



(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 200948791 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：098105199

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 02 月 19 日

(51)Int. Cl.：

C07D241/04 (2006.01)

C07D471/10 (2006.01)

C07D409/12 (2006.01)

C07D403/02 (2006.01)

A61K31/495 (2006.01)

A61K31/499 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

(30)優先權：2008/02/19

美國

61/029,738

(71)申請人：賽諾菲阿凡提斯公司 (法國) SANOFI-AVENTIS (FR)

法國

(72)發明人：索普 大衛 THORPE, DAVID S. (US)；史姆西那 馬汀 SMRCINA, MARTIN

(CZ)；凱伯 迪格瑪 CABEL, DAGMAR D. (US)

(74)代理人：林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：67 項 圖式數：0 共 161 頁

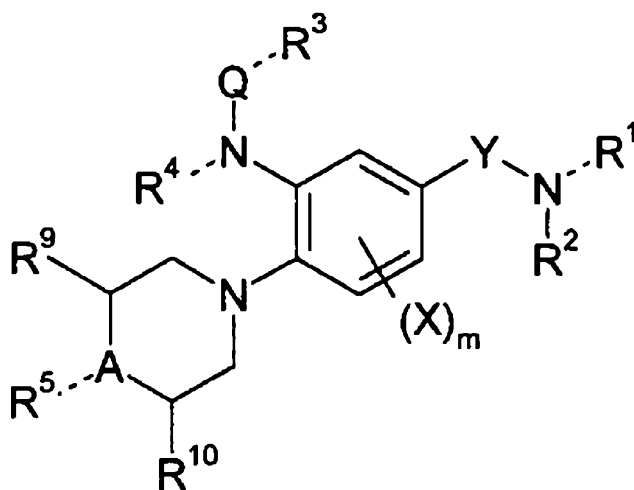
(54)名稱

化學激素受體 C x C R 3 之抑制劑

INHIBITORS OF THE CHEMOKINE RECEPTOR CXCR3

(57)摘要

本發明涉及一種如本文所定義的 3-(胺基或磺醯胺基)-4-(4-取代的吡嗪基)苯甲醯胺化合物。此 3-(胺基或磺醯胺基)-(4-取代的吡嗪基)苯甲醯胺化合物可作為趨化因子受體 CxCR3 的抑制劑使用，並可用於預防或治療需要其的患者中由 CxCR3 趨化因子受體介導的疾病或相關的症狀。





(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 200948791 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：098105199

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 02 月 19 日

(51)Int. Cl.：

C07D241/04 (2006.01)

C07D471/10 (2006.01)

C07D409/12 (2006.01)

C07D403/02 (2006.01)

A61K31/495 (2006.01)

A61K31/499 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

(30)優先權：2008/02/19

美國

61/029,738

(71)申請人：賽諾菲阿凡提斯公司 (法國) SANOFI-AVENTIS (FR)

法國

(72)發明人：索普 大衛 THORPE, DAVID S. (US)；史姆西那 馬汀 SMRCINA, MARTIN

(CZ)；凱伯 迪格瑪 CABEL, DAGMAR D. (US)

(74)代理人：林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：67 項 圖式數：0 共 161 頁

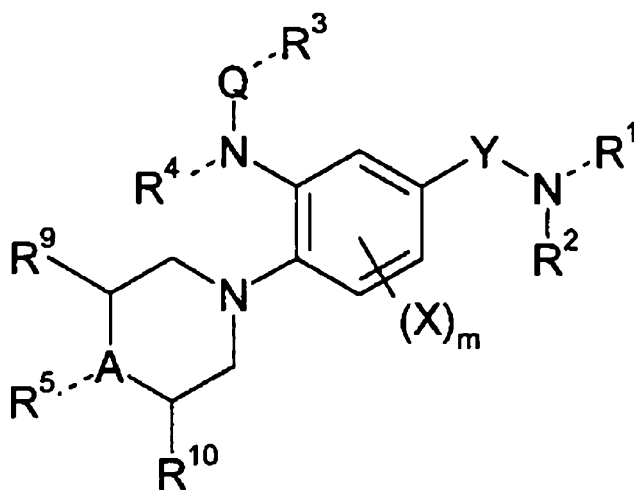
(54)名稱

化學激素受體 C x C R 3 之抑制劑

INHIBITORS OF THE CHEMOKINE RECEPTOR CXCR3

(57)摘要

本發明涉及一種如本文所定義的 3-(胺基或磺醯胺基)-4-(4-取代的吡嗪基)苯甲醯胺化合物。此 3-(胺基或磺醯胺基)-(4-取代的吡嗪基)苯甲醯胺化合物可作為趨化因子受體 CxCR3 的抑制劑使用，並可用於預防或治療需要其的患者中由 CxCR3 趨化因子受體介導的疾病或相關的症狀。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明之領域

本發明涉及一種如本文所定義的 3-(胺基或磺醯胺基)-4-(4-取代的吡嗪基)苯甲醯胺化合物。此 3-(胺基或磺醯胺基)-(4-取代的吡嗪基)苯甲醯胺化合物可作為趨化因子受體 CxCR3 的抑制劑使用，並可用於預防或治療需要其的患者中由 CxCR3 趨化因子受體介導的疾病或相關的症狀。

【先前技術】

本發明之背景

慢性發炎性疾病是一種普遍的醫學問題，而且它們的發病率隨著身體衰老而增加。最容易識別的與衰老相關的發炎性疾病是關節炎，這是一種圍繞明顯障礙的症候群概念，如骨關節炎（例如膝蓋骨關節炎）和類風濕性關節炎（例如手指關節）。除了關節炎以外，還有以較不明顯的發炎症狀出現的其他疾病。這些疾病包括慢性阻塞性肺病（COPD）（這是一種主要包括肺氣腫、慢性支氣管炎、哮喘的症候群名稱，是一種反覆發作型神經功能障礙）、多發性硬化症（MS）、動脈粥樣硬化、牛皮癬（一種脫屑皮膚症狀），以及發炎性腸道疾病（IBD），如克羅恩氏病（Crohn's disease）和潰瘍性結腸炎，這兩者都是分別影響腸道上部和下部的削弱性症

狀。而且，潰瘍性結腸炎是一種可演變為結直腸癌的危險因素，在工業人口中是引起致命疾病和死亡的主要原因。由於在視覺之外，一般人通常不知道這些症狀在本質上是屬於炎症，但病理學家們早就顯示了上述每種疾病的炎症過程。在所有這些疾病中，T 淋巴細胞是起作用的重要因素(Westermann, et al, Ann. Intern. Med. 2001, 135, 279)。許多其他疾病也涉及發炎現象，但在此不予詳述。

自古以來就已經知道炎症的主要特徵，古羅馬醫生將其歸納為四種基本跡象，即經身體檢查可明顯察覺的「四個 or」：dolor、rubor、calor 和 tumor。Dolor 是疼痛，在檢查患者時這是顯而易見的。Rubor 是受影響部分的紅色外觀，這是血管擴張和發炎組織灌注增加而引起的充血。這是身體對受代謝刺激組織的需求所作出的反應。與基礎狀態相比，細胞和亞細胞成分進出發炎區域的流量急劇增加，而且在能量和營養需要方面需付出顯著代價才能痊癒。受影響部位摸起來比周圍區域熱，這是一種因組織損傷而引起的代謝負擔的反映。這種上升的代謝需求和隨之引起的補充則導致第三種跡象 calor，即發熱，因為組織摸起來是熱的。最後，炎症的第四種基本跡像是 tumor，即腫瘤或腫脹。炎症過程的淨結果是受感染部分物質量的增加。由於血管滲透性增加而使組織腫脹並充有體液，補充的血液提供了一組作用協調的細胞，如白細胞，繼之是成纖維細胞，先對付受傷的起因，然後癒合受傷部位。

細胞組分進入發炎組織，它們在其中的行為是高度

受控制和規則的。它並非是一種偶然的過程，對其細節的認識正越來越深。發炎組織中的遷移是促炎性信號分子匯成的一曲真正的交響曲。該組細胞是受某些因素如激素、細胞因子和趨化因子控制的，這些因素提供了治療干預的機會。特異性白細胞亞群如 T 細胞的補充是由被稱為趨化因子的小蛋白調控的。

趨化因子是參與炎症過程的各種因素中一大類小蛋白激素 (Alexander et al, Br. J. Pharmacol., 2007, 150 (Suppl. 1) S25)。趨化因子一詞是趨化細胞因子的縮略語，這掩蓋了其作用。趨化因子向發炎區域吸引白細胞。趨化因子還有其他作用，如調節與細胞外蛋白的粘附、增殖和其他因子（如干擾素- γ ）的分泌。

趨化因子調節各種過程 (<http://en.wikipedia.org/wiki/Chemokine>)。趨化因子的一個主要作用是引導細胞遷移。細胞趨化作用涉及細胞從趨化因子濃度低的區域向趨化因子濃度較高的區域移動。某些趨化因子在功能上似乎更是體內穩態的：例如，它們把淋巴細胞引向淋巴結，在那裏它們透過在淋巴結內與抗原呈遞細胞相互作用而參與免疫監視。某些趨化因子對發育有影響，如促進或抑制新血管的生長—血管生成和血管生成抑制作用。這種體內穩態趨化因子似乎以日復一日的方式調節細胞的移動。其他的則在對損傷的應答中得到表現，這些炎症趨化因子通常對目標白細胞群具有化學吸引及其他作用。這些趨化因子通常是由各種不同類型細胞的白細胞介素-1 或干擾素- γ 誘導的。最後，許多趨化因子導致免疫細胞釋放酶因子和其他因子。

趨化因子是大小約為 8 至 10kDa 的小型蛋白，按照其蛋白序列分層；根據表現在細胞表面的相關受體，不同的細胞群對它們作出響應（Pease and Williams, Br. J. Pharmacol. 2006, 147, S212）迄今為止，已知至少有 47 種趨化因子，它們都有一個由 C 端 α -螺旋覆罩的三個反平行 β -摺疊片組成的基本「希臘鑰匙」蛋白摺疊模體。這種蛋白摺疊取決於保守結構的鏈內二硫鍵。形成這些橋梁的半胱胺酸是趨化因子命名的基礎。在涉及二硫鍵橋的胺基端附近具有兩個連續半胱胺酸的趨化因子被稱為 CC 趨化因子，並具有 CCL1 至 CCL28 的系統名稱。它們所結合的受體也以類似方式命名，如 CCR1、CCR2 等，儘管受體的編號與所結合的趨化因子是不一樣的，而且每個受體可與多個趨化因子結合。

在胺基端區域頭兩個半胱胺酸之間帶一個胺基酸的趨化因子被稱為 CxC 趨化因子。這些激素及其受體的系統名稱的形式是 CxCL1 至 CxCL16，同源受體的形式是 CxCR1 至 CxCR16。儘管其他的半胱胺酸間距似乎也是可能的，下一族已知的趨化因子是 Cx3CL1，稱為分形素，它與 Cx3CR1 受體結合。最後，在涉及二硫鍵的胺基端區域只有一個半胱胺酸的一族趨化因子至少有一個成員，稱為 XCL1 淋巴細胞趨化因子，其受體為 XCR1。歸納起來，47 個已知的趨化因子總共有 18 個已知的受體。

