一些具體實施例中，R_{10}在至少一次出現時為H、-CH_3、-CH_2OH或-CH_2CH_2OH。

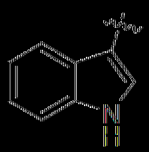
[0180] 在一些實施例中，A_1為含有1-3個各自選自由N、O及S組成之群的雜原子之5或6員雜芳基。在其他實施例中，A_1為選自由以下組成之群的雜芳基：  、  及  ；其中若價數准許，則該雜環視情況經烷基、OH、側氧基或(C=O)C_{1-4}烷基取代。

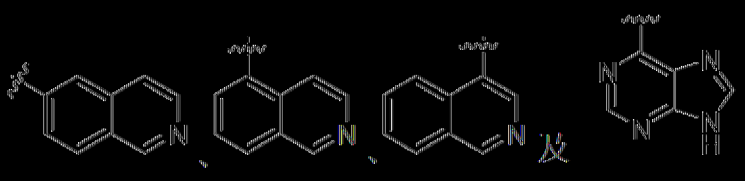
[0181] 在一些實施例中，A_1為含N雜芳基，其中若價數准許，則該雜芳基視情況經烷基、OH、側氧基或(C=O)C_{1-4}烷基取代。含N雜芳基之非限制性實例包括  、  及

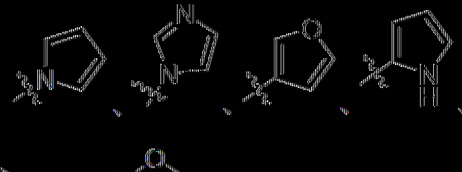
 。

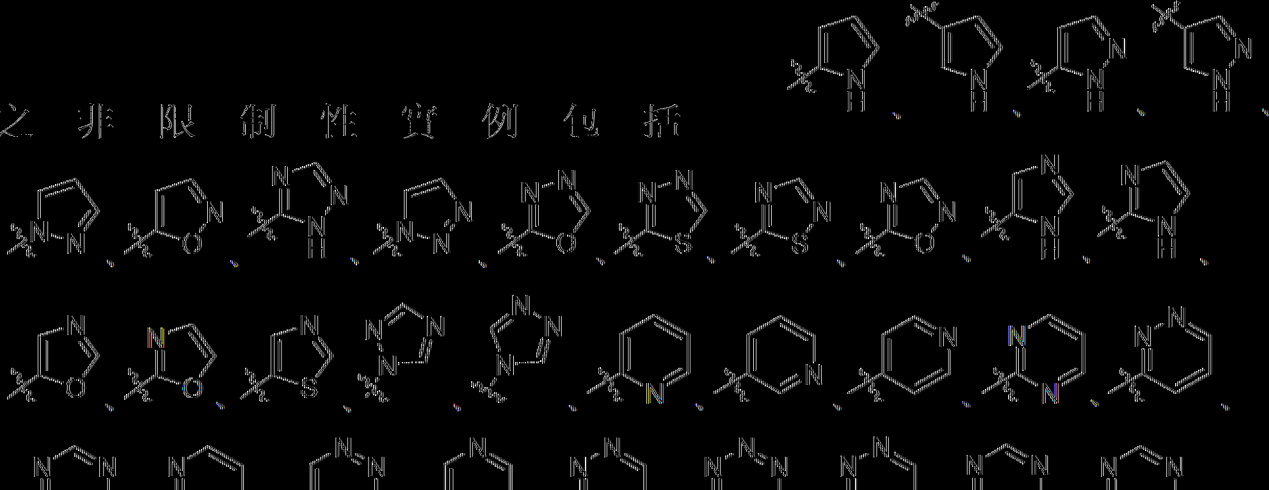
[0182] 在一典實施例中，A_1為5或6員雜芳基或苯基。在一典實施例中，A_1為5員雜芳基。A_1係選自由以下組成之群：  及  。在一典具體實施例中，A_1為  或。

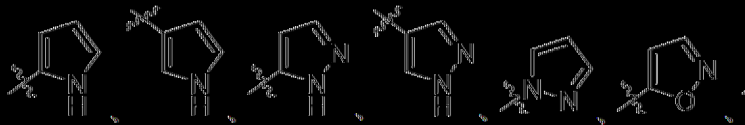
[0183] 在一典實施例中，A_1為7至11員雙環，或8至16員三環芳基或雜芳基。雙環或三環之非限制性實例包括聯苯、萘基、菲基、吲哚基、異吲哚基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻二唑基、苯并噻吩基、喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、色酮基、香豆素基、噌啉基、喹喏啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基(諸如呋喃并[2,3-c]吡啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶基]或呋喃并[2,3-b]吡啶基)、咔唑基、啡啉基、吖啶基及啡定基。

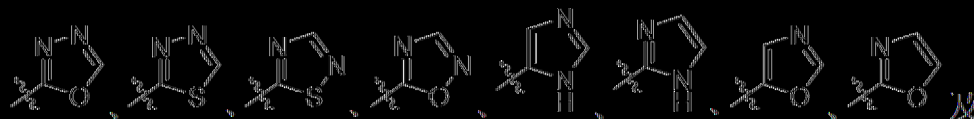
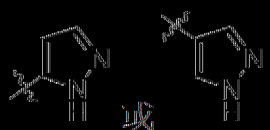
[0184] 在一典實施例中，A_1係選自由以下組成之群：  、  、、



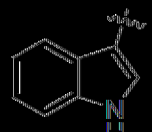
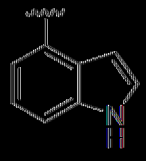
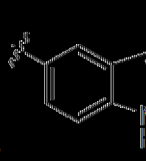
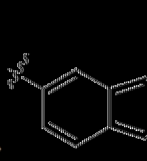
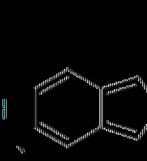
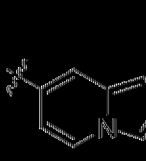
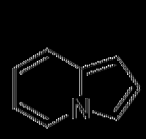
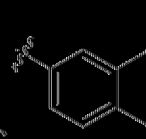
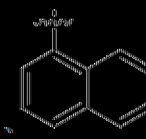
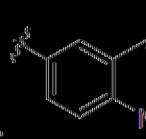
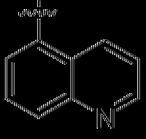
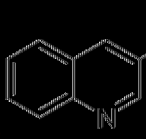
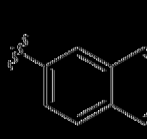
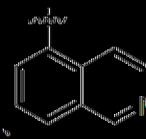
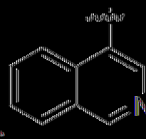
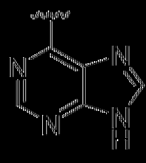
[0185] 在一典實施例中，A_2為含有1-3個各自選自由N、O及S組成之群的雜原子之5或6員雜芳基。在其他實施例中，A_2為選自由以下組成之群的雜芳基：  ，其中若價數准許，則該雜環視情況經烷基、OH、側氧基或$(C=O)C_{1-4}$烷基取代。

[0186] 在一典實施例中，A_2為含N雜芳基，其中若價數准許，則該雜芳基視情況經烷基、OH、側氧基或$(C=O)C_{1-4}$烷基取代。含N雜芳基之非限制性實例包括  及  。

[0187] 在一典實施例中，A_2為5或6員雜環或苯基。在一典實施例中，A_2為5員雜芳基。在一典實施例中，A_2係選自由以下組成之群： 

 、、、、、、、及。在一典型實施例中，A_2為  或。

[0188] 在一典實施例中，A_2為7至11員雙環，或8至16員三環芳基或雜芳基。雙環或三環之非限制性實例包括聯苯、萘基、菲基、吲哚基、異吲哚基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻二唑基、苯并噻吩基、喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、色酮基、香豆素基、噌啉基、喹喏啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基(諸如呋喃并[2,3-c]吡啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶基]或呋喃并[2,3-b]吡啶基)、咔唑基、咔啉基、吖啶基及啡啶基。

[0189] 在一典實施例中，A_2係選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  及  。

[0190] 在一典實施例中，R_{12}在每次出現時獨立地為H、烷基、CF_3或鹵素。在實施例中，R_{12}在至少一次出現時為CN、CF_3、OCF_3、OR_a或SR_a。在一典實施例中，R_{12}在至少一次出現時為鹵素、NR_aR_b或$NR_b(C=O)R_a$。在一典實施例中，R_{12}在至少一次出現時為OR_a、SR_a或

NR_aR_b。在一些實施例中，R_{12}在至少一次出現時為$NR_b(C=O)R_a$。在一些實施例中，R_{12}在至少一次出現時為$(CR_aR_b)_{n2}OR_a$、$(C=O)NR_aR_b$、$(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$或$(CR_aR_b)_{n2}NR_b(C=O)R_a$。在一些實施例中，$R_{12}$在至少一次出現時為H、鹵素、氟化烷基或烷基。在一些實施例中，R_{12}在至少一次出現時為H、氟化烷基或烷基。在一些實施例中，R_{12}在至少一次出現時為H、Me、Et、*i*-Pr、*n*-Bu、CF_2H、CF_2Cl或CF_3。在一些具體實施例中，R_{12}在至少一次出現時為H。

【0191】在一些實施例中，R_{13}在每次出現時獨立地為H、烷基、CF_3或鹵素。在一些實施例中，R_{13}在至少一次出現時為CN、CF_3、OCF_3、OR_a或SR_a。在一些實施例中，R_{13}在至少一次出現時為鹵素、NR_aR_b或$NR_b(C=O)R_a$。在一些實施例中，R_{13}在至少一次出現時為OR_a、SR_a或NR_aR_b。在一些實施例中，R_{13}在至少一次出現時為$NR_b(C=O)R_a$。在一些實施例中，R_{12}在至少一次出現時為$(CR_aR_b)_{n2}OR_a$、$(C=O)NR_aR_b$、$(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$或$(CR_aR_b)_{n2}NR_b(C=O)R_a$。在一些實施例中，$R_{13}$在至少一次出現時為H、鹵素、氟化烷基或烷基。在一些實施例中，R_{13}在至少一次出現時為H、氟化烷基或烷基。在一些實施例中，R_{13}在至少一次出現時為H、Me、Et、*i*-Pr、*n*-Bu、CF_2H、CF_2Cl或CF_3。在一些具體實施例中，R_{13}在至少一次出現時為H。

【0192】在一些實施例中，n_4為0-3之整數。在一些實施例中，n_4為1-3之整數。在一些實施例中，n_4為0。在一些實施例中，n_4為1或2。在一些實施例中，n_4為1。

【0193】在一些實施例中，n_5為0-3之整數。在一些實施例中，n_5為1-3之整數。在一些實施例中，n_5為0。在一些實施例中，n_5為1或2。在一

些實施例中，n_5為1。

【0194】 在一些實施例中，Z在至少一次出現時為OR_a。在一些實施例中，Z在至少一次出現時為OH或O-(C_1-C_4烷基)。在一些實施例中，Z在至少一次出現時為OH、OMe、OEt、OPr、O*i*-Pr、OBu、O*i*-Bu、O*sec*-Bu或O*t*-Bu。在一些實施例中，Z在至少一次出現時為OH。

【0195】 在一些實施例中，X_1在每次出現時獨立地為H、鹵素、CN、烷基、鹵化烷基、環烷基或鹵化環烷基。在一些實施例中，X_1在至少一次出現時為H、鹵素、氟化烷基或烷基。在一些實施例中，X_1在至少一次出現時為H或鹵素。在其他實施例中，X_1在至少一次出現時為氟化烷基或烷基。在其他實施例中，X_1在至少一次出現時為環烷基。在一些實施例中，X_1在至少一次出現時為H、F、Cl、Br、Me、CF_2H、CF_2Cl或CF_3。在一些實施例中，X_1在至少一次出現時為H、F或Cl。在一些實施例中，X_1在至少一次出現時為F或Cl。在一些實施例中，X_1在至少一次出現時為H或Cl。在一些實施例中，X_1在至少一次出現時為F。在一些實施例中，X_1在至少一次出現時為Cl。在一些實施例中，X_1在至少一次出現時為CF_3或CF_2H。在一些實施例中，X_1在至少一次出現時為CF_2Cl。在一些實施例中，X_1在至少一次出現時為H。

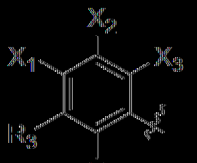
【0196】 在一些實施例中，X_2在每次出現時獨立地為H、鹵素、CN、烷基、鹵化烷基、環烷基或鹵化環烷基。在一些實施例中，X_2在至少一次出現時為H、鹵素、氟化烷基或烷基。在一些實施例中，X_2在至少一次出現時為H或鹵素。在其他實施例中，X_2在至少一次出現時為氟化烷基或烷基。在其他實施例中，X_2在至少一次出現時為環烷基。在一些實施例中，X_2在至少一次出現時為H、F、Cl、Br、Me、CF_2H、CF_2Cl或

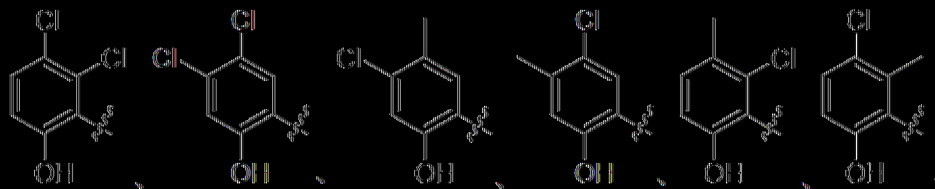
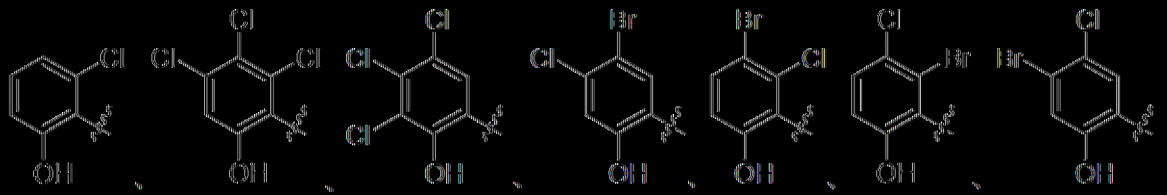
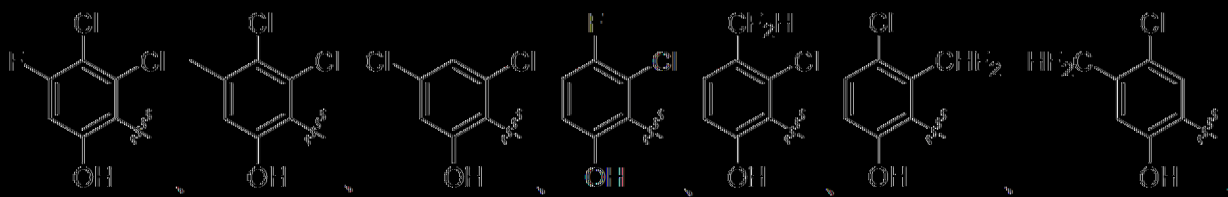
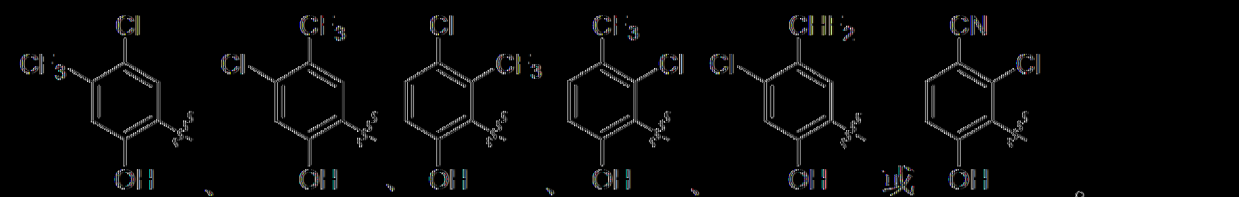
CF_3。在一些實施例中，X_2在至少一次出現時為H、F或Cl。在一些實施例中，X_2在至少一次出現時為F或Cl。在一些實施例中，X_2在至少一次出現時為H或Cl。在一些實施例中，X_2在至少一次出現時為F。在一些實施例中，X_2在至少一次出現時為Cl。在一些實施例中，X_2在至少一次出現時為CF_3或CF_2H。在一些實施例中，X_2在至少一次出現時為CF_2Cl。在一些實施例中，X_2在至少一次出現時為H。

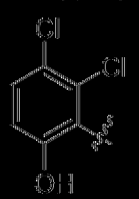
【0197】在一些實施例中，X_3在每次出現時獨立地為H、鹵素、CN、烷基、鹵化烷基、環烷基或鹵化環烷基。在一些實施例中，X_3在至少一次出現時為H、鹵素、烷基或鹵化烷基。在一些實施例中，X_3在至少一次出現時為H、鹵素、氟化烷基或烷基。在一些實施例中，X_3在至少一次出現時為H或鹵素。在其他實施例中，X_3在至少一次出現時為氟化烷基或烷基。在一些實施例中，X_3在至少一次出現時為H、F、Cl、Br、Me、CF_2H、CF_2Cl或CF_3。在一些實施例中，X_3在至少一次出現時為H、F或Cl。在一些實施例中，X_3在至少一次出現時為F或Cl。在一些實施例中，X_3在至少一次出現時為H或Cl。在一些實施例中，X_3在至少一次出現時為F。在一些實施例中，X_3在至少一次出現時為Cl。在一些實施例中，X_3在至少一次出現時為CF_3或CF_2H。在一些實施例中，X_3在至少一次出現時為CF_2Cl。在一些實施例中，X_3在至少一次出現時為H。

【0198】在實施例中，R_3在至少一次出現時為H、烷基、CF_3或鹵素。在實施例中，R_3在至少一次出現時為環烷基或飽和雜環。在實施例中，R_3在至少一次出現時為芳基或雜芳基。在實施例中，R_3在至少一次出現時為CN、CF_3、OCF_3、OR_a或SR_a。在實施例中，R_3在至少一次出現時為鹵素、NR_aR_b或$NR_b(C=O)R_a$。在一些實施例中，R_3在至少一次出現時

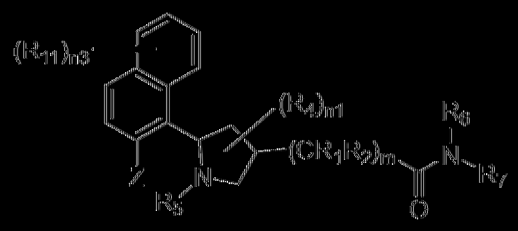
為OR_a、SR_a或NR_aR_b。在一些實施例中，R_3在至少一次出現時為$NR_b(C=O)R_a$。在某一實施例中，R_3在至少一次出現時為H、鹵素、氟化烷基或烷基。在一些實施例中，R_3在至少一次出現時為H、氟化烷基或烷基。在一些實施例中，R_3在至少一次出現時為H、Me、Et、*i*-Pr、*n*-Bu、CF_2H、CF_2Cl或CF_3。在一些具體實施例中，R_3在至少一次出現時為H。



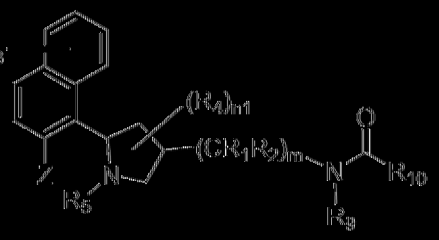
[0199] 在一些實施例中，結構部分 在至少一次出現時具有結構  、  、  、  或  。

[0200] 在一些實施例中，結構部分 在至少一次出現時具有結構  。

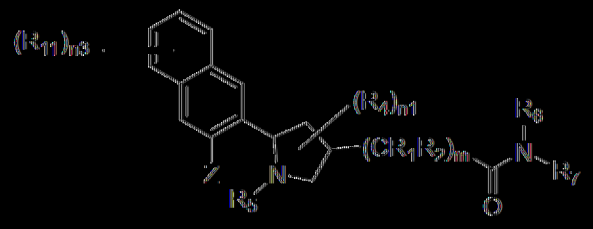
[0201] 在一典型實施例中，式I、I'、II、II'、III或IV化合物具有式Ic、Ic'、Id、Id'、IIc、IIc'、IId、IId'、IIIc、IIId、IVc或IVd之結構：



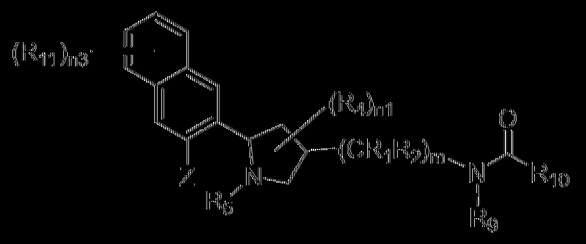
Ic ；



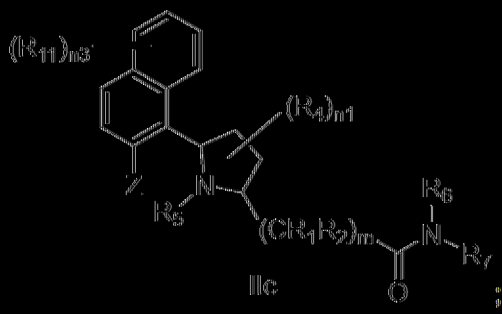
Ic' ；



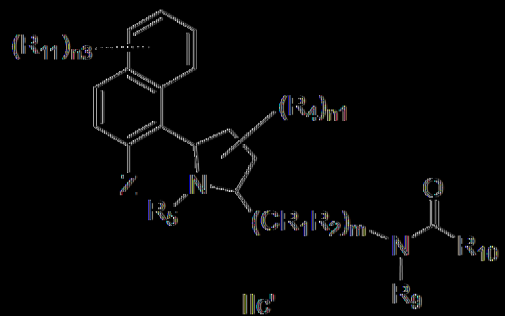
Id ；



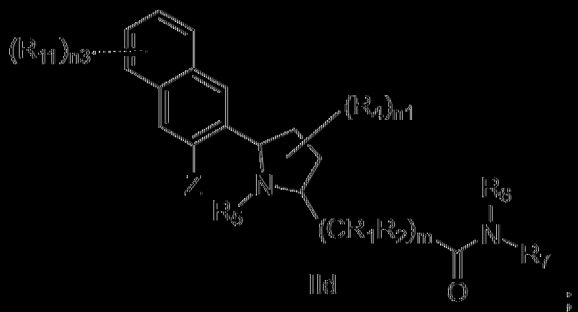
Id' ；



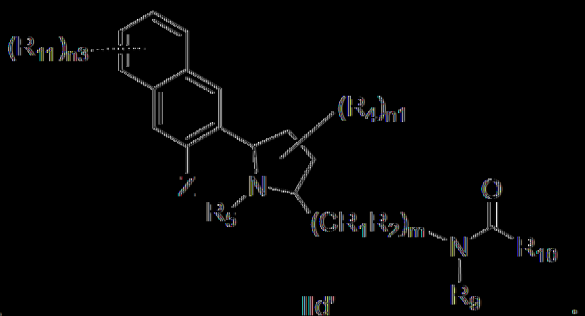
IIc ;



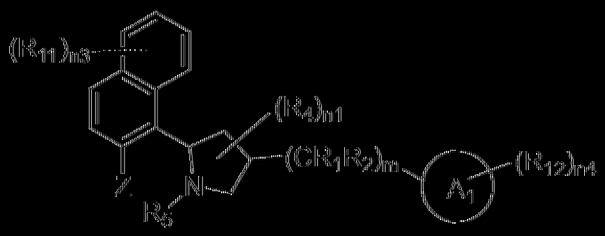
IIc' ;



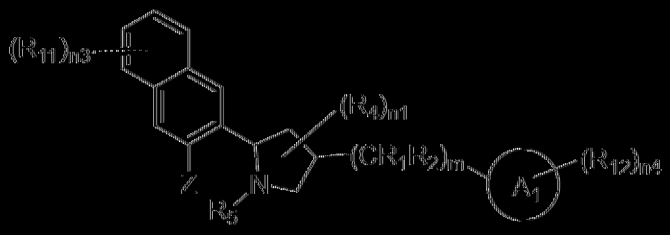
IId ;



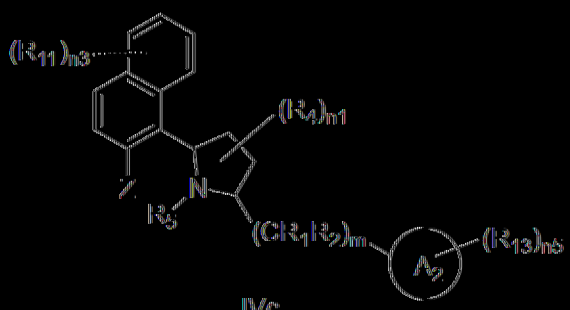
IId' ;



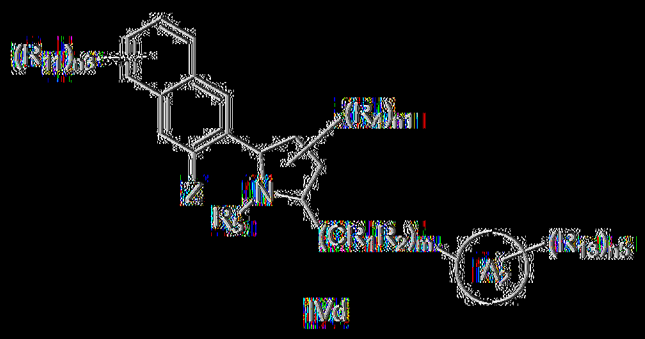
IIIc ;



IIId ;



IVc 或



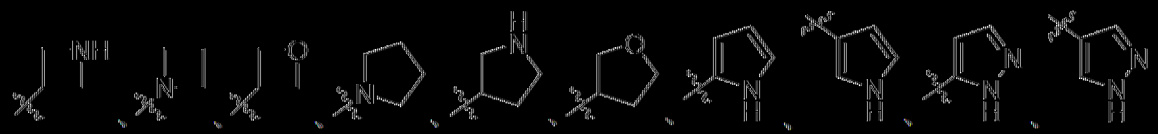
IVd ；

其中R_{11}在每次出現時獨立地為H、鹵素、氟化烷基或烷基；且n_3在每次出現時獨立地為0-3之整數。

[0202] 在一些實施例中，n_3在每次出現時獨立地為0-3之整數。在一些實施例中，n_3在至少一次出現時為1-3之整數。在一些實施例中，n_3在至少一次出現時為0。在一些實施例中，n_3在至少一次出現時為1或2。在一些實施例中，n_3在至少一次出現時為1。

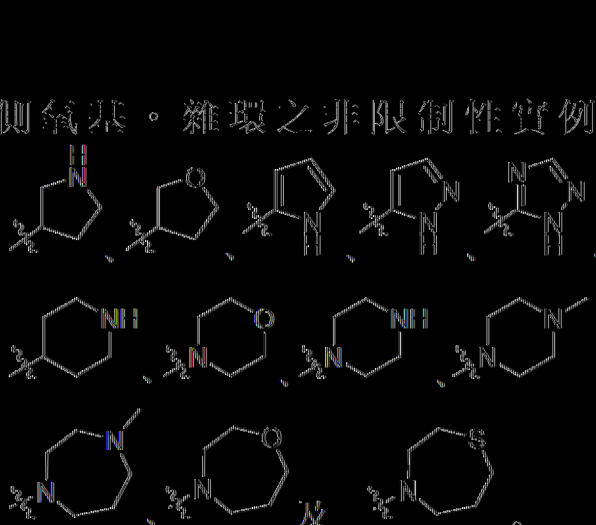
[0203] 在一些實施例中，R_{11}在每次出現時獨立地為H、鹵素、氟化烷基或烷基。在一些實施例中，R_{11}在至少一次出現時為H或鹵素。在一些實施例中，R_{11}在至少一次出現時為烷基或氟化烷基。在一些實施例中，R_{11}在至少一次出現時為H、Cl、Br、CF_3、CHF_2或Mc。在一些實施例中，R_{11}在至少一次出現時為H。

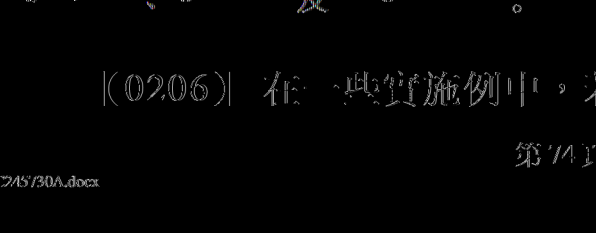
[0204] 在一些實施例中，R_a或R_b在至少一次出現時獨立地為H、烷基、烯基、環烷基、飽和雜環、芳基或雜芳基。在一些實施例中，R_a或R_b在至少一次出現時獨立地為H、烷基或烯基。在一些實施例中，R_a或R_b在至少一次出現時獨立地為H、Mc、Et、Pr或Bu。在一些實施例中，R_a或R_b在至少一次出現時獨立地為選自由以下組成之群的雜環：





；其中若價數准許，則該雜環視情況經烷基、OH、側氧基或(C=O)C1-4烷基取代。在一些實施例中，Ra或Rb在至少一次出現時獨立地為H或  。

[0205] 在一些實施例中，Ra及Rb與其所連接之碳原子一起形成環烷基，若價數准許，則其視情況經1-4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、ORa、-(CH2)0-2ORa、N(Ra)2、(C=O)Ra、(C=O)N(Ra)2、NRa(C=O)Ra及側氧基。環烷基之非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。在一些實施例中，Ra及Rb與其所連接之氮原子一起形成包括氮原子及0-3個各自選自由N、O及S組成之群的額外雜原子的視情況經取代之雜環，若價數准許，則其視情況經1-4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、ORa、-(CH2)0-2ORa、N(Ra)2、(C=O)Ra、(C=O)N(Ra)2、NRa(C=O)Ra及側氧基。雜環之非限制性實例包括 



[0206] 在一些實施例中，若價數准許，則X1、X2及X3中之烷基、

環烷基、雜環、芳基及雜芳基視情況經1-4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OR_8、$-(CH_2)_{0-2}OR_8$、$N(R_8)_2$、$(C=O)R_8$、$(C=O)N(R_8)_2$、$NR_8(C=O)R_8$及側氧基。在一些實施例中，若價數准許，則A_1及A_2中之芳基及雜芳基視情況經1-4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OR_8、$-(CH_2)_{0-2}OR_8$、$N(R_8)_2$、$(C=O)R_8$、$(C=O)N(R_8)_2$、$NR_8(C=O)R_8$及側氧基。在一些實施例中，若價數准許，則R_1及R_2中之烷基、環烷基、雜環、芳基及雜芳基視情況經1-4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OR_8、$-(CH_2)_{0-2}OR_8$、$N(R_8)_2$、$(C=O)R_8$、$(C=O)N(R_8)_2$、$NR_8(C=O)R_8$及側氧基。在一些實施例中，若價數准許，則R_3中之烷基、環烷基、雜環、芳基及雜芳基視情況經1-4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OR_8、$-(CH_2)_{0-2}OR_8$、$N(R_8)_2$、$(C=O)R_8$、$(C=O)N(R_8)_2$、$NR_8(C=O)R_8$及側氧基。在一些實施例中，若價數准許，則R_4中之烷基、環烷基、雜環、芳基及雜芳基視情況經1-4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OR_8、$-(CH_2)_{0-2}OR_8$、$N(R_8)_2$、$(C=O)R_8$、$(C=O)N(R_8)_2$、$NR_8(C=O)R_8$及側氧基。在一些實施例中，若價數准許，則R_5中之烷基、環烷基、雜環、芳基及雜芳基視情況經1-4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OR_8、$-(CH_2)_{0-2}OR_8$、$N(R_8)_2$、$(C=O)R_8$、$(C=O)N(R_8)_2$、$NR_8(C=O)R_8$及側氧基。在一些實施例中，若價數准許，

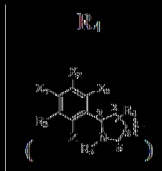
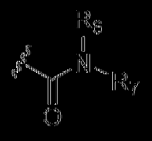
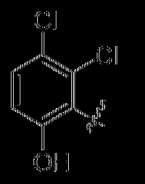
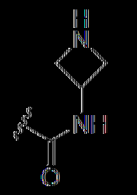
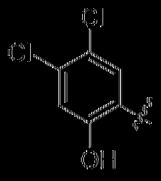
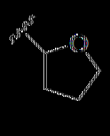
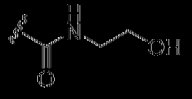
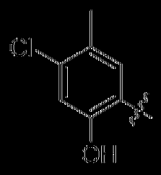
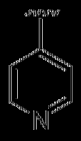
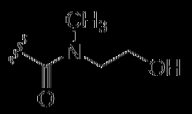
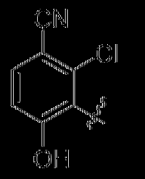
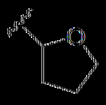
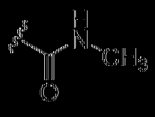
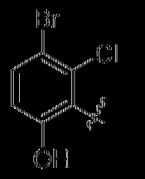
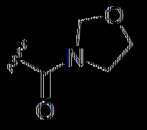
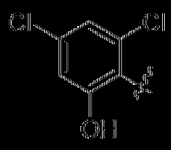
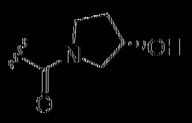
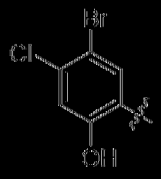
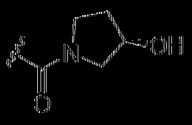
則R_6及R_7中之烷基、環烷基、雜環、芳基及雜芳基視情況經1-4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OR_8、$-(CH_2)_{0-2}OR_8$、$N(R_8)_2$、$(C=O)R_8$、$(C=O)N(R_8)_2$、$NR_8(C=O)R_8$及側氧基。在一些實施例中，若價數准許，則R_9中之烷基、環烷基、雜環、芳基及雜芳基視情況經1-4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OR_8、$-(CH_2)_{0-2}OR_8$、$N(R_8)_2$、$(C=O)R_8$、$(C=O)N(R_8)_2$、$NR_8(C=O)R_8$及側氧基。在一些實施例中，若價數准許，則R_{10}中之烷基、環烷基、雜環、芳基及雜芳基視情況經1-4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OR_8、$-(CH_2)_{0-2}OR_8$、$N(R_8)_2$、$(C=O)R_8$、$(C=O)N(R_8)_2$、$NR_8(C=O)R_8$及側氧基。在一些實施例中，若價數准許，則R_{12}及R_{13}中之烷基視情況經1-4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OR_8、$-(CH_2)_{0-2}OR_8$、$N(R_8)_2$、$(C=O)R_8$、$(C=O)N(R_8)_2$、$NR_8(C=O)R_8$及側氧基。在一些實施例中，若價數准許，則R_a及R_b中之烷基、環烷基、雜環、芳基及雜芳基視情況經1-4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OR_8、$-(CH_2)_{0-2}OR_8$、$N(R_8)_2$、$(C=O)R_8$、$(C=O)N(R_8)_2$、$NR_8(C=O)R_8$及側氧基。

【0207】 在一些實施例中，R_8在每次出現時獨立地為H、烷基或視情況經烷基、OH或烷氧基取代之雜環。在一些實施例中，R_8在每次出現時獨立地為H或烷基。在一些實施例中，R_8在每次出現時為經取代之雜環。在一些實施例中，兩個R_8基團與其所連接之氮原子一起形成包括該氮

原子及0-3個各自選自由N、O及S組成之群的額外雜原子的視情況經取代之雜環。在一些具體實施例中，R_8在每次出現時獨立地為H或Me。

【0208】 在一些實施例中，式I化合物係選自由如下表1中所示之化合物1-15組成之群。在一些實施例中，式I'化合物係選自由如下表2中所示之化合物16-30組成之群。在一些實施例中，式II化合物係選自由如下表3中所示之化合物1a-15a組成之群。在一些實施例中，式II'化合物係選自由如下表4中所示之化合物16a-30a組成之群。在一些實施例中，式III化合物係選自由如下表5中所示之化合物1b-15b組成之群。在一些實施例中，式IV化合物係選自由如下表6中所示之化合物16b-30b組成之群。表1至表6中所列舉之化合物為本文所揭示之實施例的代表性及非限制性化合物。

表1. 所選式II化合物.