重要的是，現在剪接變異體已被公認，可進一步細分可能存在的各種趨化因子和受體。對於 CxCR3，有兩種已知的剪接變異體：CxCR3A 和 CxCR3B。趨化因子

受體的長度為 340-350 個胺基酸，它們都是 G 蛋白偶聯的受體 (GPCRs)。GPCR 是各種治療藥物包括小分子藥物靶向的一類重要蛋白。長期以來早就感到需要調節炎症反應，而眾所周知 GPCR 可提供易控制的治療干預目標。因此，藉由使用趨化因子受體的調節劑，有很大希望可實現炎症過程的選擇性調節。

CxCR3A 受體主要表現在活化 Th1 淋巴細胞上，但它也存在於 NK (自然殺傷) 細胞、巨噬細胞、DC (樹突狀細胞) 和 B 淋巴細胞中。已知 CxCR3A 是受三種趨化因子刺激的：CxCL9 (干擾素- γ 誘導的單核因子，亦稱 Mig)、CxCL10 (干擾素- γ 誘導的 10kDa 蛋白，亦稱 IP-10)，以及 CxCL11 (干擾素誘導的 T 細胞 α -化學吸引因子，亦稱 I-TAC)。對這些趨化因子血管生成抑制作用的觀察預示了存在著一種不同的受體亞型的可能性，而且確實發現了一種剪接變異體。CxCR3A 信號是由一種對百日咳毒素敏感的 G 蛋白($G_{\alpha i}$)介導的，它導致了一股鈣離子流。經發現，剪接變異體 CxCR3B 表現在內皮細胞上，並介導 IP-10、Mig、I-TAC 和血小板第 4 因子的血管生成抑制作用(Lasagni et al, J. Exp. Med. 2003, 197, 1537)。血小板因子 4 號，待測序的第一種趨化因子，對 CxCR3A 無作用，且通過 CxCR3B 的信號導致由 $G_{\alpha s}$ 介導的 cAMP 的上升。

長期以來早就知道 T 淋巴細胞是作為免疫系統的指揮和控制中心起作用。確實，HIV 病毒透過選擇性殺傷 T 細胞群而導致愛滋病。鑒於這一中心調控位置，18 個趨化因子受體中有 15 個是表現在不同的 T 淋巴細胞

亞群中，這並不令人驚奇(Pease & Williams Br. J. Pharmacol. 2006, 147, S212)。

已知其他病原體會破壞趨化因子系統，以逃避免疫監視，抑制免疫反應，並避免被消除。趨化因子的作用受到病原體以至少四種不同方式的損害：第一，透過產生作為受體拮抗劑起作用的趨化因子模擬物。第二，透過產生作為不適當激動劑起作用的趨化因子模擬物。第三，透過產生受體模擬物，第四，透過產生約束和中和趨化因子活性的蛋白(Chensue, Clin. Microbiol. Rev. 2001, 14, 821)。CXCR3 及其配體屬於病原體侵佔的因素。因此，大自然找到了利用趨化因子調節免疫系統功能的方式，本發明的主題也利用此方式。

生理系統控制因素的另一個重要性質是正調節和負調節輸入的存在。經發現，這些整合的平衡點也在趨化因子之中。嗜酸性粒細胞趨化因子/CCL11 和 MCP-3/CCL7，在刺激其他趨化因子受體（分別為 CCR3 和 CCR1）的同時，拮抗 CXCR3A 和另外兩個 CCRs (CCR2 和 CCR5) 的信號。重要的是，刺激 CXCR3A (IP10/CxCL10、I-TAC/CxCL11 和 Mig/CxCL9) 的趨化因子透過表現在嗜酸性粒細胞、嗜鹼性粒細胞和肥大細胞上的 CCR3 來拮抗信號(Alexander et al, Br. J. Pharmacol., 2007, 150 (Suppl. 1) S25)。因此，CXCR3A 及其配體在它們是如何受到調節並調控其他趨化因子信號通路的行為方面是獨特的。這種受體是在協調炎症的信號分子網絡內一個高度相互關聯的節點上。確實，CXCR3A 和 CCR3 信號之間達到的平衡確定了炎症反應

的方向，使它從 Th2 型細胞（CCR3）的抵抗寄生蟲的過敏性反應向細胞介導的 Th1 型細胞（CXCR3A）的反應極化。這解釋了炎症細胞組分的「極化現象」（Loetscher, et al, J. Biol. Chem. 2001, 276, 2986）。因此，長期以來早就感到需要發現能夠干預這部分免疫反應的治療劑。

CXCR3A 表現的最高水準見於 T 細胞，它是 Th1 細胞淋巴細胞的一個標誌（Annunziato, et al, Microbes and Infection, 1999, 1, 103; Lasagni et al, J. Exp. Med. 2003, 197, 1537）。T 細胞涉及許多疾病，此處按發病率從高至低依次排列：哮喘、格雷夫斯氏病(Grave's disease)、類風濕性關節炎、過敏性皮炎、斯耶格倫氏綜合征(Sjogren's syndrome)、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化症、潰瘍性結腸炎、I 型糖尿病/克羅恩氏病(Crohn's disease)，肉樣瘤病、原發性膽汁性肝硬變化、腎小球性腎炎、重症肌無力、顫動脈炎，以及同種異體器官移植排斥反應（Westermann, et al, Ann. Intern. Med. 2001, 135, 279）。現在將透過幾個實驗藥理學例子來說明 CXCR3A 調節劑的治療潛力。

CXCR3 及其配體與發炎性腸病相關。IP10 的抗體在鼠類結腸炎模型中減少了炎症（Singh, et al, J. Immunol. 2003, 171, 1401）。缺乏白介素-10 (IL-10^{-/-})的基因剔除小鼠自發地罹患類似於克羅恩病的結腸炎。在年齡約為 12 個星期時，這些小鼠的體重開始減輕，出現慢性腹瀉且血清澱粉樣 A 蛋白、IL-6 以及其他 6 個細胞因子的循環濃度上升。用 IP10 中和單株抗體進行

治療消除了所有這些影響。組織學檢查也顯示，該抗體顯著地降低了淋巴細胞浸潤結腸粘膜的程度。

在類風濕關節炎中，與從創傷性關節損傷或骨性關節炎採集的樣本相比，滑液中 CxCR3A 激動劑趨化因子濃度升高了 100 倍(Patel, et al, Clin. Immunol., 2001, 98, 39)。它們的濃度梯度也與從滑液至血漿由高至低的梯度一致，94% 血管周圍的 T 細胞在其膜表面上表現 CxCR3A，在血液中 40% 在細胞膜上帶有受體的 T 細胞中，這種頻率被強化。這些結果符合 CxCR3A 結合的趨化因子將 Th1 型 T 細胞的補充引向發炎關節的理論。因此，對於 RA，某些作者認識到對 CxCR3A 信號進行干預的潛在價值 (Houshmand & Zlotnik, Curr. Opinion Chem. Biol. 2003, 7, 457; Proudfoot, Nature Reviews Immunol., 2002, 2, 106)。

業已報導了關節炎模型中 CxCR3A 系統的小分子抑制劑。拮抗 CCR5 和 CxCR3A (兩者均選擇性表現在 Th1 細胞上-Hashmand & Zlotnick) 的 Tak-779 抑制小鼠膠原誘導的關節炎 (CIA) 的病理 (Yang, et al, Eur. J. Immunol. 2002, 32, 2124; and Gao, et al, J. Leukoc. Biol. 2003, 73, 273)。膠原誘導的關節炎 (CIA) 模型是一種公認的小鼠急性關節炎模型，試驗過程為 26 天。小鼠用膠原蛋白免疫，在注射該增強劑的第 13 天，幾乎所有動物的四肢關節都呈現紅腫。這一經典的炎症寫照是用 TAK-779 治療 CIA 小鼠而展現的，TAK-779 是最初作為阻止愛滋病毒感染的藥物而開發的一種取代的苯并環庚烷季胺鹽。如組織學評價所確定，TAK-779 還阻

斷了關節的白細胞浸潤。雖然 TAK-779 最初是作為治療愛滋病的 CCR5 抑制劑而開發的，但經競爭性放射配基結合、趨化性和細胞粘附分析測量，發現它也是一種具有類似效力的 CXCR3A 阻斷劑。表現在 Gao 等人所研究細胞類型上的其他兩個趨化因子對這些參數沒有影響。因此，TAK-779 是一種針對 CCR5 和 CXCR3A 的雙重抑制劑。

一種小分子化合物 AMG-487，已在轉移性癌的鼠類模型中經過試驗 (Walser, et al, Cancer Res., 2006, 66, 7701)。有趣的是，腫瘤細胞往往異常地表現趨化因子或其受體。研究人員認為，這可能會促進轉移性疾病的發展或影響其取向。CXCR3A 表現在人類和小鼠的乳腺癌細胞株中，它們在功能上與鈣離子反應有關，並賦予回應 CXCR3A 特異性趨化因子的那些細胞以趨化活性。在一轉移性乳腺癌的小鼠模型中，AMG-487 減少了 60% 的轉移。有趣的是，該化合物對增生現象並沒有直接影響，強調了轉移取向和增生是可分離的現象。

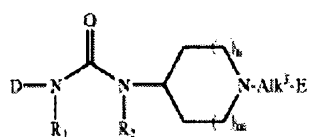
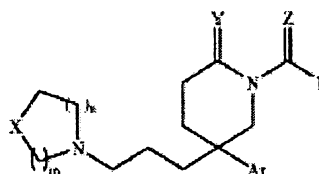
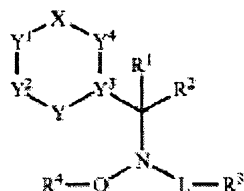
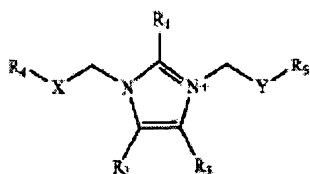
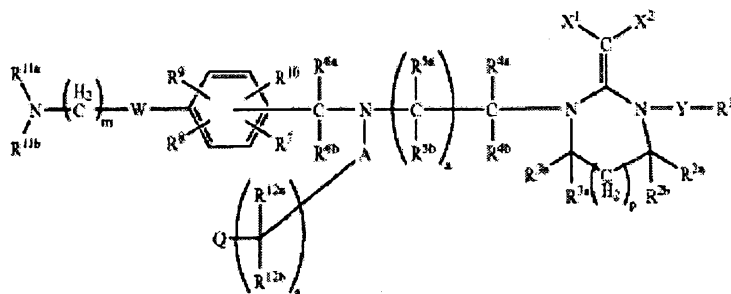
最後，最近的基因剔除小鼠實驗預言了 CXCR3 抑制劑在治療動脈粥樣硬化中的用途 (Veillard, et al, Circulation 2005, 112, 870)。當給予高脂肪飲食時，缺乏 ApoE 基因的小鼠在主動脈裏迅速出現動脈粥樣硬化斑塊。當這些小鼠的 CXCR3 的基因被剔除時，胸腹主動脈裏脂質沉積的程度從 7.9% 面積減少至 4.5%。

因此，很有理由相信，CXCR3A 的調節劑對於各種疾病患者的治療很可能是有益的。

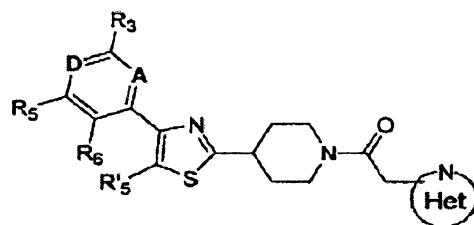
各種專利申請書和已頒發的專利披露了趨化因子

或 CXCR3 的抑制劑。

WO 2002/085861、WO 2003/101970、美國專利 7,067,662 B2、美國專利 6,124,319、WO 031070242 A1 和 WO 2007/064553 A2 分別披露了具有如下式的化合物：

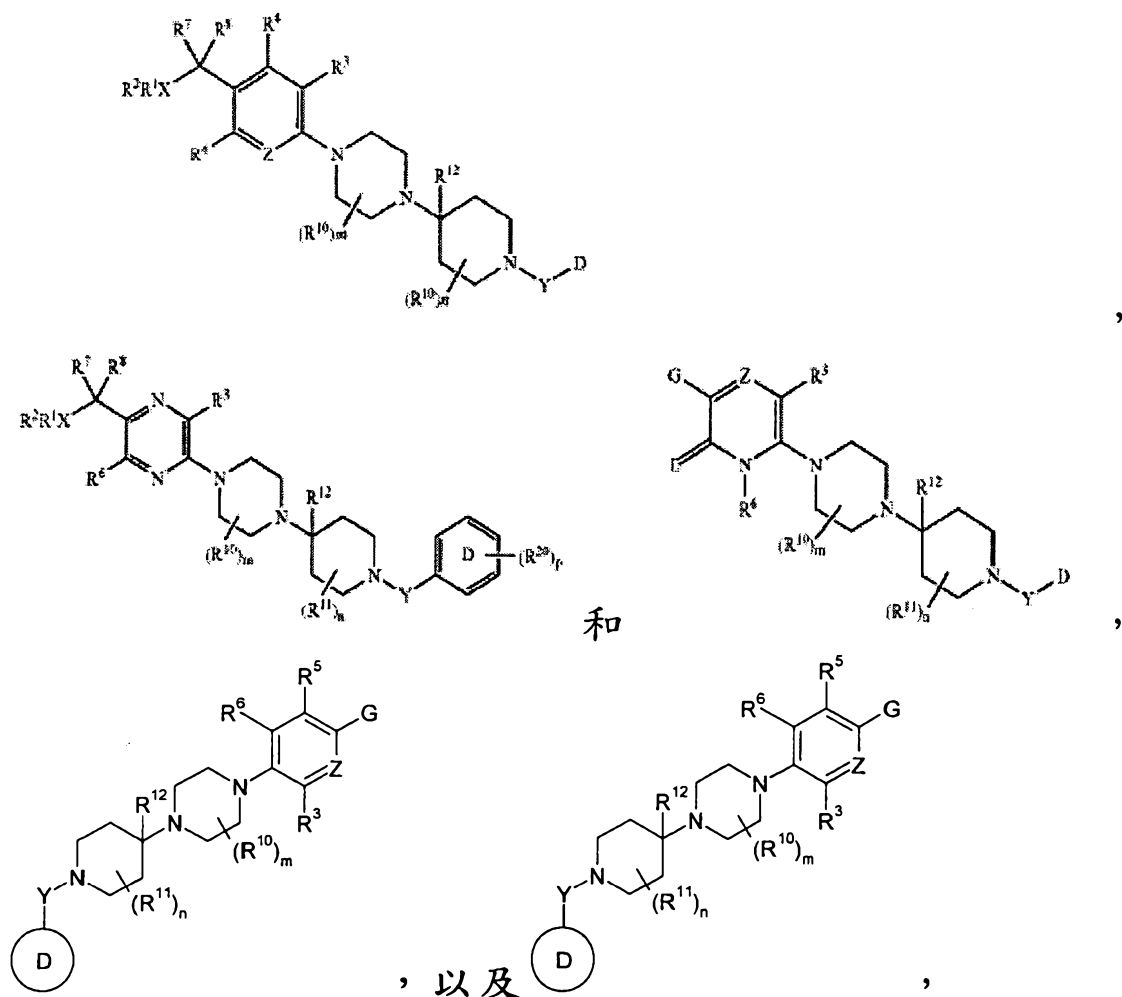


，以及



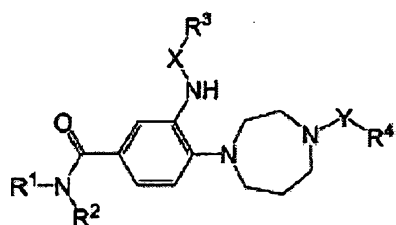
作為一種趨化因子受體抑制劑。

US 20070021611 A1、US 20070054919 A1、US 20070082913 A1、WO2008008453 A1 以及 WO2007/109238 A1 分別披露了具有如下式的化合物：

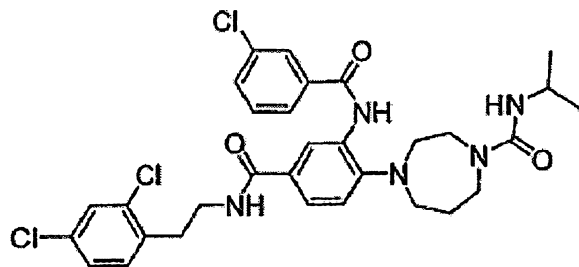


作為 CxCR3 抑制劑。所有這些化合物都具有一個 (哌啶-4-基哌嗪-1-基) 芳族基核心結構。

WO 2007/002742 A1 披露了具有如下式的一類化合物：



一種該系列的代表性化合物如下所示：

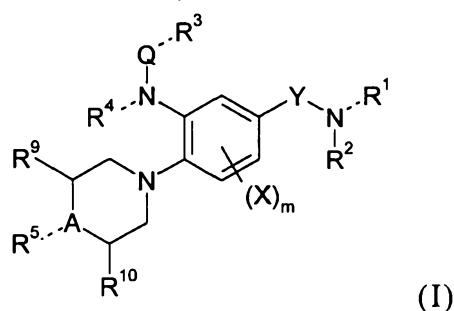


Cole, et al, J. Bioorg. Med. Chem. Lett. 16, 2006, 200-203 一文提到，相對於如上所述的系列，需要該七員單哌嗪環提供活性，因為哌嗪類似物顯示無活性。因此，研究者不同意單哌嗪環向哌嗪環轉變的觀點。

【發明內容】

本發明之概述

本發明係關於一種具有結構式 I 的 3-(胺基或磺醯胺基)-4-(4-取代的吡嗪基)苯甲醯胺或苯磺醯胺化合物



其中

Q 和 Q¹ 分別是 CO 或 SO₂；

Y 是 CO 或 SO₂；

X 是鹵基；

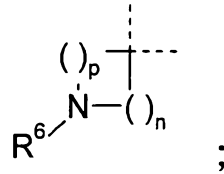
m 是 1、2 或 3；

R¹ 是(任意取代的(芳族基或低級環基))低級烷基 C₁₋₃；

R²、R⁴ 和 R⁶ 分別是 H 或被任意取代的低級烷基；

R^3 是被任意取代的芳基；

A 是 CH 或 N，或 A 和 R^5 一起形成一個具有如下式的 4-7 員螺旋氮雜環基



n 和 p 分別是 0、1、2、3、4 或 5，只要 n 和 p ≥ 2 但 ≤ 5 ；

R^5 是 JGZ、 $R^8R^7NQ^1$ 低級烷基或被任意取代的 3-7 員氮雜環基；

Z 是化學鍵、CO 或 SO_2 ；

G 是低級烷基、 C_{3-7} 環烷基或 3-7 員雜環基；以及

J 是芳基、低級烷氧基羰基、低級烷基硫基、低級烷基亞磺基、低級烷基磺基、低級烷氧基、 R^8R^7N 或任意被(低級烷基或鹵基)取代的 3-7 員雜環基；

R^7 和 R^8 分別是 H 或低級烷基；

R^9 和 R^{10} 分別是 H 或低級烷基；或

一種藥學上可接受的鹽、溶劑合物、N-氧化物、四級衍生物或其前體藥，或其任何組合。

本發明還涉及一種醫藥組合物，其含有一種藥學上可接受量的式 I 化合物，或一種藥學上可接受的鹽、溶劑合物、N-氧化物、四級衍生物或其前體藥，或其任何組合，以及藥學上可接受的添加劑。

本發明還涉及一種預防或治療方法，預防或為需要治療的患者治療由 $CxCR3$ 趨化因子受體介導的疾病或相關症狀，包括給患者施用一種療效量的式 I 化合物，

或一種藥學上可接受的鹽、溶劑合物、N-氧化物、四級衍生物或其前體藥，或其任何組合。

本發明還涉及如專利申請範圍第 1 項所述之一種或多種化合物的用途，以製備一種治療或預防其中在需要其的患者中 CxCR3 有某種作用的症狀之醫藥。

本發明還涉及一種套組或成套藥劑，用於為患者治療或預防生理狀況或疾病狀況；該套組或成套藥劑含有多個單獨的容器，其中至少一個該容器含有一種或多種如專利申請範圍第 1 項所述之化合物（單獨或與一種藥學上可接受的載體結合），至少另一個該容器含有一種或多種能夠治療或預防該生理狀況或疾病狀況的其他化合物。

本發明之詳述

縮寫詞表

如上文所用及貫穿本發明的說明，下列縮寫詞應被理解為具有以下含義，除非另行說明：

DIC=二異丙基碳二亞醯胺

FMOC=9-芴基甲氧基甲醯基

TMOF=三甲基原甲酸酯

DIEA=二異丙基乙胺

NaBH₃CN=氰基氫硼化鈉

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

THF：四氫呋喃

DMSO：二甲基亞砜

DCM：二氯甲烷，又可被稱為甲叉二氯

NMP=N-甲基吡咯烷酮

MeOH=甲醇

HOAt=1-羥基-7-氮雜苯并三唑

HATU=二甲基氨基-([1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧)-亞甲基]-二甲基六氟磷酸銨

HOAc=乙酸

AN=乙腈

TFA=三氟乙酸

HPLC=高效液相層析法

LC/MS=與質譜結合的串聯高效液相層析

NMR=核磁共振光譜法

定義

如上文所用及貫穿本發明的說明，下列術語應被理解為具有以下含義，除非另行說明：

「酸保護基」意為一種本領域已知的易於除去並可選擇性除去的基團。它可保護羧基上酸性的氫，以在合成步驟中抵抗不希望發生的反應，例如，當發生涉及該化合物之其他官能域的反應時，它能遮罩或保護該酸性官能團。這樣的酸保護基是本領域熟練人員眾所周知的，並被廣泛地用於羧基的保護，如美國專利 3,840,556 和 3,719,66 所述。該專利的披露書係作為參考文獻引用在此。欲瞭解適宜的酸保護基，可參閱 T.W. Green and P.G.M. Wuts in “Protective Groups in Organic Chemistry” (有機化學中的保護基) John Wiley and sons, 1991。酸