編號			R_5	R_1	R_2	m	
1		Me (4位)	Me	OCH_2CH_3	H	1	
2		 (4位)		H	Me	2	
3		 (4位)		OCH_3	Me	3	
4		OH (4位)		CN	H	1	
5		CH_2CH_2OH (4位)		SCH_2CH_3	CH_3	2	
6		$CH_2CH_2OCH_3$ (4位)	(C=O)CH_2OCH_3	Cl	H	3	
7		 (4位)	(C=O)CH_2NHCH_3	NH_2	Me	1	

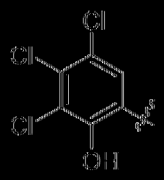
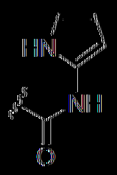
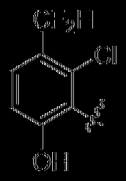
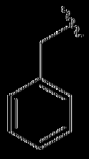
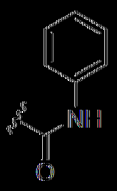
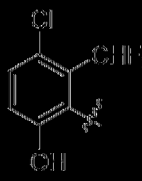
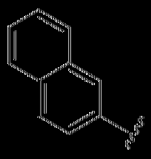
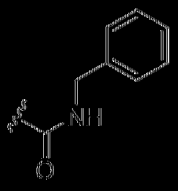
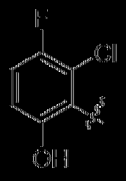
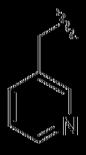
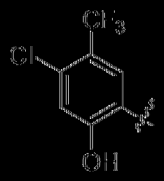
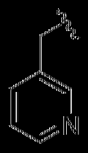
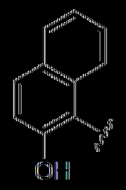
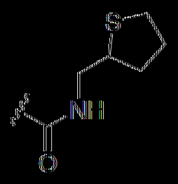
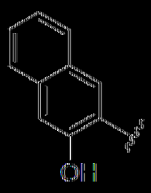
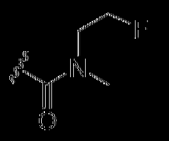
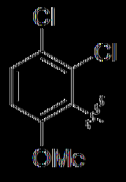
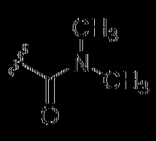
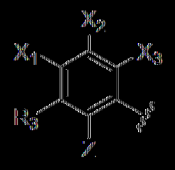
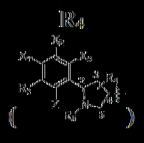
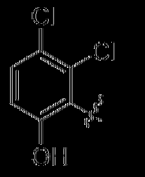
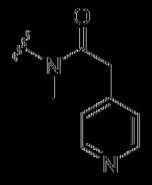
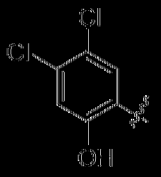
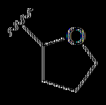
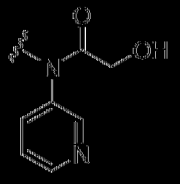
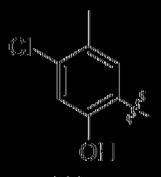
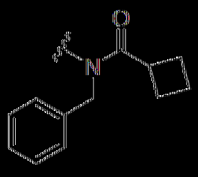
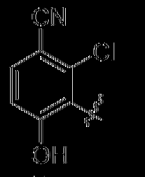
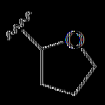
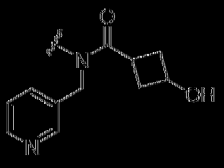
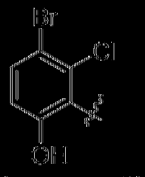
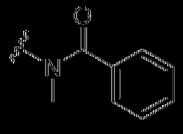
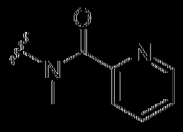
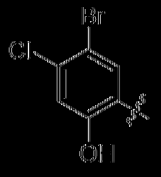
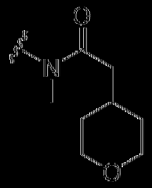
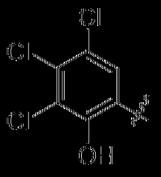
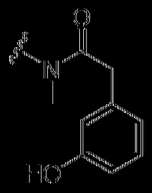
8		 (4位)	SO_2CH_3	$NH(C{=}O)CH_3$	II	2	
9		 (4位)			II	3	
10		CH_2OCH_3 (4位)			II	1	
11		CH_2NHCH_3 (4位)			II	2	
12		H (2位)	CH_3		II	3	
13		i-Pr (3位)	CH_2CH_2OH	F	F	1	
14		Mc (5位)	$(C{=}O)H$		II	2	
15		H (5位)	H	CH_2OH	II	3	

表2. 所選式I化合物。

編號			R_6	R_1	R_2	m	
16		Me (4位)	Me	OCH_2CH_3	H	1	
17		 (4位)		H	Me	2	
18		 (4位)		OCF_3	Me	3	
19		OH (4位)		CN	H	1	
20		CH_2CH_2OH (4位)		SCH_2CH_3	CF_3	2	
21		$CH_2CH_2OCH_3$ (4位)	$(C{=}O)CH_2OCH_3$	Cl	H	3	
22		 (4位)	$(C{=}O)CH_2NHCH_3$	NH_2	Me	1	
23		 (4位)	SO_2CH_3	$NH(C{=}O)CH_3$	H	2	

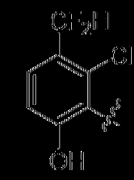
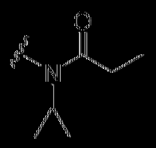
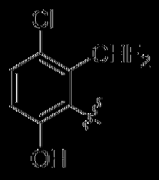
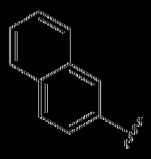
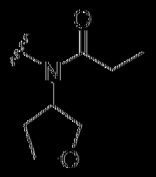
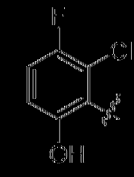
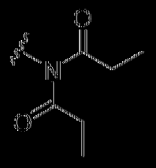
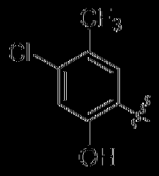
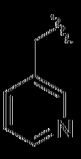
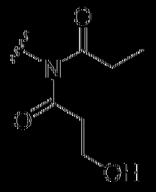
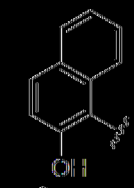
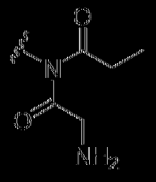
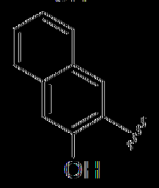
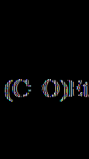
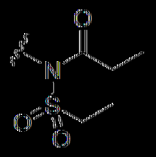
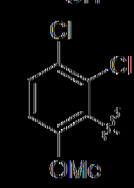
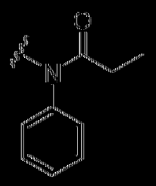
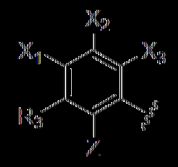
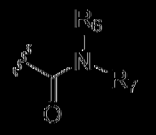
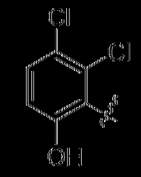
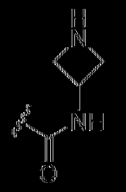
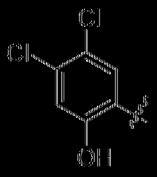
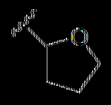
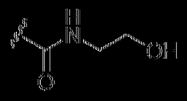
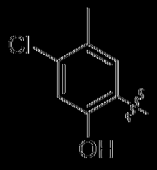
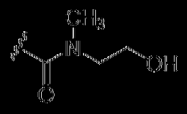
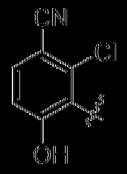
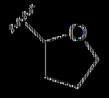
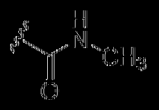
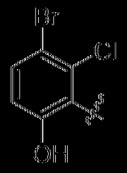
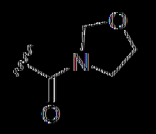
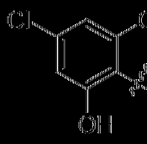
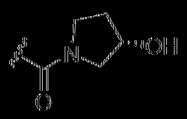
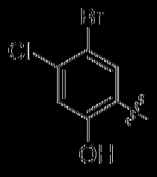
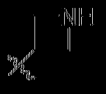
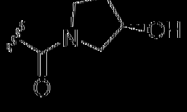
24		(4位)			H	3	
25		(4位)			H	1	
26		(4位)			H	2	
27		(2位)			H	3	
28		(3位)		F	F	1	
29		(5位)			H	2	
30		(5位)	Et	CD_2OH	H	3	

表3. 所選式II 化合物.

編號			R_5	R_1	R_2	m	
1a		Me (S位)	Me	OCH_2CH_3	H	1	
2a		 (S位)		H	Me	2	
3a		 (S位)		OCH_3	Me	3	
4a		OH (S位)		CN	H	1	
5a		CD_2CD_2OH (S位)		SCD_2CD_3	CF_3	2	
6a		$CD_2CD_2OCD_3$ (S位)	(C O)CD_2OCD_3	Cl	H	3	
7a		 (S位)	(C O)CD_2NHCD_3	ND_2	Me	1	

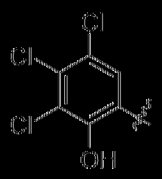
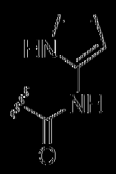
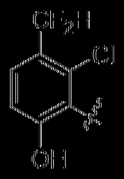
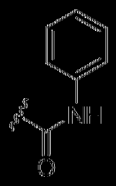
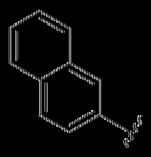
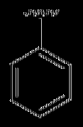
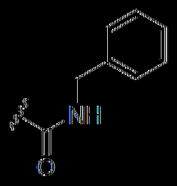
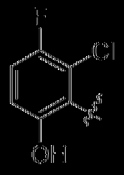
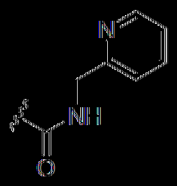
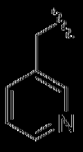
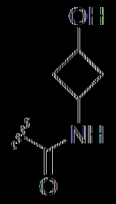
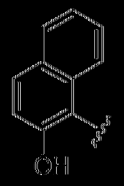
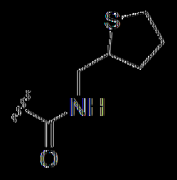
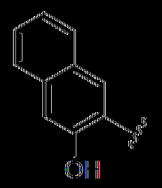
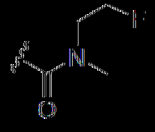
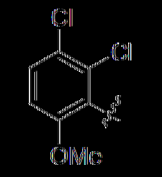
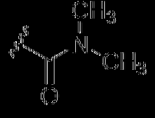
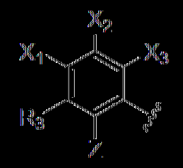
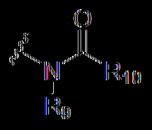
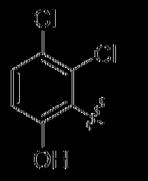
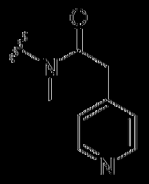
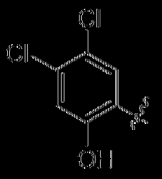
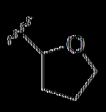
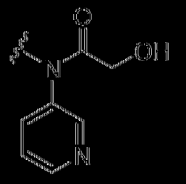
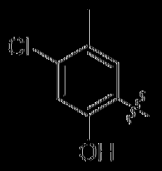
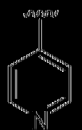
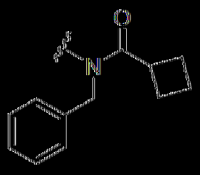
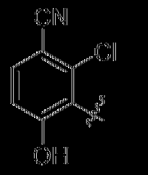
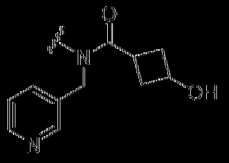
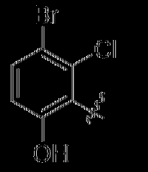
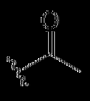
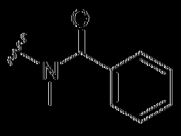
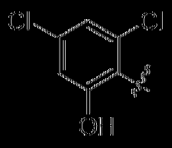
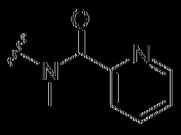
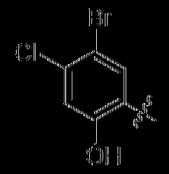
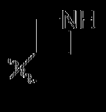
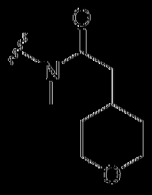
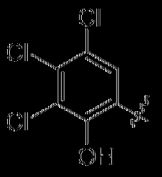
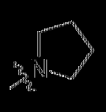
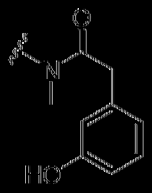
8a		 (5位)	SO_2CH_3	$NHC(=O)CH_3$	H	2	
9a		 (5位)			H	3	
10a		CH_2OCH_3 (5位)			H	1	
11a		CH_2NHCH_3 (5位)			H	2	
12a		Et (2位)	CF_3		H	3	
13a		*i*-Pr (3位)	CH_2CH_2OH	F	F	1	
14a		Me (4位)	$(C=O)Et$		H	2	
15a		Et (4位)	Et	CH_2OH	H	3	

表4. 所選式II'化合物。

編號			R_4	R_1	R_2	m	
16a		Me (S位)	Me	OCH_2CH_3	H	1	
17a		 (S位)		H	Me	2	
18a		 (S位)		OCF_3	Me	3	
19a		OH (S位)		CN	H	1	
20a		CH_2CH_2OH (S位)		SCH_2CH_3	CF_3	2	
21a		$CH_2CH_2OCH_3$ (S位)	(C O)CH_2OCH_3	Cl	H	3	
22a		 (S位)	(C O)CH_2NHCH_3	NH_2	Me	1	
23a		 (S位)	SO_2CH_3	NH(C O)CH_3	H	2	

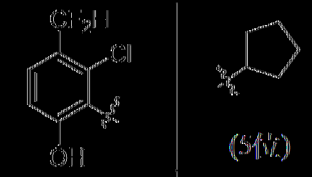
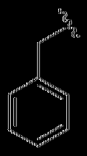
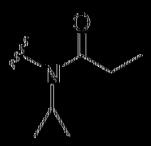
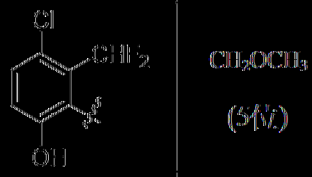
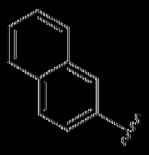
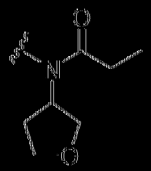
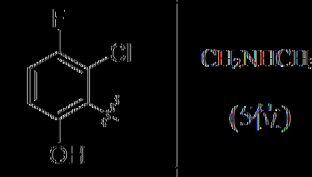
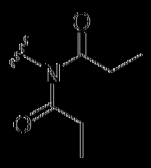
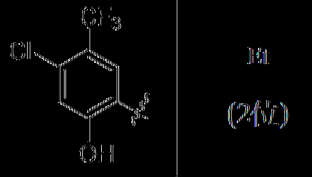
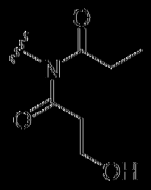
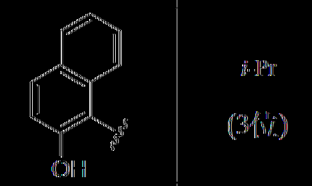
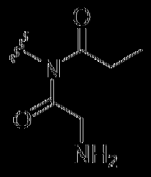
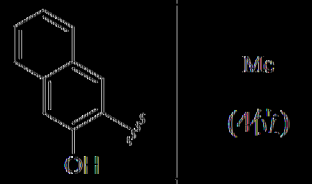
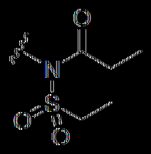
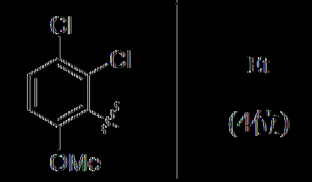
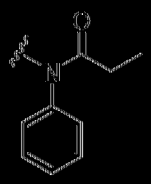
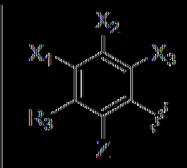
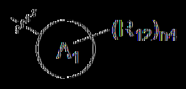
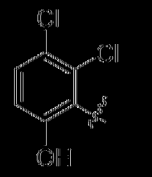
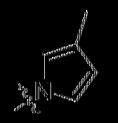
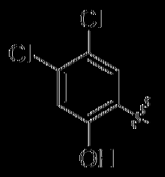
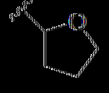
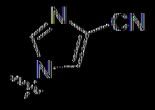
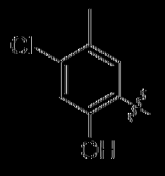
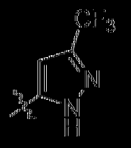
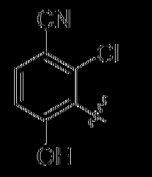
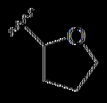
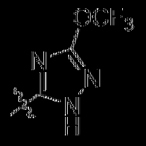
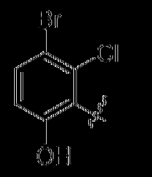
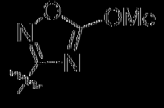
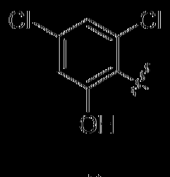
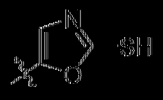
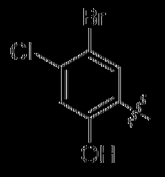
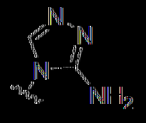
24a		(5位)			II	3	
25a		CH_2OCH_3 (5位)			II	1	
26a		CH_2NHCO_3 (5位)			II	2	
27a		Et (2位)	CF_3		II	3	
28a		i-Pr (3位)	CH_2CH_2OH	F	F	1	
29a		Me (4位)	(C=O)Et		II	2	
30a		Et (4位)	Et	CD_2OH	II	3	

表5. 所選式III化合物。

編號			R_5	R_1	R_2	m	
1b		Me (4位)	Me	OCH_2CH_3	H	1	
2b		 (4位)		H	Me	2	
3b		 (4位)		OCF_3	Me	3	
4b		OH (4位)		CN	H	1	
5b		CH_2CH_2OH (4位)		SCH_2CH_3	CF_3	2	
6b		$CH_2CH_2OCH_3$ (4位)	$(C{=}O)CH_2OCH_3$	Cl	H	3	
7b		 (4位)	$(C{=}O)CH_2NHCH_3$	NH_2	Me	1	

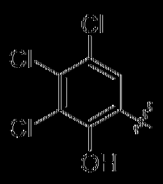
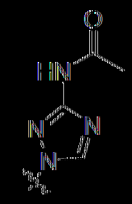
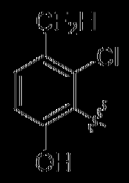
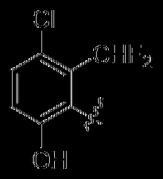
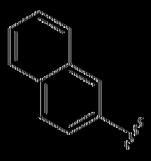
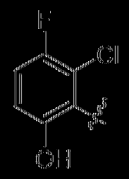
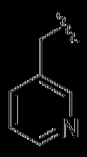
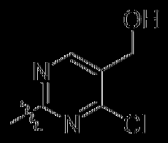
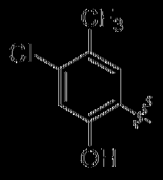
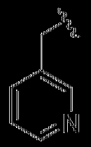
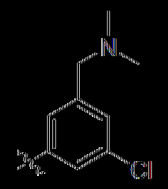
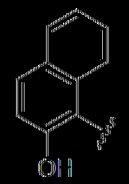
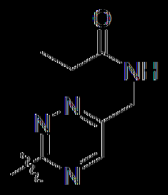
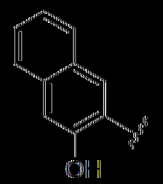
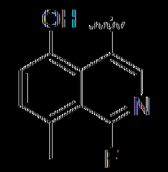
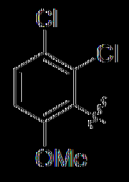
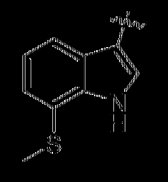
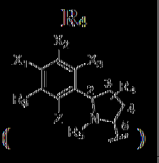
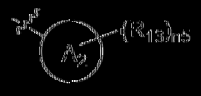
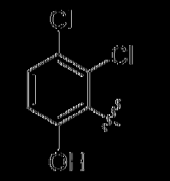
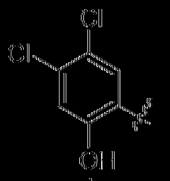
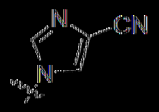
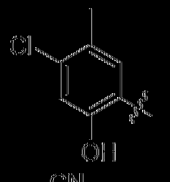
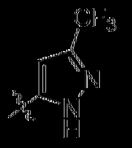
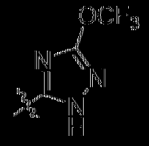
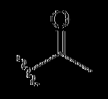
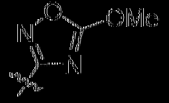
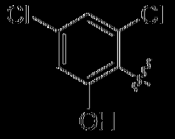
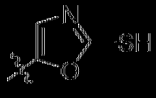
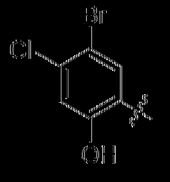
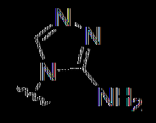
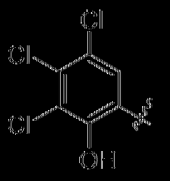
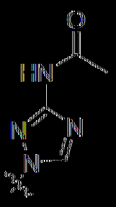
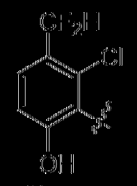
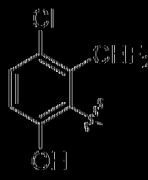
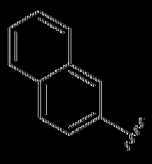
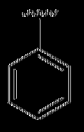
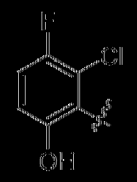
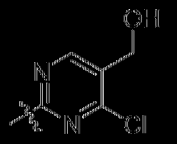
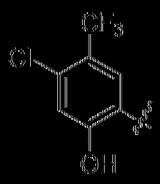
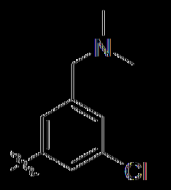
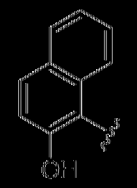
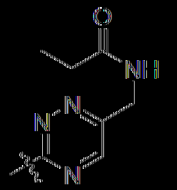
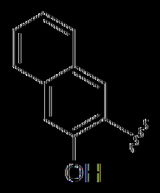
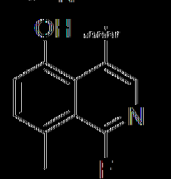
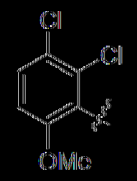
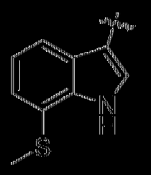
8b		 (4位)	SO_2Cl_2	$NH(C{=}O)CH_3$	H	2	
9b		 (4位)			H	3	 F
10b		CH_2CH_3 CH_2OCH_3 (4位)			H	1	
11b		CH_2NHCH_3 (4位)			H	2	
12b		Et (2位)	CF_3		H	3	
13b		i-Pr (3位)	CH_2CH_2OH	F	F	1	
14b		Me (5位)	$(C{=}O)H$		H	2	
15b		Et (5位)	Et	CH_2OH	H	3	

表6. 所選式IV化合物.

編號			R_5	R_4	R_2	m	
16b		Me (S/外)	Me	OCH_2CH_3	H	1	
17b		 (S/外)		H	Me	2	
18b		 (S/外)		OCF_3	Me	3	
19b		OH (S/外)		CN	H	1	
20b		CH_2CH_2OH (S/外)		SCH_2CH_3	CF_3	2	
21b		$CH_2CH_2OCH_3$ (S/外)	$(C{=}O)CH_2OCH_3$	Cl	H	3	
22b		 (S/外)	$(C{=}O)CH_2NHCH_3$	NH_2	Me	1	
23b		 (S/外)	SO_2CH_3	$NH(C{=}O)CH_3$	H	2	

24b		(5位)			D	3	
25b		CH_2OCH_3 (5位)			D	1	
26b		CH_2NHCH_3 (5位)			D	2	
27b		H (2位)	CH_3		D	3	
28b		*i*-Pr (3位)	CH_2CH_2OH	F	F	1	
29b		Me (4位)	(C O)H		D	2	
30b		H (4位)	H	CH_2OH	D	3	

縮寫

ACN	乙腈
Boc或boc	三級丁氧羰基
DCM	二氯甲烷
DMAP	4-二甲胺基吡啶
DME	1,2-二甲氧乙烷
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸

EA	乙酸乙酯
HATU	*N*-[(二甲胺基)(3*H*-1,2,3-三唑并(4,4-*b*)吡啶-3-基氧基)亞甲基]-*N*-甲基甲烷銨六氟磷酸鹽
MeOH	甲醇
MOM	甲氧基甲基
PE	石油醚
SEM	三甲基矽烷基乙氧基甲基
SEMCl	2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基氯
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TsCl	甲苯磺醯氯

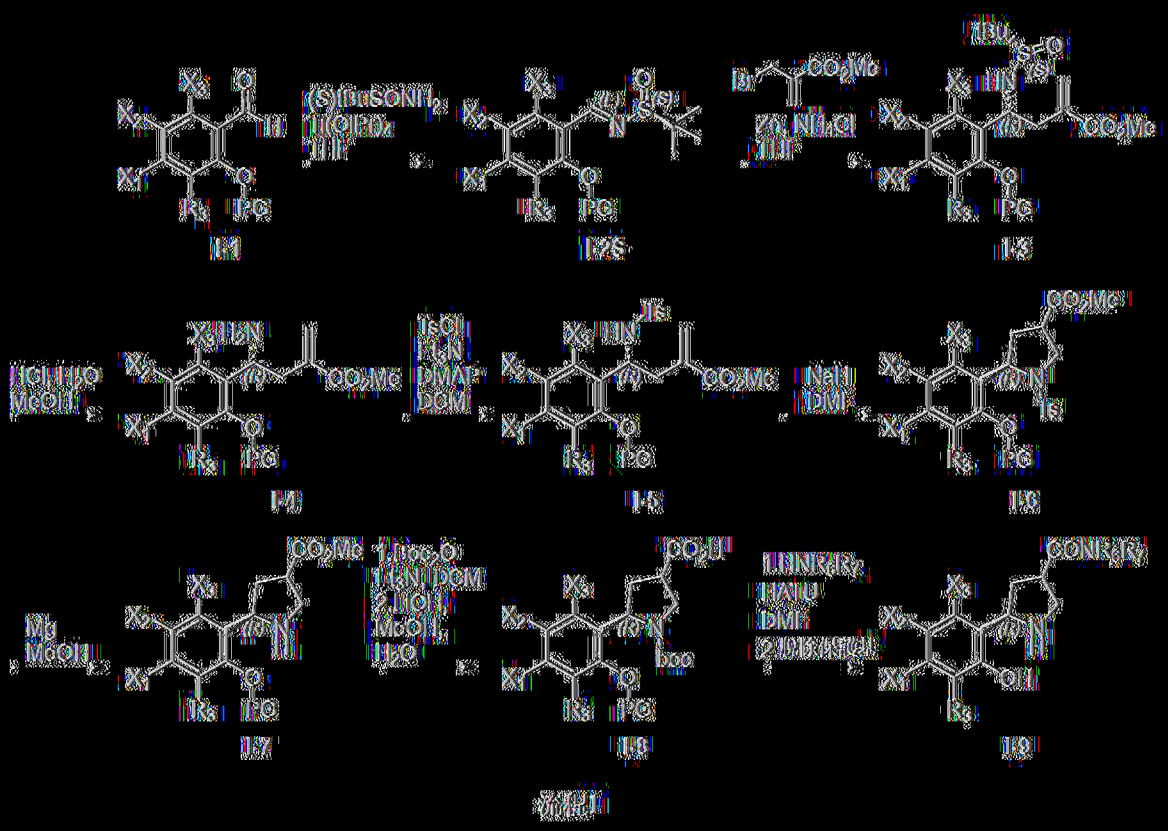
製備方法

【0209】以下為用於製造本發明化合物之一般合成流程。此等流程為說明性的且不意謂限制熟習此項技術者可用於製造本文所揭示之化合物之可能技術。不同方法對於熟習此項技術者將為顯而易見的。另外，合成中之多個步驟可以替代順序或次序進行以得到所需化合物。本文所引用之所有文獻均以全文引用之方式併入本文中。舉例而言，以下反應為說明，而並非對本文所揭示之一些起始物質及化合物之製備的限制。

【0210】以下流程1-3描述可用於合成本發明化合物，例如具有式I、I'、II、II'、II、III或IV之結構之化合物或其前驅體之合成途徑。熟習此項技術者可設想對此等方法之各種修改以達成與下文給出之發明之結果類似的結果。在以下實施例中，使用具有式I、I'、II、II'、II、III或IV之

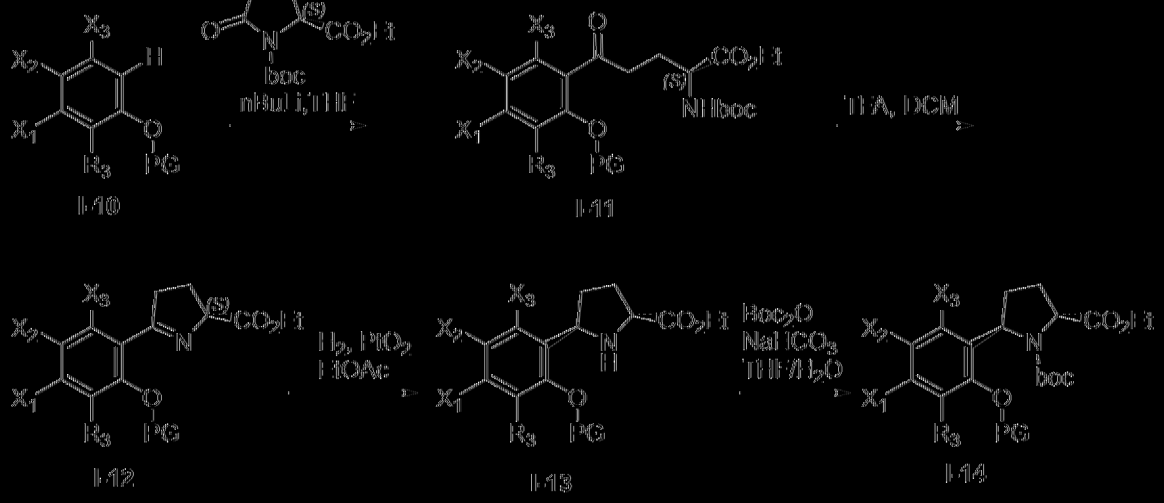
結構的化合物或其前驅體作為實例來描述合成途徑。流程1-3中所述之通用合成途徑及下文實例部分中所述之實例說明用於製備本文所述之化合物的方法。

【0211】 如流程1中所示之化合物I-1可藉由此項技術中已知之任何方法製備及/或可商購。如流程1中所示，PG係指保護基。保護基之非限制性實例包括Me、甲氧基甲基(MOM)、三甲基矽烷基乙氧基甲基(SEM)、烯丙基、Ac、Boc、其他烷氧羰基、二烷胺基羰基及此項技術中已知適用作OH或胺基之保護基的另一保護基。其他取代基係如本文所定義。苯甲醛I-1可與(*S*)-三級丁基亞磺醯胺在路易斯酸(Lewis acid) (諸如四異丙醇鈦)存在下反應，得到亞磺醯基亞胺I-2S。I-2S與甲基2-溴甲基丙烯酸甲酯及鋅之瑞弗爾馬斯基反應(Reformatsky reaction)產生I-3，其中R組態在苯甲基胺位置處。隨後藉由用稀酸處理來移除亞磺醯胺，得到胺I-4，其在標準條件下作為甲苯磺醯胺I-5受到再保護。使I-5與諸如氫化鈉之鹼在諸如DMF之極性非質子性溶劑中反應且例如在100℃下加熱，得到在酯位置處呈差向異構體之混合物形式之吡咯啶酯I-6。藉由在甲醇中用鎂金屬處理移除甲苯磺醯基，得到I-7。用例如Boc基團再保護胺I-7且水解酯以形成I-8。藉由與適合之胺R_6R_7NH及諸如HATU之偶合劑反應，將I-8轉化成醯胺，且在標準條件下移除所有保護基，得到吡咯啶醯胺I-9。



[0212] 如流程2中所示之化合物I-10可藉由此項技術中已知之任何方法製備及/或可商購。如流程2中所示，PG係指保護基。保護基之非限制性實例包括Mc、甲氧基甲基(MOM)、三甲基矽烷基乙氧基甲基(SEM)、烯丙基、Ac、Boc、其他烷氧羰基、三烷胺基羰基及此項技術中已知適用作OH之保護基的另一保護基。流程2中所示之其他取代基係在本文中定義。如流程2中所示，化合物I-10使用鹼(諸如正丁基鋰)去質子化，且與(2S)-5-側氧基吡咯啶-1,2-二甲酸1-三級丁基2-乙酯反應形成酮I-11。或者，可使用與苯酚相鄰的具有鹵素(諸如碘或溴)的苯酚，且使用諸如異丙基氯化鎂/氯化鋰(特伯格林納(Turbo Grignard))之試劑或諸如正丁基鋰之有機鋰試劑藉由金屬-鹵素交換金屬化。用TFA移除Boc基團使得環化為亞胺I-12。亞胺還原成吡咯啶可藉由多種方法進行，包括在諸如乙酸乙酯之溶劑中，經諸如氧化鉑之催化劑催化氫化或用硼氫化鈉催化氫化，得到呈順式異構體形式之吡咯啶I-13。吡咯啶氮隨後經諸如Boc之保護基保

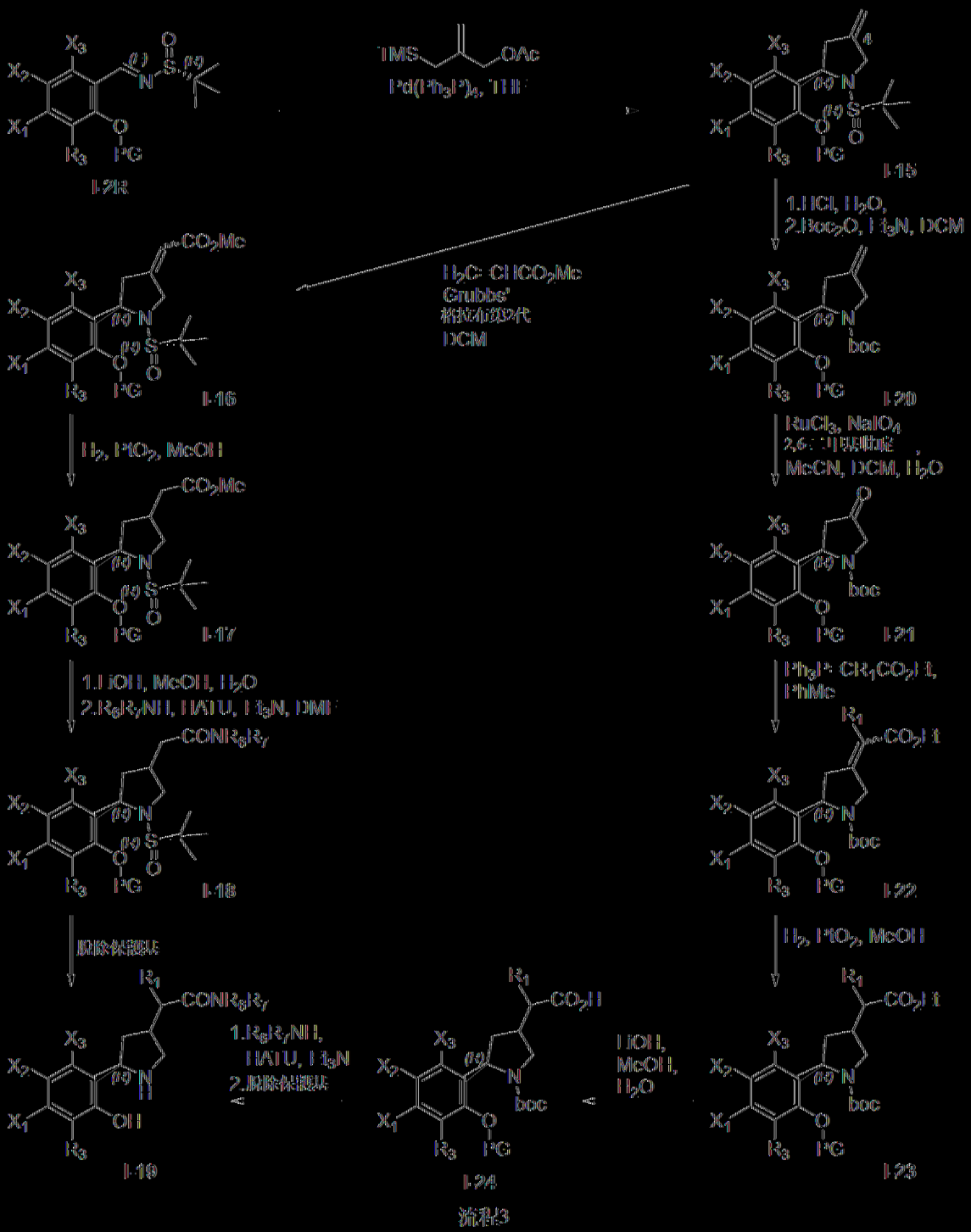
護，得到I-14。



流程2

[0213] 如流程3中所示之化合物I-2R可藉由此項技術中已知之任何方法製備及/或可商購。如流程3中所示，PG係指保護基。保護基之非限制性實例包括Me、甲氧基甲基(MOM)、三甲基矽烷基乙氧基甲基(SEM)、烯丙基、Ac、Boc、其他烷氧羰基、三烷胺基羰基及此項技術中已知適用作OH或胺基之保護基的另一保護基。流程3中所示之其他取代基係在本文中定義。對於本文所揭示之式I化合物(其中R_2為H且m為1)而言，可藉由流程3中所述之合成獲得在C4處具有伸長鏈之吡咯啶環(參見經4位標記之化合物I-15)。如流程3中所示，苯甲磺醯基胺基I-2R可在諸如DMF之溶劑中，在諸如雙(三苯基膦)鈀之鈀催化劑存在下與三甲基甲烷前驅體乙酸2-(三甲基矽烷基)甲基)-丙-2-烯基酯進行環加成以產生2R-苯基吡咯啶I-15。一種在C4處引入側鏈之方式為藉由用丙烯酸甲酯及格拉布第2代催化劑(Grubbs' 2nd generation catalyst)進行交叉複分解以形成不飽和酯I-16。在諸如甲醇之溶劑中經諸如氧化鉑之催化劑使I-16氫化，產生呈差向異構體之混合物形式之I-17。酯I-17可藉由用諸如氫氧化鋰之試劑水解且使所得羧酸與胺R_6R_7NH及諸如HATU之偶合劑反應而轉化成醯胺