保護基還包括如本文所定義的氫化不穩定酸保護基。代表性的酸保護基包括取代的和未取代的 C₁₋₈ 低級烷基，如甲基、乙基、叔丁基、甲氧基甲基、甲基硫代甲基、2,2,2-三氯乙基等等；四氫吡喃基、取代的和未取代的苯基烷基如苄基，及其取代的衍生物如烷氧基苄基或硝基苄基等等；肉桂基、二烷基胺基烷基，例如二甲基胺基乙基等等；三甲基甲矽烷基，取代的和未取代的鹽胺和鹽胍，例如 N,N-二甲基胺、7-硝基吡啶、胍、N-苯基胍等化合物的鹽胺和鹽胍，鹽氧基烷基如新戊鹽氧甲基或丙鹽氧甲基等等；芳鹽氧烷基如苯甲鹽氧乙基等等；烷氧基羰基烷基如甲氧基羰基甲基、環己基氧基羰基甲基等等；烷氧基羰基氧烷基如叔丁氧基羰基氧甲基等等；烷氧基羰基胺基烷基如叔丁氧基羰基胺基甲基等等；烷基胺基羰基胺基烷基、如甲基胺基羰基胺基甲基等等；鹽基胺基烷基如乙鹽基胺基甲基等等；雜環基羰基氧烷基如 4-甲基哌嗪-羰基氧甲基等等；二烷基胺基羰基烷基如二甲基胺基羰基甲基等等；(5-(低級烷基)-2-氧-1,3-二氧雜環戊-4-基)烷基如(5-叔丁基-2-氧-1,3-二氧雜環戊-4-基)甲基等等；以及(5-苯基-2-氧-1,3-二氧雜環戊-4-基)烷基如(5-苯基-2-氧-1,3-二氧雜環戊-4-基)甲基等等。

「酸不穩定的胺保護基」意為一種如本文所定義的胺保護基，它可經酸處理而容易地除去，同時對其他試劑維持相對穩定。一種首選的酸不穩定的胺保護基是 BOC。

「鹽基」意為一種 H-CO-或(脂族基或環基)-CO-

基，其中的脂族基如本文所述。首選的醯基含有一個低級烷基。代表性的醯基包括甲醯基、乙醯基、丙醯基、2-甲基丙醯基、丁醯基、棕櫚醯基、丙烯醯基、丙炔醯基、環己基甲醯基，等等。

「鏈烯醯基」意為一種鏈烯基-CO-基，其中的鏈烯基如本文所定義。

「鏈烯基」意指含有一個碳碳雙鍵及 2 至約 15 個碳原子的直鏈或支鏈脂族烴基。首選的鏈烯基在鏈上含有 2 至約 12 個碳原子；更佳的是在鏈上含有約 2 至約 4 個碳原子。「支鏈的」意為一種或多個低級烷基如甲基、乙基或丙基與一根直鏈烯基鏈相連。「低級鏈烯基」意為在鏈上含有約 2 至約 4 個碳原子，它可以是直鏈或支鏈。代表性的鏈烯基包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基、異丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、正戊烯基、庚烯基、辛烯基、環己基丁烯基、癸烯基，等等。「取代的鏈烯基」意為一種如上所定義的鏈烯基，它被一個或多個可為相同或不同且如本文所定義的「脂族基取代基」（較佳的是 1 至 3 個）取代。代表性的鏈烯基脂族基取代基包括鹵基或環烷基。

「鏈烯氧基」意為一種鏈烯基-O-基，其中的鏈烯基如本文所述。代表性的鏈烯氧基包括烯丙氧基、3-丁烯氧基，等等。

「烷氧基」意為一種烷基-O-基，其中的烷基如本文所述。代表性的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、庚氧基，等等。

「烷氧基羰基」意為一種烷基-O-CO-基，其中的烷

基如本文所定義。代表性的烷氧基羰基包括甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基，等等。

「烷基」意為一種在鏈上含有約 1 個至 20 個碳原子的脂族烴基，可以是直鏈或支鏈。首選的烷基在鏈上含有 1 至約 12 個碳原子。更為首選的是如本文所定義的低級烷基。「支鏈的」意為一種或多個低級烷基如甲基、乙基或丙基與一個直鏈烷基鏈相連。「低級烷基」意為在鏈上含有約 1 個至 4 個碳原子，可以是直鏈或支鏈。「取代的烷基」意為一種如上所定義的烷基，它被一個或多個苯基或鹵基取代基（較佳的是 1 至 3 個）取代，包括被如本文所定義的全氟取代的烷基取代。

「烷基亞磺醯基」意為一種烷基-SO-基，其中的烷基如上所定義。首選的是那些其中烷基是低級烷基的基團。

「烷基磺醯基」意為一種烷基-SO₂-基，其中的烷基如上所定義。首選的是那些其中烷基是低級烷基的基團。

「烷基磺醯基胺基甲醯基」意為一種烷基-SO₂-NH-C(=O)-基，其中的烷基如本文所述。首選的烷基磺醯基胺基甲醯基是那些其中烷基是低級烷基的基團。

「烷基硫基」意為一種烷基-S-基，其中的烷基如本文所述。代表性的烷基硫基包括甲基硫基乙基硫基異丙基硫基和庚基硫基。

「鏈炔基」意為含有一個碳碳三鍵及在鏈上含有約 2 至約 15 個碳原子的脂族烴基，可以是直鏈或支鏈。

首選的鏈炔基在鏈上含有 2 至約 12 個碳原子；更佳的是在鏈上含有約 2 至約 4 個碳原子。「支鏈的」意為一種或多個低級烷基如甲基、乙基或丙基與一個直鏈炔基鏈相連。「低級鏈炔基」意為在鏈上含有約 2 至約 4 個碳原子，可以是直鏈或支鏈。該鏈炔基可被一個或多個鹵基取代。代表性的鏈炔基包括乙炔基、丙炔基、正丁炔基、2-丁炔基、3-甲基丁炔基、正戊炔基、庚炔基、辛炔基、癸炔基，等等。「取代的鏈炔基」意為被一個或多個「脂族基取代基」（較佳的是 1 至 3 個）取代的如上所定義的鏈炔基，該取代基可為相同或不同且如本文所定義。

「胺保護基」意為一種本領域已知的易於除去並可選擇性除去的基團；它可保護胺基上的氮，以在合成步驟中抵抗不希望發生的反應。本領域內眾所周知，使用胺保護基可保護基團在合成步驟中抵抗不希望發生的反應。許多這樣的保護基是已知的，例如，T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective groups in Organic synthesis*（有機合成中的保護基），2nd edition, John Wiley & Sons, New York (1991)。該文獻係作為參考文獻引用在此。胺保護基還包括「酸不穩定的胺保護基」和「氫化不穩定的胺保護基」。代表性的胺保護基是醯基，包括甲醯基、乙醯基、氯乙醯基、三氯乙醯基、鄰硝基苯基乙醯基、鄰硝基苯氧-乙醯基、三氟乙醯基、乙醯乙醯基、4-氯丁醯基、異丁醯基、鄰硝基肉桂醯基、吡啶甲醯基、醯基異硫氰酸鹽、胺基己醯基、苯甲醯基等等；以及醯氧基包括甲氧基甲醯基、9-芴基甲氧基甲醯基、

2,2,2-三氟乙氧基甲酯基、2-三甲基甲矽烷基乙氧基甲酯基、乙烯基氧甲酯基、烯丙氧基甲酯基、叔丁氧羰基(BOC)、1,1-二甲基丙炔基氧甲酯基、苄氧基甲酯基(CBZ)、對硝基苄氧基甲酯基、2,4-二氯苄氧基甲酯基，等等。

「酯胺保護基」意為一種易於除去的基團；據本領域已知它可保護酯胺基上的氮，以在合成步驟中抵抗不希望發生的反應，且在它轉化為酯胺之後可選擇性除去。本領域內眾所周知，使用酯胺保護基可保護基團在合成步驟中抵抗不希望發生的反應。許多這樣的保護基是已知的，例如，T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective groups in Organic synthesis* (有機合成中的保護基), 2nd edition, John Wiley & Sons, New York (1991)。該文獻係作為參考文獻引用在此。酯胺保護基還包括「酸不穩定的酯胺保護基」和「氫化不穩定的酯胺保護基」。代表性的酯胺保護基是鄰硝基肉桂酯基、吡啶甲酯基、胺基己酯基、苯甲酯基等等；以及酯氧基包括甲氧基甲酯基、9-芴基甲氧基甲酯基、2,2,2-三氟乙氧基甲酯基、2-三甲基矽乙氧基甲酯基、乙烯基氧甲酯基、烯丙氧基甲酯基、叔丁氧羰基(BOC)、1,1-二甲基丙炔基氧甲酯基、苄氧基甲酯基(CBZ)、對硝基苄氧基甲酯基、2,4-二氯苄氧基甲酯基，等等。

「芳族基」意為如本文所定義的芳基或雜芳基。代表性的芳基包括苯基、鹵基取代的苯基、氮雜雜芳基，等等。

「芳酯基」意為一種芳基-CO-基，其中的芳基如本

文所述。代表性的芳醯基包括苯甲醯基、1-和 2-萘醯基，等等。

「芳基」意為一種芳族單環或多環體系，含有約 6 至約 14 個碳原子，較佳的是約 6 至 10 個碳原子。芳基包括通過芳基鍵合的如本文所定義的稠合環烯基芳基、稠合環烷基芳基、稠合雜環烯基芳基和稠合雜環基芳基。芳基是被一個或多個「環基取代基」（較佳的是 1 至 3 個可為相同或不同且如本文所定義的取代基）任意取代的。「取代的芳基」意為一種如上所定義的被取代的芳基。代表性的芳基包括苯基、或取代的苯基。

「芳基重氮基」意為一種芳基-重氮-基，其中的芳基和重氮基如本文所定義。

「芳氧基」意為一種芳基-O-基，其中的芳基如本文所定義。代表性的芳氧基包括苯氧基和 2-萘氧基。

「芳氧基羰基」意為一種芳基-O-CO-基，其中的芳基如本文所定義。代表性的芳氧基羰基包括苯氧羰基和萘氧羰基。

「芳基磺醯基」意為一種芳基-SO₂-基，其中的芳基如本文所定義。

「芳基磺醯基胺基甲醯基」意為一種芳基-SO₂-NH-C(=O)-基，其中的芳基如本文所述。一個代表性的芳基磺醯基胺基甲醯基是苯基磺醯基胺基甲醯基。

「芳基亞磺醯基」意為一種芳基-SO-基，其中的芳基如本文所定義。

「芳基硫基」意為一種芳基-S-基，其中的芳基如本文所述。代表性的芳基硫基包括苯基硫基和萘基硫

基。

「鹼性氮原子」意為一種能被質子化的含有非鍵合電子對的 sp^2 或 sp^3 雜化氮原子。代表性的鹼性氮原子包括任意取代的亞胺基、任意取代的胺基和任意取代的脒基。