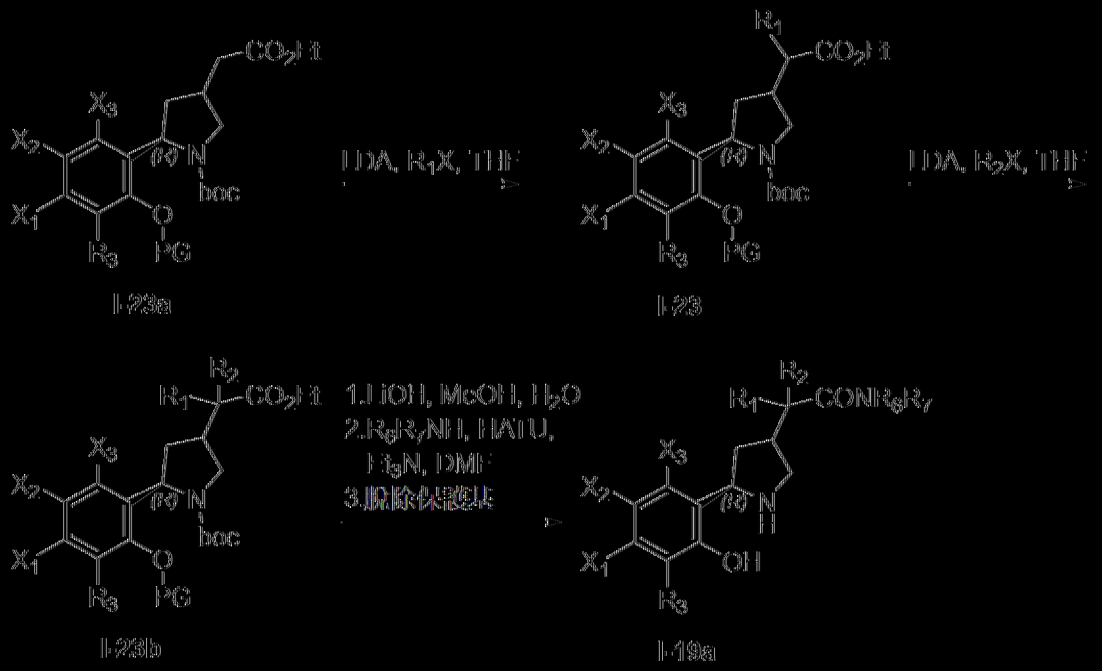
I-18。使用標準方法移除亞磺醯胺及苯酚保護基產生醯胺I-19，其呈可藉由層析分離之異構體之混合物形式。在I-19之替代途徑中，首先藉由用酸水解亞磺醯胺且用Boc酸酐再保護而將2*R*-苯基吡咯啶I-15轉化成受Boc保護之吡咯啶I-20。I-20與諸如氯化釕之氧化劑之反應形成二醇，該二醇用過碘酸鈉原位裂解，得到酮I-22。I-22與經適合取代之三苯基伸磷烷基乙酸酯或類似試劑之維蒂希反應(Wittig reaction)提供類似於I-16之不飽和酯I-22，其中R_1可為H、烷基等。經諸如氧化鉑之催化劑對I-22進行氫化，得到呈異構體混合物形式之酯I-23。I-23之水解產生酸I-24，其藉由與I-16相同的醯胺偶合及脫除保護基工序轉化為醯胺I-19。



流程3

[0214] 對於本文所揭示之式I化合物(其中R_1或R_2或兩者不為H且m為1)，伸長鏈上之取代可藉由流程4中所述之合成獲得。如流程4中所示之化合物I-23a可藉由與未經取代之二溴甲烷伸磷烷基乙酸酯進行維蒂希反應而由酮I-21，或藉由將Boc磺醯胺交換成Boc而由I-17獲得。如流程4中所示，PG係指保護基。保護基之非限制性實例包括Mc、甲氧基甲基

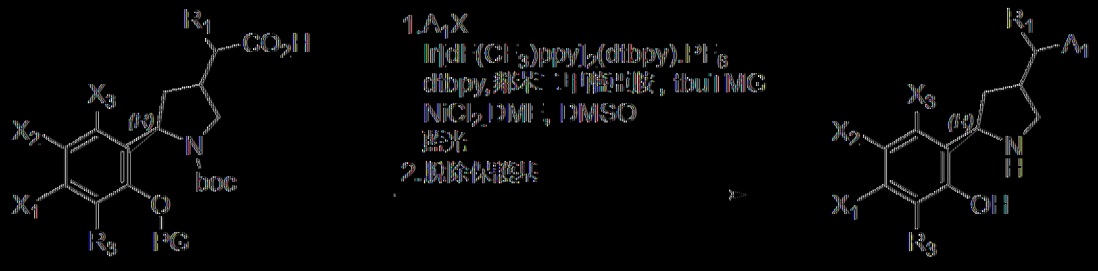
(MOM)、2-甲氧基乙氧基甲基(SEM)、烯丙基、Ac、Boc、其他烷氧羰基、二烷胺基羰基及此項技術中已知適用作OH或胺基之保護基的另一保護基。流程4中所示之其他取代基係在本文中定義。藉由與諸如LDA之強鹼形成烯醇化物且與鹵化物R_1X反應進行I-23a之烷基化，得到I-23。可用可相同或不同之第二R_2X重複烷基化，得到雙二取代之酯I-23b。進行水解、醯胺偶合及脫除保護基，隨後得到經取代之醯胺I-19a。



流程4

[0215] 如流程5中所示之化合物I-24可藉由此項技術中已知之任何方法製備及/或可商購。如流程5中所示，PG係指保護基。保護基之非限制性實例包括Me、甲氧基甲基(MOM)、2-甲氧基乙氧基甲基(SEM)、烯丙基、Ac、Boc、其他烷氧羰基、二烷胺基羰基及此項技術中已知適用作OH或胺基之保護基的另一保護基。流程5中所示之其他取代基係在本文中定義。對於本文所揭示之式III化合物(其中R_2為H且m為1)，芳基或雜芳基環可藉由如流程5中所示之脫羧光氧化還原反應獲得。視情況受保護之芳基鹵A_1X (其中X為溴或碘)與羧酸I-24，在鎳催化劑[4,4'-雙

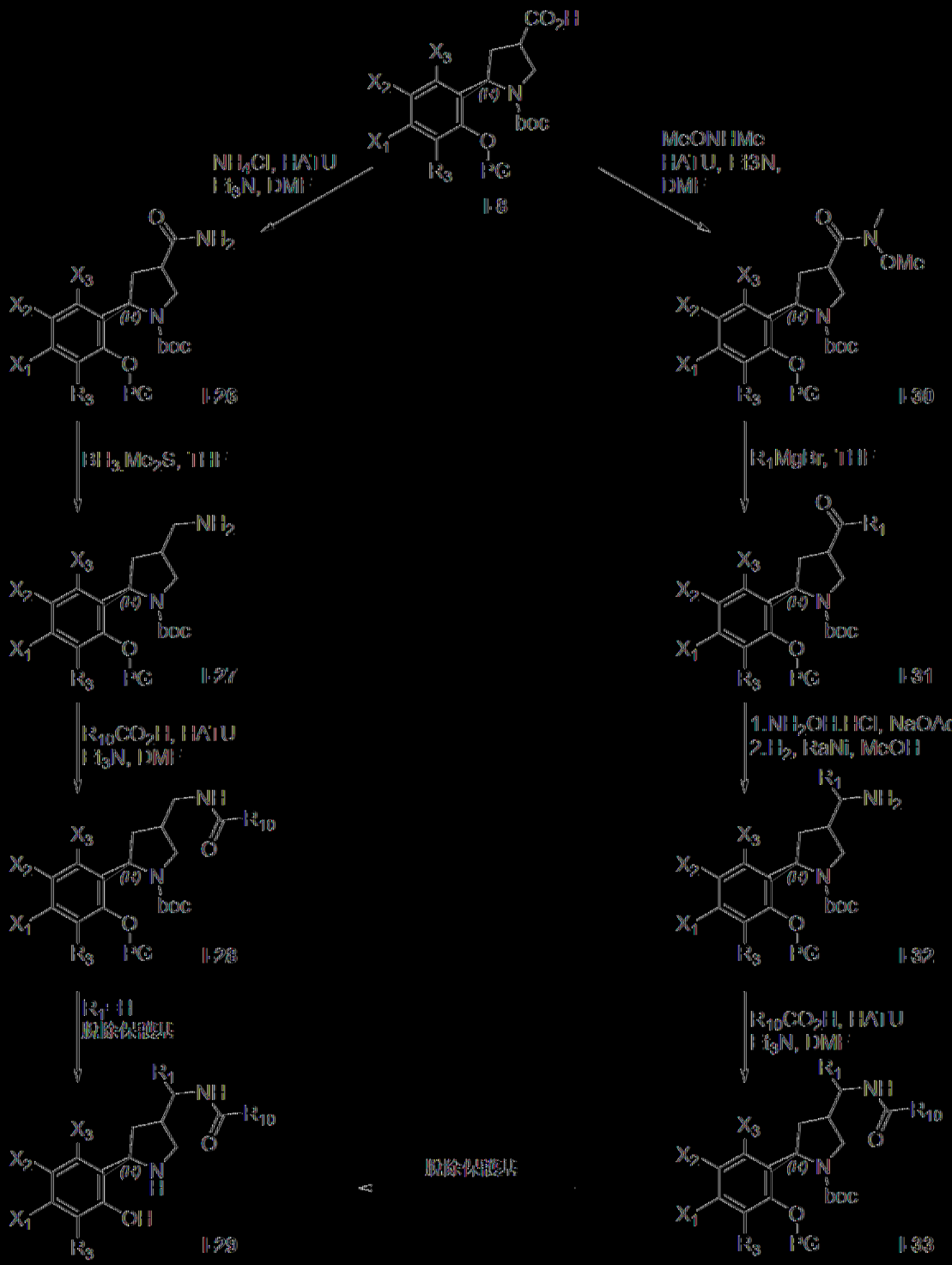
(三級丁基)-2,2'-聯吡啶-κN^1，κN^1]雙[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基-κN^1]苯基-κC]-銥六氟磷酸鹽，氯化鎳DME錯合物；4-(三級丁基)-4,4'-聯吡啶、鄰苯二甲醯亞胺及三級丁基-四甲基胍存在下，在DMSO中在用藍光照射下進行之反應，用芳環A1置換羧酸，在脫除保護基之後得到I-25。



流程5

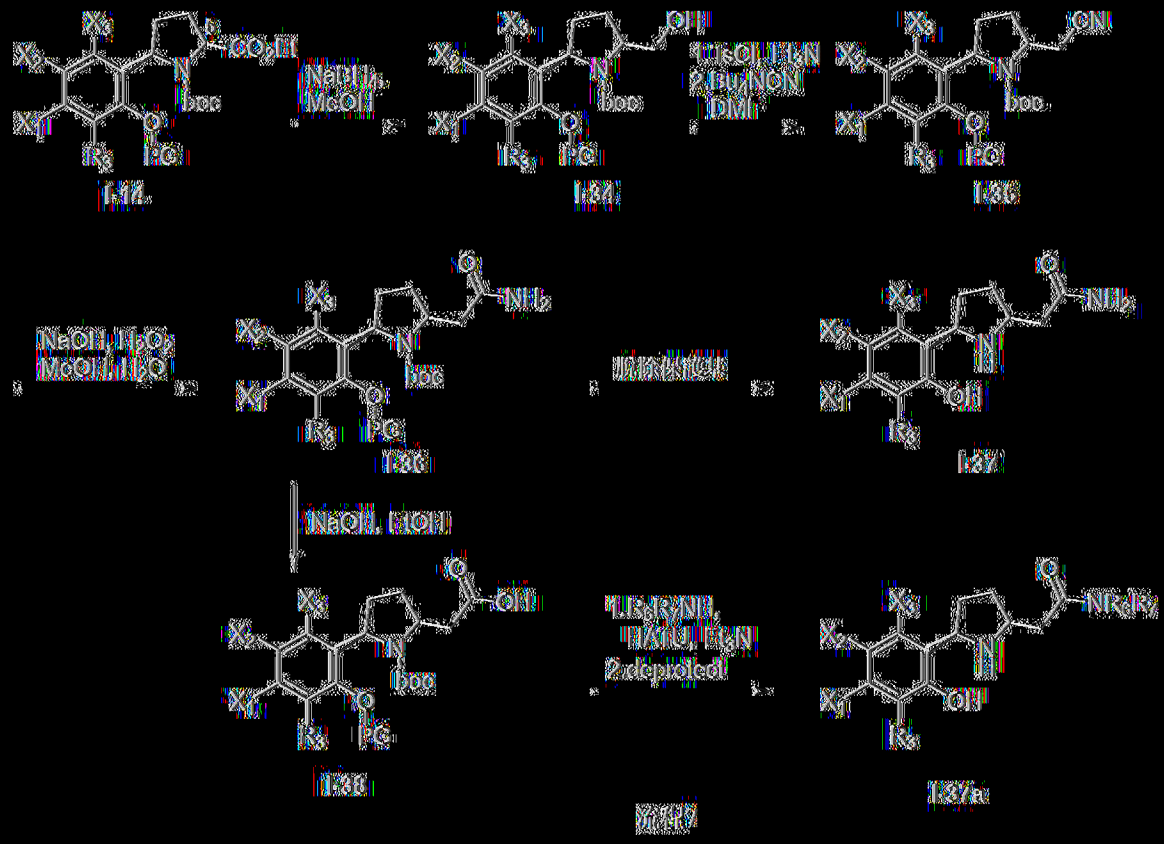
[0216] 如流程6中所示之化合物I-8可藉由此項技術中已知之任何方法製備及/或可商購。如流程6中所示，PG係指保護基。保護基之非限制性實例包括Mc、甲氧基甲基(MOM)、三甲基矽烷基乙氧基甲基(SEM)、烯丙基、Ac、Boc、其他烷氧羰基、三烷胺基羰基及此項技術中已知適用作OH或胺基之保護基的另一保護基。流程6中所示之其他取代基係在本文中定義。對於本文中所揭示之式I化合物(其中R_2及R_9為H且Im為1)，可藉由流程6中所述之合成獲得具有特定定向之醯胺側鏈。如流程6中所示，羧酸I-8藉由在諸如DMF之溶劑中與氯化銨、諸如HATU之偶合劑及諸如三乙胺之鹼反應而轉化為一級醯胺I-26。藉由在諸如THF之醚溶劑中用諸如硼烷-甲硫醚錯合物之硼烷還原劑加熱I-26以得到I-27來達成將I-26還原為一級胺I-27。隨後使用諸如HATU之偶合劑及諸如三乙胺之鹼在諸如DMF之溶劑中，用羧酸$R_{10}CO_2H$醯化胺I-27，得到醯胺I-28。在標準條件下脫除保護基，得到醯胺I-29，其中R_1=H且R_2=H。為獲得其中R_1為諸如烷基之取代基的化合物，首先在醯胺偶合條件下用N,O-二甲基羥胺

將酸I-8轉化成韋因萊醯胺(Weinreb amide) I-30。隨後用格林納試劑R_1MgBr處理I-30，得到酮I-31。I-31之肟形成及還原(例如藉由經雷尼鎳(Raney nickel)氫化)，得到胺I-32。I-32以與I-27相同之方式醯化且脫除保護基，得到I-29。



流程6

【0217】 如流程7中所示之化合物I-14可藉由此項技術中已知之任何方法製備及/或可商購。如流程7中所示，PG係指保護基。保護基之非限制性實例包括Me、甲氧基甲基(MOM)、三甲基矽烷基乙氧基甲基(SEM)、烯丙基、Ac、Boc、其他烷氧羰基、二烷胺基羰基及此項技術中已知適用作OH或胺基之保護基的另一保護基。流程7中所示之其他取代基係在本文中定義。對於本文所揭示之式II化合物(其中R_1及R_2為H且m為1)，可藉由流程7中所述之合成獲得在C5處具有伸長鏈之吡咯啶環(參見經5位標記之化合物I-14)。如流程7中所示。使酯I-14例如用硼氫化鈉還原成醇I-34。隨後用諸如甲苯磺醯氯之試劑及諸如三乙胺之鹼處理I-34，且藉由在諸如DMF之溶劑中用氰化四丁基銨加熱來置換所得甲苯磺酸酯以形成腈I-35。用氫氧化鈉及過氧化氫使I-35水解，得到一級醯胺I-36，隨後脫除保護基，得到I-37。經取代之醯胺可藉由進一步使I-36水解成羧酸I-38，之後與胺R_6R_7NH及諸如HATU之偶合劑反應獲得。在標準條件下移除保護基，得到吡咯啶醯胺I-37a。



醫藥組合物

〔0218〕本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含至少一種如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

〔0219〕在又一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含至少一種選自由如本文所述之式I、I'、II、II'、III或IV化合物組成之群的化合物及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

〔0220〕在某些實施例中，組合物呈水合物、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽的形式。組合物可藉由任何適合之投與途徑向個體投與，包括(但不限於)經口及非經腸。

〔0221〕如本文所用，片語「醫藥學上可接受之載劑」意謂在將本發明藥劑自身體之一個器官或部分攜帶或輸送至身體之另一器官或部分時所涉及的醫藥學上可接受之物質、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充

劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊封材料。各載劑在與調配物之其他成分相容且對患者無害的意義上必須為「可接受的」。可充當醫藥學上可接受之載劑的物質之一些實例包括：糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉末狀黃蓍；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇，諸如丁二醇；多元醇，諸如丙三醇、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇；酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；褐藻酸；無熱原質水；等張生理食鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇；磷酸鹽緩衝溶液；及醫藥調配物中所用之其他無毒相容物質。術語「載劑」表示與活性成分組合以輔助應用之天然或合成的有機或無機成分。醫藥組合物之組分亦能夠以使得不存在將實質上削弱所需醫藥效率之相互作用的方式與本發明之化合物及彼此共混。

【0222】 如上文所述，本發明藥劑之某些實施例可以醫藥學上可接受之鹽形式提供。就此而言，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指本發明化合物之相對無毒、無機及有機酸鹽。此等鹽可在本發明化合物最終分離及純化期間當場製備，或藉由單獨使呈其自由鹼形式之經純化之本發明化合物與適合之有機或無機酸反應且分離由此形成之鹽來製備。代表性鹽包括氫溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、甲苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、萘甲酸鹽、甲磺酸鹽、葡庚糖酸鹽、乳糖酸鹽及月桂基磺酸鹽及其類似者。參見例如，Berge等人,(1977) 「Pharmaceutical Salts」, *J.*

Pharm. Sci. 66:1-19 (其以全文引用之方式併入本文中)。

【0223】 本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽包括例如來自無毒有機酸或無機酸之化合物的習知無毒鹽或四級銨鹽。舉例而言，此類習知無毒鹽包括衍生自無機酸之彼等鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、胺磺酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽及其類似者；及由有機酸製備之鹽，諸如乙酸鹽、丁酸鹽、丁二酸鹽、乙醇酸鹽、硬脂酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、棕櫚酸鹽、順丁烯二酸鹽、羥基順丁烯二酸鹽、苯乙酸鹽、麩胺酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽、對胺基苯磺酸鹽、2-乙醯氧基苯甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、甲苯磺酸鹽、甲磺酸鹽、乙二磺酸鹽、草酸鹽、羥乙磺酸鹽及其類似者。

【0224】 在其他情況下，本發明化合物可含有一或多個酸性官能基且因此能夠與醫藥學上可接受之鹼形成醫藥學上可接受之鹽。在此等情況下，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指本發明化合物之相對無毒、無機及有機鹼加成鹽。此等鹽同樣可在化合物之最終分離及純化期間原位製備，或藉由單獨使呈其游離酸形式之純化化合物與適合鹼(諸如醫藥學上可接受之金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽)、氨或醫藥學上可接受之有機一級、二級或三級胺反應來製備。代表性鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽包括鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及鋁鹽及其類似鹽。適用於形成鹼加成鹽之代表性有機胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啡等。參見例如，Berge等人(見上文)。

【0225】 濕潤劑、乳化劑及潤滑劑(諸如月桂基硫酸鈉、硬脂酸鎂及聚環氧乙烷-聚環氧丁烷共聚物)以及著色劑、脫模劑、塗佈劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在於組合物中。

【0226】 本發明調配物包括適於經口、鼻、局部(包括經頰及舌下)、直腸、陰道及/或非經腸投與之調配物。調配物宜以單位劑型呈遞且可藉由藥劑學技術中熟知之任何方法來製備。可與載劑物質合併製備單一劑型之活性成分的量將視所治療之宿主及特定投藥模式而變化。可與載劑物質組合以產生單一劑型之活性成分之量將通常為產生治療作用之化合物之量。一般而言，在100%中，此量將在約1%至約99%之活性成分範圍內，較佳在約5%至約70%，最佳在約10%至約30%範圍內。

【0227】 製備此等調配物或組合物之方法包括使本發明化合物與載劑及視情況選用之一或多種附屬成分結合之步驟。一般而言，藉由將本發明化合物與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均勻且緊密合併且隨後必要時使產物成形來製備調配物。

【0228】 適於經口投與之本發明調配物可呈膠囊、扁囊劑、丸劑、錠劑、口含錠(使用調味基質，通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍)、散劑、顆粒之形式，或水性或非水性液體中之溶液或懸浮液形式，或水包油或油包水之液體乳液形式，或酏劑或糖漿形式，或片劑(使用惰性基質，諸如明膠及丙三醇，或蔗糖及阿拉伯膠)及/或漱口劑形式及其類似形式，各含有預定量之本發明化合物作為活性成分。本發明化合物亦可以推注、舐劑或糊劑形式投與。

【0229】 在用於經口投與的本發明之固體劑型(膠囊、錠劑、丸劑、糖衣藥丸、散劑、顆粒及其類似者)中，活性成分與一或多種醫藥學上可接受之載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下任一者混合：填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及/或矽酸；黏合劑，諸如羧甲基纖維素、褐藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及/或阿拉

伯膠；保濕劑，諸如甘油；崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽、碳酸鈉及羥基乙酸澱粉鈉；溶液阻滯劑，諸如石蠟；吸收促進劑，諸如四級銨化合物；濕潤劑，諸如鯨蠟醇、甘油單硬脂酸酯及聚環氧乙烷-聚環氧丁烷共聚物；吸附劑，諸如高嶺土及膨潤土；潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物；及著色劑。亦可使用諸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑將類似類型之固體組合物用作軟填充及硬填充明膠膠囊中之填充劑。

【0230】 錠劑可藉由視情況與一或多種附屬成分一起壓縮或成型來製造。可使用黏合劑(例如明膠或羥丁基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如羥基乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、界面活性劑或分散劑來製備壓縮錠劑。可藉由在適合機器中模製用惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物之混合物來製造模製錠劑。

【0231】 本發明之醫藥組合物之錠劑及其他固體劑型(諸如糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒)可視情況經刻痕或製備成具有包衣及殼層，諸如腸溶衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。其亦可使用例如不同比例之羥丁基甲基纖維素(以提供所需釋放曲線)、其他聚合物基質、脂質體及/或微球體來調配以便提供其中活性成分之緩慢或控制釋放。其可藉由例如經由細菌截留過濾器過濾或藉由以臨用前可溶解於無菌水或一些其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式併入滅菌劑來滅菌。此等組合物亦可視情況含有遮光劑且可為視情況以延遲方式僅僅或優先將活性成分釋放於胃腸道某一部分中之組合物。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。活性成分亦可適當時與一或多種上述賦形劑一起呈微囊封形式。

【0232】 用於經口投與本發明化合物之液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性成分以外，液體劑型可含有常用於此項技術中之惰性稀釋劑(諸如水或其他溶劑)、增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丁醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丁二醇、1,3-丁二醇、油(尤其為棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯及其混合物。另外，環糊精(例如羥丁基-β-環糊精)可用於溶解化合物。

【0233】 除惰性稀釋劑外，口服組合物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑、著色劑、香味劑及防腐劑。

【0234】 除了活性化合物以外，懸浮液可含有呈例如乙氧基化異硬脂基醇、聚氧乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂及黃蓍以及其混合物形式之懸浮劑。

【0235】 局部或經皮投與本發明化合物之劑型包括散劑、噴霧劑、軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、溶液、貼片及吸入劑。活性化合物可在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及與任何可能需要之防腐劑、緩衝液或推進劑混合。

【0236】 除本發明之活性化合物以外，軟膏、糊劑、乳膏及凝膠可含有賦形劑，諸如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃蓍、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石及氧化鋅，或其混合物。

【0237】 除本發明化合物之外，散劑及噴霧劑亦可含有賦形劑，諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末，或此等物質之混

合物。噴霧劑可另外含有慣用推進劑，諸如氯氟烴及揮發性未經取代之烴，諸如丁烷及丁烷。

【0238】 經皮貼片具有提供控制本發明化合物向身體之遞送的額外優勢。可藉由將藥劑溶解或分散於適當介質中來製造該等劑型。吸收增強劑亦可用於增加本發明之藥劑通過皮膚之流量。此流量之速率可藉由提供速率控制膜或使化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

【0239】 眼用調配物、眼膏、散劑、溶液及其類似者亦涵蓋於本發明之範疇內。

【0240】 適用於非經腸投與之本發明之醫藥組合物包含與一或多種醫藥學上可接受之無菌等張水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液；或可在臨用前復原成無菌可注射溶液或分散液之無菌散劑組合的一或多種本發明化合物，該等化合物可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、使得調配物與預期接受者之血液等張之溶質或懸浮劑或增稠劑。

【0241】 在一些情況下，為延長藥物作用，需要減緩皮下或肌肉內注射之藥物吸收。此可藉由使用具有不佳水溶性之結晶或非晶形物質之液體懸浮液來實現。藥物之吸收速率則視其溶解速率而定，而溶解速率又可視晶體大小及結晶形式而定。或者，非經腸投與之藥物形式係藉由將藥物溶解或懸浮於油性媒劑中來實現延遲吸收。用於積存注射劑之一種策略包括使用聚環氧乙烷-聚環氧丙烷共聚物，其中媒劑在室溫下為流體且在體溫下固化。

【0242】 可注射積存形式係藉由在諸如聚丙交酯-聚乙交酯之可生物降解聚合物中形成本發明化合物之微膠囊基質來製備。視藥物與聚合物之比及所用特定聚合物之性質而定，可控制藥物釋放之速率。其他可生物降

解之聚合物的實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。可注射積存調配物亦藉由將藥物包覆於與身體組織相容之脂質體或微乳液中而製備。

【0243】 當本發明化合物以藥劑形式向人類及動物投與時，其可本身給與或以含有例如0.1%至99.5 % (更佳0.5%至90%)活性成分與醫藥學上可接受之載劑之組合的醫藥組合物形式給與。

【0244】 本發明之化合物及醫藥組合物可用於組合療法中，亦即，化合物及醫藥組合物可與一或多種其他所需治療劑或醫學程序同時、在其之前或在其之後投與。用於組合方案中之療法(治療劑或程序)之特定組合將考慮所需治療劑及/或程序之相容性以及欲達成之所需治療作用。亦應瞭解，所採用之療法可達成針對相同病症之所需作用(例如本發明化合物可與另一抗癌劑同時投與)。

【0245】 本發明化合物可靜脈內、肌肉內、腹膜內、皮下、局部、經口或藉由其他可接受手段投與。化合物可用於治療哺乳動物(例如人類、家畜及馴養動物)、賽馬、鳥、蜥蜴及任何可耐受該等化合物之其他生物體之關節炎病狀。

【0246】 本發明亦提供一種醫藥封裝或套組，其包含一或多個用本發明之醫藥組合物的一或多種成分填充的容器。視情況與此類容器相關的可為呈由管理藥劑或生物產品之製造、使用或銷售的政府機構所規定之形式的注意事項，該注意事項反映由人類投與之製造、使用或銷售機構之批准。

對個體之投藥

【0247】 在又一態樣中，本發明提供一種治療有需要之哺乳動物物種之病狀的方法，該方法包含向哺乳動物物種投與治療有效量之至少一種

選自由以下組成之群的化合物：式I、I'、II、II'、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物，其中該病狀係選自由以下組成之群：癌症、免疫病症、CNS病症、發炎病症、胃腸病症、代謝病症、心血管病症及腎病。

【0248】 在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：膽道癌、腦癌、乳癌、子宮頸癌、絨毛膜癌、大腸癌、子宮內膜癌、食道癌、胃癌、上皮內贅瘤、白血病、淋巴瘤、肝癌、肺癌、黑素瘤、神經母細胞瘤、口腔癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、直腸癌、腎癌、肉瘤、皮膚癌、睪丸癌及甲狀腺癌。

【0249】 在一些實施例中，發炎病症為發炎性皮膚病狀、關節炎、牛皮癬、脊椎炎、牙周炎或發炎性神經病變。在一些實施例中，胃腸病症為發炎性腸病，諸如克羅恩氏病或潰瘍性結腸炎。

【0250】 在一些實施例中，免疫病症為移植排斥反應或自體免疫疾病(例如類風濕性關節炎、MS、全身性紅斑狼瘡症或第I型糖尿病)。在一些實施例中，CNS病症為阿茲海默氏病。

【0251】 在一些實施例中，代謝病症為肥胖症或第II型糖尿病。在一些實施例中，心血管病症為缺血性中風。在一些實施例中，腎病為慢性腎病、腎炎或慢性腎衰竭。

【0252】 在一些實施例中，哺乳動物物種為人類。

【0253】 在一些實施例中，病狀係選自由以下組成之群：癌症、移植排斥反應、類風濕性關節炎、多發性硬化症、全身性紅斑狼瘡、第I型糖尿病、阿茲海默氏病、發炎性皮膚病狀、發炎性神經病變、牛皮癬、脊椎炎、牙周炎、發炎性腸病、肥胖症、第II型糖尿病、缺血性中風、慢性

腎病、腎炎、慢性腎衰竭及其組合。

【0254】 在又一態樣中，描述一種阻斷有需要之哺乳動物物種中之Kv1.3鉀通道的方法，其包括向哺乳動物物種投與治療有效量之至少一種式I、I'、II、II'、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物。

【0255】 在一些實施例中，本文所述之化合物在針對其他鉀通道或針對鈣或鈉通道具有極小或無脫靶抑制活性的情況下選擇性阻斷Kv1.3鉀通道。在一些實施例中，本文所述之化合物不阻斷hERG通道且因此具有所需心血管安全概況。

【0256】 本發明之一些態樣涉及向個體投與有效量之組合物以達成特定結果。因此，根據本發明方法適用之小分子組合物可以適用於醫藥用途之任何方式調配。

【0257】 本發明調配物係以醫藥學上可接受之溶液形式投與，其通常可含有醫藥學上可接受濃度之鹽、緩衝劑、防腐劑、相容性載劑、佐劑及視情況選用之其他治療成分。

【0258】 對於療法中之使用，有效量之化合物可藉由允許適當靶細胞吸收化合物之任何模式向個體投與。「投與」本發明之醫藥組合物可藉由熟習此項技術者已知之任何方式實現。特定投與途徑包括(但不限於)經口、經皮(例如經由貼片)、非經腸注射(皮下、皮內、肌肉內、靜脈內、腹膜內、鞘內等)或經黏膜(鼻內、氣管內、吸入、直腸內、陰道內等)。注射可為推注或連續輸注。

【0259】 舉例而言，根據本發明之醫藥組合物通常藉由靜脈內、肌肉內或其他非經腸方式投與。其亦可藉由鼻內施用、吸入、局部、經口或以植入物形式投與；甚至可使用直腸或陰道。適合之液體或固體醫藥製劑

形式為例如用於注射或吸入之水溶液或鹽水溶液；微膠囊化；脂質卷化(encochleate)；塗佈至微觀金粒子上；包含於脂質體中；霧化；呈氣溶膠；呈植入皮膚中之丸粒；或乾燥於尖銳物體上以刮入皮膚中。醫藥組合物亦包括顆粒、散劑、錠劑、包衣錠劑、(微)膠囊、栓劑、糖漿、乳液、懸浮液、乳膏、滴劑或伴隨活性化合物之延長釋放之製劑，在該等製劑之製備中賦形劑及添加劑及/或助劑(諸如崩解劑、黏合劑、包衣劑、膨潤劑、潤滑劑、調味劑、甜味劑或增溶劑)通常如上文所述使用。該等醫藥組合物適用於多種藥物遞送系統。為了簡要回顧藥物遞送之當前方法，參見Langer R (1990) *Science* 249:1527-33，其以全文引用之方式併入本文中。

【0260】 本發明方法中所用之組合物中所包括之化合物濃度可在約1 nM至約100 μM範圍內。咸信有效劑量在約10皮莫耳/公斤至約100微莫耳/公斤範圍內。

【0261】 較佳以劑量單位制備及投與醫藥組合物。液體劑量單位為用於注射或其他非經腸投與之小瓶或安瓿。固體劑量單位為錠劑、膠囊、散劑及栓劑。對於患者之治療，視化合物之活性、投與方式、投與目的(亦即預防性或治療性)、病症之性質及嚴重程度、患者之年齡及體重而定，可能需要不同劑量。既定劑量之投與可藉由以個別劑量單位形式或以若干較小劑量單位形式單次投與來進行。本發明亦涵蓋以相隔數天、數週或數月之特定間隔的重複及多次劑量投與。

【0262】 組合物可以本身(純)形式或以醫藥學上可接受之鹽形式投與。當用於醫藥時，鹽應為醫藥學上可接受的，但非醫藥學上可接受之鹽可適宜地用於製備其醫藥學上可接受之鹽。此類鹽包括(但不限於)由以下

酸製備之鹽：鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、順丁烯二酸、乙酸、水楊酸、對甲苯磺酸、酒石酸、檸檬酸、甲烷磺酸、甲酸、丙二酸、丁二酸、萘-2-磺酸及苯磺酸。此外，此類鹽可以鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽形式製備，諸如羧酸基之鈉鹽、鉀鹽或鈣鹽。

【0263】 適合緩衝劑包括：乙酸及鹽(1-2% w/v)；檸檬酸及鹽(1-3% w/v)；硼酸及鹽(0.5-2.5% w/v)；及磷酸及鹽(0.8-2% w/v)。適合防腐劑包括苯紮氯銨(0.003-0.03% w/v)；氯丁醇(0.3-0.9% w/v)；對羥基苯甲酸酯(0.01-0.25% w/v)；及硫柳汞(0.004-0.02% w/v)。

【0264】 適於非經腸投與之組合物宜包括無菌水性製劑，其可與接受者之血液等張。可接受之媒劑及溶劑有水、林格氏溶液、磷酸鹽緩衝鹽水及等張氯化鈉溶液。另外，無菌不揮發性油習用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和不揮發性礦物或非礦物油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。另外，諸如油酸之脂肪酸可用於製備可注射劑。適用於皮下、肌肉內、腹膜內、靜脈內等投與之載體調配物可發現於*Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, PA中；其以全文引用之方式併入本文中。

【0265】 適用於本發明之化合物可以超過兩種此類化合物之混合物形式遞送。除了化合物組合之外，混合物可進一步包含一或多種佐劑。

【0266】 有多種投與途徑可以利用。當然，所選特定模式將視所選特定化合物、個體之年齡及一般健康狀態、所治療之特定病狀及治療功效所需之劑量而定。一般言之，本發明方法可使用醫學上可接受之任何投與模式來實施，此意謂產生有效反應水準而不會引起臨床上不可接受之不良作用的任何模式。較佳投與模式在上文加以論述。

【0267】 組合物宜以單位劑型呈現且可藉由藥劑學技術中熟知之任何方法來製備。所有方法均包括使化合物與構成一或多種附屬成分之載劑結合的步驟。一般而言，組合物係藉由使化合物與液體載劑、細粉狀固體載劑或兩者均勻且緊密地結合，且隨後(若需要)使產物成形來製備。

【0268】 其他遞送系統可包括定時釋放、延遲釋放或持續釋放遞送系統。此等系統可避免重複投與化合物，從而增加個體及醫師之便利性。有許多類型之釋放遞送系統可以利用且為一般熟習技術者所已知。其包括聚合物基質系統，諸如聚(丙交酯-乙交酯)、共聚草酸酯、聚己內酯、聚酯醯胺、聚原酸酯、聚羥丁酸及聚酸酐。前述含有藥物之聚合物的微膠囊描述於例如美國專利第5,075,109號中。遞送系統亦包括呈以下之非聚合物系統：脂質，包括固醇，諸如膽固醇、膽固醇酯及脂肪酸；或中性脂肪，諸如單酸甘油酯、二酸甘油酯及三酸甘油酯；水凝膠釋放系統；矽橡膠系統；基於肽之系統；蠟塗層；使用習知黏合劑及賦形劑之壓縮錠劑；部分融合之植入物；及其類似者。特定實例包括(但不限於)：(a)侵蝕系統，其中本發明藥劑係呈容納於基質內之形式，諸如美國專利第4,452,775號、第4,675,189號及第5,736,152號中所述之彼等者，及(b)擴散系統，其中活性組分依控制速率自聚合物滲透，諸如美國專利第3,854,480號、第5,133,974號及第5,407,686號中所述。另外，可使用基於泵之硬體遞送系統，其中有些適用於植入。