「羧基」意為一種 $HO(O)C-$ (羧酸)基。

「偶聯劑」意為一種與羧基上的羥基反應從而使它易受親核攻擊的化合物。代表性的偶聯劑包括 DIC、EDCI、DCC，等等。

「環烯基」意為一種任意取代的非芳族單環或多環體系，含有約 3 至約 10 個碳原子，較佳的是約 3 至約 6 個碳原子（低級環烯基），並含有至少一個碳碳雙鍵且能與如本文所定義的芳基任意稠合。「稠合(芳族)環烯基」意為通過環烯基鍵合的如本文所定義的稠合芳基環烯基和稠合雜芳基環烯基。首選的環體系中環的大小是約含 5 至約 6 環原子；這類首選的環的大小也被稱為「低級的」。「取代的環烯基」意為一種如上所定義的環烯基，它被一個或多個「環基取代基」（較佳的是 1 至 3 個）取代，該取代基可為相同或不同且如本文所定義。代表性的單環環烯基包括環戊烯基、環己烯基、環庚烯基，等等。一個代表性的多環環烯基是降冰片烯基。

「環烷基」意為一種非芳族單環或多環體系，含有約 3 至約 10 個碳原子，較佳的是約 3 至約 6 個碳原子（低級環烷基），且能與如本文所定義的芳基任意稠合。「稠合(芳族)環烷基」意為通過環烷基鍵合的如本文所定義的稠合芳基環烷基和稠合雜芳基環烷基。「取代的環烷

基」意為一種被一個或多個「環基取代基」(較佳的是 1 至 3 個)取代的如上所定義的環烷基，該取代基可為相同或不同且如本文所定義。代表性的單環環烷基包括環戊基、環己基、環庚基，等等。代表性的多環環烷基包括 1-萘烷基、降冰片烷基、金剛-(1-或 2-基)，等等。

「環基」或「環狀基」意為如本文所定義環烷基、環烯基、雜環基或雜環烯基。與術語「環基」連用的術語「低級」與本文中述及環烷基、環烯基、雜環基或雜環烯基時所用的相同。

「環氧基」意為一種環基-O-基，其中的環基如本文所述。代表性的環烷氧基包括環戊氧基、環己氧基、奎寧環氧基、五亞甲基硫氧基、四氫吡喃氧基、四氫苯硫氧基、吡咯烷氧基、四氫呋喃氧基，或 7-氧雜二環[2.2.1]庚烷氧基、羥基四氫吡喃氧基、羥基-7-氧雜二環[2.2.1]庚烷氧基，等等。

「環基亞磺基」意為一種環基-S(O)-基，其中的環基如本文所述。

「環基磺基」意為一種環基-S(O)₂-基，其中的環基如本文所述。

「環基硫基」意為一種環基-S-基，其中的環基如本文所述。

「重氮基」意為一種兩價的-N=N-基團。

「有效量」意為能有效地產生所希望治療效果的本發明之化合物/組合物的量。

「稠合芳基環烯基」意為一種如本文所定義的稠合芳基和環烯基。首選的稠合芳基環烯基，其中的芳基是

苯基且該環烯基由約 5 至約 6 個環原子組成。稠合芳基環烯基作為一個變數可通過其環體系中任何有連接能力的原子連接。「取代的稠合芳基環烯基」意為被一個或多個「環基取代基」(較佳的是 1 至 3 個)取代的如上所定義的稠合芳基環烯基，該取代基可為相同或不同且如本文所定義。代表性的稠合芳基環烯基包括 1,2-二氫亞萘基、茛基，等等。

「稠合芳基環烷基」意為一種如本文所定義的稠合芳基和環烷基。首選的稠合芳基環烷基，其中的芳基是苯基且該環烷基由約 5 至約 6 個環原子組成。稠合芳基環烷基作為一個變數可通過其環體系中任何有連接能力的原子連接。「取代的稠合芳基環烷基」意為一種被一個或多個「環基取代基」(較佳的是 1 至 3 個)取代的如上所定義的稠合芳基環烷基，該取代基可為相同或不同且如本文所定義。代表性的稠合芳基環烷基包括 1,2,3,4-四氫亞萘基，等等。

「稠合芳基雜環烯基」意為一種如本文所定義的稠合芳基和雜環烯基。首選的稠合芳基雜環烯基，其中的芳基是苯基且該雜環烯基由約 5 至約 6 個環原子組成。稠合芳基雜環烯基作為一個變數可通過其環體系中任何有連接能力的原子連接。氮雜、氧雜或硫雜這一名稱作為稠合芳基雜環烯基的雜環烯基部分的字首表明，至少有一個氮、氧或硫原子作為環原子存在。「取代的稠合芳基雜環烯基」意為被一個或多個「環基取代基」(較佳的是 1 至 3 個)取代的如上所定義的稠合芳基雜環烯基，該取代基可為相同或不同且如本文所定義。稠合芳

基雜環烯基的氮原子可以是一個鹼性氮原子。稠合芳基雜環烯基的雜環烯基部分的氮或硫原子也可被任意地氧化為對應的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。代表性的稠合芳基雜環烯基包括 3H-二氫吡啶基、1H-2-氧代喹啉基、2H-1-氧代異喹啉基、1,2-二氫喹啉基、3,4-二氫喹啉基、1,2-二氫異喹啉基、3,4-二氫異喹啉基，等等。

「稠合芳基雜環基」意為一種如本文所定義的稠合芳基和雜環基。首選的稠合芳基雜環基，其中的芳基是苯基且該雜環基由約 5 至約 6 個環原子組成。稠合芳基雜環基作為一個變數可通過其環體系中任何有連接能力的原子連接。氮雜、氧雜或硫雜這一名稱作為稠合芳基雜環基的雜環基部分的字首表明，至少有一個氮、氧或硫原子作為環原子存在。「取代的稠合芳基雜環基」意為被一個或多個「環基取代基」(較佳的是 1 至 3 個)取代的如上所定義的稠合芳基雜環基，該取代基可為相同或不同且如本文所定義。稠合芳基雜環基的氮原子可以是一個鹼性氮原子。稠合芳基雜環基的雜環基部分的氮或硫原子也可被任意地氧化為對應的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。代表性的稠合芳基雜環基環體系包括二氫吡啶基、1,2,3,4-四氫異喹啉、1,2,3,4-四氫喹啉、1H-2,3-二氫異吡啶-2-基、2,3-二氫苯并[f]異吡啶-2-基、1,2,3,4-四氫苯并[g]-異喹啉-2-基，等等。

「稠合雜芳基環烯基」意為一種如本文所定義的稠合雜芳基和環烯基。首選的稠合雜芳基環烯基，其中的雜芳基是苯基且該環烯基由約 5 至約 6 個環原子組成。

稠合雜芳基環烯基作為一個變數可通過其環體系中任何有連接能力的原子連接。氮雜、氧雜或硫雜這一名稱作為稠合雜芳基環烯基的雜芳基部分的字首表明，至少有一個氮、氧或硫原子作為環原子存在。「取代的稠合雜芳基環烯基」意為被一個或多個「環基取代基」（較佳的是 1 至 30 個）取代的如上所定義的稠合雜芳基環烯基，該取代基可為相同或不同且如本文所定義。稠合雜芳基環烯基的氮原子可以是一個鹼性氮原子。稠合雜芳基環烯基的氮原子也可被任意地氧化為對應的 N-氧化物。代表性的稠合雜芳基環烯基包括 5,6-二氫喹啉基、5,6-二氫異喹啉基、5,6-二氫喹喔啉基、5,6-二氫喹啉基、4,5-二氫-1H-苯并咪唑基、4,5-二氫苯并噁唑基，等等。

「稠合雜芳基環烷基」意為一種如本文所定義的稠合雜芳基和環烷基。首選的稠合雜芳基環烷基，其中的雜芳基由約 5 至約 6 個環原子組成且該環烷基由約 5 至約 6 個環原子組成。稠合雜芳基環烷基作為一個變數可通過其環體系中任何有連接能力的原子連接。氮雜、氧雜或硫雜這一名稱作為稠合雜芳基環烷基的雜芳基部分的字首表明，至少有一個氮、氧或硫原子作為環原子存在。「取代的稠合雜芳基環烷基」意為被一個或多個「環基取代基」（較佳的是 1 至 3 個）取代的如上所定義的稠合雜芳基環烷基，該取代基可為相同或不同且如本文所定義。稠合雜芳基環烷基的氮原子可以是一個鹼性氮原子。稠合雜芳基環烷基的雜芳基部分的氮原子也可被任意地氧化為對應的 N-氧化物。代表性的稠合雜

芳基環烷基包括 5,6,7,8-四氫喹啉基、5,6,7,8-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫喹啉基、5,6,7,8-四氫喹啉基、4,5,6,7-四氫-1H-苯并咪唑基、4,5,6,7-四氫苯并噁唑基、1H-4-氧雜-1,5-二氮雜萘-2-基、1,3-二氮咪唑-[4,5]-吡啶-2-基，等等。

「稠合雜芳基雜環烯基」意為一種如本文所定義的稠合雜芳基和雜環烯基。首選的稠合雜芳基雜環烯基，其中的雜芳基由約 5 至約 6 個環原子組成且該雜環烯基由約 5 至約 6 個環原子組成。稠合雜芳基雜環烯基作為一個變數可通過其環體系中任何有連接能力的原子連接。氮雜、氧雜或硫雜這一名稱作為稠合雜芳基雜環烯基的雜芳基或雜環烯基部分的字首表明，至少有一個氮、氧或硫原子作為環原子存在。「取代的稠合雜芳基雜環烯基」意為被一個或多個「環基取代基」（較佳的是 1 至 3 個）取代的如本文所定義的稠合雜芳基雜環烯基，該取代基可為相同或不同且如本文所定義。稠合雜芳基氮雜環烯基的氮原子可以是一個鹼性氮原子。稠合雜芳基雜環基的雜芳基部分的氮或硫原子也可被任意地氧化為對應的 N-氧化物。稠合雜芳基雜環基的雜芳基或雜環基部分的氮或硫原子也可被任意地氧化為對應的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。代表性的稠合雜芳基雜環烯基包括 7,8-二氮[1,7]二氮雜萘基、1,2-二氮[2,7]-二氮雜萘基、6,7-二氮-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶基、1,2-二氮-1,5-二氮雜萘基、1,2-二氮-1,6-二氮雜萘基、1,2-二氮-1,7-二氮雜萘基、1,2-二氮-1,8-二氮雜萘基、1,2-二氮-2,6-二氮雜萘基，等等。

「稠合雜芳基雜環基」意為一種如本文所定義的稠合雜芳基和雜環基。首選的稠合雜芳基雜環基，其中的雜芳基由約 5 至約 6 個環原子組成且該雜環基由約 5 至約 6 個環原子組成。稠合雜芳基雜環基作為一個變數可通過其環體系中任何有連接能力的原子連接。氮雜、氧雜或硫雜這一名稱作為稠合雜芳基雜環基的雜芳基或雜環基部分的字首表明，至少有一個氮、氧或硫原子作為環原子存在。「取代的稠合雜芳基雜環基」意為被一個或多個「環基取代基」（較佳的是 1 至 3 個）取代的如本文所定義的稠合雜芳基雜環基，該取代基可為相同或不同且如本文所定義。稠合雜芳基雜環基的氮原子可以是一個鹼性氮原子。稠合雜芳基雜環基的雜芳基部分的氮或硫原子也可被任意地氧化為對應的 N-氧化物。稠合雜芳基雜環基的雜芳基或雜環基部分的氮或硫原子也可被任意地氧化為對應的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。代表性的稠合雜芳基雜環基包括 2,3-二氫-1H 吡咯并[3,4-b]喹啉-2-基、1,2,3,4-四氫苯并[b][1,7]二氫雜萘-2-基、1,2,3,4-四氫苯并[b][1,6]二氫雜萘-2-基、1,2,3,4-四氫-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基、1,2,3,4-四氫-9H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基、2,3-二氫-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基、1H-2,3,4,5-四氫氮雜吡并(azepino)[3,4-b]吡啶-2-基、1H-2,3,4,5-四氫氮雜吡并[4,3-b]吡啶-3-基、1H-2,3,4,5-四氫氮雜吡并[4,5-b]吡啶-2-基、5,6,7,8-四氫[1,7]二氫雜萘基、1,2,3,4-四氫[2,7]二氫雜萘基、2,3-二氫[1,4]二噁烯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氫-[1,4]二噁烯并[2,3-b]吡啶基、3,4-二氫-2H-1-氧雜

[4,6]二氮雜萘基、4,5,6,7-四氫-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶基、6,7-二氫[5,8]二氮雜萘基、1,2,3,4-四氫[1,5]-二氮雜萘基、1,2,3,4-四氫[1,6]二氮雜萘基、1,2,3,4-四氫[1,7]二氮雜萘基、1,2,3,4-四氫[1,8]二氮雜萘基、1,2,3,4-四氫[2,6]二氮雜萘基，等等。

「鹵基」意為氟、氯、溴或碘。首選的是氟、氯或溴，更為首選的是氟或氯。

「雜芳醯基」意為一種雜芳基-CO-基，其中的雜芳基如本文所述。代表性的雜芳醯基包括硫代苯醯基、煙醯基、吡咯-2-基碳醯基、1-和 2-萘醯基、吡啶醯基，等等。

「雜芳基」意為一種芳族單環或多環體系，含有約 5 至約 14 個碳原子，較佳的是約 5 至約 10 個碳原子，其中環體系中一個或多個環原子是碳以外的雜元素，例如氮、氧或硫。較佳的是該環體系包括 1 至 3 個雜原子。首選的環體系中環的大小是約含 5 至約 6 環原子。雜芳基包括通過雜芳基鍵合的如本文所定義的稠合雜芳基環烯基、稠合雜芳基環烷基、稠合雜芳基雜環烯基和稠合雜芳基雜環基。「取代的雜芳基」意為被一個或多個「環基取代基」（較佳的是 1 至 3 個）取代的如上所定義的雜芳基，該取代基可為相同或不同且如本文所定義。氮雜、氧雜或硫雜這一名稱作為雜芳基的字首表明，至少有一個氮、氧或硫原子作為環原子存在。雜芳基的氮原子可以是一個鹼性氮原子，也可被任意地氧化為對應的 N-氧化物。代表性的雜芳基和取代的雜芳基包括吡嗪基、噻吩基、異噻唑基、噁唑基、吡唑基、呋

咱基、吡咯基、1,2,4-噻二唑基、噻嗪基、喹啉基、二氮雜萘基、咪唑并[1,2-a]吡啶、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋咱基、氮雜吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、苯并氮雜吲哚基、1,2,4-三嗪基、苯并噻唑基、呋喃基、咪唑基、吲哚基、中氮茛、異噁唑基、異喹啉基、異噻唑基、噁二唑基、吡嗪基、噻嗪基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、1,3,4-噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基，等等。一種首選的雜芳基是吡嗪基。

「雜芳基重氮基」意為一種雜芳基-重氮-基，其中的雜芳基和重氮基如本文所定義。

「雜芳基磺醯基胺基甲醯基」意為一種雜芳基-SO₂-NH-C(=O)-基，其中的雜芳基如本文所述。

「雜環烯基」意為一種非芳族單環或多環烴環體系，含有約 3 至約 10 個碳原子，較佳的是約 4 至約 6 個碳原子(低級雜環烯基)，其中環體系中一個或多個環原子是碳以外的雜元素，例如氮、氧或硫，且其中含有至少一個碳碳雙鍵或碳氮雙鍵。較佳的是，該環包括 1 至 3 個雜原子。雜環烯基包括通過雜環烯基鍵合的如本文所定義的稠合芳基雜環烯基和稠合雜芳基雜環烯基。氮雜、氧雜或硫雜這一名稱作為雜環烯基的字首表明，至少有一個氮、氧或硫原子作為環原子存在。「取代的雜環烯基」意為被一個或多個「環基取代基」(較佳的是 1 至 3 個)取代的如上所定義的雜環烯基，該取代基可為相同或不同且如本文所定義。雜環烯基的氮原子可以

是一個鹼性氮原子。雜環烯基的氮或硫原子也可被任意地氧化為對應的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。代表性的單環氮雜環烯基包括 1,2,3,4-四氫吡啶、1,2-二氫吡啶基、1,4-二氫吡啶基、1,2,3,6-四氫吡啶、1,4,5,6-四氫嘧啶、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、2-咪唑啉基、2-吡唑啉基，等等。代表性的氧雜環烯基包括 3,4-二氫-2H-吡喃、二氫呋喃基和氧二氫呋喃基。一個代表性的多環氧雜環烯基是 7-氧雜二環[2.2.1]庚烯基。代表性的單環硫雜雜環烯基環包括二氫苯硫基和二氫硫吡喃基。

「雜環基」意為一種非芳族飽和單環或多環體系，含有約 3 至約 10 個碳原子，較佳的是約 4 至約 6 個碳原子(低級雜環基)，其中環體系中一個或多個環原子是碳以外的雜元素，例如氮、氧或硫。較佳的是，該環體系含有 1 至 3 個雜原子。雜環基包括通過雜環基鍵合的如本文所定義的稠合芳基雜環基和稠合雜芳基雜環基。氮雜、氧雜或硫雜這一名稱作為雜環基的字首表明，至少有一個氮、氧或硫原子作為環原子存在。「取代的雜環基」意為被一個或多個「環基取代基」(較佳的是 1 至 3 個)取代的如上所定義的雜環基，該取代基可為相同或不同且如本文所定義。雜環基的氮原子可以是一個鹼性氮原子。雜環基的氮或硫原子也可被任意地氧化為對應的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。代表性的單環雜環基環包括哌啶基、吡咯烷基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、噻唑烷基、1,3-二氧戊環基、1,4-二噁烷基、四氫呋喃基、四氫苯硫基、四氫硫吡喃基，等等。

「水合物」意為一種溶劑合物，其中的溶劑分子是 H_2O 。

「氫化不穩定的胺保護基」意為一種如本文所定義的胺保護基，它容易通過氫化被除去但對其他試劑卻保持相對穩定。一種首選的氫化不穩定的胺保護基是 Cbz。

「氫化不穩定的酸保護基」意為一種如本文所定義的酸保護基，它容易通過氫化被除去但對其他試劑卻保持相對穩定。一種首選的氫化不穩定的酸保護基是苄基。

「患者」包括人類和其他哺乳動物。

本文所述的「藥學上可接受的前體藥物」，系指本發明之化合物的這樣一些前體藥物：在合理的醫學判斷範圍內，對於那些易呈現過度的毒性、刺激和過敏性反應等的患者，它們適合於與身體組織接觸的用途，且具有合理的受益/風險比；而且，它們在本發明之化合物的預期用途方面是有效的。術語「前體藥」是指這樣一些化合物，它們在體內迅速地轉化，例如通過在血液中水解，從而產生具有上述結構式的母體化合物。可通過代謝裂解迅速地轉化的官能團，在體內形成了一類能與本發明之化合物的羧基反應的基團。它們包括但不限於這樣一類基團如烷酯基（如乙酯基、丙酯基、丁酯基等）、未取代的和取代的芳酯基（如苯甲酯基和取代的苯甲酯基）、烷氧基羰基（如乙氧基羰基）、三烷基甲矽烷基（如三甲基甲矽烷基和二乙基甲矽烷基）、與二羧酸（如丁二酯基）形成的單酯，等等。由於本發明之化

化合物的可代謝裂解基團易於在體內裂解，故含有這類基團的化合物可像前體藥那樣起作用。含有可代謝裂解基團的化合物的優點在於，由於該可代謝裂解基團之存在，提高了母體化合物的溶解性和/或吸收速率，故可顯示出更好的生物效應。下列文獻提供了詳盡的討論：Design of Prodrugs（前體藥設計），H. Bundgaard, ed., Elsevier (1985)；Methods in Enzymology（酵素學方法）；K. Widder et al, Ed., Academic Press, 42, 309-396 (1985)；A Textbook of Drug Design and Development（藥物設計和開發教材），Krogsgaard-Larsen and H. Bandaged, ed., Chapter 5；“Design and Applications of Prodrugs”（前體藥設計和應用）113-191 (1991)；Advanced Drug Delivery Reviews（先進給藥方法評述），H. Bundgard, 8, 1-38, (1992)；J. Pharm. Sci., 77, 285 (1988)；Chem. Pharm. Bull., N. Nakeya et al, 32, 692 (1984)；Pro-drugs as Novel Delivery Systems（作為新穎給藥體系的前體藥），T. Higuchi and V. Stella, 14 A.C.S. Symposium Series, and Bioreversible Carriers in Drug Design（論文集以及藥物設計中生物可逆載體），E.B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987，係作為參考文獻引用在此。

「藥學上可接受的鹽」是指相對無毒性的本發明之化合物的無機酸和有機酸加成鹽以及鹼加成鹽。這些鹽可於該化合物的最終分離和純化階段就地製備，尤其是，酸加成鹽可藉由以遊離鹼形式存在的純化後化合物與適當的有機酸或無機酸分別反應、然後分離所形成的

鹽來製備。代表性的酸式加成鹽包括氫溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、硼酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、甲苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、茶酸鹽、甲磺酸鹽、葡庚酸鹽、乳糖酸鹽、胺基磺酸鹽、丙二酸鹽、水楊酸鹽、丙酸鹽、亞甲基-雙- β -羥基萘甲酸鹽、龍膽酸鹽、羥乙基磺酸鹽、二對甲苯醯基酒石酸鹽、甲磺酸鹽、乙基磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、環己基胺基磺酸鹽和月桂基磺酸鹽，等等。參閱，例如 S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts" (藥用鹽), J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977)，係作為參考文獻引用在此。鹼加成鹽可藉由以其酸的形式存在的純化後化合物與適當的有機鹼或無機鹼分別反應、然後分離所形成的鹽來製備。鹼加成鹽包括藥學上可接受的金屬和胺鹽。適宜的金屬鹽包括鈉、鉀、鈣、鋇、鋅、鎂以及鋁鹽。鈉和鉀鹽是首選的。適宜的無機鹼加成鹽是從金屬鹼製備的，包括氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、氫氧化鋁、氫氧化鋰、氫氧化鎂、氫氧化鋅等等。適宜的胺的鹼式加成鹽是從某些胺製備的，這些胺具有足夠的鹼性以形成穩定的鹽，首選的是醫藥化學中經常使用的那些胺因為它們具有適合於醫學用途的低毒性和可接受性：氨、乙二胺、N-甲基-葡糖胺、賴胺酸、精胺酸、鳥胺酸、膽鹼、N,N'-二苄基乙二胺、氯普魯卡因、二乙醇胺、普魯卡因、N-苄基苯乙胺、二乙胺、吡嗪、三(羥基甲基)-胺基甲烷、四甲基氫氧化銨、三乙胺、二