Kv1.3鉀通道阻斷劑有效性之分析

【0269】 在一些實施例中，測試如本文所述之化合物針對Kv1.3鉀通道之活性。在一些實施例中，測試如本文所述之化合物之Kv1.3鉀通道電生理學。在一些實施例中，測試如本文所述之化合物之hERG電生理

學。

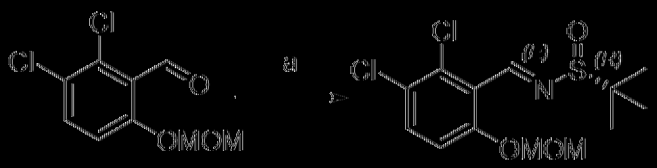
等效方案

[0270] 以下代表性實例意欲幫助說明本發明，而並無意亦不應構成限制本發明之範疇。實際上，除本文所顯示及描述之彼等修改及實施例之外，熟習此項技術者從本文件之全部內容即顯然了解本發明之各種修改及其許多其他實施例，包括以下實例及本文所引用科學及專利文獻的參考。進一步應瞭解彼等所引用參考的內容均以引用之方式併入本文中，以幫助說明目前先進技術。以下實例含有重要額外資訊、範例及指南，其等可適於本發明在其各種實施例及其等效物中之實踐。

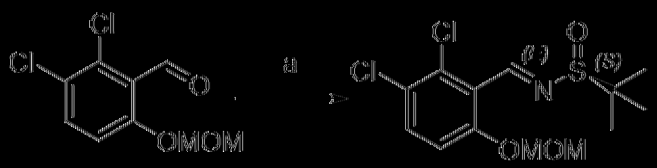
實例

[0271] 實例1-11描述用於合成本文所揭示之式I、I'、II、II'、III或IV之代表性化合物的各種中間物。

實例1. 中間物1a ((*R*)-N-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]亞甲基-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺)及中間物1b ((*S*)-N-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]亞甲基-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺)



中間物 1a



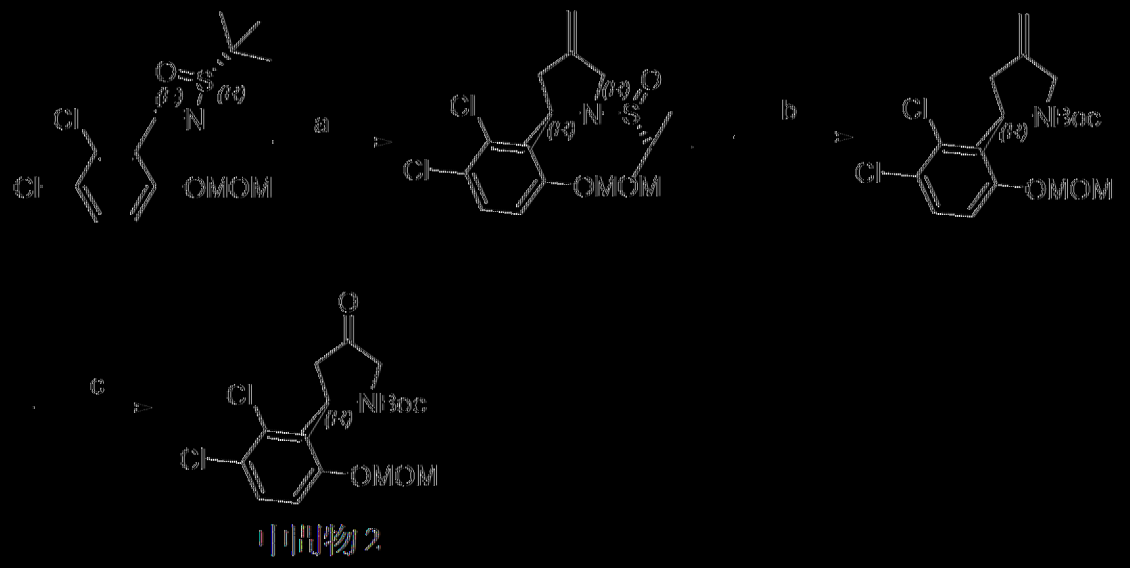
中間物 1b

[0272] 步驟a：

[0273] 在室溫下在氮氣氛圍下向2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯甲

醛(2.00 g，8.51 mmol)及(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.55 g，12.8 mmol)於THF (20 mL)中之攪拌溶液中添加$Ti(OEt)_4$ (5.82 g，25.52 mmol)。攪拌所得溶液16 h，用飽和$NaHCO_3$水溶液(50 mL)淬滅，且用EA(3×50 mL)萃取。用鹽水(3×50 mL)洗滌合併之有機層，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用PE/EA (3/1)溶離，得到呈淡黃色油狀之((*R*)-*N*-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]亞甲基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺) (2.60 g，81%)：LCMS (ESI) $C_{13}H_{17}Cl_2NO_3S$ [M + H]計算值: 338, 340 (3 : 2) 實測值338, 340 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 1.31 (s, 9H)。使用(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺，以相同方式製備(*S*)對映異構體中間物1b。

實例2. 中間物2 ((2*R*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-側氧基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯)



中間物2

[0274] 步驟a：

[0275] 在室溫下在氮氣氛圍下向(*R*)-*N*-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧

基)苯基]亞甲基]-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(10.0 g，29.6 mmol)及乙酸2-[(三甲基矽烷基)甲基]丙-2-烯-1-基酯(8.26 g，44.4 mmol)於THF (120 mL)中之攪拌溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$ (3.42 g，2.96 mmol)。在室溫下攪拌所得反應混合物20小時，用水(100 mL)淬滅且用EA (3×150 mL)萃取。用鹽水(3×100 mL)洗滌合併之有機層，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用PE/EA (3/1)溶離，得到呈淡黃色油狀之(2*R*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-亞甲基-1-[(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]吡咯啶(7.30 g，60%)：LCMS (ESI) $C_{17}H_{23}Cl_2NO_3S$ $[M + H]^+$計算值: 392, 394 (3 : 2) 實測值392, 394 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.70-5.57 (m, 1H), 5.20-5.09 (m, 2H), 4.99-4.91 (m, 2H), 4.37 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.07-2.94 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 1.09 (s, 9H)。

【0276】 步驟b：

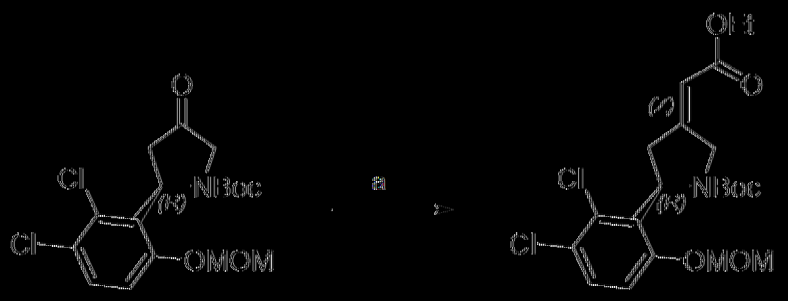
【0277】 在室溫下向(2*R*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-亞甲基-1-[(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]吡咯啶(7.30 g，18.6 mmol)於MeOH (60 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加HCl水溶液(4 *N*，15 mL)。在室溫下攪拌所得反應溶液1小時，用飽和$NaHCO_3$溶液鹼化至pH 8且用EA (3×100 mL)萃取。用鹽水(2×100 mL)洗滌合併之有機層，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。在室溫下添加粗產物Boc_2O (6.25 g，28.6 mmol)之DCM (60 mL)及TEA (5.31 mL，38.2 mmol)溶液。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，且減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用PE/EA (5/1)溶離，得到呈淡黃色油狀之(2*R*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧

基)苯基]-4-亞甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(7.30 g，89%)：LCMS (ESI) $C_{18}H_{23}Cl_2NO_4$ $[M + H]^+$計算值: 388, 390 (3 : 2) 實測值388, 390 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.73-5.55 (m, 1H), 5.21 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.05-4.93 (m, 2H), 4.23-4.13 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.11-3.00 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 1H), 1.17 (s, 9H)。

【0278】 步驟c：

【0279】 在室溫下向(2*R*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-亞甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(7.30 g，18.8 mmol)於DCM (40 mL)及ACN (40 mL)中之攪拌混合物中添加$NaIO_4$ (12.1 g，56.4 mmol)、H_2O (60 mL)、2,6-二甲基吡啶(4.03 g，37.6 mmol)及$RuCl_3.H_2O$ (0.420 g，1.88 mmol)。攪拌所得反應混合物1小時，用飽和NH_4HCO_3水溶液(200 mL)淬滅且用EA (3×200 mL)萃取。用鹽水(2×200 mL)洗滌合併之有機層，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用PE/EA (4/1)溶離，得到呈淡黃色油狀之(2*R*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-側氧基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(5.60 g，69%)：LCMS (ESI) $C_{17}H_{21}Cl_2NO_5$ $[M + H - 56]^+$計算值: 334, 336 (3 : 2) 實測值334, 336 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55-7.31 (m, 1H), 7.02 (dd, *J* = 20.2, 8.4 Hz, 1H), 6.12-5.89 (m, 1H), 5.20-5.08 (m, 2H), 4.00-3.88 (m, 2H), 3.45-3.37 (m, 3H), 3.15 (dd, *J* = 18.8, 11.1 Hz, 1H), 2.61-2.48 (m, 1H), 1.28 (s, 9H)。

實例3. 中間物3 ((2*R*,4*Z*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯)

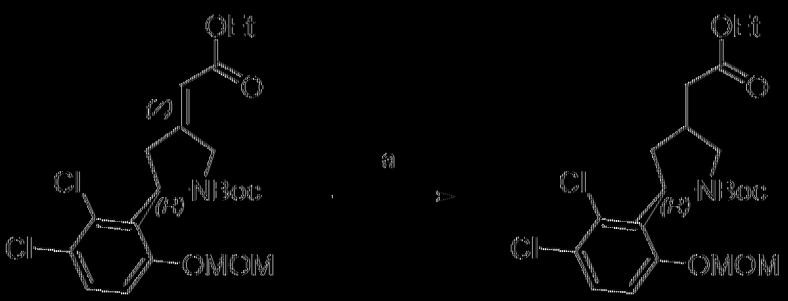


中間物3

[0280] 步驟a：

[0281] 將(2*R*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-側氧基吡咯啶-1-甲酸[三級]丁酯(0.800 g，2.05 mmol)及2-(三苯基伸磷烷基)乙酸乙酯(1.07 g，3.07 mmol)於甲苯(8 mL)中之混合物在110℃下攪拌16小時。在冷卻至室溫之後，減壓濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用PE/EA (3/1)溶離，得到呈無色油狀之(2*R*,4*Z*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)吡咯啶-1-甲酸[三級]丁酯(0.840 g，80%)：LCMS (ESI) $C_{21}H_{27}Cl_2NO_6$ [M + H]計算值: 460, 462 (3 : 2) 實測值460, 462 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.29 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 5.78-5.74 (m, 1H), 5.19-5.14 (m, 1H), 5.12-5.02 (m, 1H), 4.77-4.58 (m, 2H), 4.46-4.32 (m, 1H), 4.27-4.19 (m, 2H), 3.40 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 3.36-3.19 (m, 1H), 2.92-2.73 (m, 1H), 1.35-1.29 (m, 3H), 1.23-1.18 (m, 9H)。

實例4. 中間物4a ((2*R*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)吡咯啶-1-甲酸[三級]丁酯)

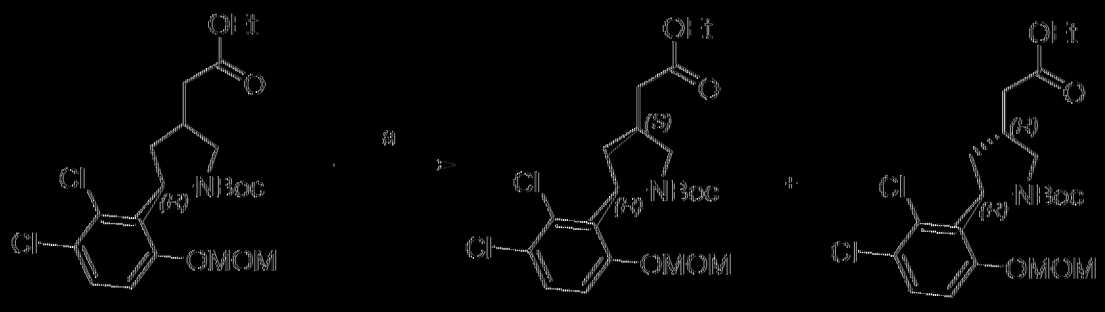


中間物4

[0282] 步驟a：

[0283] 在室溫下向(2*R*,4*Z*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-(2-乙氧基-2-側氧基亞乙基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.620 g，1.35 mmol)於MeOH (6 mL)中之攪拌混合物中添加PtO_2 (0.130 g，0.550 mmol)。使反應混合物減壓脫氣，用氫氣吹掃三次且在室溫下在氫氣氛圍(1.5 atm)下攪拌2小時。過濾所得混合物且用MeOH (3×5 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液，得到呈淡黃色油狀之(2*R*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.600 g，87%)：LCMS (ESI) $C_{21}H_{29}Cl_2NO_6$ [M + H]計算值: 462, 464 (3 : 2) 實測值462, 464 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.29 (m, 1H), 7.06-6.97 (m, 1H), 5.57-5.39 (m, 1H), 5.31-5.07 (m, 2H), 4.23-4.11 (m, 2H), 4.01-3.68 (m, 1H), 3.57-3.08 (m, 4H), 2.91-2.58 (m, 1H), 2.55-2.20 (m, 3H), 2.16-1.76 (m, 1H), 1.33-1.24 (m, 3H), 1.15 (d, J = 2.4 Hz, 9H)。

實例5. 中間物4a ((2*R*,4*S*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯)及中間物4b ((2*R*,4*R*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯)



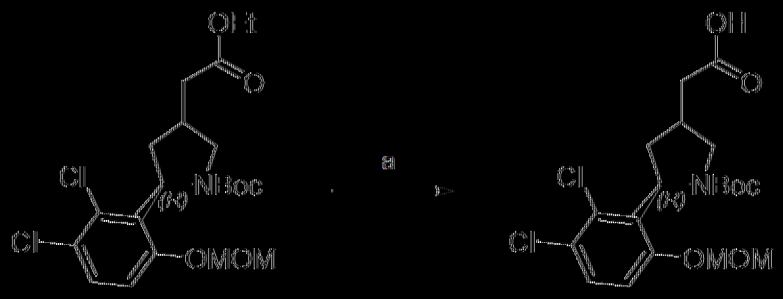
中間物4a　　中間物4b

[0284] 步驟a：

[0285] 藉由Prep-SFC在以下條件下分離(2*R*)-2-(2,3-二氯-6-(甲氧

基甲氧基)苯基)-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(13.0 g)：管柱：OptiChiral-C9-5，3×25 cm，5 μm；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (加0.1% 2*M* NH_3-MeOH)；流速：250 mL/分鐘；梯度：等度14% B；柱溫：35℃；背壓：100巴；波長：220 nm；滯留時間1：2.80 min；滯留時間2：3.40 min；樣本溶劑：MeCN/MeOH = 4/1；注入體積：2 mL；輪數：75。2.80分鐘時獲得溶離較快之對映異構體，即呈淡黃色油狀之(2*R*,4*S*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(中間物4a) (9.44 g，73%產率)：LCMS (ESI) $C_{21}H_{29}Cl_2NO_6$ $[M + H]^+$計算值: 462, 464 (3 : 2) 實測值462, 464 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.45 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.27-5.07 (m, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.95 (dd, *J* = 10.3, 7.2 Hz, 1H), 3.53-3.43 (m, 3H), 3.14 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.71-2.56 (m, 1H), 2.55-2.38 (m, 3H), 1.86 (q, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.14 (s, 9H)。3.40分鐘時獲得獲得溶離較快之對映異構體，即呈淡黃色油狀之(2*R*,4*R*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(中間物4b) (1.33 g，10%產率)：LCMS (ESI) $C_{21}H_{29}Cl_2NO_6$ $[M + H]^+$計算值: 462, 464 (3 : 2) 實測值462, 464 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.45 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.30-5.07 (m, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.95 (dd, *J* = 10.3, 7.3 Hz, 1H), 3.52-3.45 (m, 3H), 3.14 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.72-2.58 (m, 1H), 2.44 (dt, *J* = 13.8, 6.5 Hz, 3H), 1.86 (q, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.13 (s, 9H)。

實例6. 中間物5 ([(5*R*)-1-(三級丁氧羰基)-5-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]吡咯啶-3-基]乙酸)

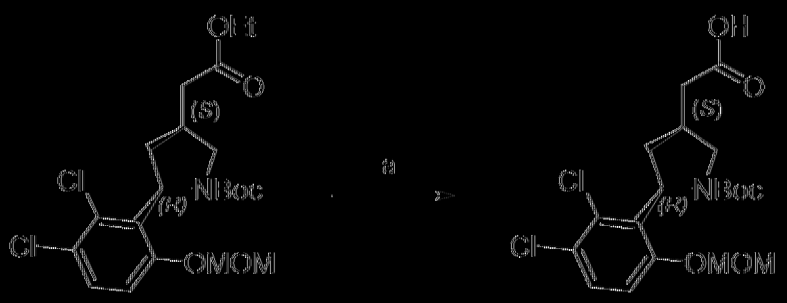


中間物5

[0286] 步驟a：

[0287] 在室溫下向(2*R*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.50 g，3.24 mmol)於MeOH (15 mL)及H_2O (3 mL)中之攪拌溶液中添加LiOH (0.230 g，9.73 mmol)。將反應混合物攪拌2小時，用飽和檸檬酸水溶液酸化至pH 2，用水(50 mL)稀釋，且用EA (3×50 mL)萃取。用鹽水(3×50 mL)洗滌合併之有機物，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液，得到呈灰白色固體狀之[(5*R*)-1-(三級丁氧羰基)-5-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]吡咯啶-3-基]乙酸(1.20 g，85%)：LCMS (ESI) $C_{19}H_{25}Cl_2NO_6$ [M + H]⁺計算值：434, 436 (3 : 2) 實測值434, 436 (3 : 2)；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.60-5.36 (m, 1H), 5.36-5.06 (m, 2H), 4.01 (dd, *J* = 10.3, 7.3 Hz, 1H), 3.56-3.43 (m, 4H), 3.18 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.78-2.34 (m, 3H), 1.88 (q, *J* = 11.5 Hz, 1H), 1.15 (s, 9H)。

實例7. 中間物5a ([(3*S*,5*R*)-1-(三級丁氧羰基)-5-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]吡咯啶-3-基]乙酸)

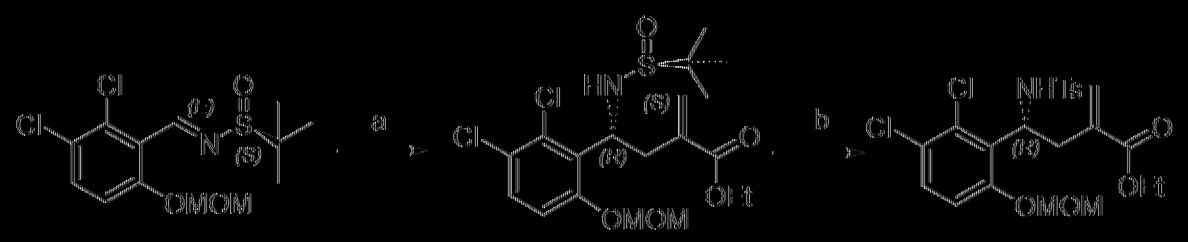


中間物 5a

[0288] 步驟a：

[0289] 在室溫下向(2*R*,4*S*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.550 g，1.19 mmol)於H_2O (0.4 mL)及MeOH (2 mL)中之攪拌溶液中添加LiOH (85.0 mg，3.54 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。所得混合物用檸檬酸酸化至pH 6，之後用EA (3×30 mL)萃取。用鹽水(3×30 mL)洗滌合併之有機層，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液，得到呈白色固體狀之[(3*S*,5*R*)-1-(三級丁氧羰基)-5-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]吡咯啶-3-基]乙酸(0.450 g，87%)：LCMS (ESI) $C_{19}H_{25}Cl_2NO_6$ [M + H]計算值：434, 436 (3 : 2) 實測值434, 436 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.32-5.08 (m, 2H), 4.01 (dd, *J* = 10.3, 7.3 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.18 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.62-2.38 (m, 3H), 1.88 (q, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.22 (d, *J* = 53.9 Hz, 9H)。

實例8. 中間物6a ((3*S*,5*R*)-5-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-1-(4-甲基苯磺醯基)吡咯啶-3-甲酸乙酯)及中間物6b ((3*R*,5*R*)-5-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-1-(4-甲基苯磺醯基)吡咯啶-3-甲酸乙酯)



中間物 6a　　中間物 6b

[0290] 步驟a：

[0291] 在室溫下向(*S*)-*N*-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]亞甲基-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.00 g，2.96 mmol)及2-(溴甲基)丙-2-烯酸乙酯(1.71 g，8.87 mmol)於NH_4Cl (8 mL)及THF (2 mL)中之攪拌混合物中逐份添加Zn (0.580 g，8.87 mmol)。將反應混合物攪拌5分鐘，用水(20 mL)稀釋，且用EA (3×30 mL)萃取。用鹽水(2×30 mL)洗滌合併之有機層，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。藉由逆相層析純化殘餘物，用45% ACN/水(加10 mM NH_4HCO_3)溶離，得到呈淡黃色油狀之(4*R*)-4-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-2-亞甲基-4-[(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]胺基]丁酸乙酯(1.40 g，94%)：LCMS (ESI) $C_{19}H_{27}Cl_2NO_5S$ [M + H]計算值: 452, 454 (3 : 2) 實測值452, 454 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.41-7.36 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 6.08 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.38-5.31 (m, 2H), 5.29-5.11 (m, 1H), 4.22-4.09 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.20-3.01 (m, 2H), 1.29 (q, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.12 (s, 9H)。

[0292] 步驟b：

[0293] 在室溫下向(4*R*)-4-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-2-亞

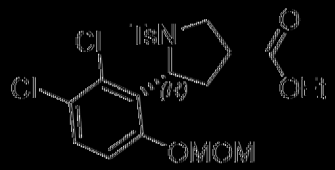
甲基-4-[[(*S*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]胺基]丁酸乙酯(1.56g，3.45 mmol)於MeOH (10.50 mL)中之攪拌溶液中添加HCl水溶液(2 *M*，3.50 mL)。將反應混合物攪拌1小時，用飽和$NaHCO_3$水溶液鹼化至pH 8，且用EA (3×20 mL)萃取。用鹽水層(2×20 mL)洗滌合併之有機，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。在室溫下向殘餘物於DCM (10 mL)中之溶液中添加TsCl (0.660 g，3.45 mmol)、DMAP (0.110 g，0.86 mmol)及TEA (1.00 mL，7.18 mmol)。將所得溶液攪拌2小時，用水(20 mL)稀釋，且用EA (3×20 mL)萃取。用鹽水(2×20 mL)洗滌合併之有機層，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用PE/EA (4/1)溶離，得到呈淡黃色固體狀之(4*R*)-4-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-(4-甲基苯磺醯胺基)-2-亞甲基丁酸乙酯(1.10 g，76%)：LCMS (ESI) $C_{22}H_{25}Cl_2NO_6S$ $[M + Na]^+$計算值: 524, 526 (3 : 2) 實測值 524, 526 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57-7.51 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.82 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.60 (q, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 5.25-5.18 (m, 2H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

【0294】 步驟c：

【0295】 在室溫下向(4*R*)-4-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-(4-甲基苯磺醯胺基)-2-亞甲基丁酸乙酯(0.600 g，1.19 mmol)於DMF (6 mL)中之攪拌溶液中添加NaH (53.0 mg，0.12 mmol，60%於油中)。反應混合物在110℃下攪拌16小時。將所得混合物在室溫下用水(20 mL)淬滅，且

用EA (3×20 mL)萃取。用鹽水(2×20 mL)洗滌合併之有機層，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。藉由Prep-TLC (PE/EA 3/1)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之((5*R*)-5-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-1-(4-甲基苯磺醯基)吡咯啶-3-甲酸乙酯異構體1) (0.150 g，24%)：LCMS (ESI) $C_{22}H_{25}Cl_2NO_6S$ [M + H]$^+$計算值: 502, 504 (3 : 2) 實測值502, 504 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73-7.61 (m, 2H), 7.37-7.28 (m, 3H), 7.04-6.91 (m, 1H), 5.52-5.38 (m, 1H), 5.22-5.02 (m, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.14-4.01 (m, 1H), 3.78 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.59-3.46 (m, 4H), 2.79-2.60 (m, 1H), 2.50-2.38 (m, 4H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)及呈淡黃色固體狀之((5*R*)-5-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-1-(4-甲基苯磺醯基)吡咯啶-3-甲酸乙酯異構體2) (0.29 g，46%)：LCMS (ESI) $C_{22}H_{25}Cl_2NO_6S$ [M + H]$^+$計算值: 502, 504 (3 : 2) 實測值502, 504 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.8 H, 2H), 7.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.60-5.47 (m, 1H), 5.27-5.05 (m, 2H), 4.00-3.85 (m, 4H), 3.55 (s, 3H), 3.26-3.15 (m, 1H), 2.63-2.47 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.39-2.24 (m, 1H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

實例9。中間物7 ((5*R*)-5-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-1-(4-甲基苯磺醯基)吡咯啶-3-甲酸甲酯)

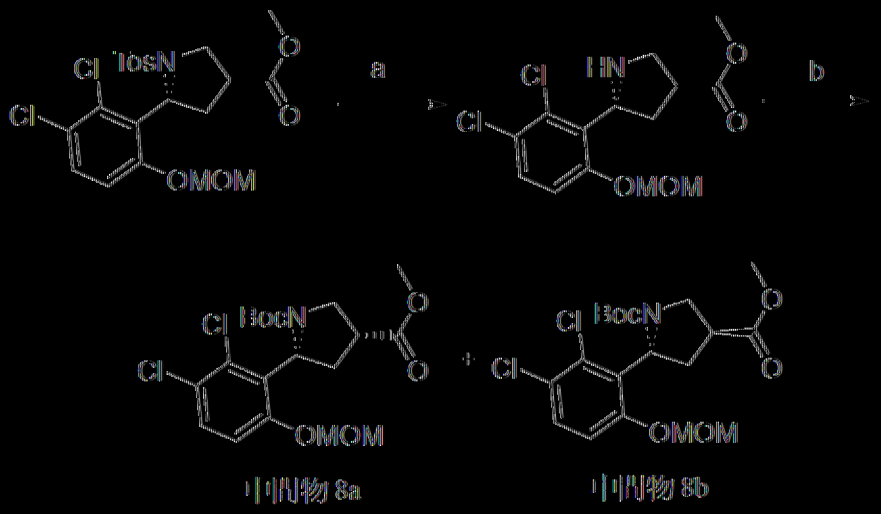


中間物7

[0296] 藉由實例8中所述之程序，代入2-(溴甲基)丙-2-烯酸甲酯

製備甲酯。產物不經分離具精製即用於下一步驟中。

實例10. 中間物8a ((3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基)吡咯啶-1,3-二甲酸1-(三級丁基) 3-甲酯)及中間物8b ((3*R*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基)吡咯啶-1,3-二甲酸1-(三級丁基) 3-甲酯)



[0297] 步驟a：

[0298] 在室溫下向(5*R*)-5-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-1-(4-甲氧苯磺醯基)吡咯啶-3-甲酸甲酯(9.00 g，18.4 mmol)於MeOH (300 mL)中之攪拌溶液中逐份添加Mg (6.72 g，276 mmol)。將反應混合物攪拌2小時，用HCl (1 *N*，50 mL)酸化至pH 5，攪拌10分鐘，用飽和$NaHCO_3$水溶液(50 mL)中和至pH 7且用DCM (3×100 mL)萃取。用鹽水(3×100 mL)洗滌合併之有機層且經無水$MgSO_4$乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液，得到呈淡黃色油狀之(5*R*)-5-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]吡咯啶-3-甲酸甲酯(6.00 g，78%)：LCMS (ESI) $C_{14}H_{17}Cl_2NO_4$ [M + H]計算值：334, 336 (3：2) 實測值334, 336 (3：2)。

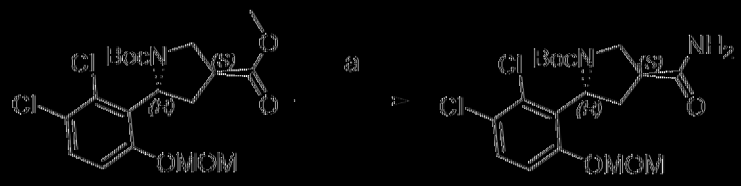
[0299] 步驟b：

[0300] 在0℃下在氮氣氛圍下向(5*R*)-5-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]吡咯啶-3-甲酸甲酯(4.00 g，11.9 mmol)及TEA (2.42 g，23.9

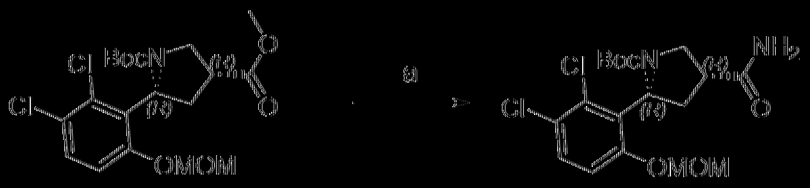
mmol)於DCM (50.0 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加Boc_2O (5.22 g，23.9 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，用水(100 mL)稀釋且用EA (3×80 mL)萃取。用鹽水(4×80 mL)洗滌合併之有機層，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用20% EA/PE溶離，得到呈淡黃色油狀之第一溶離組分(3*R*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基)吡咯啶-1,3-二甲酸1-(三級丁基) 3-甲酯(中間物8b) (1.20 g，23%)：LCMS (ESI) $C_{19}H_{25}Cl_2NO_6$ $[M + H]^+$計算值: 434, 436 (3 : 2) 實測值434, 436 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.49 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.30-5.14 (m, 2H), 4.02 (dd, *J* = 10.4, 8.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.23-3.11 (m, 1H), 2.60-2.37 (m, 2H), 1.15 (s, 9H)。及呈淡黃色固體狀之第二溶離組分(3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基)吡咯啶-1,3-二甲酸1-(三級丁基) 3-甲酯(中間物8a) (1.8 g，35%)：LCMS (ESI) $C_{19}H_{25}Cl_2NO_6$ $[M + H]^+$計算值: 434, 436 (3 : 2) 實測值434, 436 (3 : 2)。藉由Prep SFC在以下條件下再純化反式異構體(3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基)吡咯啶-1,3-二甲酸1-(三級丁基) 3-甲酯(1.80 g，4.11 mmol)：管柱：CHIRALPAK IF, 3×25 cm，5 μm；移動相A：CO_2，移動相B：MeOH (0.1% 2*M* NH_3-MeOH)；流速：50 mL/分鐘；梯度：等度15% B；柱溫：35℃；背壓：100巴；波長：220 nm；滯留時間：9.98 min；樣本溶劑：MeOH-製備型；注入體積：0.5 mL。收集含有所需產物之溶離份且減壓濃縮，得到呈淡黃色油狀之(3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基)吡咯啶-1,3-二甲酸1-(三級丁基) 3-甲酯(1.20 g，66%)：LCMS (ESI) $C_{19}H_{25}Cl_2NO_6$ $[M + H]^+$計算值: 434, 436

(3 : 2) 實測值434, 436 (3 : 2)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.59 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.28–5.08 (m, 2H), 4.00 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.79–3.75 (s, 4H), 3.49 (s, 3H), 3.26–3.18 (m, 1H), 2.64 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.33–2.20 (m, 1H), 1.15 (s, 9H)。

實例11. 中間物9a ((2*R*,4*S*)-4-疊氮基-2-(2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基)吡咯烷-1-甲酸-三級丁酯)及中間物9b (2*R*,4*R*)-4-疊氮基-2-(2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基)吡咯烷-1-甲酸-三級丁酯)



中間物 9a



中間物 9b

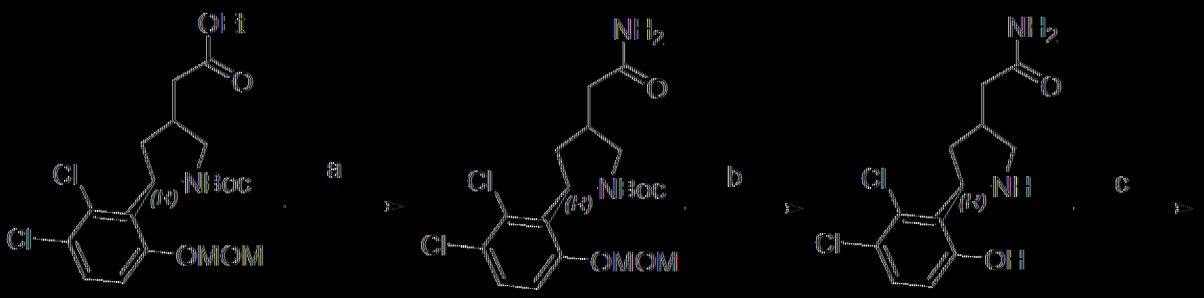
[0301] 步驟a：

[0302] 在室溫下向(3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基)吡咯烷-1,3-二甲酸1-三級丁基3-甲酯(0.200 g，0.460 mmol)於MeOH (2 mL)及H_2O (0.5 mL)中之攪拌混合物中添加$LiOH·H_2O$ (39.0 mg，0.920 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，且減壓濃縮。在室溫下向粗產物，NH_4Cl (49.0 mg，0.920 mmol)及HATU (0.350 g，0.920 mmol)於DMF (2 mL)中之攪拌混合物中添加TEA (93.0 mg，0.920 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，用MeOH (0.5 mL)溶解且藉由逆相層析純化，用45% ACN/水(加0.05% TFA)溶離，得到呈淡黃色油狀之(2*R*,4*S*)-4-

胺甲醯基-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(中間物9a) (0.150 g，77%)：LCMS (ESI) $C_{18}H_{24}Cl_2N_2O_5$ [M + H]$^+$計算值: 419, 421 (3 : 2) 實測值419, 421 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCL_3$) δ 7.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.83-5.53 (m, 3H), 5.27-5.11 (m, 2H), 4.01-3.72 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.17-3.08 (m, 1H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.36-2.25 (m, 1H), 1.16 (s, 9H)。使用(3*R*,5*R*)-5-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]吡咯啶-1,3-二甲酸1-三級丁基3-甲酯(0.200g，0.460 mmol)，以相同方式製備(*R*,*R*)非對映異構體中間物9b。LCMS (ESI) $C_{18}H_{24}Cl_2N_2O_5$ [M + H]$^+$計算值: 419, 421 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 5.61-5.39 (m, 3H), 5.31-5.18 (m, 2H), 4.01 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.77-3.65 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.07-2.94 (m, 1H), 2.58-2.41 (m, 2H), 1.16 (s, 9H)。

【0303】　實例12-20描述本文所揭示之式I、I'、II、II'、III或IV之代表性化合物的合成。

實例12. 化合物31 (2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基]乙醯胺)及化合物32 (2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基]乙醯胺)



化合物31　　化合物32

[0304] 步驟a：

[0305] 在室溫下向(2*R*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.600 g，1.30 mmol)於MeOH (4 mL)及H_2O (2 mL)中之攪拌混合物中添加LiOH·H_2O (0.110 g，2.60 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，且減壓濃縮。隨後在室溫下向粗產物之DMF (5 mL)溶液中添加HATU (0.740 g，1.95 mmol)、TEA (0.54 mL，3.89 mmol)及NH_4Cl (0.140 g，2.60 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，溶解於MeOH (1 mL)中且藉由逆相層析純化，用40% ACN/水(加0.05% TFA)溶離，得到呈淡黃色固態狀之(2*R*)-4-(胺甲醯基甲基)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.240 g，38%)：LCMS (ESI) $C_{19}H_{26}Cl_2N_2O_5$ [M + H]計算值：433, 435 (3：2) 實測值433, 435 (3：2)；^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.29 (m, 1H), 7.07-6.97 (m, 1H), 5.56-5.33 (m, 2H), 5.29-5.01 (m, 1H), 4.04-3.68 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.28-3.09 (m, 1H), 2.93-2.57 (m, 1H), 2.57-

2.20 (m, 2H), 2.13-1.78 (m, 2H), 1.15 (s, 9H)。

【0306】 步驟b：

【0307】 在室溫下向(2*R*)-4-(胺甲醯基甲基)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.240 g，0.55 mmol)於DCM (2 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加BBr_3 (0.5 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，在0℃下用MeOH (3 mL)萃取，且減壓濃縮。藉由逆相層析純化殘餘物，用30% ACN/水(加10 mM NH_4HCO_3)溶離，得到呈灰白色固體狀之2-[(5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基]乙醯胺(96.0 mg，59%)：LCMS (ESI) $C_{12}H_{14}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$計算值: 289, 291 (3 : 2) 實測值289, 291 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 8.9, 1.1 Hz, 1H), 5.01-4.89 (m, 1H), 3.50-3.37 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.76-2.59 (m, 2H), 2.46-2.32 (m, 2H), 1.55-1.43 (m, 1H)。