苄基胺、二苯羥甲胺、脫氫樅胺、N-乙基哌啶、苄基胺、四甲基銨、四乙基銨、甲基胺、二甲基胺、三甲基胺、乙胺、鹼性胺基酸如賴胺酸和精胺酸，以及二環己基胺，等等。

「季衍生物」意為一種用低級烷基烷基化的 sp^3 雜化胺。

「環基取代基」意為與芳族或非芳族環體系連接的取代基，包括芳基、雜芳基、羥基、烷氧基、環氧基、芳氧基、雜芳氧基、醯基或它的硫代類似物、環基羰基或它的硫代類似物、芳醯基或它的硫代類似物、雜芳醯基或它的硫代類似物、醯氧基、環基羰基氧基、芳醯氧基、雜芳醯氧基、鹵基、硝基、氰基、羧基（酸）、 $-C(O)-NHOH-C(O)-CH_2OH$ 、 $-C(O)-CH_2SH-C(O)-NH-CN$ 、磺基、膦醯基、烷基磺醯基、胺基甲醯基、四唑基、芳基磺醯基、胺基甲醯基、N-甲氧基胺基甲醯基。雜芳基磺醯基、胺基甲醯基、3-羥基-3-環丁烯-1,2-二酮、3,5-氧-1,2,4-噁二唑烷基或羥基雜芳基如 3-羥基異噁唑基、3-羥基-1-甲基吡唑基、烷氧基羰基、環氧基羰基、芳氧基羰基、雜芳氧基羰基、烷基磺醯基。環基磺醯基、芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、烷基亞磺醯基、環基亞磺醯基、芳基亞磺醯基、雜芳基亞磺醯基、烷基硫基、環基硫基、芳基硫基、雜芳基硫基、環基、芳基重氮基、雜芳基重氮基、硫醇、 Y^1Y^2N- 、 $Y^1Y^2NC(O)-$ 、 $Y^1Y^2NC(O)O-$ 、 $Y^1Y^2NC(O)NY^3-$ 或 $Y^1Y^2NSO_2-$ ，其中 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 分別是氫、烷基、芳基或雜芳基。或當取代基是 Y^1Y^2N- 時， Y^1 和 Y^2 之一

可以是如本文所定義的醯基、環基羰基、芳醯基、雜芳醯基、烷氧基羰基、環氧基羰基、芳氧基羰基或雜芳氧基羰基，而 Y^1 和 Y^2 中的另一個則如前面所定義；或當取代基是 $Y^1Y^2NC(O)-$ 、 $Y^1Y^2NC(O)O-$ 、 $Y^1Y^2NC(O)NY^3-$ 或 $Y^1Y^2NSO_2-$ 時， Y^1 和 Y^2 可以與連接 Y^1 和 Y^2 的 N 原子一起形成一個 4 至 7 員的氮雜環基或氮雜環烯基。當一個環體系是飽和的或部分飽和的時，「環基取代基」還包括、亞甲基($H_2C=$)、氧基($O=$)和硫基($S=$)。酸性的/醯胺環基取代基是羧基（酸）、 $-C(O)-NHOH$ 、 $-C(O)-CH_2OH$ 、 $-C(O)-CH_2SH$ 、 $-C(O)-NH-CN$ 、磺基、磷醯基、烷基磺醯基胺基甲醯基、四唑基、芳基磺醯基胺基甲醯基、N-甲氧基胺基甲醯基、雜芳基磺醯基胺基甲醯基、3-羥基-3-環丁烯-1,2-二酮、3,5-氧-1,2,4-噁二唑烷基或羥基雜芳基如 3-羥基異噁唑基、3-羥基-1-甲基吡唑基和 Y^1Y^2NCO- 。非酸性的極性環基取代基是羥基、氧基($O=$)、硫代($S=$)、醯基或它的硫代類似物、環基羰基或它的硫代類似物、芳醯基或它的硫代類似物、雜芳醯基或它的硫代類似物、烷氧基羰基、環氧基羰基、芳氧基羰基、雜芳氧基羰基、醯氧基、環基羰基氧基、芳醯氧基、雜芳醯氧基、烷基磺醯基、環基磺醯基、芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、烷基亞磺醯基、環基亞磺醯基、芳基亞磺醯基、雜芳基亞磺醯基、硫醇、 Y^1Y^2N- 、 $Y^1Y^2NC(O)-$ 、 $Y^1Y^2NC(O)O-$ 、 $Y^1Y^2NC(O)NY^3-$ 或 $Y^1Y^2NSO_2$ 。

「溶劑合物」意為本發明之化合物與一個或數個溶劑分子的物理性締合。這種物理性締合包括氫鍵締合。

在某些情況下，例如當結晶固體的晶格內含有一個或數個溶劑分子時，溶劑合物可以被分離。「溶劑合物」包括溶液相以及可分離的溶劑合物。代表性的溶劑合物包括水合物、乙醇鹽、甲醇鹽，等等。

實施例

以下是與本文敘述之發明相關的具體實施例。

本發明之一具體實施例，其中的 R^1 是被任意取代的苯基(C_{1-3} 烷基)或被任意取代的苯基環丙基。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^1 是被任意取代的苯基(C_{1-3} 烷基)。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^1 是被任意取代的苯基(C_{2-3} 烷基)。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^1 是被任意取代的苯基(乙基)。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^1 是苯乙基。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^1 是被任意取代的苯基環丙基。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^1 中被任意取代的苯基是被鹵基取代。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^1 中被任意取代的苯基是被氯或氟取代。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^1 中被任意取代的苯基是被氯或氟取代。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^1 中被任意取代的苯基是被氯或氟單取代。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^1 中被任意取代的苯基是被氯鄰位單取代。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^1 中被任意取代的苯基是被氯對位單取代。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^1 中被任意取代的苯基是被氯間位單取代。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^1 中被任意取代的苯基是被氯對位單取代。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^1 中被任意取代的苯基是被氯或氟雙取代。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^1 中被任意取代的苯基是被氯鄰位對位雙取代。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^1 中被任意取代的苯基是被氯鄰位對位雙取代。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^2 是 H 或甲基。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^2 是 H。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^3 是被任意取代的苯基、被任意取代的噻唑基、吡啶基，或噻吩基。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^3 是被任意取代的吡啶滿酮基。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^3 中被任意取代的苯基是被鹵基、羧基或烷氧基羰基取代的。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^3 中的被任意取代的苯基是被氯或氟單取代。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^3 中的被任意取代的苯基是被氯鄰位單取代。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^3 中的被任意取代的苯基是被氯對位單取代。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^3 中的被任意取代的苯基是被氯間位單取代。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^3 中的被任意取代的苯基是被氯雙取代的。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^3 中的被任意取代的苯基是被氯鄰位對位雙取代。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^3 中的被任意取代的苯基是被羧基或烷氧基羰基取代。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^3 中的被任意取代的苯基是被羧基或烷氧基羰基單取代。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^3 中的被任意取代的苯基是被羧基或烷氧基羰基間位單取代。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^3 中的被任意取代的苯基是被羧基或烷氧基羰基對位單取代。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^3 中的被任意取代的苯基是 2-噻吩。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^3 中的被任意取代的苯基是 3-噻吩基。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^3 中的被任意取代的苯基是被任意取代的噻唑基。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^3 中的被任意取代的苯基是甲基取代的噻唑基。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^4 是 H。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^5 是 JGZ。