【0308】 步驟c：

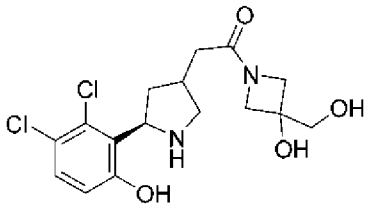
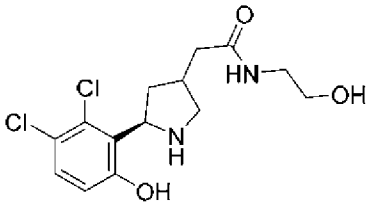
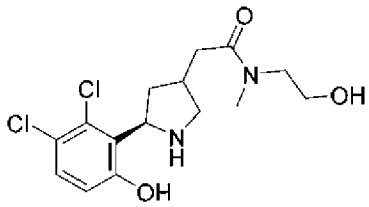
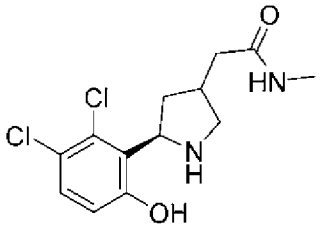
【0309】 藉由對掌性Prep HPLC在以下條件下分離2-[(5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基]乙醯胺(96.0 mg，0.330 mmol)：管柱：CHIRALPAK IH，2×25 cm，5 μm；移動相A：Hex (加0.5% 2 *M* NH_3-MeOH)-HPLC，移動相B：EtOH-HPLC；流速：20 mL/分鐘；梯度：30% B至30% B，在25分鐘內；波長：220/254 nm；滯留時間1：16.45 min；滯留時間2：22.00 min；樣本溶劑：EtOH-HPLC；注入體積：1.2 mL；輪數：8。16.45分鐘時獲得溶離較快之對映異構體，即2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基]乙醯胺. 藉由Prep-HPLC在以下條件下純化產物：管柱：SunFire Prep C18 OBD管柱，19×150 mm，5 μm 10

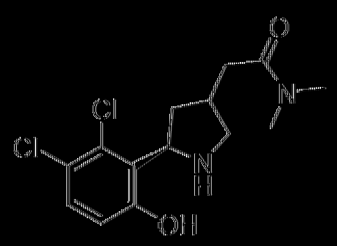
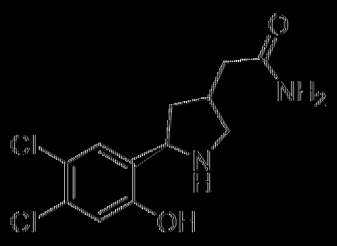
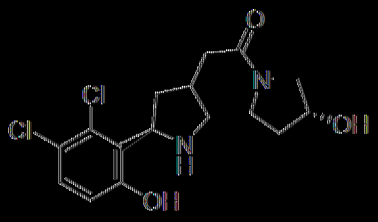
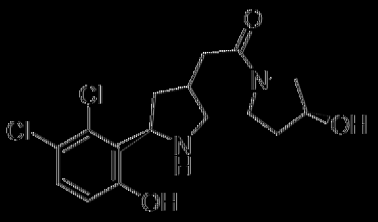
nm；移動相A：水(加0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/分鐘；梯度：10% B至30% B，在6.8分鐘內，30% B；波長：210 nm；滯留時間：4.30分鐘。收集含有所需產物之溶離份且減壓濃縮，得到呈灰白色固體狀之2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基]乙醯胺(化合物31) (57.2 mg，42%)：LCMS (ESI) $C_{12}H_{14}Cl_2N_2O_2$ [M + H]$^+$計算值: 289, 291 (3 : 2) 實測值289, 291 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J* = 11.6, 7.0 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 11.3, 7.7 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.58 (dd, *J* = 15.2, 6.2 Hz, 1H), 2.52-2.42 (m, 2H), 2.21-2.10 (m, 1H)。22.00分鐘時獲得溶離較慢之對映異構體，即2-[(3*R*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基]乙醯胺. 藉由Prep-HPLC在以下條件下純化產物：管柱：SunFire Prep C18 OBD管柱，19×150 mm，5 μm 10 nm；移動相A：水(加0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/分鐘；梯度：10% B至30% B，在6.8分鐘內，30% B；波長：210 nm；滯留時間：4.35分鐘。收集含有所需產物之溶離份且減壓濃縮，得到呈紫色固體狀之2-[(3*R*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基]乙醯胺(化合物32) (10.8 mg，8%)：LCMS (ESI) $C_{12}H_{14}Cl_2N_2O_2$ [M + H]$^+$計算值: 289, 291 (3 : 2) 實測值289, 291 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.36 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 11.4, 7.0 Hz, 1H), 3.23 (dd, *J* = 11.4, 8.3 Hz, 1H), 3.18-3.02 (m, 1H), 2.61-2.41 (m, 3H), 2.24-2.13 (m, 1H)。

【0310】 下表7A中之化合物係以類似於關於化合物31所述之方式，以(2*R*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)吡

咯啶-1-甲酸三級丁酯或(2*R*)-2-[3,4-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯及對應胺為起始物質製備，該等物質可購自商業來源。

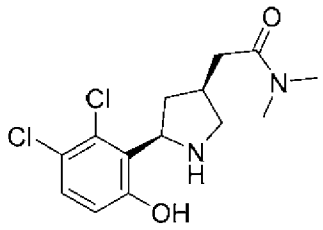
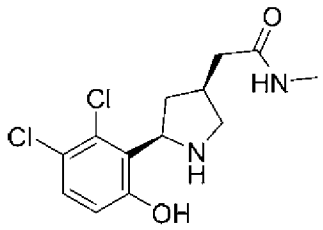
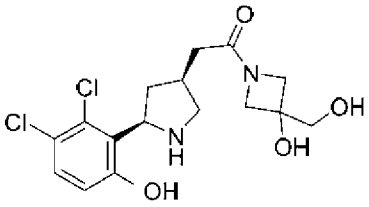
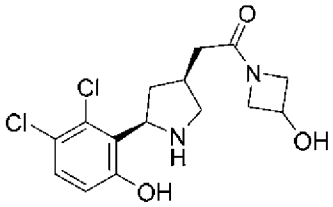
表7A

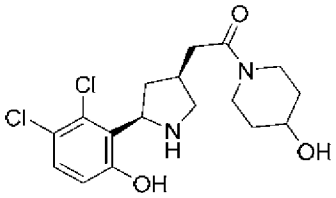
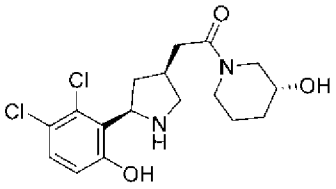
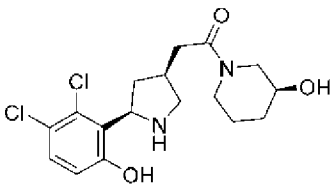
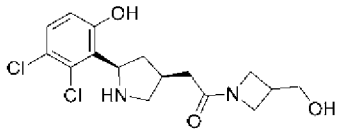
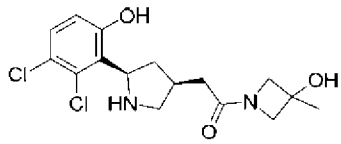
化合物編號	結構	化學名稱	MS: $(M + H)^+$ & ^1H MNR
33		2-((5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基)-1-(3-羥基-3-(羥甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙-1-酮	$[M + H]^+$: 375, 377 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.97-4.92 (m, 1H), 4.27-4.17 (m, 1H), 4.07-3.93 (m, 2H), 3.75 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.48-3.39 (m, 1H), 2.91 (dd, *J* = 11.1, 8.2 Hz, 1H), 2.76-2.59 (m, 2H), 2.48-2.31 (m, 2H), 1.57-1.43 (m, 1H)。
34		2-((5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基)-*N*-(2-羥乙基)乙醯胺	$[M + H]^+$: 333, 335 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.92 (dd, *J* = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 3.60 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.41 (dd, *J* = 11.1, 8.0 Hz, 1H), 3.32-3.29 (m, 2H), 2.89 (dd, *J* = 11.1, 8.7 Hz, 1H), 2.78-2.58 (m, 2H), 2.45-2.33 (m, 2H), 1.54-1.42 (m, 1H)。
35		2-((5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基)-*N*-(2-羥乙基)-*N*-甲基乙醯胺	$[M + H]^+$: 347, 349 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J* = 11.6, 7.0 Hz, 1H), 4.44-4.39 (m, 2H), 3.74 (dd, *J* = 11.4, 7.6 Hz, 1H), 3.39-3.35 (m, 3H), 2.97-2.84 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 5H), 2.62-2.47 (m, 1H), 2.26-2.08 (m, 1H)。
36		2-((5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基)-*N*-甲基乙醯胺	$[M + H]^+$: 303, 305 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.87 (dd, *J* = 11.0, 8.7 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.69-2.53 (m, 2H), 2.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.49-1.43 (m, 1H)。

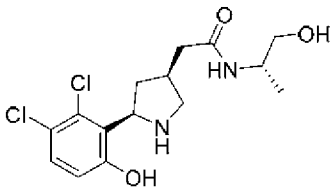
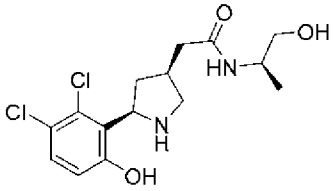
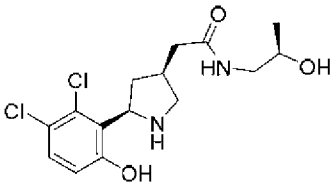
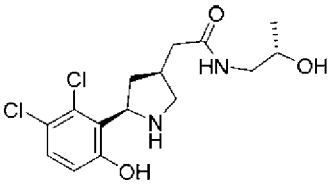
37		2-((5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基)-*N*,*N*-二甲基乙醯胺	[M+H]+: 317, 319 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 11.2, 6.7 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 11.0, 7.7 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.84-2.53 (m, 4H), 1.69-1.67 (m, 1H)。
38		2-((5*R*)-5-(4,5-二氯-2-羥苯基)吡咯啶-3-基)乙醯胺	[M+H]+: 289, 291 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.14 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.47 (dd, *J* = 11.1, 6.5 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 11.0, 8.2 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J* = 11.2, 8.7 Hz, 1H), 2.75-2.60 (m, 1H), 2.50-2.30 (m, 3H), 1.66-1.63 (m, 1H)。
39		2-((5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基)-1-((*R*)-3-羥基吡咯啶-1-基)乙-1-酮	[M+H]+: 359, 361 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.93 (dd, *J* = 11.0, 6.5 Hz, 1H), 4.49-4.38 (m, 1H), 3.67-3.41 (m, 4H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.82-2.44 (m, 4H), 2.16-1.88 (m, 3H), 1.58-1.45 (m, 1H)。
40		2-((5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基)-1-((*S*)-3-羥基吡咯啶-1-基)乙-1-酮	[M+H]+: 359, 361 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.17 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.93 (dd, *J* = 11.0, 6.6 Hz, 1H), 4.49-4.39 (m, 1H), 3.65-3.43 (m, 5H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.82-2.49 (m, 4H), 2.15-1.89 (m, 2H), 1.57-1.45 (m, 1H)。

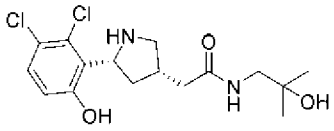
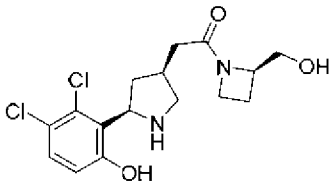
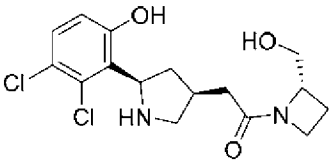
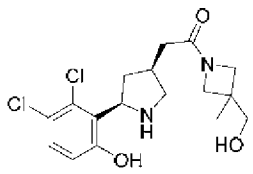
[0311] 下表7B中之化合物係以類似於關於化合物31所述之方式，以(2*R*,4*S*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯及對應胺為起始物質製備，該等物質可購自商業來源。

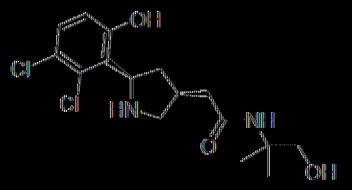
表7B

化合物編號	結構	化學名稱	MS: $(M + H)^+$ & ^1H MNR
41		2-((3S,5R)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基)-N,N-二甲基乙醯胺	$[M + H]^+$: 317, 319 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.15 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.90 (dd, *J* = 11.0, 6.4 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 11.1, 7.7 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.86 (dd, *J* = 11.1, 8.1 Hz, 1H), 2.76-2.49 (m, 4H), 1.54-1.43 (m, 1H)。
42		2-((3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基)-*N*-甲基乙醯胺	$[M + H]^+$: 303, 305 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 3.40 (dd, *J* = 11.0, 8.0 Hz, 1H), 2.87 (dd, *J* = 11.1, 8.7 Hz, 1H), 2.77-2.65 (m, 4H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.41-2.29 (m, 2H), 1.51-1.40 (m, 1H)。
43		2-((3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基)-1-(3-羥基-3-(羥甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙-1-酮	$[M + H]^+$: 375, 377 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.02-4.90 (m, 1H), 4.74-4.62 (m, 1H), 4.04 (dd, *J* = 12.2, 8.6 Hz, 1H), 3.87-3.71 (m, 2H), 3.52 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.38-3.34 (m, 2H), 3.27-3.19 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.54-2.53 (m, 2H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 2H), 1.22 (q, *J* = 10.8 Hz, 1H)。
56		2-((3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基)-1-(3-羥基氮雜環丁烷-1-基)乙-1-酮	$[M + H]^+$: 345, 347 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + D_2O) δ 7.30 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.84 Hz, 1H), 5.81-5.64 (m, 1H), 4.76 (dd, *J* = 10.64, 6.07 Hz, 1H), 4.50-4.36 (m, 1H), 4.31-4.16 (m, 1H), 4.01 (dd, *J* = 9.84, 7.22 Hz, 1H), 3.85-3.73 (m, 1H), 3.55 (dd, *J* = 10.06, 4.40 Hz, 1H), 3.31-3.22 (m, 1H), 2.72-2.58 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.29-2.15 (m, 2H), 1.40-1.24 (m, 1H)。

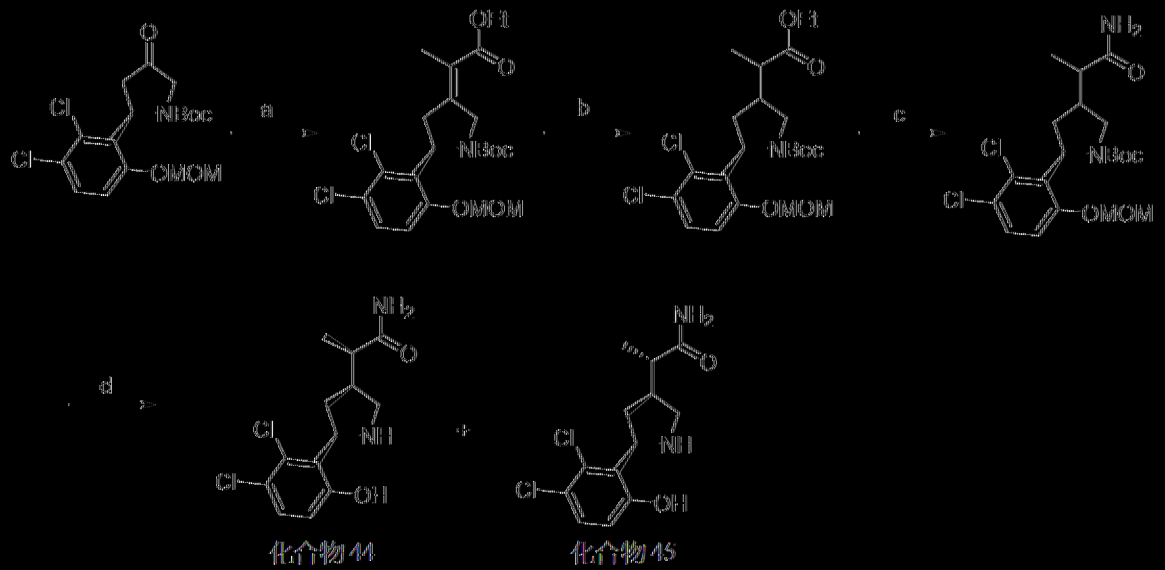
57		2-((3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基)-1-(4-羥基哌啶-1-基)乙-1-酮	[M + H]$^+$: 373, 375 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + D_2O) δ 7.24 (d, *J* = 8.81 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.82 Hz, 1H), 4.77-4.64 (m, 2H), 3.97-3.84 (m, 1H), 3.72-3.60 (m, 2H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.17-3.06 (m, 1H), 3.03-2.90 (m, 1H), 2.63-2.52 (m, 2H), 2.48-2.37 (m, 2H), 1.77-1.62 (m, 2H), 1.36-1.15 (m, 3H)。
58		2-((3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基)-1-((*R*)-3-羥基哌啶-1-基)乙-1-酮	[M + H]$^+$: 373, 375 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 + D_2O) δ 7.25 (d, *J* = 8.84 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.81 Hz, 1H), 4.94-4.76 (m, 1H), 4.70 (dd, *J* = 10.75, 6.18 Hz, 1H), 4.18-3.47 (m, 3H), 3.32-3.22 (m, 1H), 3.22-2.89 (m, 2H), 2.64-2.53 (m, 2H), 2.48-2.34 (m, 2H), 1.91-1.71 (m, 1H), 1.71-1.56 (m, 1H), 1.49-1.13 (m, 3H)。
59		2-((3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基)-1-((*S*)-3-羥基哌啶-1-基)乙-1-酮	[M + H]$^+$: 373, 375 (3 : 2); 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 + D_2O) δ 7.25 (d, *J* = 8.84 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.81 Hz, 1H), 4.95-4.78 (m, 1H), 4.70 (dd, *J* = 10.77, 6.19 Hz, 1H), 4.16-3.45 (m, 3H), 3.41-3.31 (m, 1H), 3.28-2.90 (m, 2H), 2.64-2.53 (m, 2H), 2.50-2.39 (m, 2H), 1.90-1.72 (m, 1H), 1.72-1.57 (m, 1H), 1.48-1.14 (m, 3H)。
60		2-((3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基)-1-(3-(羥甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙-1-酮	[M + H]$^+$: 359, 361 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.18 (d, *J* = 8.81 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.82 Hz, 1H), 4.95-4.91 (m, 1H), 4.28-4.19 (m, 1H), 4.06-3.90 (m, 2H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.68 (dd, *J* = 8.55, 6.08 Hz, 2H), 3.47-3.39 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.82-2.60 (m, 3H), 2.43-2.26 (m, 2H), 1.59-1.38 (m, 1H)。
61		2-((3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基)-1-(3-羥基-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙-1-酮	[M + H]$^+$: 359, 361 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.19 (d, *J* = 8.90 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.82 Hz, 1H), 4.96-4.91 (m, 1H), 4.12-4.00 (m, 2H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.48-3.41 (m, 1H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.76-2.60 (m, 2H), 2.46-2.29 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 4H)。

62		2-((3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基)-*N*-((*S*)-1-羥基丙-2-基)乙醯胺	[M + H]$^+$: 347, 349 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.18 (d, *J* = 8.88 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.89 Hz, 1H), 4.97-4.90 (m, 1H), 4.01-3.89 (m, 1H), 3.48 (d, *J* = 5.67 Hz, 2H), 3.45-3.37 (m, 1H), 2.91 (dd, *J* = 11.09, 8.65 Hz, 1H), 2.77-2.55 (m, 2H), 2.41-2.33 (m, 2H), 1.50 (q, *J* = 11.27 Hz, 1H), 1.13 (d, *J* = 6.77 Hz, 3H)。
63		2-((3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基)-*N*-((*R*)-1-羥基丙-2-基)乙醯胺	[M + H]$^+$: 347, 349 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.18 (d, *J* = 8.87 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.85 Hz, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H), 3.96 (q, *J* = 6.27 Hz, 1H), 3.52-3.37 (m, 3H), 2.89 (dd, *J* = 11.03, 8.63 Hz, 1H), 2.78-2.57 (m, 2H), 2.44-2.30 (m, 2H), 1.49 (q, *J* = 11.81, 11.38 Hz, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.79 Hz, 3H)。
64		2-((3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基)-*N*-((*R*)-2-羥丙基)乙醯胺	[M + H]$^+$: 347, 349 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47 (d, *J* = 8.85 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.90 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J* = 11.60, 6.98 Hz, 1H), 3.89-3.77 (m, 1H), 3.66 (dd, *J* = 11.25, 7.66 Hz, 1H), 3.38 (t, *J* = 11.02 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 13.58, 4.56 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 13.58, 7.03 Hz, 1H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.61-2.40 (m, 3H), 2.16 (q, *J* = 11.86 Hz, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.28 Hz, 3H)。
65		2-((3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基)-*N*-((*S*)-2-羥丙基)乙醯胺	[M + H]$^+$: 347, 349 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47 (d, *J* = 8.85 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.89 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J* = 11.59, 6.96 Hz, 1H), 3.90-3.78 (m, 1H), 3.66 (dd, *J* = 11.29, 7.65 Hz, 1H), 3.38 (t, *J* = 10.98 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 13.57, 4.53 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 13.57, 7.09 Hz, 1H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.61-2.40 (m, 3H), 2.16 (q, *J* = 11.88 Hz, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.33 Hz, 3H)。

66		2-((3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)乙醯胺	[M + H]$^+$: 361, 363 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.18 (d, *J* = 8.85 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.88 Hz, 1H), 4.97-4.91 (m, 1H), 3.42 (dd, *J* = 10.97, 7.95 Hz, 1H), 3.21 (s, 2H), 2.91 (dd, *J* = 11.04, 8.60 Hz, 1H), 2.81-2.56 (m, 2H), 2.50-2.36 (m, 2H), 1.58-1.44 (m, 1H), 1.18 (s, 6H)。
67		2-((3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基)-1-((*R*)-2-(羥甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙-1-酮	[M + H]$^+$: 359, 361 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.47 (d, *J* = 8.88 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.90 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 11.61, 6.98 Hz, 1H), 4.62-4.43 (m, 1H), 4.10 (t, *J* = 7.89 Hz, 1H), 3.98-3.81 (m, 2H), 3.79-3.59 (m, 2H), 3.43-3.34 (m, 1H), 2.92-2.70 (m, 1H), 2.68-2.27 (m, 4H), 2.27-2.03 (m, 2H)。
68		2-((3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基)-1-((*S*)-2-(羥甲基)氮雜環丁烷-1-基)乙-1-酮	[M + H]$^+$: 359, 361 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.19 (d, *J* = 8.89 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.88 Hz, 1H), 4.99-4.91 (m, 1H), 4.61-4.41 (m, 1H), 4.08 (t, *J* = 7.74 Hz, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 3.74-3.62 (m, 1H), 3.45 (dd, *J* = 11.08, 7.97 Hz, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.58-2.25 (m, 3H), 2.25-2.02 (m, 1H), 1.61-1.44 (m, 1H)。
69		2-((3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基)-1-(3-(羥甲基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)乙-1-酮	[M + H]$^+$: 373, 375 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.47 (d, *J* = 8.88 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.89 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 11.58, 6.98 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 8.52 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 18.20, 9.15 Hz, 2H), 3.69 (dd, *J* = 11.35, 7.71 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 9.74 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 1.58 Hz, 2H), 3.41-3.33 (m, 1H), 2.94-2.74 (m, 1H), 2.60-2.32 (m, 3H), 2.13 (q, *J* = 11.78 Hz, 1H), 1.29 (s, 3H)。

70		1-(3,3-雙(羥甲基)氮雜環丁烷-1-基)-2-((3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基)乙-1-酮	[M + H]+: 389, 391 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.47 (d, *J* = 8.89 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.88 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 11.54, 7.00 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.75-3.62 (m, 5H), 3.37 (d, *J* = 10.68 Hz, 1H), 2.92-2.75 (m, 1H), 2.60-2.35 (m, 3H), 2.13 (q, *J* = 11.75 Hz, 1H)。
71		2-((3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基)-*N*-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)乙醯胺	[M + H]+: 361, 363 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.32 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.82 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.84 Hz, 1H), 4.90-4.76 (m, 1H), 4.69 (dd, *J* = 10.89, 5.93 Hz, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.25-3.13 (m, 1H), 2.60 (t, *J* = 9.68 Hz, 1H), 2.45 (dd, *J* = 15.43, 7.01 Hz, 1H), 2.22-2.12 (m, 2H), 1.29-1.18 (m, 1H), 1.16 (s, 6H)。

實例13. 化合物44 (2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基]內醯胺異構體1)及化合物45 (2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基]內醯胺異構體2)



化合物44　　化合物45

[0312] 步驟a：

[0313] 將(2*R*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-側氧基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.300 g，0.770 mmol)及2-(三苯基亞磷烷基)內酸乙酯(0.420 g，1.15 mmol)於甲苯(3 mL)中之混合物在110℃下攪拌24小

時。在冷卻至室溫之後，減壓濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用PE/EA (3/1)溶離，得到呈淡黃色油狀之(2*R*,4*Z*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-(1-乙氧基-1-側氧基丙-2-亞基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.270 g，67%)：LCMS (ESI) $C_{22}H_{29}Cl_2NO_6$ $[M + H]^+$計算值: 474, 476 (3 : 2) 實測值474, 476 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (dd, *J* = 9.1, 3.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.9, 4.9 Hz, 1H), 5.84-5.62 (m, 1H), 5.18-5.02 (m, 2H), 4.63 (s, 1H), 4.38-4.14 (m, 3H), 3.74-2.66 (m, 5H), 1.89 (d, *J* = 21.7, 1.9 Hz, 3H), 1.40-1.26 (m, 3H), 1.21 (s, 9H)。

【0314】 步驟b：

【0315】 在室溫下向(2*R*,4*Z*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-(1-乙氧基-1-側氧基丙-2-亞基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.220 g，0.460 mmol)於MeOH (3 mL)及HCl水溶液(6 *M*，0.3 mL)中之攪拌混合物中添加PtO_2 (41.0 mg，0.180 mmol)。使反應混合物減壓脫氣，用氫氣吹掃三次且在氫氣氛圍(1.5 atm)下攪拌6小時。過濾所得混合物且用MeOH (2×5 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。藉由Prep-TLC (PE/EA 2/1)純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀之(2*R*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-(1-乙氧基-1-側氧基丙-2-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.170 g，69%)：LCMS (ESI) $C_{22}H_{31}Cl_2NO_6$ $[M + H - 56]^+$計算值: 420, 422 (3 : 2) 實測值420, 422 (3 : 2); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.29 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 5.54-5.38 (m, 1H), 5.31-5.08 (m, 2H), 4.23-4.07 (m, 2H), 3.98-3.80 (m, 1H), 3.53-3.44 (m, 3H), 3.31-3.05 (m, 1H), 2.50-2.34 (m, 3H), 2.00-1.84 (m, 1H), 1.31-1.22 (m, 6H), 1.14 (d, J = 1.8 Hz, 9H)。

【0316】 步驟c：

【0317】 在室溫下向(2*R*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-(1-乙氧基-1-側氧基丙-2-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.170 g，0.360 mmol)於MeOH (2 mL)及H_2O (1 mL)中之攪拌混合物中添加$LiOH·H_2O$ (30.0 mg，0.710 mmol)。將反應混合物攪拌1小時，且減壓濃縮。在室溫下向粗產物之DMF (2 mL)溶液添加HATU (0.200 g，0.530 mmol)、TEA (72.0 mg，0.710 mmol)及NH_4Cl (38.0 mg，0.710 mmol)。將反應混合物攪拌2小時且藉由逆相層析純化，用40% ACN/水(加0.05% TFA)溶離，得到呈淡黃色固體狀之(2*R*)-4-(1-胺甲醯基乙基)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.130 g，73%)：LCMS (ESI) $C_{20}H_{28}Cl_2N_2O_5$ $[M + H]^+$計算值: 447, 449 (3：2) 實測值447, 449 (3：2); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.29 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 5.49-5.40 (m, 1H), 5.27-5.01 (m, 2H), 3.98-3.87 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.33-3.09 (m, 1H), 2.49-2.36 (m, 2H), 2.31-2.19 (m, 2H), 1.32-1.25 (m, 3H), 1.13 (d, *J* = 11.3 Hz, 9H)。

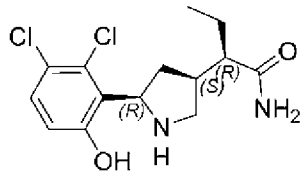
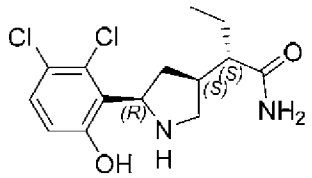
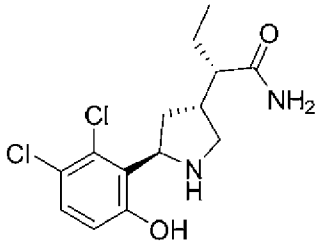
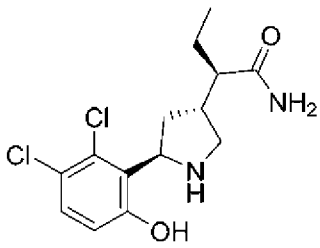
【0318】 步驟d：

【0319】 在室溫下向(2*R*)-4-(1-胺甲醯基乙基)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.130 g，0.290 mmol)於DCM (2 mL)中之攪拌混合物中添加BBr_3 (0.5 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，用MeOH (3 mL)淬滅，用飽和$NaHCO_3$溶液鹼化至pH 8且用EA (3×10 mL)萃取。用鹽水(2×10 mL)洗滌合併之有機層，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。藉由Prep-HPLC在以下條件下純化殘餘物：管柱：SunFire Prep C18 OBD管柱，19×150 mm，5 μm 10 nm；移動相A：水(加0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/分鐘；梯

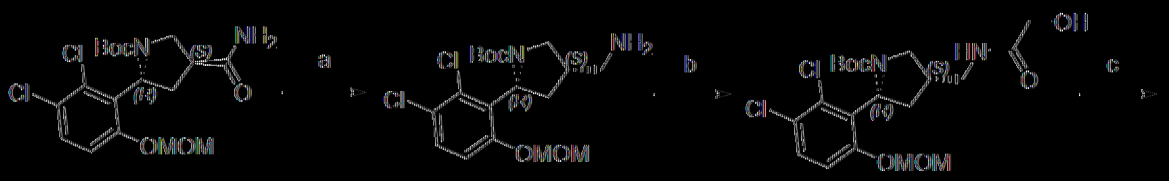
度：10% B至30% B，在6.8分鐘內；波長：210 nm；滯留時間1：5.67 min，滯留時間2：6.80分鐘。收集5.67分鐘時之含有所需產物之溶離份且減壓濃縮，得到呈灰白色固體狀之2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基]丙醯胺異構體1 (22.8 mg，18%)：LCMS (ESI) $C_{13}H_{16}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$計算值: 303, 305 (3 : 2) 實測值303, 305 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J* = 11.6, 7.0 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 11.3, 7.7 Hz, 1H), 3.40 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.74-2.61 (m, 1H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.22 (q, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。收集6.80分鐘時之含有所需產物之溶離份且減壓濃縮，得到呈灰白色固體狀之2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基]丙醯胺異構體2 (5.60 mg，4.6%)：LCMS (ESI) $C_{13}H_{16}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$計算值: 303, 305 (3 : 2) 實測值303, 305 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* = 11.7, 6.9 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 11.3, 7.8 Hz, 1H), 3.41 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.74-2.61 (m, 1H), 2.54-2.42 (m, 2H), 2.16 (q, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.27 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

【0320】 下表7C中之化合物係以類似於關於化合物45所述之方式，以(2*R*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-側氧基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯為起始物質製備。

表7C

化合物編號	結構	化學名稱	MS: $(M + H)^+$ & ^1H MNR
46		2-((*3S,5R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基)丁醯胺異構體1	$[M + H]^+$: 317, 319 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 11.4, 7.2 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 11.2, 7.6 Hz, 1H), 3.38 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.74-2.58 (m, 1H), 2.37-2.20 (m, 3H), 1.75-1.53 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。
47		2-((3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基)丁醯胺異構體2	$[M + H]^+$: 317, 319 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* = 11.6, 6.9 Hz, 1H), 3.51-3.45 (m, 2H), 2.75-2.63 (m, 1H), 2.51-2.41 (m, 1H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.17 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.76-1.62 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。
72		2-((3*R*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基)丁醯胺異構體1	$[M + H]^+$: 317, 319 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.19 (d, *J* = 8.86 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 8.89, 1.48 Hz, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.66-2.46 (m, 1H), 2.28-2.10 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.68-1.44 (m, 2H), 0.99-0.93 (m, 3H)。
73		2-((3*R*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基)丁醯胺異構體2	$[M + H]^+$: 317, 319 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.18 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 8.89, 2.93 Hz, 1H), 4.95 (dd, *J* = 9.04, 7.20 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 10.20, 6.65 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 10.21, 8.74 Hz, 1H), 2.58-2.42 (m, 1H), 2.33-2.11 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 1H), 1.68-1.50 (m, 2H), 1.02-0.90 (m, 3H)。

實例14. 化合物48 (*N*-{[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基]甲基}-2-羥乙醯胺)





化合物 48

[0321] 步驟a：

[0322] 在室溫下在氮氣氛圍下向(2*R*,4*S*)-4-胺甲醯基-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]吡咯定-1-甲酸三級丁酯(0.150 g，0.360 mmol)於THF (2 mL)中之攪拌溶液中添加BH_3·Me_2S (0.140 mL，1.79 mmol，10 *M*)。反應混合物在70℃下攪拌4小時，在室溫下用MeOH (1 mL)淬滅且減壓濃縮，得到呈無色油狀之(2*R*,4*S*)-4-(胺甲基)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]吡咯定-1-甲酸三級丁酯(60.0 mg，41%)，其不經純化即用於下一步驟：LCMS (ESI) $C_{18}H_{26}Cl_2N_2O_4$ [M + H]計算值: 405, 407 (3：2) 實測值405, 407 (3：2)。

[0323] 步驟b：

[0324] 在室溫下向(2*R*,4*S*)-4-(胺甲基)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]吡咯定-1-甲酸三級丁酯(60.0 mg，0.150 mmol)及乙醇酸(23.0 mg，0.300 mmol)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加HATU (0.120 g，0.300 mmol)及TEA (30.0 mg，0.300 mmol)。將反應混合物攪拌2小時且溶解於MeOH (1 mL)中。藉由逆相層析純化所得溶液，用48 % ACN/水(加0.05% TFA)溶離，得到呈無色油狀之(2*R*,4*S*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-[(2-羥基乙醯胺基)甲基]吡咯定-1-甲酸三級丁酯(50.0 mg，72.9%). LCMS (ESI) $C_{20}H_{28}Cl_2N_2O_6$ [M + H]計算值: 463, 465 (3：

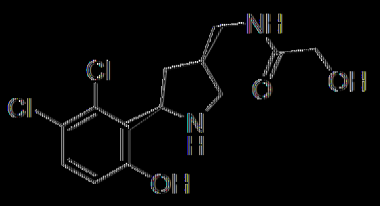
2) 實測值463, 465 (3：2)。

【0325】 步驟c：

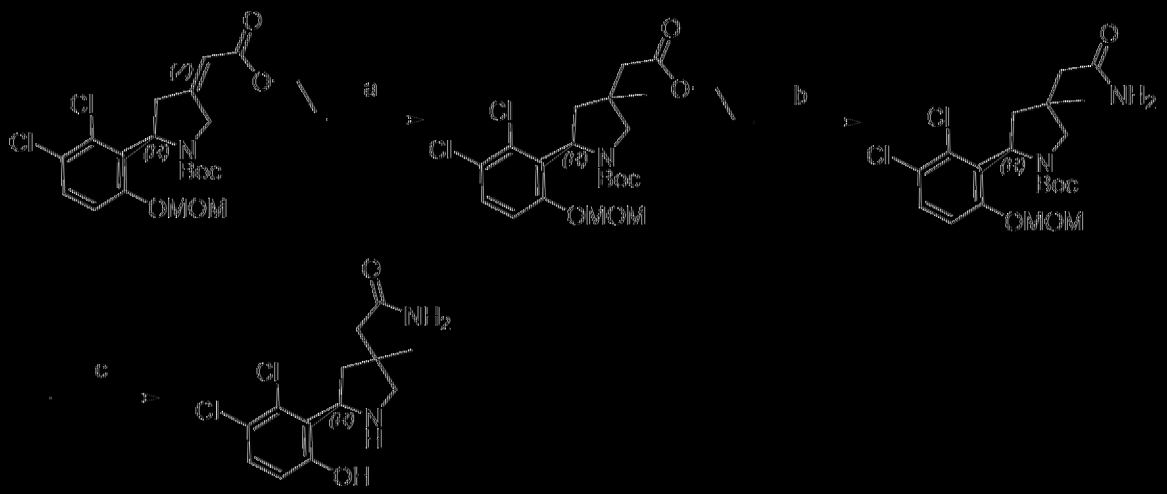
【0326】 在室溫下向(2*R*,4*R*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-[(2-羥基乙醯胺基)甲基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(50.0 mg，0.110 mmol)於MeOH (0.4 mL)中之攪拌溶液中添加濃HCl (0.8 mL)。將反應混合物攪拌2小時，且減壓濃縮。藉由Prep-HPLC在以下條件下純化粗產物：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19×150 mm，5 μm；移動相A：水(加10 mM NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流速：20 mL/分鐘；梯度：30% B至40% B，在4.5分鐘內，40% B；波長：210 nm；滯留時間：4.35分鐘。收集含有所需產物之溶離份且減壓濃縮，得到呈灰白色固體狀之*N*-{[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基]甲基}-2-羥乙醯胺(16.9 mg，49%)：LCMS (ESI) $C_{13}H_{16}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$計算值: 319, 321 (3：2) 實測值319, 321 (3：2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.99 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.41-3.34 (m, 3H), 2.90 (dd, *J* = 10.7, 6.8 Hz, 1H), 2.72-2.51 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H)。

【0327】 下表7D中之化合物係以類似於關於化合物48所述之方式，以(2*R*,4*R*)-4-胺甲醯基-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯為起始物質製備。

表7D

化合物編號	結構	化學名稱	MS: $(M+H)^+$ & ^1H MNR
49		*N*-(((3*R*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基)甲基)-2-羥乙醯胺	$[M+H]^+$: 319, 321 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.95-4.92 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.46-3.36 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.99 (dd, *J* = 11.1, 7.6 Hz, 1H), 2.69-2.49 (m, 2H), 1.61-1.46 (m, 1H)。

實例15. 化合物50 (2-{[5*R*-(2,3-二氯-6-羥苯基)-3-甲基吡咯啶-3-基]乙醯胺)



化合物50

[0328] 步驟a：

[0329] 在0℃下在氮氣氛圍下向(2*R*,4*Z*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-(2-甲氧基-2-側氧基亞乙基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.300 g，0.670 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加CuI (0.260 g，1.34 mmol)及$SiMe_3Cl$ (0.290 g，2.69 mmol)。反應物在室溫下攪拌1小時且隨後冷卻至-60℃。歷經5分鐘向溶液中添加CH_3MgBr (4 mL，4.03 mmol，1 *M*於THF中)。反應溶液在-60℃至室溫下再攪拌3小時，用飽和NH_4Cl水溶液(20 mL)淬滅且用EA (3×20 mL)萃取。用鹽水(2×20 mL)洗

滌合併之有機層，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。藉由逆相層析純化殘餘物，用70% ACN/水(加0.05% TFA)溶離，得到呈黃棕色油狀之(2*R*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-4-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.180 g，58%)：LCMS (ESI) $C_{22}H_{31}Cl_2NO_6$ [M + H]$^+$計算值: 476, 478 (3 : 2) 實測值476, 478 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.63-5.46 (m, 1H), 5.30-5.07 (m, 2H), 4.23-4.11 (m, 2H), 3.76-3.57 (m, 1H), 3.55-3.26 (m, 4H), 2.52-2.39 (m, 2H), 2.16-2.06 (m, 2H), 1.44-1.21 (m, 6H), 1.15 (d, *J* = 4.6 Hz, 9H)。

【0330】 步驟b：

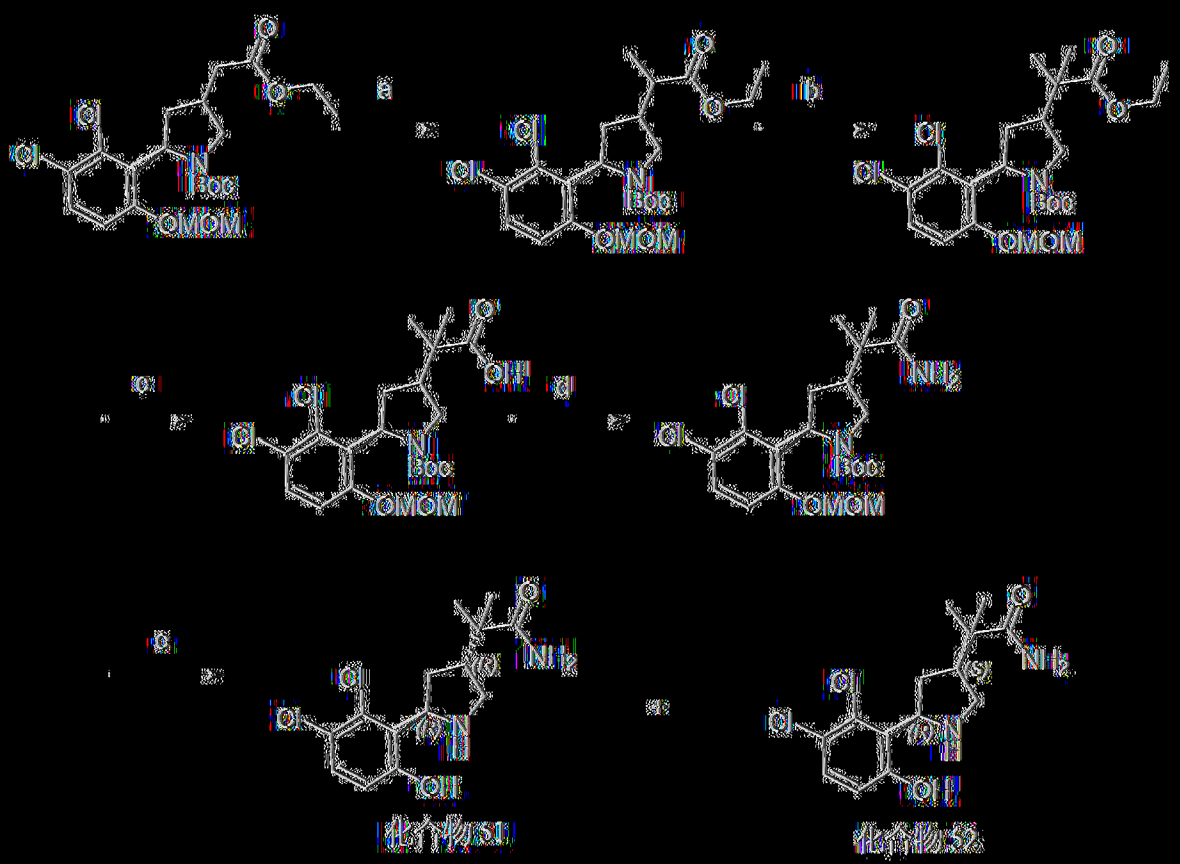
【0331】 在室溫下向(2*R*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-4-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.180 g，0.380 mmol)於MeOH (3 mL)及H_2O (1 mL)中之攪拌溶液中添加LiOH (18.0 mg，0.760 mmol)。將反應物攪拌1小時，且減壓濃縮。將殘餘物溶解於DMF (2 mL)中，且添加HATU (0.220 g，0.570 mmol)、NH_4Cl (0.100 g，1.89 mmol)及TEA (76.0 mg，0.760 mmol)。在室溫下再攪拌反應混合物1小時，用EA (20 mL)及水(20 mL)稀釋，且用EA (3×20 mL)萃取。用鹽水(2×20 mL)洗滌合併之有機層，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。藉由逆相層析純化殘餘物，用50% ACN/水(加0.05% TFA)溶離，得到呈黃色油狀之(2*R*)-4-(胺甲醯基甲基)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.110 g，65%)：LCMS (ESI) $C_{20}H_{28}Cl_2N_2O_5$ [M + H]$^+$計算值: 447, 449 (3 : 2) 實測值447, 449 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 7.07-6.99

(m, 1H), 5.80-5.46 (m, 1H), 5.29-5.07 (m, 2H), 3.63 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.54-3.43 (m, 4H), 2.53-1.87 (m, 4H), 1.43-1.31 (m, 3H), 1.15 (s, 9H)。

【0332】 步驟c：

【0333】 在室溫下向(2*R*)-4-(胺甲醯基甲基)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-甲基吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.100 g，0.220 mmol)於MeOH (2.00 mL)中之攪拌溶液中添加濃HCl (2.00 mL)。將反應物攪拌1小時，減壓濃縮且藉由Prep-HPLC在以下條件下純化：管柱：XBridge Prep C18 OBD管柱，19×150 mm，5 μm；移動相A：水(加10 mM NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流速：20 mL/分鐘；梯度：30% B至50% B，在5.5分鐘內，50% B；波長：210 nm；滯留時間：5.2分鐘。收集含有所需產物之溶離份且減壓濃縮，得到呈灰白色固體狀之2-[5*R*-(2,3-二氯-6-羥苯基)-3-甲基吡咯啶-3-基]乙醯胺(35.0 mg，52%)：LCMS (ESI) $C_{13}H_{16}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$計算值: 303, 305 (3：2) 實測值303, 305 (3：2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.17 (dd, *J* = 8.9, 1.1 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 8.9, 1.2 Hz, 1H), 5.08-4.99 (m, 1H), 3.21 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.09-2.95 (m, 1H), 2.66-2.29 (m, 3H), 1.78-1.54 (m, 1H), 1.28 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H)。

實例16. 化合物51 (2-[(3*R*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基丙醯胺)及化合物52 (2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基丙醯胺)



[0334] 步驟a：

[0335] 在-60℃下在氮氣氛圍下向*i*-Pr$_2$NH (0.180 g，1.95 mmol)於THF (1 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加*n*-BuLi (0.9 mL，2.27 mmol，2.5 *M*於己烷中)。30分鐘之後，在-78℃下添加(2*R*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.300 g，0.650 mmol)之THF (2 mL)溶液。在-78℃下攪拌反應溶液30分鐘且添加CH_3I (0.920 g，6.49 mmol)。將反應混合物在-78℃下再攪拌2小時。在室溫下用飽和NH_4Cl水溶液(20 mL)淬滅所得混合物，且用EA (3×30 mL)萃取。用鹽水(3×30 mL)洗滌合併之有機層，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液，得到呈黃色油狀之(2*R*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-(1-乙氧基-1-側氧基丙-2-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.330 g，粗物質)，其不經純化即直接用於下一步驟：LCMS (ESI) $C_{22}H_{31}Cl_2NO_6$ [M + H]$^+$計算值：476, 478 (3：2)，實測值476, 478 (3：

2)。

【0336】 步驟b：

【0337】 在-60℃下在氮氣氛圍下向*i*-Pr_2NH (0.210 g，2.08 mmol)於THF (1 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加*n*-BuLi (1 mL，2.43 mmol，2.5 *M*於己烷中)。30分鐘後，在-78℃下添加(2*R*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-(1-乙氧基-1-側氧基丙-2-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.330 g，0.690 mmol)之THF (2 mL)溶液。在-78℃下在氮氣氛圍下攪拌反應溶液30分鐘且添加CH_3I (0.980 g，6.93 mmol)。在氮氣氛圍下將反應混合物在-78℃下再攪拌2小時。藉由在室溫下添加飽和NH_4Cl水溶液(20 mL)淬滅所得混合物，且用EA (3×30 mL)萃取。用鹽水(3×30 mL)洗滌合併之有機層，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。藉由逆相層析純化殘餘物，用50% ACN/水(加20 mM NH_4HCO_3)溶離，得到呈黃色油狀之(2*R*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-(1-乙氧基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.150g，47%，歷經兩個步驟)：LCMS (ESI) $C_{23}H_{33}Cl_2NO_6$ $[M + H]^+$計算值: 490, 492 (3 : 2), 實測值490, 492 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.30 (m, 1H), 7.09-6.98 (m, 1H), 5.56-5.34 (m, 1H), 5.29-5.05 (m, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.80-3.63 (m, 1H), 3.55-3.27 (m, 4H), 2.85-2.47 (m, 1H), 2.40-1.92 (m, 1H), 1.73-1.53 (m, 1H), 1.32-1.20 (m, 9H), 1.19-1.08 (m, 9H)。

【0338】 步驟c：

【0339】 在室溫下向(2*R*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-(1-乙氧基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.300 g，0.610 mmol)於MeOH (3 mL)及H_2O (0.6 mL)中之攪拌溶液中添加NaOH (98.0

mg，2.45 mmol)。在50℃攪拌反應混合物16小時。用飽和檸檬酸水溶液將所得混合物酸化至pH 2，用水(20 mL)稀釋且用EA (3×20 mL)萃取。用鹽水(3×20 mL)洗滌合併之有機層，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液，得到呈黃色固體狀之2-[(5*R*)-1-(三級丁氧羰基)-5-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]吡咯啶-3-基]-2-甲基丙酸(0.300 g，粗物質)，其不經純化即直接用於下一步驟：LCMS (ESI) $C_{21}H_{29}Cl_2NO_6$ [M + H - 56]$^+$計算值: 406, 408 (3 : 2), 實測值406, 408 (3 : 2)。

【0340】 步驟d：

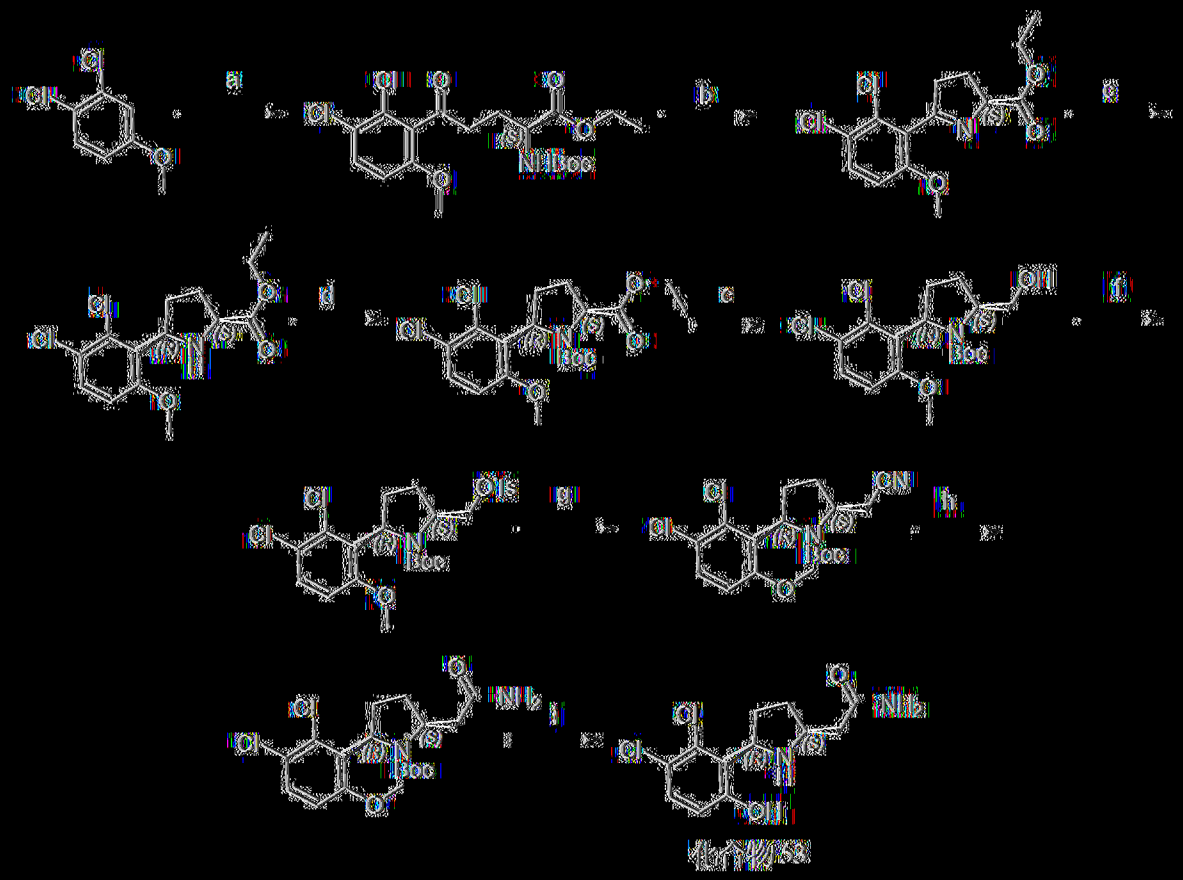
【0341】 在室溫下向2-[(5*R*)-1-(三級丁氧羰基)-5-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]吡咯啶-3-基]-2-甲基丙酸(0.300 g，0.650 mmol)及HATU (0.370 g，0.970 mmol)於DMF (3 mL)中之攪拌溶液中添加TEA (0.200 g，1.95 mmol)及NH_4Cl (69.0 mg，1.30 mmol)。將反應混合物攪拌3小時，用水(20 mL)稀釋且用EA (3×20 mL)萃取。用鹽水(3×20 mL)洗滌合併之有機層，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液，得到呈黃色油狀之(2*R*)-4-(1-胺甲醯基-1-甲基乙基)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.300 g，粗物質)，其不經純化即直接用於下一步驟：LCMS (ESI) $C_{21}H_{30}Cl_2N_2O_5$ [M + H]$^+$計算值: 461, 463 (3 : 2), 實測值461, 463 (3 : 2)。

【0342】 步驟e：

【0343】 在室溫下向(2*R*)-4-(1-胺甲醯基-1-甲基乙基)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.300 g，粗物質)於MeOH (3 mL)中之攪拌溶液中添加濃HCl (3 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌3小時，且減壓濃縮。藉由Prep-HPLC在以下條件下純化殘餘物：

管柱：SunFire Prep C18 OBD管柱，19×150 mm，5 μm 10 nm；移動相A：水(加0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：25 mL/分鐘；梯度：20% B至20% B，在6.8分鐘內，20% B；偵測器UV：210 nm；滯留時間1：6.27 min，滯留時間2：7.58分鐘。6.27分鐘時獲得溶離較快之對映異構體，即呈紫色固體狀之2-[(3*R*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基丙醯胺(化合物51) (6.00 mg，2.3%，歷經三個步驟)：LCMS (ESI) $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$計算值: 317, 319 (3 : 2), 實測值317, 319 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.46 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.26 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 11.4, 7.8 Hz, 1H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.02-2.87 (m, 1H), 2.42-2.24 (m, 2H), 1.30 (d, *J* = 3.1 Hz, 6H)。7.58分鐘時獲得溶離較慢之對映異構體，即呈灰白色固體狀之2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基]-2-甲基丙醯胺(化合物52) (10.6 mg，4.0%，歷經三個步驟)：LCMS (ESI) $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$計算值: 317, 319 (3 : 2), 實測值317, 319 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 10.3, 8.2 Hz, 1H), 3.69-3.56 (m, 1H), 3.49 (dd, *J* = 11.4, 8.4 Hz, 1H), 2.88-2.74 (m, 1H), 2.39-2.25 (m, 2H), 1.30 (d, *J* = 4.8 Hz, 6H)。

實例17. 化合物53 (2-((2*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-2-基)乙醯胺)



[0344] 步驟a：

[0345] 在-78℃下在氮氣氛圍中向1,2-二氯-4-甲氧基苯(2.00 g，11.3 mmol)於THF (50 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加*n*-BuLi (6.78 mL，16.9 mmol，2.5 M於己烷中)。攪拌30分鐘後，(2*S*)-5-側氧基吡咯烷-1,2-二甲酸1-三級丁基2-乙酯(4.36 g，17.0 mmol)之THF (50 mL)溶液。攪拌所得溶液2小時，在0℃下用飽和NH_4Cl水溶液(10 mL)淬滅，用水(50 mL)稀釋且用EA (3×40 mL)萃取。用鹽水(3×30 mL)洗滌合併之有機層，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用PE/EA (3/1)溶離，得到呈灰白色固體狀之(2*S*)-2-[(三級丁氧羰基)胺基]-5-(2,3-二氯-6-甲氧基苯基)-5-側氧基戊酸乙酯(1.26 g，25%)：LCMS (ESI) $C_{19}H_{25}Cl_2NO_6$ [M + Na]$^+$計算值: 456, 458 (3 : 2) 實測值456, 458 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.38-4.29 (m, 1H), 4.24 (qd, *J* =

7.1, 2.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.00-2.78 (m, 2H), 2.37-2.24 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

【0346】 步驟b：

【0347】 在室溫下向(2*S*)-2-[(三級丁氧羰基)胺基]-5-(2,3-二氯-6-甲氧苯基)-5-側氧基戊酸乙酯(1.20 g，2.76 mmol)於DCM (12 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (3 mL)。在40℃下攪拌反應混合物3小時，在0℃下用飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)中和至pH 7且用EA (3×30 mL)萃取。用鹽水(3×30 mL)洗滌合併之有機層，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液，得到呈黃色油狀之(2*S*)-5-(2,3-二氯-6-甲氧苯基)-3,4-二氫-2*H*-吡咯-2-甲酸乙酯(1.20 g，粗物質)，其不經純化即直接用於下一步驟：LCMS (ESI) $C_{14}H_{15}Cl_2NO_3$ $[M + H]^+$計算值: 316, 318 (3 : 2) 實測值316, 318 (3 : 2): ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.02-4.88 (m, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.06-2.76 (m, 2H), 2.46-2.25 (m, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

【0348】 步驟c：

【0349】 在室溫下向(2*S*)-5-(2,3-二氯-6-甲氧苯基)-3,4-二氫-2*H*-吡咯-2-甲酸乙酯(1.20 g，3.76 mmol)於EA (12 mL)中之攪拌溶液中添加PtO_2 (0.172 g，0.759 mmol)。將反應混合物在氫氣氛圍(1.5 atm)下攪拌2小時。過濾所得混合物且用EA (3×20 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液且藉由逆相層析純化殘餘物，用37% ACN/水(加0.05% TFA)溶離，得到呈黃色油狀之(2*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-甲氧苯基)吡咯啶-2-甲酸乙酯三氟乙酸(0.800 g，67%，歷經兩個步驟)：LCMS (ESI) $C_{14}H_{17}Cl_2NO_3$ $[M + H]^+$計算值: 318, 320 (3 : 2) 實測值318, 320 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 7.52 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.47-5.34 (m, 1H), 4.79 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.46-4.30 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.84-2.59 (m, 1H), 2.47-2.27 (m, 2H), 2.27-2.13 (m, 1H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0350】 步驟d：

【0351】 在室溫下向(2*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-甲氧苯基)吡咯啶-2-甲酸乙酯(0.800 g，2.51 mmol)及$NaHCO_3$ (0.422 g，5.03 mmol)於THF (8 mL)及H_2O (2 mL)中之攪拌溶液中添加Boc_2O (0.690 g，3.02 mmol)。將反應混合物攪拌2小時，用水(20 mL)稀釋且用EA (3×20 mL)萃取。用鹽水(3×20 mL)洗滌合併之有機層，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。藉由逆相層析純化殘餘物，用67 % ACN/水(加10 mmol/L NH_4HCO_3)溶離，得到呈黃色油狀之 (2*S, 5R*)-5-(2,3-二氯-6-甲氧苯基)吡咯啶-1,2-二甲酸1-三級丁基2-乙酯(0.400 g，38%)：LCMS (ESI) $C_{19}H_{25}Cl_2NO_5$ $[M + H]^+$計算值: 418, 420 (3：2) 實測值418, 420 (3：2); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.30 (m, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.49-5.34 (m, 1H), 4.60-4.44 (m, 1H), 4.34-4.16 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.49-2.10 (m, 4H), 1.49-1.09 (m, 12H)。

【0352】 步驟e：

【0353】 在室溫下向(2*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-甲氧苯基)吡咯啶-1,2-二甲酸1-三級丁基2-乙酯(0.400 g，0.960 mmol)於MeOH (8 mL)中之攪拌溶液中逐份添加$NaBH_4$ (0.720 g，19.1 mmol)。將反應溶液攪拌4小時，用水(10 mL)淬滅且用EA (3×30 mL)萃取。用鹽水(3×30 mL)洗滌合併之有機層，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。藉由逆相

層析純化殘餘物，用62 % ACN/水(加10 mmol/L NH_4HCO_3)溶離，得到呈無色油狀之(2*R*, 5*S*)-2-(2,3-二氯-6-甲氧苯基)-5-(羥甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.200 g，56%)：LCMS (ESI) $C_{17}H_{23}Cl_2NO_4$ $[M + H]^+$計算值: 376, 378 (3 : 2) 實測值376, 378 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.38 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.32-4.16 (m, 1H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81-3.67 (m, 1H), 2.27-2.04 (m, 3H), 1.89-1.74 (m, 1H), 1.14 (s, 9H)。

【0354】 步驟f：

【0355】 在室溫下向(2*R*, 5*S*)-2-(2,3-二氯-6-甲氧苯基)-5-(羥甲基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.200 g，0.530 mmol)及TEA (0.110 g，1.06 mmol)於DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加TsCl (0.200 g，1.06 mmol)。將反應混合物攪拌16小時，且減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用PE/EA (3/1)溶離，得到呈無色油狀之(2*R*,5*S*)-2-(2,3-二氯-6-甲氧苯基)-5-{[(4-甲基苯磺醯基)氧基]甲基}吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.160 g，57%)：LCMS (ESI) $C_{24}H_{29}Cl_2NO_6S$ $[M + H]^+$計算值: 530, 532 (3 : 2) 實測值530, 532(3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89-7.81 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.30 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.35-4.06 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.20-2.07 (m, 2H), 2.07-1.93 (m, 2H), 1.20 (d, *J* = 74.1 Hz, 9H)。

【0356】 步驟g：

【0357】 在室溫下向(2*R*,5*S*)-2-(2,3-二氯-6-甲氧苯基)-5-{[(4-甲基苯磺醯基)氧基]甲基}吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.140g，0.26 mmol)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加Bu_4NCN (0.280g，1.06 mmol)。反應混

合物在80℃下攪拌16小時，用水(30 mL)稀釋且用EA (3×30 mL)萃取。用鹽水(3×20 mL)洗滌合併之有機層，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。藉由逆相層析純化殘餘物，用70% ACN/水(加10 mmol/L NH_4HCO_3)溶離，得到呈淡黃色油狀之(2*S*,5*R*)-2-(氰甲基)-5-(2,3-二氯-6-甲氧苯基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(50.0 mg，49%)：LCMS (ESI) $C_{18}H_{22}Cl_2N_2O_3$ $[M - 56]^+$計算值: 329, 331 (3 : 2) 實測值329, 331 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.41-5.30 (m, 1H), 4.38-4.27 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.17-3.03 (m, 1H), 2.73 (dd, *J* = 16.5, 10.0 Hz, 1H), 2.34-2.02 (m, 4H), 1.11 (s, 9H)。

【0358】 步驟h：

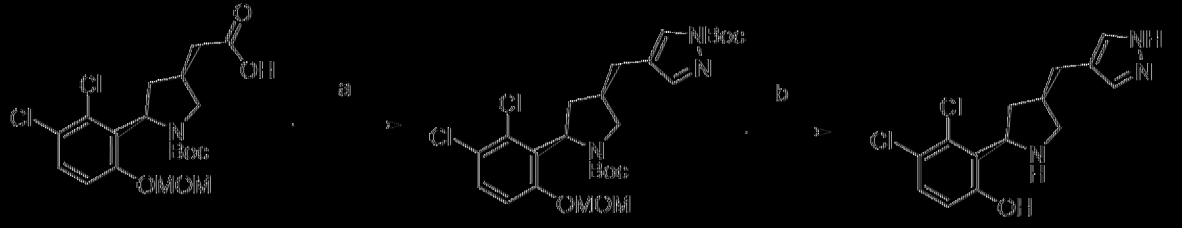
【0359】 在室溫下向(2*S*,5*R*)-2-(氰甲基)-5-(2,3-二氯-6-甲氧苯基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(50.0 mg，0.130 mmol)及NaOH (16.0 mg，0.390 mmol)於MeOH (1 mL)及H_2O (0.2 mL)中之攪拌溶液中添加H_2O_2 (13.0 mg，0.390 mmol。將反應混合物攪拌4小時，在0℃下用飽和Na_2SO_3水溶液(2 mL)淬滅，用水(20 mL)稀釋且用EA (3×20 mL)分別萃取。用鹽水(3×20 mL)洗滌合併之有機層，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。藉由逆相層析純化殘餘物，用40% ACN/水(加10 mmol/L NH_4HCO_3)溶離，得到呈黃色油狀之(2*S*,5*R*)-2-(胺甲醯基甲基)-5-(2,3-二氯-6-甲氧苯基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(30.0 mg，57%)：LCMS (ESI) $C_{18}H_{24}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$計算值: 403, 405 (3 : 2) 實測值403, 405 (3 : 2)。

【0360】 步驟i：

【0361】 在室溫下向(2*S*,5*R*)-2-(胺甲醯基甲基)-5-(2,3-二氯-6-甲氧

苯基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(50.0 mg，0.120 mmol)於DCM (1 mL)中之攪拌溶液中添加BBr_3 (0.190 g，0.740 mmol)。所得混合物在40℃下攪拌4小時，用水(2 mL)淬滅，且減壓濃縮。藉由Prep-HPLC在以下條件下純化殘餘物：管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，19×250 mm，5 μm；移動相A：水(加10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：ACN；流速：30 mL/分鐘；梯度：20% B至50% B，在5.2分鐘內，50% B；偵測器：UV 254/220 nm；滯留時間：5.08分鐘。收集含有所需產物之溶離份且減壓濃縮，得到呈淡黃色固體狀之2-[(2*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-2-基]乙醯胺(4.00 mg，18%)：LCMS (ESI) $C_{12}H_{14}Cl_2N_2O_2$ [M + H]計算值: 289, 291 (3：2) 實測值289, 291 (3：2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.93-4.91 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 2.59-2.55 (m, 2H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.22-2.11 (m, 1H), 1.86-1.66 (m, 2H)。

實例18. 化合物54 (3,4-二氯-2-[(2*R*,4*R*)-4-(1*H*-吡唑-4-基甲基)吡咯啶-2-基]苯酚)



化合物54

[0362] 步驟a：

[0363] 在60℃下在氮氣氛圍下攪拌氯化鎳II DME錯合物(5.00 mg，0.02 mmol)及dtbpy (6.00 mg，0.02 mmol)於DMSO (1 mL)中之溶液30分鐘，得到溶液A。同時，將[(3*S*,5*R*)-1-(三級丁氧羰基)-5-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]吡咯啶-3-基]乙酸(中間物5a) (0.100 g，0.23 mmol)、4-

吲哚吡唑-1-甲酸三級丁酯(0.100 g，0.35 mmol)、2-三級丁基-1,1,3,3-四甲基胍(59.0 mg，0.35 mmol)、2,3-二氫-1*H*-異吲哚-1,3-二酮(51.0 mg，0.35 mmol)及Ir[dF(CF_3)ppy]$_2$(dtbpy)PF_6 (3.00 mg，0.002 mmol)於DMSO (5 mL)中之溶液在室溫下在氮氣氛圍下攪拌5分鐘，得到溶液B。隨後將溶液A在室溫下在氮氣氛圍下添加至溶液B中。用藍色LED在室溫下照射最終反應混合物5小時，用水(20 mL)稀釋且用EA (3×20 mL)萃取。用鹽水(3×20 mL)洗滌合併之有機層，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。藉由逆相層析純化殘餘物，用30% ACN/水(加0.05% TFA)溶離，得到呈黃色油狀之4-{[(3*R*,5*R*)-1-(三級丁氧羰基)-5-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]吡咯啶-3-基]甲基}吡唑-1-甲酸三級丁酯(40.0 mg，31%)：LCMS (ESI) $C_{26}H_{35}Cl_2N_3O_6$ [M + H]$^+$計算值: 556, 558 (3 : 2) 實測值556, 558 (3 : 2)。

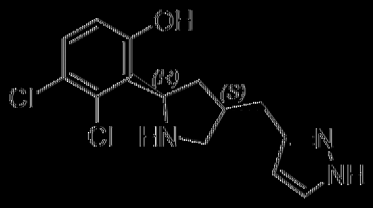
【0364】 步驟b：

【0365】 將4-{[(3*R*,5*R*)-1-(三級丁氧羰基)-5-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]吡咯啶-3-基]甲基}吡唑-1-甲酸三級丁酯(40.0 mg，0.07 mmol)於濃HCl (0.5 mL)及MeOH (0.5 mL)中之溶液在室溫下攪拌2小時，且減壓濃縮。藉由逆相層析純化殘餘物，用40% ACN/水(加10 mmol/L NH_4HCO_3)溶離，得到呈灰白色固體狀之3,4-二氯-2-[(2*R*,4*R*)-4-(1*H*-吡唑-4-基甲基)吡咯啶-2-基]苯酚(12.3 mg，55%)：LCMS (ESI) $C_{14}H_{15}Cl_2N_3O$ [M + H]$^+$計算值: 312, 314 (3 : 2) 實測值312, 314 (3 : 2): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.95-4.92 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 2.93 (dd, *J* = 11.1, 8.2 Hz, 1H), 2.74-2.68 (m, 2H)), 2.65-2.51 (m,

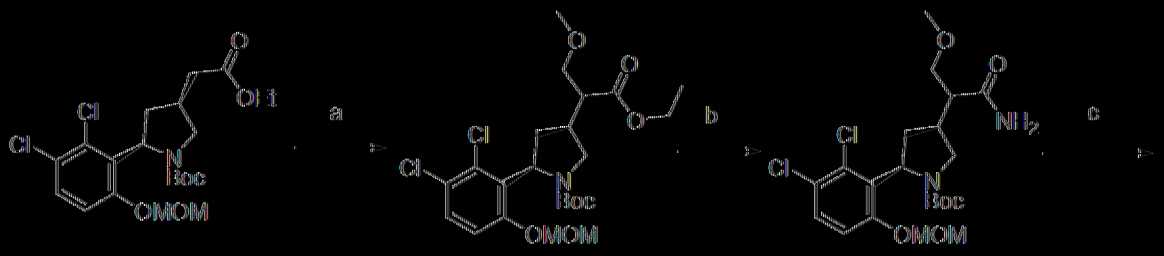
2H), 1.64-1.48 (m, 1H)。

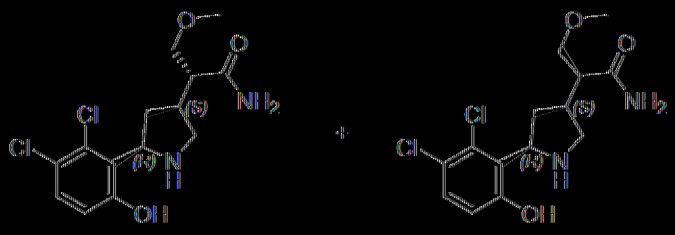
[0366] 下表7E中之化合物係以關於化合物54所述之類似方式，以中間物5a及對應雜芳基鹵為起始物質製備。

表7E

化合物編號	結構	化學名稱	MS: $(M+H)^+$ & ^1H MNR
55		2-((2*R*,4*S*)-4-((1*H*-吡唑-3-基)甲基)吡咯烷-2-基)-3,4-二氯苯酚	$[M+H]^+$: 312, 314 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.95 (dd, *J* = 11.1, 6.6 Hz, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H), 2.97 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.85 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.75-2.63 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 1.68-1.54 (m, 1H)。

實例19. 化合物74 (2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯烷-3-基]-3-甲氧基丙醯胺異構體1)及化合物75 (2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯烷-3-基]-3-甲氧基丙醯胺異構體2)





化合物74　　化合物75

[0367] 步驟a：

[0368] 在-78℃下在氮氣氛圍下向雙(丙-2-基)胺(0.853 g，8.44

mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加*n*-BuLi (3.94 mL，9.84 mmol，2.5*M*於己烷中)。攪拌30分鐘後，歷經20分鐘逐滴添加(2*R*,4*S*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(1.30 g，2.81 mmol)之THF (10 mL)溶液。攪拌30分鐘後，添加溴(甲氧基)甲烷(1.76 g，14.1 mmol)之THF (10 mL)溶液。攪拌所得反應混合物2小時，用飽和NH_4Cl水溶液(30 mL)淬滅，且用EA (3×50 mL)萃取。用鹽水(3×30 mL)洗滌合併之有機層，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。藉由逆相層析純化殘餘物，用78% ACN/水(加10 mmol/L NH_4HCO_3)溶離，得到呈黃色油狀之(2*R*,4*S*)-2-(2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基)-4-(1-乙氧基-3-甲氧基-1-側氧基丙-2-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.550 g，38%)：LCMS (ESI) $C_{23}H_{33}Cl_2NO_7$ $[M + H]^+$計算值: 506, 508 (3 : 2) 實測值506, 508 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (d, *J* = 9.28 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.95 Hz, 1H), 5.53-5.33 (m, 1H), 5.29-5.06 (m, 2H), 4.26-4.08 (m, 2H), 4.00-3.70 (m, 1H), 3.69-3.51 (m, 1H), 3.51-3.28 (m, 7H), 3.28-3.06 (m, 1H), 2.73-2.22 (m, 3H), 2.04-1.76 (m, 1H), 1.43-1.02 (m, 12H)。

【0369】 步驟b：

【0370】 在室溫下向(2*R*,4*S*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-(1-乙氧基-3-甲氧基-1-側氧基丙-2-基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.550 g，1.09 mmol)於MeOH (6 mL) 中之攪拌溶液中添加$LiOH·H_2O$ (91.2 mg，2.17 mmol)及H_2O (2 mL)。將反應物攪拌3小時，且減壓濃縮。將殘餘物溶解於DMF (6 mL)中，且添加HATU (0.619 g，1.63 mmol)、NH_4Cl (87.1 mg，1.63 mmol)及TEA (0.329 g，3.26 mmol)。將所得反應混合物

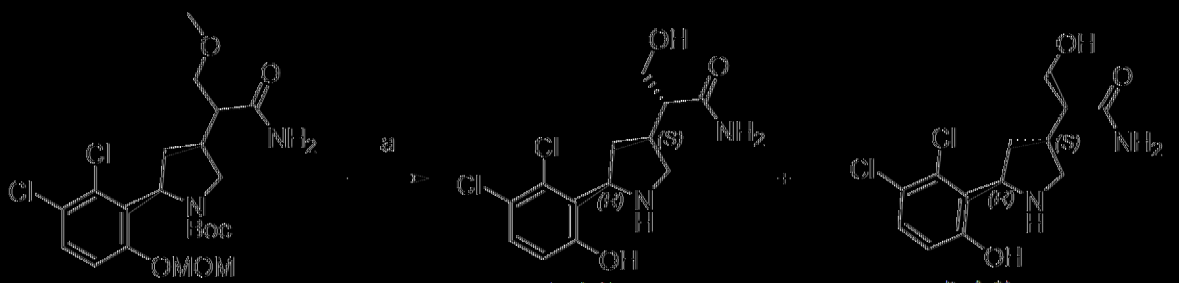
攪拌1小時，用水(20 mL)稀釋，且用EA (3×20 mL)萃取。用鹽水(3×20 mL)洗滌合併之有機層，且經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，減壓濃縮濾液。藉由逆相層析純化殘餘物，用45% ACN/水(加0.05% TFA)溶離，得到呈黃色油狀之(2*R*,4*S*)-4-(1-胺甲醯基-2-甲氧基乙基)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.420 g，81%) LCMS (ESI) $C_{21}H_{30}Cl_2N_2O_6$ $[M + H]^+$計算值: 477, 479 (3 : 2) 實測值477,479 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.27 (m, 1H), 7.00 (dd, *J* = 9.09, 4.29 Hz, 1H), 6.52-5.83 (m, 2H), 5.65-5.34 (m, 1H), 5.34-5.01 (m, 2H), 3.99-3.84 (m, 1H), 3.79-3.51 (m, 1H), 3.46-3.26 (m, 4H), 3.27-3.08 (m, 4H), 2.67-2.26 (m, 3H), 2.07-1.79 (m, 1H), 1.48-0.94 (m, 9H)。

【0371】 步驟c：

【0372】 在室溫下向(2*R*,4*S*)-4-(1-胺甲醯基-2-甲氧基乙基)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]吡咯啶-1-甲酸三級丁酯(0.150 g，0.314 mmol)於MeOH (1 mL)中之攪拌溶液中添加aq. HCl (1 mL，4 *M*)。將反應混合物攪拌1小時，且減壓濃縮。藉由Prep-HPLC在以下條件下純化殘餘物：管柱：Sun Fire Prep C18 OBD管柱，19×150 mm，5 μm 10 nm；移動相A：水(加0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：20 mL/分鐘；梯度：18% B至23% B，在5分鐘內，偵測器：UV 254/220 nm；滯留時間1：3.85 min，滯留時間2：5.65分鐘。3.85分鐘時獲得溶離較快之異構體，即呈灰白色固體狀之2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基]-3-甲氧基丙醯胺異構體1 (8.50 mg，6%)：LCMS (ESI) $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$計算值: 333, 335 (3 : 2) 實測值333, 335 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 (d, *J* = 8.90 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.91 Hz, 1H),

5.24 (dd, *J* = 11.49, 7.08 Hz, 1H), 3.66-3.59 (m, 2H), 3.54 (dd, *J* = 9.53, 5.76 Hz, 1H), 3.41 (t, *J* = 11.04 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.74-2.64 (m, 2H), 2.39-2.19 (m, 2H)。5.65分鐘時獲得溶離較慢之異構體，即呈灰白色固體狀之2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基]-3-甲氧基丙醯胺異構體2 (12.1 mg，9%)：LCMS (ESI) $C_{14}H_{18}Cl_2N_2O_3$ [M + H]計算值：333, 335 (3 : 2) 實測值333, 335 (3 : 2); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 (dd, *J* = 8.92, 0.85 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.92 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 11.64, 6.85 Hz, 1H), 3.67-3.54 (m, 2H), 3.54-3.45 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.79-2.62 (m, 2H), 2.50-2.36 (m, 1H), 2.21 (q, *J* = 11.86 Hz, 1H)。

實例20. 化合物76 (2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基]-3-羥基丙醯胺異構體1)及化合物77 (2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基]-3-羥基丙醯胺異構體2)



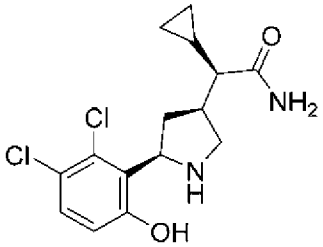
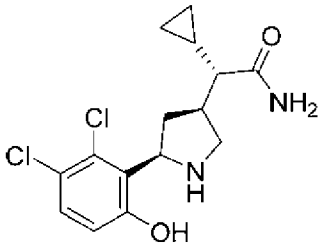
[0373] 步驟a：

[0374] 在室溫下向(2*R*,4*S*)-4-(叔丁基二甲基矽基氧基)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]吡咯啶-1-甲酸二級丁酯(0.270 g，0.566 mmol)於DCM (3 mL)中之攪拌溶液中添加BBr_3 (1.42 g，5.66 mmol)。將反應混合物攪拌1小時，用水(5 mL)淬滅，且減壓濃縮。藉由Prep-HPLC在以下條件下純化殘餘物：管柱：Sun Fire Prep C18 OBD管柱，19×150 mm，5 μm 10 nm；移動相A：水(加0.05% TFA)，移動相B：ACN；流速：

20 mL/分鐘；梯度：13% B至24% B，在5分鐘內，24% B；偵測器：UV 254/220 nm；滯留時間1：4.51 min，滯留時間2：4.91分鐘。4.51分鐘時獲得溶離較快之異構體，即呈灰白色固體狀之2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基]-3-羥基丙醯胺異構體1 (18.6 mg，8%)：LCMS (ESI) $C_{13}H_{16}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$計算值: 319, 321 (3 : 2) 實測值319, 321 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47 (d, *J* = 8.89 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.93 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 11.52, 7.00 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 10.85, 6.51 Hz, 1H), 3.77-3.64 (m, 2H), 3.45 (t, *J* = 11.37 Hz, 1H), 2.81-2.66 (m, 1H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.27 (q, *J* = 11.89 Hz, 1H)。4.91分鐘時獲得溶離較慢之異構體，即呈灰白色固體狀之2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基]-3-羥基丙醯胺異構體2 (16.6 mg，7%)：LCMS (ESI) $C_{13}H_{16}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$計算值: 319, 321 (3 : 2) 實測值319, 321 (3 : 2); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 (d, *J* = 8.90 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.89 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 11.63, 6.84 Hz, 1H), 3.85-3.71 (m, 2H), 3.58-3.42 (m, 2H), 2.86-2.71 (m, 1H), 2.60-2.39 (m, 2H), 2.20 (q, *J* = 11.98 Hz, 1H)。

【0375】 下表7F中之化合物係以類似於關於化合物74及75所述之方式，以(2*R*,4*S*)-2-[2,3-二氯-6-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)吡咯啶-1-甲酸三級丁酯為起始物質製備。

表7F

化合物編號	結構	化學名稱	MS: $(M + H)^+$ & ^1H MNR
78		2-環丙基-2-((3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基)乙醯胺異構體1	$[M + H]^+$: 329, 331 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.47 (dd, *J* = 8.89, 0.90 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.90 Hz, 1H), 5.30 (dd, *J* = 11.32, 7.18 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 11.19, 7.45 Hz, 1H), 3.50 (t, *J* = 11.43 Hz, 1H), 2.96-2.77 (m, 1H), 2.39-2.15 (m, 2H), 1.64 (t, *J* = 9.50 Hz, 1H), 1.12-0.96 (m, 1H), 0.77-0.65 (m, 1H), 0.65-0.53 (m, 1H), 0.44-0.25 (m, 2H)。
79		2-環丙基-2-((3*S*,5*R*)-5-(2,3-二氯-6-羥苯基)吡咯啶-3-基)乙醯胺異構體2	$[M + H]^+$: 329, 331 (3 : 2); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.47 (d, *J* = 8.92 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.88 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J* = 11.64, 6.79 Hz, 1H), 3.57-3.41 (m, 2H), 2.98-2.76 (m, 1H), 2.68-2.45 (m, 1H), 2.25 (q, *J* = 12.03 Hz, 1H), 1.64 (t, *J* = 9.41 Hz, 1H), 1.14-0.96 (m, 1H), 0.75-0.61 (m, 1H), 0.61-0.46 (m, 1H), 0.39-0.23 (m, 2H)。

實例21. Kv1.3鉀通道阻斷劑活性之評估

【0376】 此分析用於評估作為Kv1.3鉀通道阻斷劑的所揭示之化合物之活性。

細胞培養

【0377】 使穩定表現Kv1.3之CHO-K1細胞在含有10%熱滅活FBS、1 mM丙酮酸鈉、2 mM L-麩醯胺酸及G418 (500 μg/ml)之DMEM中生長。使細胞在37℃下在5% CO_2含濕氣培育箱中之培養瓶中生長。

溶液

【0378】 將細胞浸泡在含有140 mM NaCl、4 mM KCl、2 mM $CaCl_2$、1 mM $MgCl_2$、5 mM葡萄糖、10 mM HEPES之細胞外溶液中；用NaOH將pH調節至7.4；295-305 mOsm。內部溶液含有50 mM KCl、

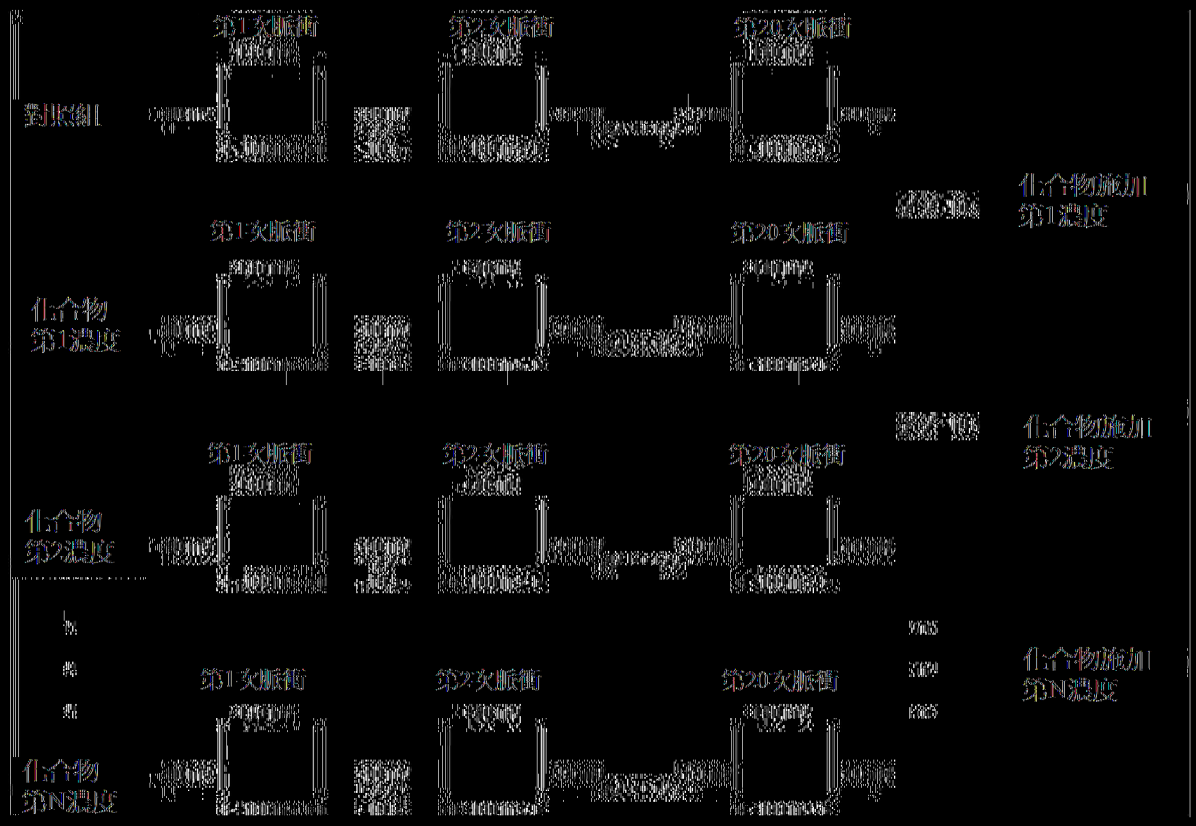
10 mM NaCl、60 mM KF、20 mM EGTA、10 mM HEPES；用KOH將pH值調節至7.2；285 mOsm。所有化合物以30 mM溶解於DMSO中。用外部溶液將化合物儲備溶液新鮮稀釋至30 nM、100 nM、300 nM、1 μM、3 μM、10 μM、30 μM及100 μM之濃度。DMSO (0.3%)之最高含量係以100 μM存在。

電壓方案

〔0379〕 以0.1 Hz頻率自-90 mV (鉗製電位)施加100 ms去極化脈衝至+40 mV來誘導電流。對於各施用之化合物濃度，對照組(無化合物)及化合物脈衝中含有20個脈衝。

脈衝中之間使用10秒中斷時間(參見下表A)。

表A. 電壓方案



膜片鉗記錄及化合物施用

〔0380〕 藉助於自動化膜片鉗平台Patchliner (Nanion Technologies

公司)實現全細胞電流記錄及化合物施用。使用EPC 10膜片鉗放大器(HEKA Elektronik Dr. Schulze公司)以及Patchmaster軟體(HEKA Elektronik Dr. Schulze公司)來進行資料收集。在無過濾之情況下以10 kHz對資料進行取樣。使用P/4程序(HEKA Elektronik Dr. Schulze公司)在線減除被動洩漏電流。將增加之化合物濃度連續施用於同一細胞，中間沒有廓清期。下一脈衝串之前的總化合物培育時間不長於10秒。在化合物平衡期間觀測到峰電流抑制。

資料分析

【0381】 用Patchmaster (HEKA Elektronik Dr. Schulze公司)獲得AUC及峰值。為測定IC_{50}，使用對應於給定化合物濃度的脈衝串中之最後一個單脈衝。將在化合物存在下獲得之AUC及峰值標準化為無化合物存在下之對照組值。使用Origin (OridinLab)，由希爾方程(Hill equation)之資料擬合推導出IC_{50}：$I_{化合物}/I_{對照組}=(100-A)/(1 + ([化合物]/IC_{50})nH)+A$，其中$IC_{50}$值為電流抑制呈半最大值時之濃度，[化合物]為所施用之化合物濃度，A為未經阻斷之電流之分率且nH為希爾係數。

實例22. hERG活性之評估

【0382】 此分析用於評估所揭示之化合物針對hERG通道之抑制活性。

hERG電生理學

【0383】 此分析用於評估所揭示之化合物針對hERG通道之抑制活性。

細胞培養

【0384】 使穩定表現hERG之CHO-K1細胞在含有10%熱滅活FBS、

1%青黴素/鏈黴素、潮黴素(100 /ml)及G418 (100 μg/ml)的具有麩醯胺酸之漢姆氏(Ham's) F-12培養基中生長。使細胞在37℃下在5% CO_2合濕氣培育箱中之培養瓶中生長。

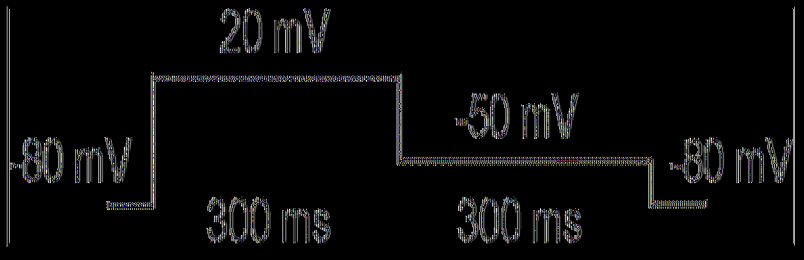
溶液

[0385] 將細胞浸泡在含有140 mM NaCl、4 mM KCl、2 mM $CaCl_2$、1 mM $MgCl_2$、5 mM葡萄糖、10 mM HEPES之細胞外溶液中；用NaOH將pH調節至7.4；295-305 mOsm。內部溶液含有50 mM KCl、10 mM NaCl、60 mM KF、20 mM EGTA、10 mM HEPES；用KOH將pH值調節至7.2；285 mOsm。所有化合物以30 mM溶解於DMSO中。用外部溶液將化合物儲備溶液新鮮稀釋至30 nM、100 nM、300 nM、1 μM、3 μM、10 μM、30 μM及100 μM之濃度。DMSO (0.3%)之最高含量係以100 μM存在。

電壓方案

[0386] 電壓方案(參見表B)被設計為模擬心臟動作電位期間的電壓變化，伴隨300 ms去極化至+20 mV (類似於心臟動作電位之平穩階段)、300 ms複極化至-50 mV (誘導尾電流)及至-80 mV之鉗製電位的最後一步。脈衝頻率為0.3 Hz。對於各施用之化合物濃度，對照組(無化合物)及化合物脈衝中含有70個脈衝。

表B. hERG電壓方案



膜片鉗記錄及化合物施用

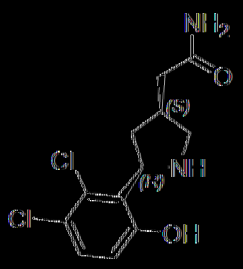
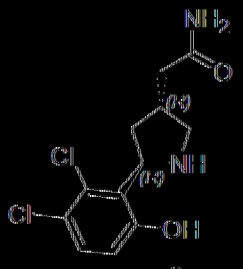
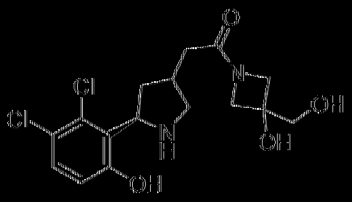
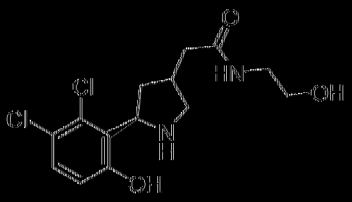
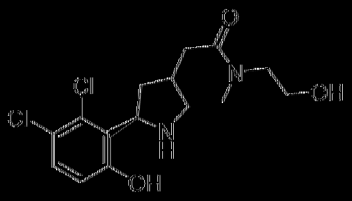
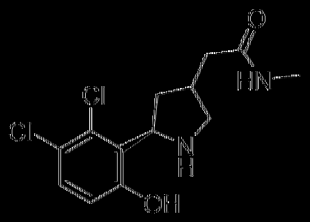
【0387】藉助於自動化膜片鉗平台Patchliner (Nanion)實現全細胞電流記錄及化合物施用。使用EPC 10膜片鉗放大器(HEKA)以及Patchmaster軟體(HEKA Elektronik Dr. Schulze公司)來進行資料收集。在無過濾之情況下以10 kHz對資料進行取樣。將增加之化合物濃度連續施用於同一細胞，中間沒有廓清期。

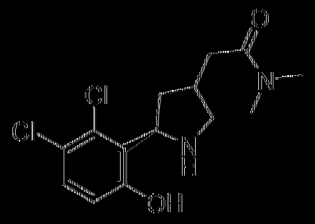
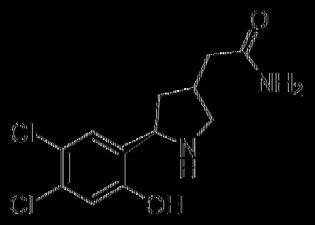
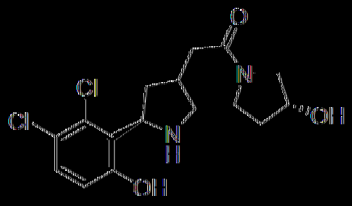
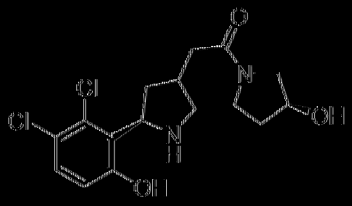
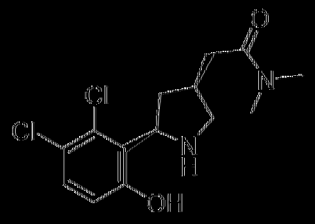
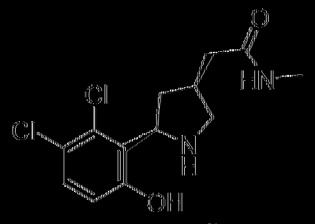
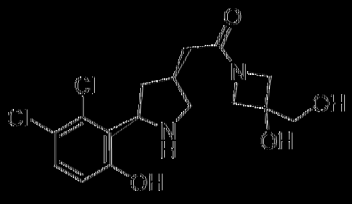
資料分析

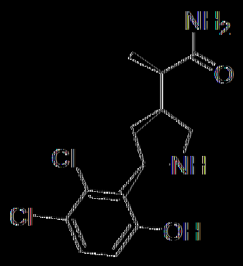
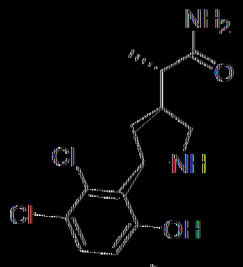
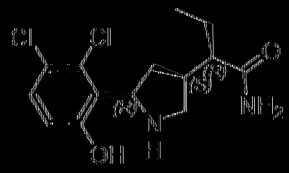
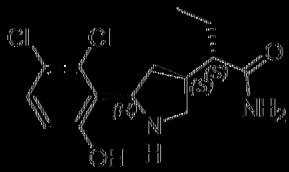
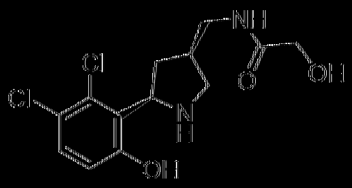
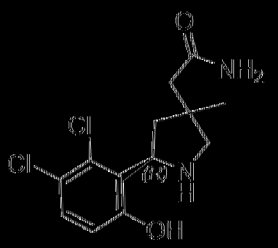
【0388】用Patchmaster (HEKA Elektronik Dr. Schulze公司)獲得AUC及峰值。為測定IC_{50}，使用對應於給定化合物濃度的脈衝串中之最後一個單脈衝。將在化合物存在下獲得之AUC及峰值標準化為無化合物存在下之對照組值。使用Origin (OridinLab)，由希爾方程(Hill equation)之資料擬合推導出IC_{50}：$I_{化合物}/I_{對照組}=(100-A)/(1 + ([化合物]/IC_{50})nH)+A$其中$IC_{50}$為電流抑制呈半最大值時之濃度，[化合物]為所施用之化合物濃度，A為未經阻斷之電流之分率且nH為希爾係數。

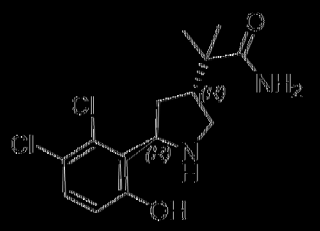
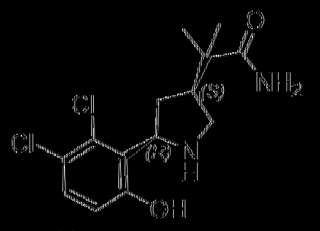
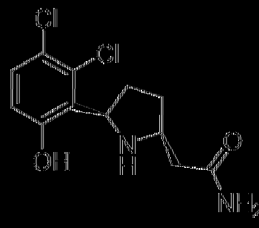
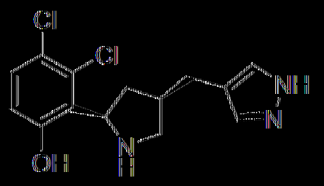
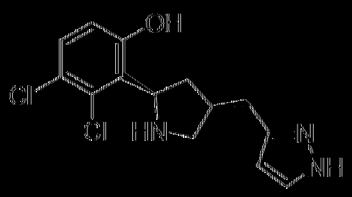
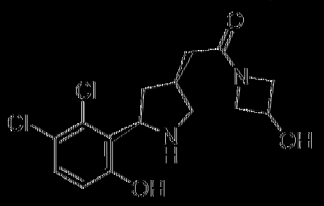
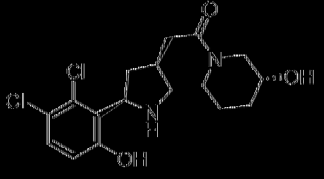
【0389】表7提供本發明之某些所選化合物針對Kv1.3鉀通道及hERG通道之抑制活性的概述。

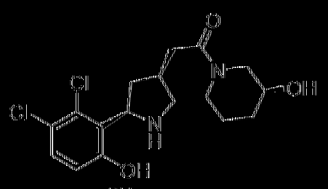
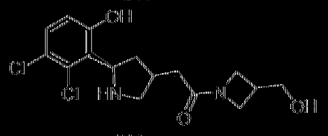
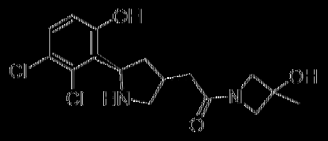
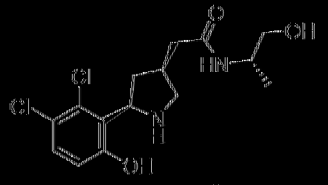
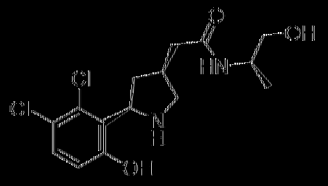
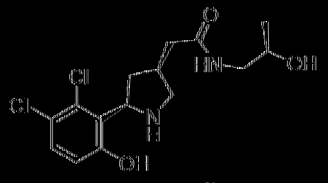
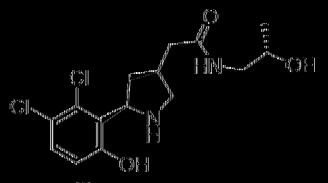
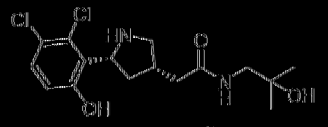
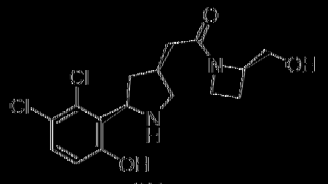
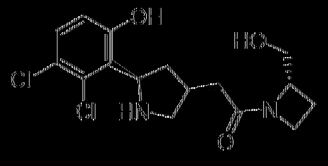
表7. 某些例示性化合物針對Kv1.3鉀通道及hERG通道之IC_{50} (μM)值

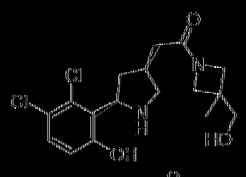
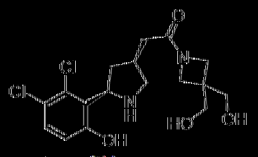
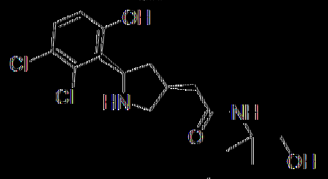
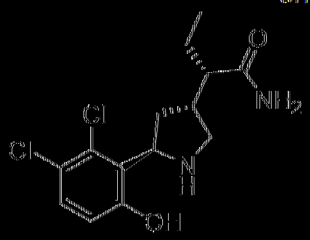
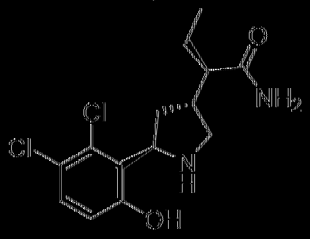
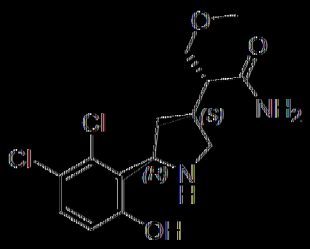
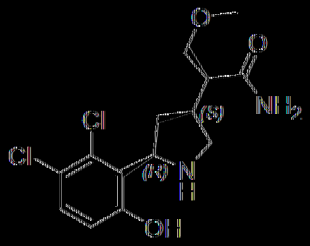
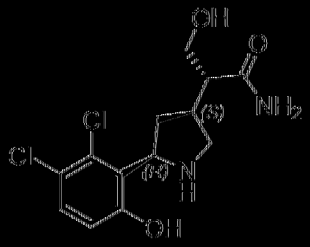
化合物編號	結構	Kv1.3 IC_{50} (μM)	hERG IC_{50} (μM)
31		<1	>100
32		<1	*
33		<0.1	>100
34		<0.1	>100
35		<0.1	>30
36		<0.1	>30

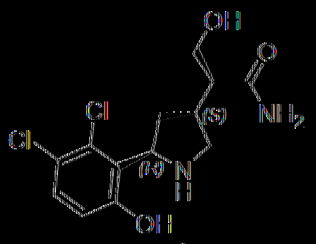
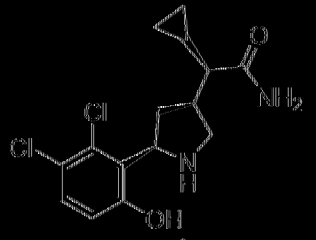
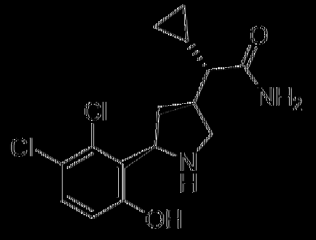
化合物編號	結構	Kv1.3 IC50 (μM)	hERG IC50 (μM)
37		<1	>30
38		<1	>10
39		<0.1	>100
40		<1	>100
41		<1	>30
42		<0.1	>30
43		<0.1	>100

化合物編號	結構	Kv1.3 IC50 (μM)	hERG IC50 (μM)
44		<1	>100
45		<0.1	>100
46		<1	>100
47		<0.1	100
48		<1	>30
49		<1	>100
50		<1	*

化合物編號	結構	Kv1.3 IC_{50} (μM)	hERG IC_{50} (μM)
51		<1	*
52		<1	>30
53		<1	>100
54		<0.1	>10
55		<1	>10
56		<0.1	>100
57		<1	*
58		<1	>30

化合物編號	結構	Kv1.3 IC50 (μM)	hERG IC50 (μM)
59		<1	*
60		<1	*
61		<0.1	>100
62		<1	*
63		<0.1	>100
64		<0.1	>100
65		<0.1	>100
66		<1	>100
67		<1	>100
68		<1	>100

化合物編號	結構	Kv1.3 IC50 (μM)	hERG IC50 (μM)
69		<1	*
70		<1	*
71		<1	>100
72		<1	*
73		<1	*
74		<1	>100
75		<1	>100
76		<1	>100

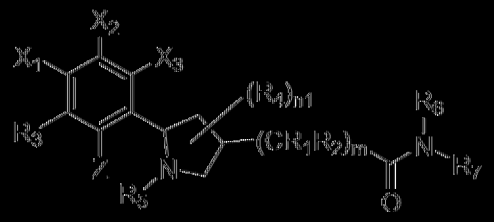
化合物編號	結構	Kv1.3 IC_{50} (μM)	hERG IC_{50} (μM)
77		<0.1	>100
78		<0.1	*
79		<1	*

*未測得。

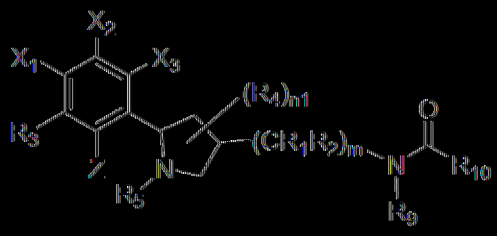
【發明申請專利範圍】

【請求項1】

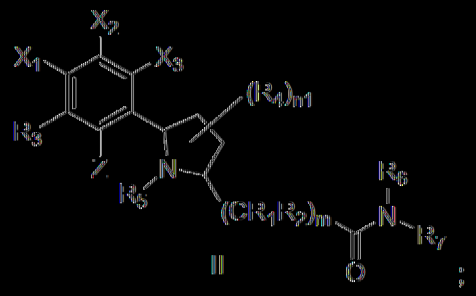
一種式I、I'、II、II'、III或IV化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



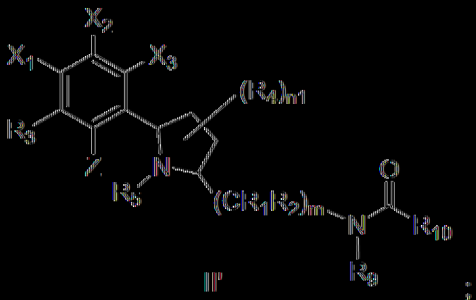
I ；



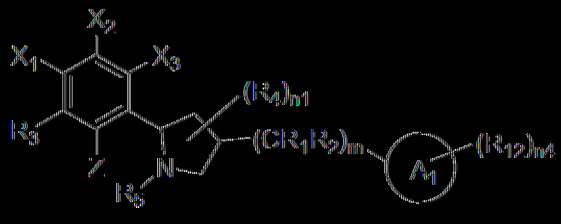
I' ；



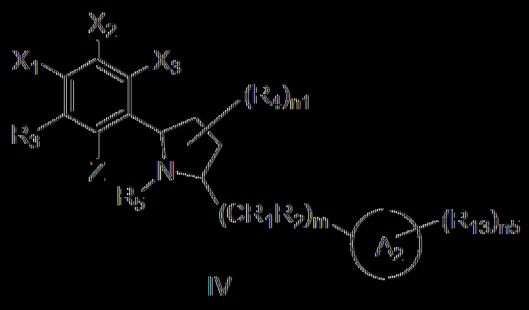
II ；



II' ；



III ；



IV

；

其中

Z在每次出現時獨立地為OR_a；

X_1在每次出現時獨立地為H、鹵素、CN、烷基、環烷基、鹵化環烷基或鹵化烷基；

X_2在每次出現時獨立地為H、鹵素、CN、烷基、環烷基、鹵化環烷基或鹵化烷基；

X_3在每次出現時獨立地為H、鹵素、CN、烷基、環烷基、鹵化環烷基或鹵化烷基；

或者X_1及X_2以及其所連接之碳原子在一起形成視情況經取代之5或6員芳基；

或者X_2及X_3以及其所連接之碳原子在一起形成視情況經取代之5或6員芳基；

R_1在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、飽和雜環、芳基、雜芳基、烷芳基、烷基雜芳基、CN、CF_3、OCF_3、OR_a、SR_a、鹵素、NR_aR_b或$NR_b(C=O)R_a$；

R_2在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、飽和雜環、芳基、雜芳基、烷芳基、烷基雜芳基、CN、CF_3、OCF_3、OR_a、SR_a、鹵素、NR_aR_b或$NR_b(C=O)R_a$；

或者R_1及R_2與其所連接之碳原子一起形成環烷基或飽和雜環；

R_3在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、飽和雜環、芳基、雜芳基、CN、CF_3、OCF_3、OR_a、SR_a、鹵素、NR_aR_b或$NR_b(C=O)R_a$；

R_4在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、飽和雜環、$(CR_aR_b)_{n2}OR_a$或$(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$；

或者兩個R_4基團與其所連接之碳原子一起形成3-7員視情況經取代之環烷基或雜環；

R_5在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、飽和雜環、芳基、雜芳基、烷芳基、烷基雜芳基、$(C=O)R_a$、$(C=O)(CR_aR_b)_{n2}OR_a$、$(C=O)(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$或$SO_2R_a$；

R_6在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、雜環、芳基、雜芳基、烷芳基或烷基雜芳基；

R_7在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、雜環、芳基、雜芳基、烷芳基或烷基雜芳基；

或者R_6及R_7與其所連接之氮原子一起形成包含該氮原子及0-3個各自選自由N、O及S組成之群的額外雜原子的雜環；其中若價數准許，則該雜環視情況經1-4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OR_8、$-(CH_2)_{0-2}OR_8$、$N(R_8)_2$、$(C=O)R_8$、$(C=O)N(R_8)_2$、$NR_8(C=O)R_8$及側氧基；

R_9在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、飽和雜環、芳基、雜芳基、烷芳基、烷基雜芳基、$(C=O)R_a$、$(C=O)(CR_aR_b)_{n2}OR_a$、$(C=O)(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$或$SO_2R_a$；

R_{10}在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、雜環、芳基、雜芳基、烷芳基或烷基雜芳基；

A_1為芳基或雜芳基；

A_2為芳基或雜芳基；

R_{12}在每次出現時獨立地為H、烷基、CN、CF_3、OCF_3、OR_a、SR_a、鹵素、NR_aR_b、$(CR_aR_b)_{n2}OR_a$、$(C=O)NR_aR_b$、$(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$或$(CR_aR_b)_{n2}NR_b(C=O)R_a$；

R_{13}在每次出現時獨立地為H、烷基、CN、CF_3、OCF_3、OR_a、SR_a、鹵素、NR_aR_b、$(CR_aR_b)_{n2}OR_a$、$(C=O)NR_aR_b$、$(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$或$(CR_aR_b)_{n2}NR_b(C=O)R_a$；

R_a及R_b在每次出現時獨立地為H、烷基、烯基、環烷基、包含1至3個各自選自由N、O及S組成之群的雜原子的飽和雜環、芳基或雜芳基；或者R_a及R_b與其所連接之碳原子或氮原子一起形成環烷基或包含該氮原子及0-3個各自選自由N、O及S組成之群的額外雜原子的雜環；

若價數准許，則X_1、X_2、X_3、A_1、A_2、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_9、R_{10}、R_{12}、R_{13}、R_a或R_b中之該烷基、環烷基、雜環、芳基及雜芳基在適用時視情況經1-4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OR_8、$-(CH_2)_{0-2}OR_8$、$N(R_8)_2$、$(C=O)R_8$、$(C=O)N(R_8)_2$、$NR_8(C=O)R_8$及側氧基；

R_8在每次出現時獨立地為H、烷基或視情況經取代之雜環；或者兩個R_8基團與其所連接之氮原子一起形成包含該氮原子及0-3個各自

選自由N、O及S組成之群的額外雜原子的視情況經取代之雜環；

m在每次出現時獨立地為1、2或3；

若價數准許，則n_1在每次出現時獨立地為0-3之整數；

n_2在每次出現時獨立地為0-3之整數；及

n_4為0-3之整數；

n_5為0-3之整數。

[請求項2]

如請求項1之化合物，其中R_4在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、飽和雜環、$(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$或$(CR_aR_b)_{n2}OR_a$；且R_5在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基或飽和雜環。

[請求項3]

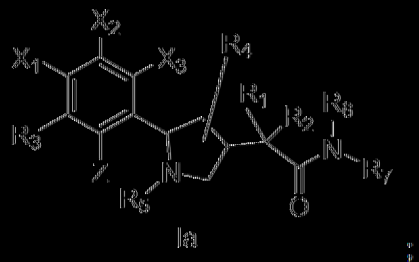
如請求項1或2之化合物，其中m在每次出現時獨立地為2或3。

[請求項4]

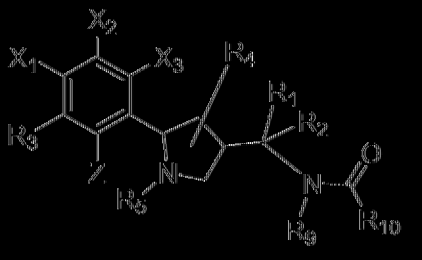
如請求項1或2之化合物，其中m在一或多次出現時為1。

[請求項5]

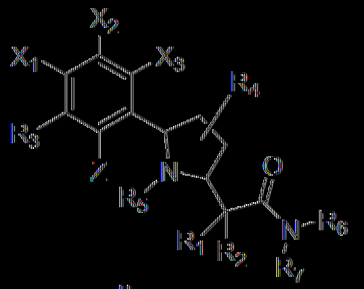
如請求項1之化合物，其中該化合物具有式Ia、Ia'、IIa、IIa'、IIIa或IVa之結構：



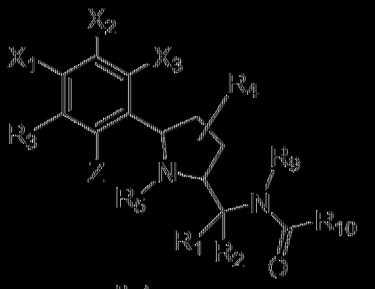
Ia ；



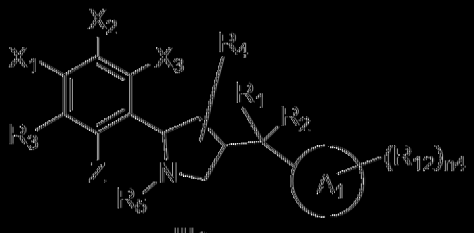
Ia' ;



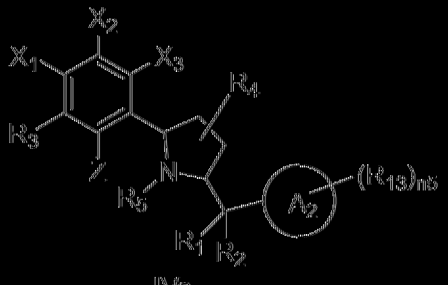
IIa ;



IIa' ;



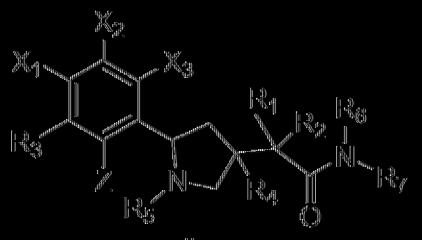
IIIa ;



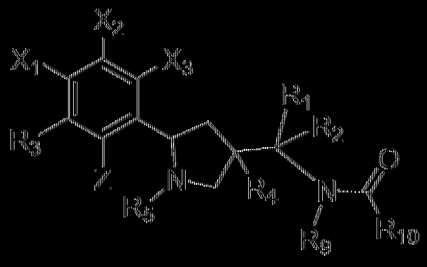
IVa 。

|(請求項6)|

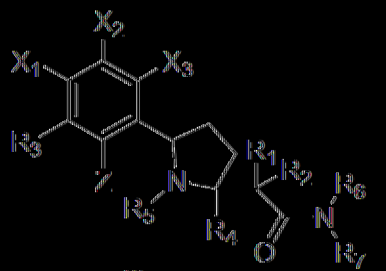
如請求項1之化合物，其中該化合物具有式Ib、Ib'、IIb、IIb'、IIIb或IVb之結構：



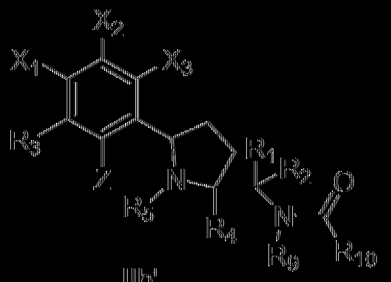
Ib ;



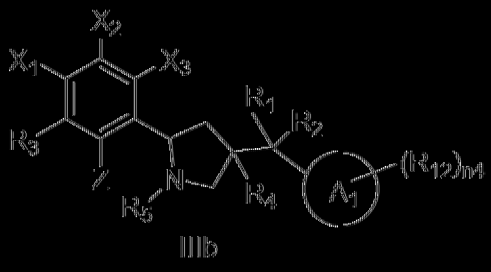
Ib' ;



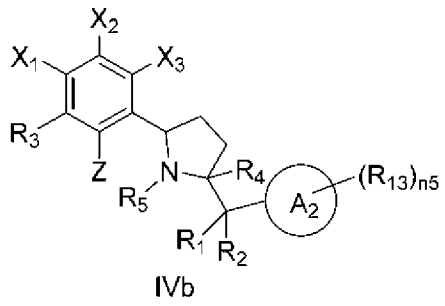
IIb ;



IIb' ;



IIb ;



IVb

。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之化合物，其中R_4在一或多次出現時為H、烷基、環烷基或OR_a。

【請求項8】

如請求項7之化合物，其中R_4在一或多次出現時為H或烷基。

【請求項9】

如請求項7或8之化合物，其中R_4在一或多次出現時為H或CH_3。

【請求項10】

如請求項1至6中任一項之化合物，其中R_4在一或多次出現時為飽和雜環、$(CR_aR_b)_{n2}OR_a$或$(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$。

【請求項11】

如請求項1至4及7至10中任一項之化合物，其中n_1在一或多次出現時為1。

【請求項12】

如請求項1至4及7至10中任一項之化合物，其中n_1在一或多次出現時為0。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之化合物，其中R_5在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基或飽和雜環。

【請求項14】

如請求項1至12中任一項之化合物，其中R_5在每次出現時獨立地為環烷基或飽和雜環。

【請求項15】

如請求項1至12中任一項之化合物，其中R_5在每次出現時獨立地為H或烷基。

【請求項16】

如請求項15之化合物，其中R_5在每次出現時獨立地為H或CH_3。

【請求項17】

如前述請求項中任一項之化合物，其中R_1及R_2在每次出現時獨立地為環烷基、飽和雜環、芳基、雜芳基、烷芳基、烷基雜芳基、CN、CF_3、OCF_3、OR_a、SR_a、鹵素、NR_aR_b或$NR_b(C=O)R_a$。

【請求項18】

如請求項1至16中任一項之化合物，其中R_1及R_2在每次出現時獨立地為H、視情況經OR_8取代之烷基、鹵素、環烷基或氟化烷基。

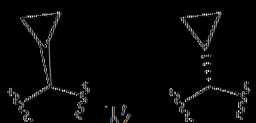
【請求項19】

如請求項18之化合物，其中R_1及R_2在每次出現時獨立地為H、CH_3、CH_2CH_3、CH_2OH、CH_2CH_2OH、CH_2OCH_3、$CH_2CH_2OCH_3$或  。

【請求項20】

如請求項18之化合物，其中R_1及R_2為H及H、H及Me、Me及Me、H及Et、Me及Et、Et及Et、H及CH_2OH、H及CH_2CH_2OH、H及CH_2OCH_3、H及$CH_2CH_2OCH_3$、或H及  。

【請求項21】

如請求項1或2之化合物，其中結構部分-$(CR_1R_2)_m$-在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：-CH_2-、-$CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2$-、-$CH(CH_2CH_3)$-、-$CH(CH_2OH)$-、-$CH(CH_2OCH_3)$-、-CH_2-CH_2-、-$CH(CH_3)$-CH_2-、-CH_2-$C(CH_3)_2$-、  及。

|請求項22|

如前述請求項中任一項之化合物，其中R_6及R_7在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基或雜環；其中該烷基、環烷基、雜環視情況經1-2個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、CN、OH、OMe、-$(CH_2)_{1-2}$OMe及-$(CH_2)_{1-2}$OH。

|請求項23|

如請求項22之化合物，其中R_6及R_7在每次出現時獨立地為H或烷基；其中該烷基視情況經1-2個各自獨立地選自由鹵素、CN及OH組成之群的取代基取代。

|請求項24|

如請求項22或23之化合物，其中R_6及R_7在每次出現時獨立地為H、-CH_3、-CH_2OH、-CH_2CH_2OH或-$CH_2CH_2CH_2OH$。

|請求項25|

如請求項1至21中任一項之化合物，其中R_6及R_7與其所連接之氮原子一起形成包含該氮原子及0-3個各自選自由N、O及S組成之群的額外雜原子的雜環；其中若價數准許，則該雜環視情況經1-4個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、環烷基、鹵化環烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OR_8、-$(CH_2)_{0-2}OR_8$、$N(R_8)_2$、$(C=O)N(R_8)_2$、$(C=O)R_8$、

$NR_8(C=O)R_8$及側氧基。

【請求項26】

如請求項25之化合物，其中R_6及R_7與其所連接之氮原子一起形成4員、5員或6員雜環；其中該雜環視情況經1-2個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：烷基、鹵化烷基、鹵素、CN、OH及$-(CH_2)_{1-2}OH$。

【請求項27】

如請求項26之化合物，其中該4員、5員或6員雜環為氮雜環丁烷、吡咯啶、哌啶或哌呄。

【請求項28】

如請求項27之化合物，其中該4員、5員或6員雜環係經1-2個各自獨立地選自由OH及$-(CH_2)_{1-2}OH$組成之群的取代基取代。

【請求項29】

如請求項28之化合物，其中R_6及R_7與其所連接之氮原子一起形成氮雜環丁烷。

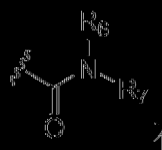
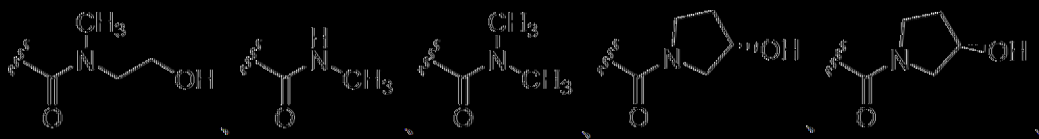
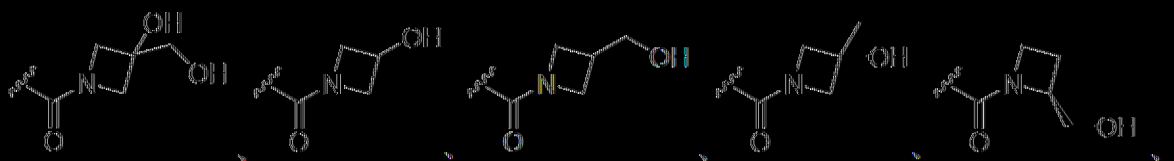
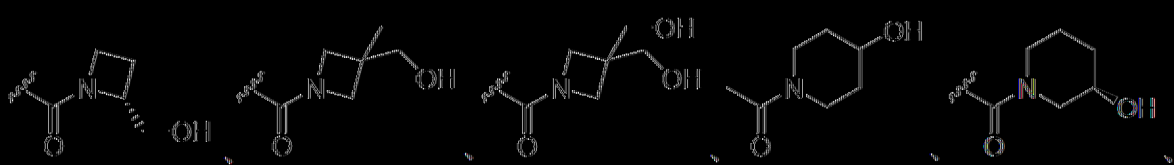
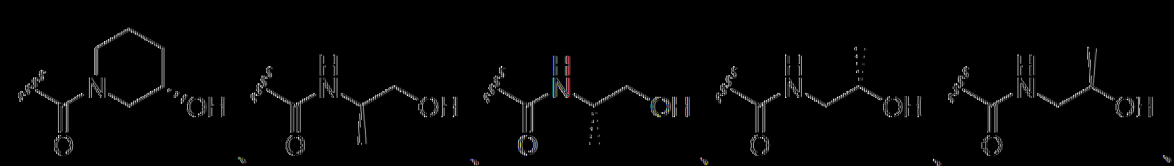
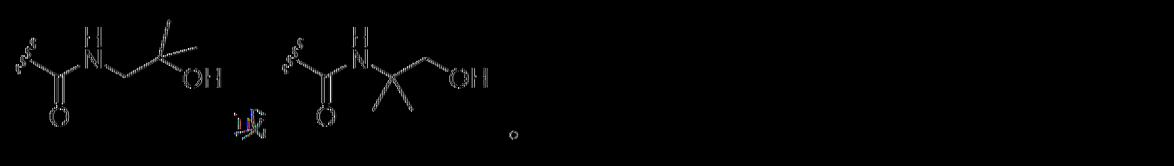
【請求項30】

如請求項26之化合物，其中R_6及R_7與其所連接之氮原子一起形成吡咯啶。

【請求項31】

如請求項1至21中任一項之化合物，其中R_6及R_7在每次出現時獨立地為烷芳基或烷基雜芳基。

【請求項32】

如請求項1至21中任一項之化合物，其中結構部分  在每次出現時獨立地具有結構  、  、  、  、  、  或  。

[請求項33]

如請求項1至21中任一項之化合物，其中R_9在每次出現時獨立地為環烷基、飽和雜環、芳基、雜芳基、烷芳基或烷基雜芳基。

[請求項34]

如請求項1至21中任一項之化合物，其中R_9在每次出現時獨立地為$(C{=}O)R_a$、$(C{=}O)(CR_aR_b)_{n2}OR_a$、$(C{=}O)(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$、$(C{=}O)NR_aR_b$或$SO_2R_a$。

[請求項35]

如請求項1至21中任一項之化合物，其中R_9在每次出現時獨立地為H

或烷基。

[請求項36]

如請求項35之化合物，其中R_9在每次出現時獨立地為H或CH_3。

[請求項37]

如請求項1至21及33至36中任一項之化合物，其中R_{10}在每次出現時獨立地為H、烷基、環烷基或雜環；其中該烷基、環烷基、雜環視情況經1-2個各自獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、CN、OH、OMe、-$(CH_2)_{1-2}$OMe及-$(CH_2)_{1-2}$OH。

[請求項38]

如請求項37之化合物，其中R_{10}在一或多次出現時為烷基；其中該烷基視情況經1-2個各自獨立地選自由鹵素、CN及OH組成之群的取代基取代。

[請求項39]

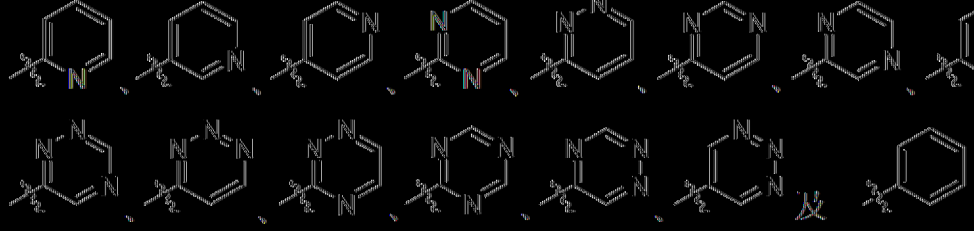
如請求項37或38之化合物，其中R_{10}在每次出現時獨立地為H、-CH_3、-CH_2OH或-CH_2CH_2OH。

[請求項40]

如請求項1至21中任一項之化合物，其中A_1為5或6員芳基或雜芳基。

[請求項41]

如請求項40之化合物，其中A_1係選自由以下組成之群：

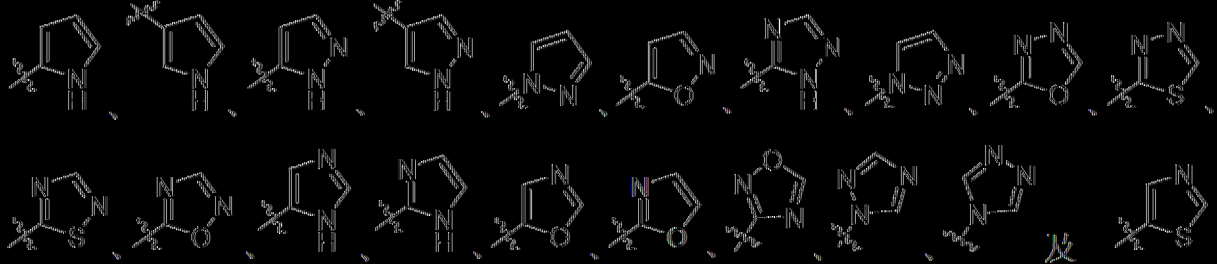


及

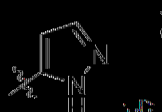
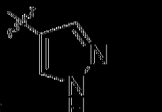


。

[請求項42]

如請求項40之化合物，其中A_1係選自由以下組成之群：  及。

[請求項43]

如請求項40或42之化合物，其中A_1為  或  。

[請求項44]

如請求項1至21及40至43之化合物，其中R_{12}在每次出現時獨立地為H、鹵素、氟化烷基或烷基。

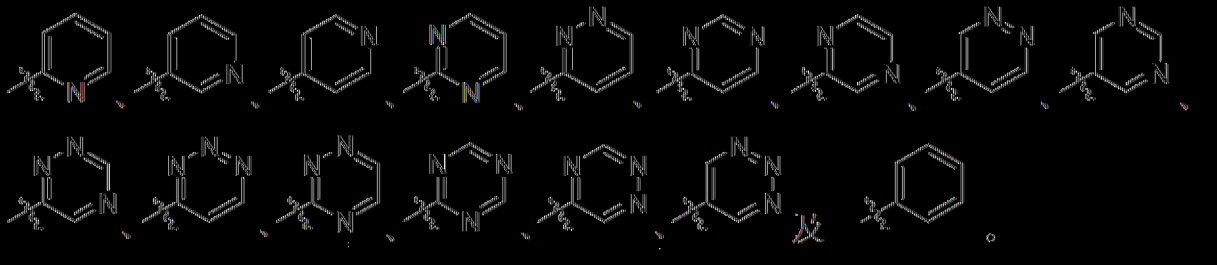
[請求項45]

如請求項44之化合物，其中R_{12}在一或多次出現時為H。

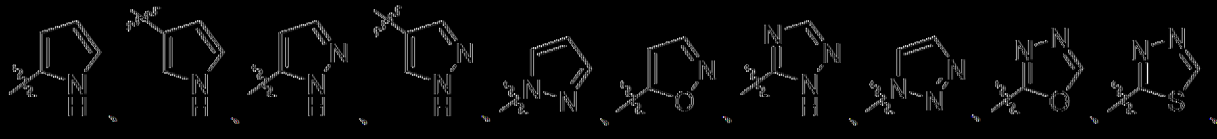
[請求項46]

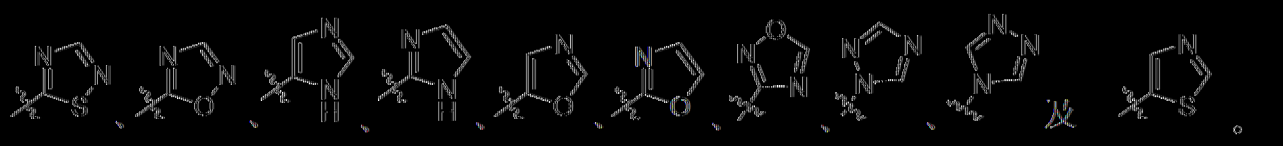
如請求項1至21中任一項之化合物，其中A_2為5或6員芳基或雜芳基。

[請求項47]

如請求項46之化合物，其中A_2係選自由以下組成之群：  及。

[請求項48]

如請求項46之化合物，其中A_2係選自由以下組成之群： 



[請求項49]

如請求項46或48之化合物，其中A_2為  。

[請求項50]

如請求項1至21及46至49之化合物，其中R_{13}在每次出現時獨立地為H、鹵素、氟化烷基或烷基。

[請求項51]

如請求項50之化合物，其中R_{13}在一或多次出現時為H。

[請求項52]

如前述請求項中任一項之化合物，其中Y在每次出現時獨立地為OH或O(C_1-C_4烷基)。

[請求項53]

如請求項52之化合物，其中Y在每次出現時獨立地為OMe、OEt或OH。

[請求項54]

如請求項52或53之化合物，其中Y在一或多次出現時為OH。

[請求項55]

如前述請求項中任一項之化合物，其中X_1在每次出現時獨立地為H、鹵素、氟化烷基或烷基。

[請求項56]

如請求項55之化合物，其中X_1在每次出現時獨立地為H、F、Cl、Br、Me、CF_2H、CF_2Cl或CF_3。

【請求項57】

如請求項55或56之化合物，其中X_1在一或多次出現時為H。

【請求項58】

如前述請求項中任一項之化合物，其中X_2在每次出現時獨立地為H、鹵素、氟化烷基或烷基。

【請求項59】

如請求項58之化合物，其中X_2在每次出現時獨立地為H、F、Cl、Br、Me、CF_2H、CF_2Cl或CF_3。

【請求項60】

如請求項58或59之化合物，其中X_2在一或多次出現時為Cl。

【請求項61】

如前述請求項中任一項之化合物，其中X_3在每次出現時獨立地為H、鹵素、氟化烷基或烷基。

【請求項62】

如請求項61之化合物，其中X_3在每次出現時獨立地為H、F、Cl、Br、Me、CF_2H、CF_2Cl或CF_3。

【請求項63】

如請求項61或62之化合物，其中X_3在一或多次出現時為Cl。

【請求項64】

如前述請求項中任一項之化合物，其中R_3在每次出現時獨立地為H、烷基、CF_3、OR_a、SR_a、鹵素、NR_aR_b或$NR_b(C=O)R_a$。

【請求項65】

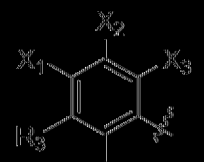
如請求項64之化合物，其中R_3在每次出現時獨立地為H、鹵素、氟

化烷基或烯基。

[請求項66]

如請求項64或65之化合物，其中R_3在一或多次出現時為H。

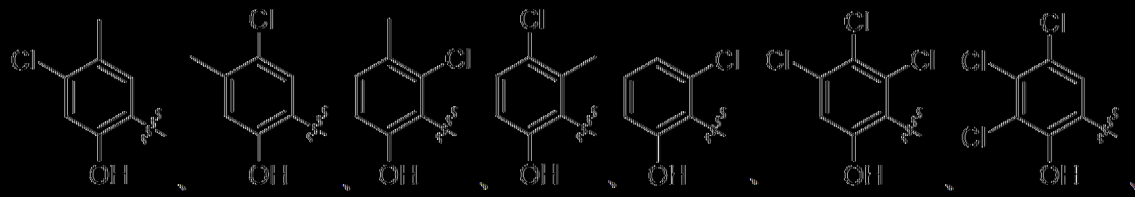
[請求項67]



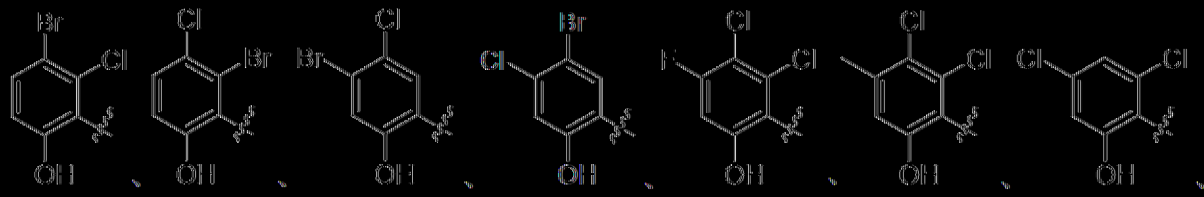
如請求項1至51中任一項之化合物，其中結構部分 在每次出現時獨立地具有結構



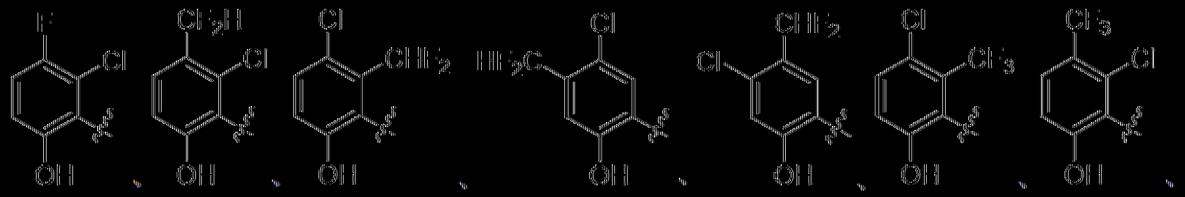
、



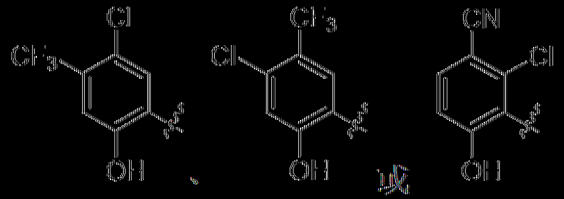
、



、



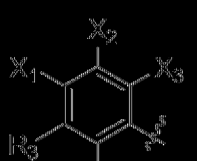
、



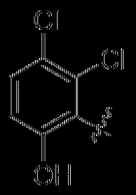
或

。

[請求項68]

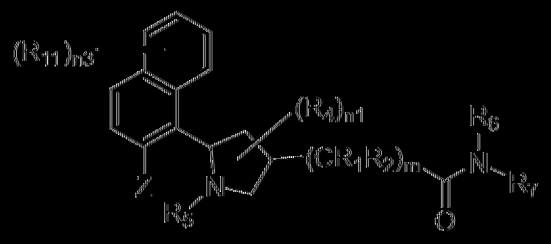


如請求項1至51中任一項之化合物，其中該結構部分 之 在全

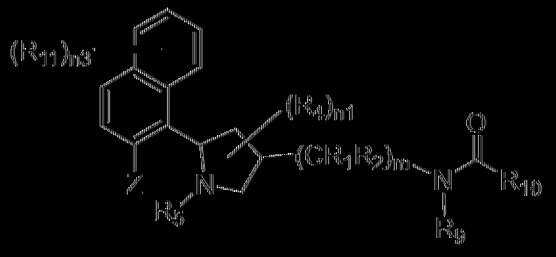
少一次出現時具有結構  。

[請求項69]

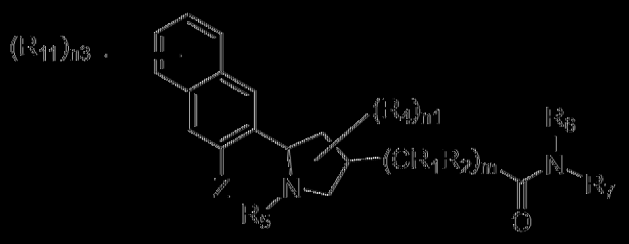
如請求項1之化合物，其中該化合物具有式Ic、Ic'、Id、Id'、IIc、IIc'、IId、IId'、IIIc、IIId、IVc或IVd之結構：



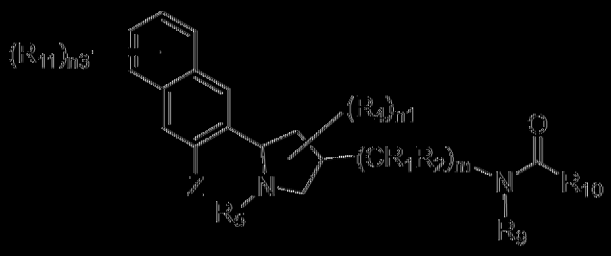
Ic ；



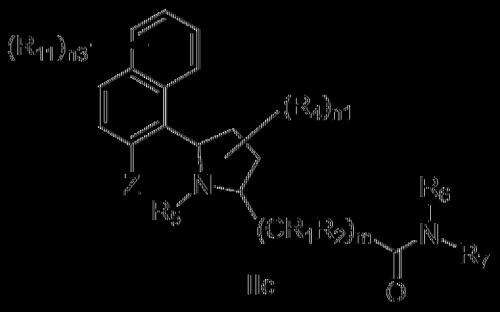
Ic' ；



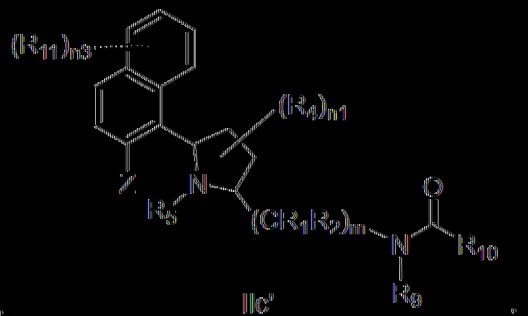
Id ;



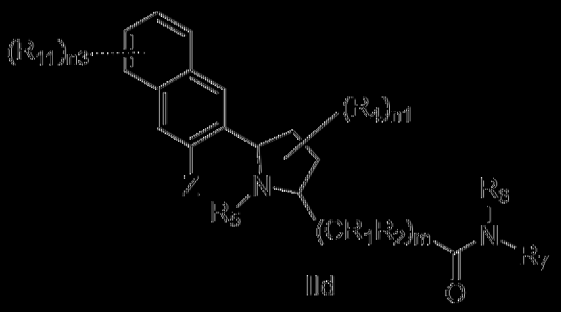
Id' ;



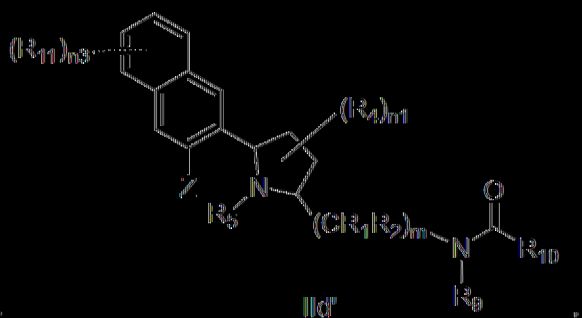
IIc ;



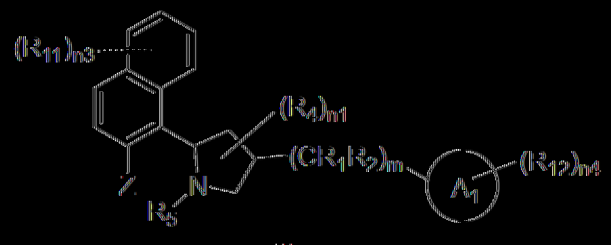
IIc' ;



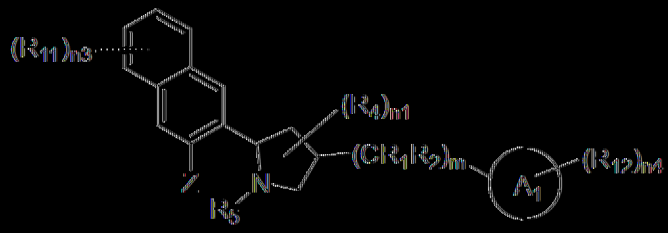
IId ;



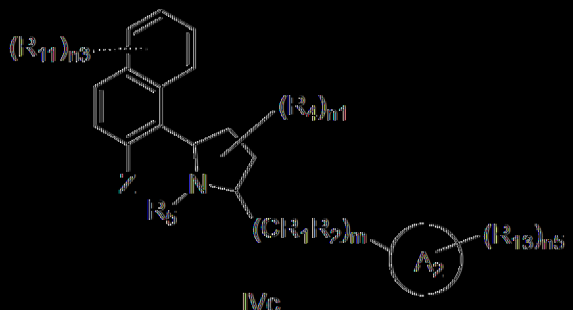
IId' ;



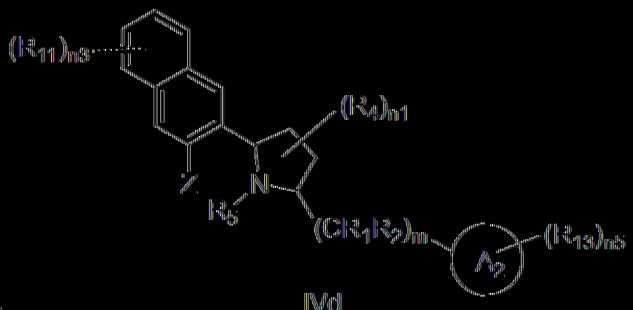
IIIc ;



IIId ;



IVc ;



IVd

其中R_{11}在每次出現時獨立地為H、鹵素或烷基；及

n_3在每次出現時獨立地為0-3之整數。

[請求項/0]

如請求項69之化合物，其中n_3在每次出現時獨立地為0、1或2。

[請求項/1]

如請求項69之化合物，其中R_{11}在每次出現時獨立地為H或烷基。

[請求項/2]

如請求項69之化合物，其中R_{11}在至少一次出現時為鹵素。

[請求項/3]

如請求項69之化合物，其中Y在至少一次出現時為OR_a。

[請求項/4]

如請求項69之化合物，其中Y在至少一次出現時為OH、OMe或OEt。

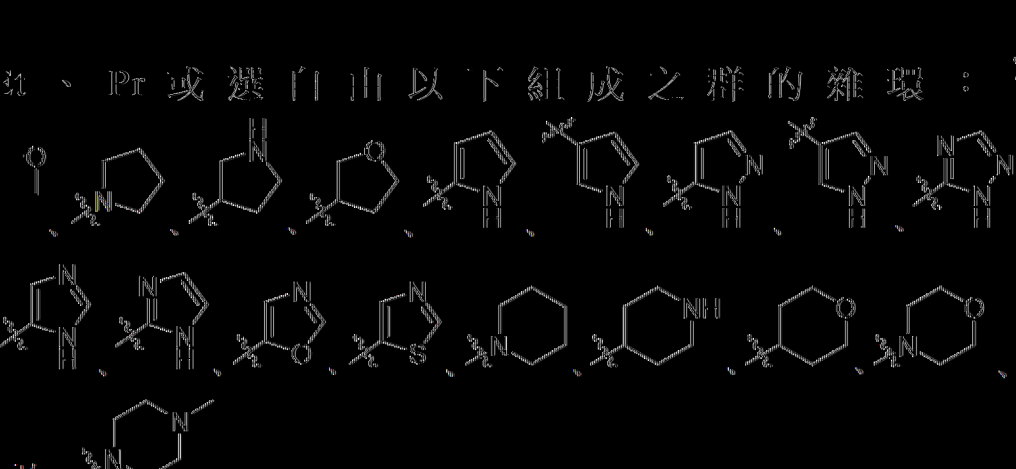
[請求項5]

如請求項69之化合物，其中Y在至少一次出現時為OH。

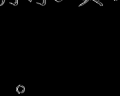
[請求項6]

如前述請求項中任一項之化合物，其中R_a或R_b在至少一次出現時獨立地為H、烷基、環烷基、飽和雜環、芳基或雜芳基。

[請求項7]

如請求項6之化合物，其中R_a或R_b在至少一次出現時獨立地為H、Me、Et、Pr或選自由以下組成之群的雜環：  ；其中若價數准許，則該雜環視情況經烷基、OH、側氧基或$(C=O)C_{1-4}$烷基取代。

[請求項8]

如請求項6或7之化合物，其中R_a或R_b在至少一次出現時為H、Me或  。

[請求項9]

如請求項1至5中任一項之化合物，其中R_a及R_b與其所連接之氮原子一起形成包含該氮原子及0-3個各自選自由N、O及S組成之群的額外雜原子的視情況經取代之雜環。

【請求項80】

如前述請求項中任一項之化合物，其中R_8在每次出現時獨立地為H、烷基或視情況經烷基、鹵素或OH取代之雜環。

【請求項81】

如請求項80之化合物，其中R_8在每次出現時獨立地為H或烷基。

【請求項82】

如請求項80或81之化合物，其中R_8在每次出現時獨立地為H或Me。

【請求項83】

如請求項1之化合物，其中該化合物係選自由如表7中所示之化合物31-79組成之群。

【請求項84】

如請求項1之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：如表1中所示之化合物1-15、如表2中所示之化合物16-20、如表3中所示之化合物1a-15a、如表4中所示之化合物16a-30a、如表5中所示之化合物1b-15b、及如表6中所示之化合物16b-30b。

【請求項85】

一種醫藥組合物，其包含至少一種如請求項1至84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或稀釋劑。

【請求項86】

一種治療有需要之哺乳動物物種之病狀的方法，其包含向該哺乳動物物種投與治療有效量之至少一種如請求項1至84中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該病狀係選自由以下組成之群：癌症、免疫病症、中樞神經系統病症、發炎病症、胃腸病症、代謝病症、心血管病症及

腎病。

【請求項87】

如請求項86之方法，其中該免疫病症為移植排斥反應或自體免疫疾病。

【請求項88】

如請求項86之方法，其中該自體免疫疾病為類風濕性關節炎、多發性硬化症、全身性紅斑狼瘡或第I型糖尿病。

【請求項89】

如請求項86之方法，其中該中樞神經系統病症為阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)。

【請求項90】

如請求項86之方法，其中該發炎病症為發炎性皮膚病狀、關節炎、牛皮癬、脊椎炎、牙周炎或發炎性神經病變。

【請求項91】

如請求項86之方法，其中該胃腸病症為發炎性腸病。

【請求項92】

如請求項86之方法，其中該代謝病症為肥胖症或第II型糖尿病。

【請求項93】

如請求項86之方法，其中該心血管病症為缺血性中風。

【請求項94】

如請求項86之方法，其中該腎病為慢性腎病、腎炎或慢性腎衰竭。

【請求項95】

如請求項86之方法，其中該病狀係選自由以下組成之群：癌症、移

植排斥反應、類風濕性關節炎、多發性硬化症、全身性紅斑狼瘡、第I型糖尿病、阿茲海默氏病、發炎性皮膚病狀、發炎性神經病變、牛皮癬、脊椎炎、牙周炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、肥胖症、第II型糖尿病、缺血性中風、慢性腎病、腎炎、慢性腎衰竭及其組合。

【請求項96】

如請求項86之方法，其中該哺乳動物物種為人類。

【請求項97】

一種在有需要之哺乳動物物種中阻斷Kv1.3鉀通道的方法，其包含向該哺乳動物物種投與治療有效量之至少一種如請求項1至84中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項98】

如請求項97之方法，其中該哺乳動物物種為人類。