本發明之另一具體實施例，其中的 Z 是一根鍵。

本發明之另一具體實施例，其中的 Z 是 CO。

本發明之另一具體實施例，其中的 G 是低級烷基。

本發明之另一具體實施例，其中的 G 是 C₁₋₃ 低級烷基。

本發明之另一具體實施例，其中的 G 是 C₂₋₃ 低級烷基。

本發明之另一具體實施例，其中的 J 是 R⁸R⁷N。

本發明之另一具體實施例，其中的 R⁷ 和 R⁸ 是 H 或低級烷基。

本發明之另一具體實施例，其中的 R⁷ 和 R⁸ 是低級烷基。

本發明之另一具體實施例，其中的 R⁷ 和 R⁸ 是 C₁₋₂ 低級烷基。

本發明之另一具體實施例，其中的 R⁷ 和 R⁸ 是 C₁ 低級烷基。

本發明之另一具體實施例，其中的 R⁷ 和 R⁸ 之一是 H 且 R⁷ 和 R⁸ 的另一個是低級烷基。

本發明之另一具體實施例，其中的 R⁹ 和 R¹⁰ 是 H。

本發明之另一具體實施例，其中的 R⁹ 和 R¹⁰ 是低級烷基。

本發明之另一具體實施例，其中的 R⁹ 和 R¹⁰ 是甲基。

本發明之另一具體實施例，其中的 J 是任意(低級烷基或鹵基)取代的 3-7 員雜環基。

本發明之另一具體實施例，其中的 J 是任意(低級

烷基或鹵基)取代的 3-7 員氮雜環基。

本發明之另一具體實施例，其中的 J 作為任意(低級烷基或鹵基)取代的 3-7 員雜環基是 N-甲基哌啶-4-基。

本發明之另一具體實施例，其中的 R^5 是 $R^8R^7NQ^1$ 低級烷基。

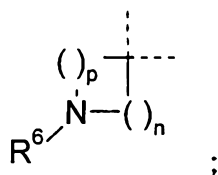
本發明之另一具體實施例，其中的 Q^1 是羰基。

本發明之另一具體實施例，其中的 Q^1 是羰基，J 是 R^8R^7N 或任意(低級烷基或鹵基)取代的 3-7 員氮雜環基。

本發明之另一具體實施例，其中的 Y 是 CO。

本發明之另一具體實施例，其中的 Y 是 SO_2 。

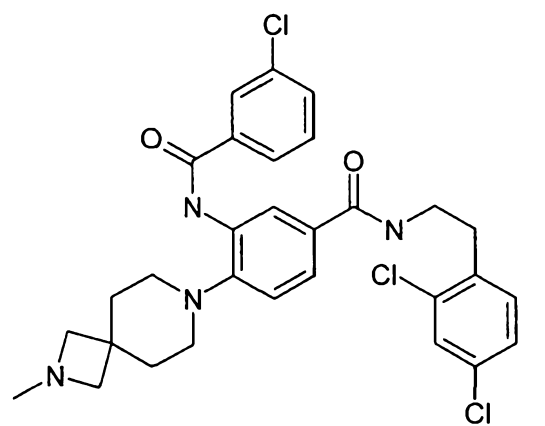
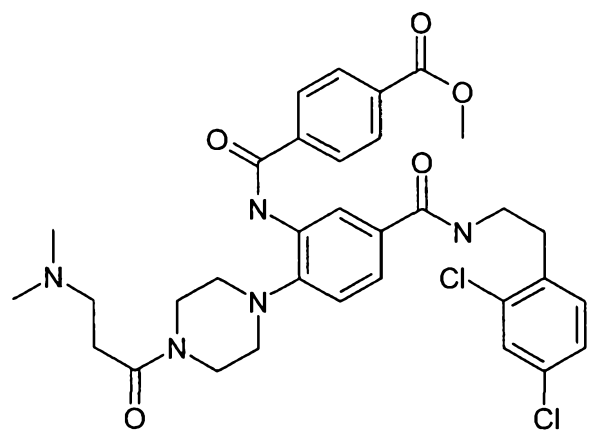
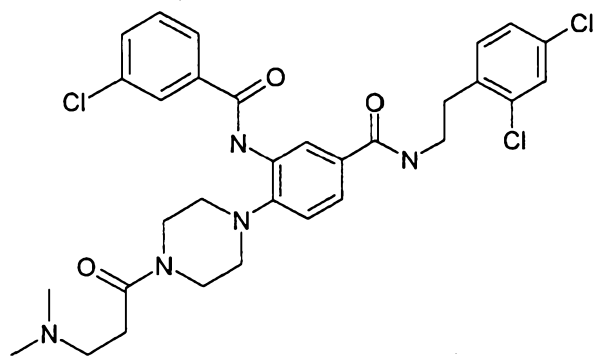
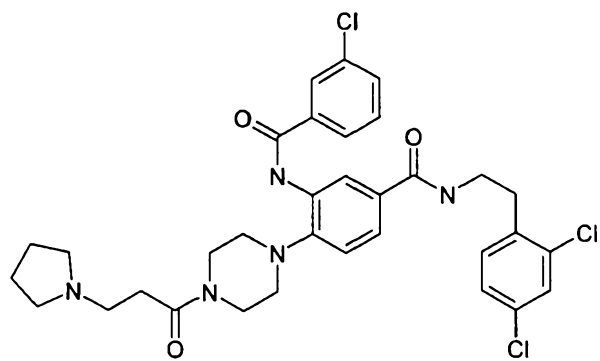
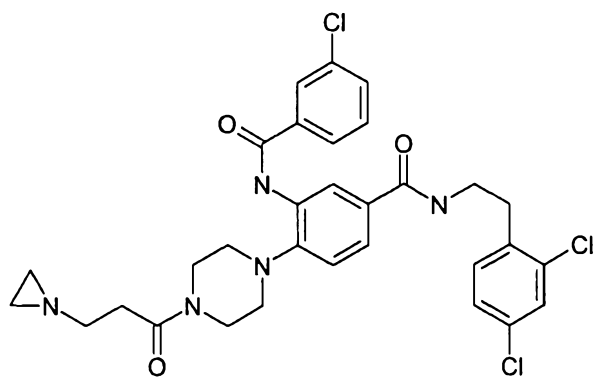
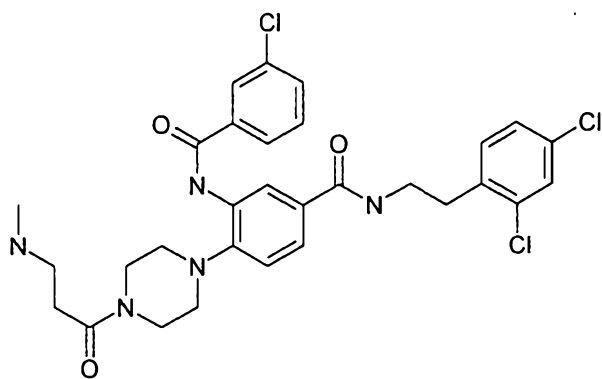
本發明之另一具體實施例，其中的 A 和 R^5 一起形成一個具有如下式的 4-7 員螺旋氮雜環基



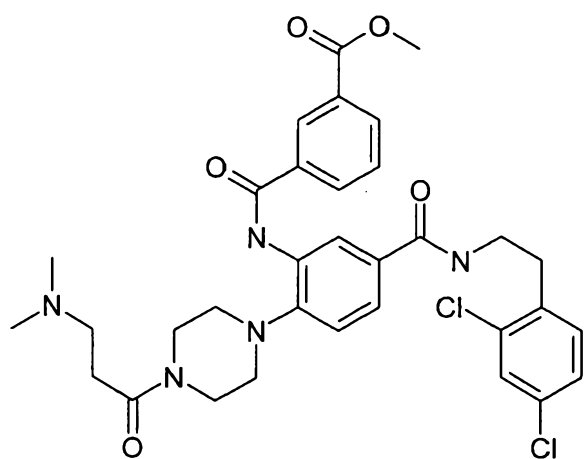
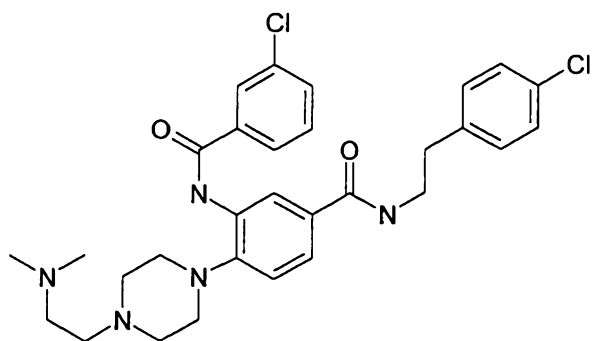
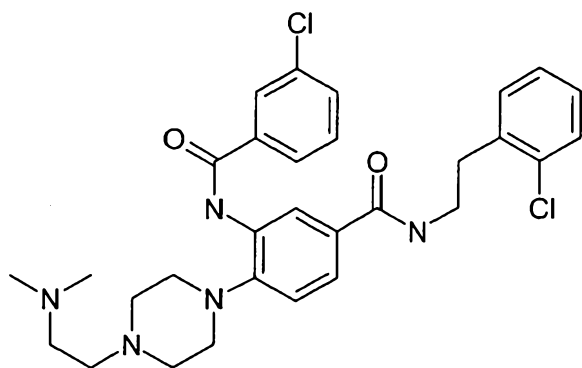
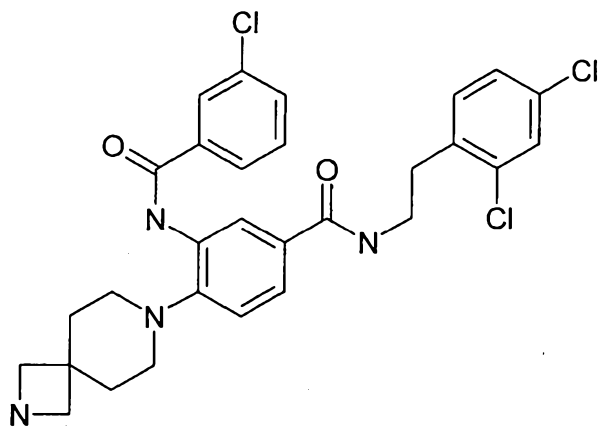
n 和 p 分別是 0、1、2、3、4 或 5，只要 n 和 $p \geq 2$ 但 ≤ 5 ；

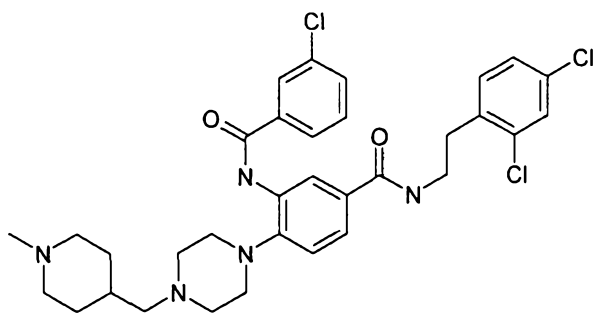
本發明之另一具體實施例，其中的 A 和 R^5 分別是任意 N-取代的低級烷基，它們一起則形成氮雜環丁烷、吡咯烷或哌啶。

本發明之另一首選的具體實施例是一種選自具有如下式的化合物：

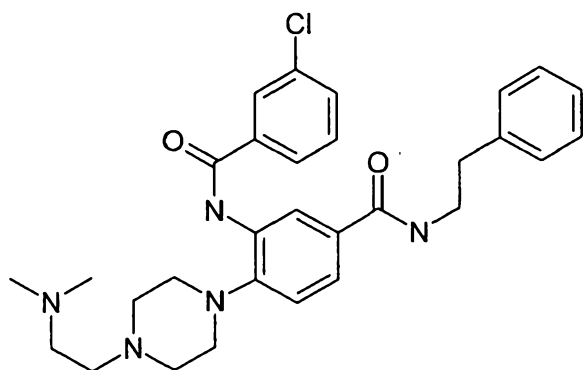


200948791

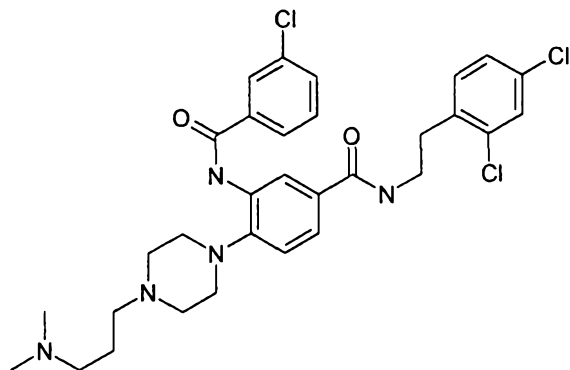




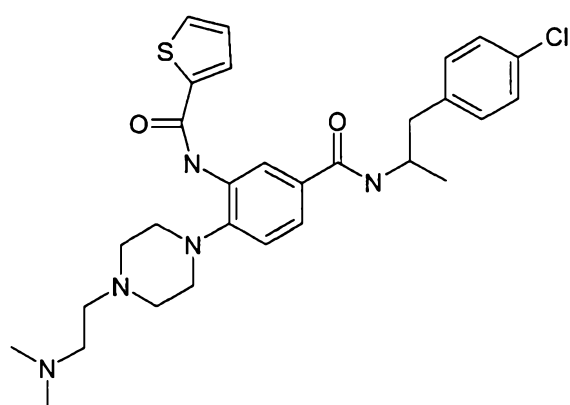
,



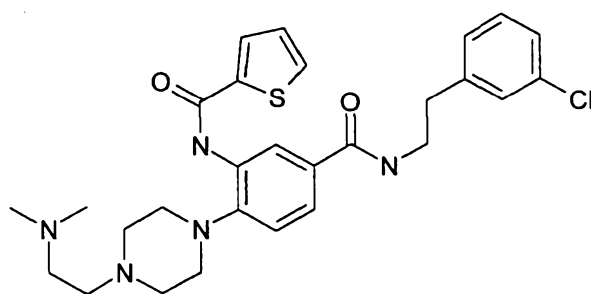
,



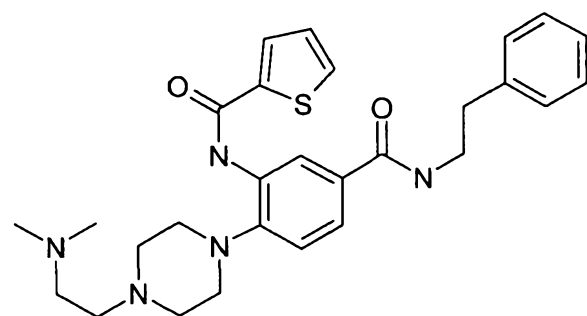
,



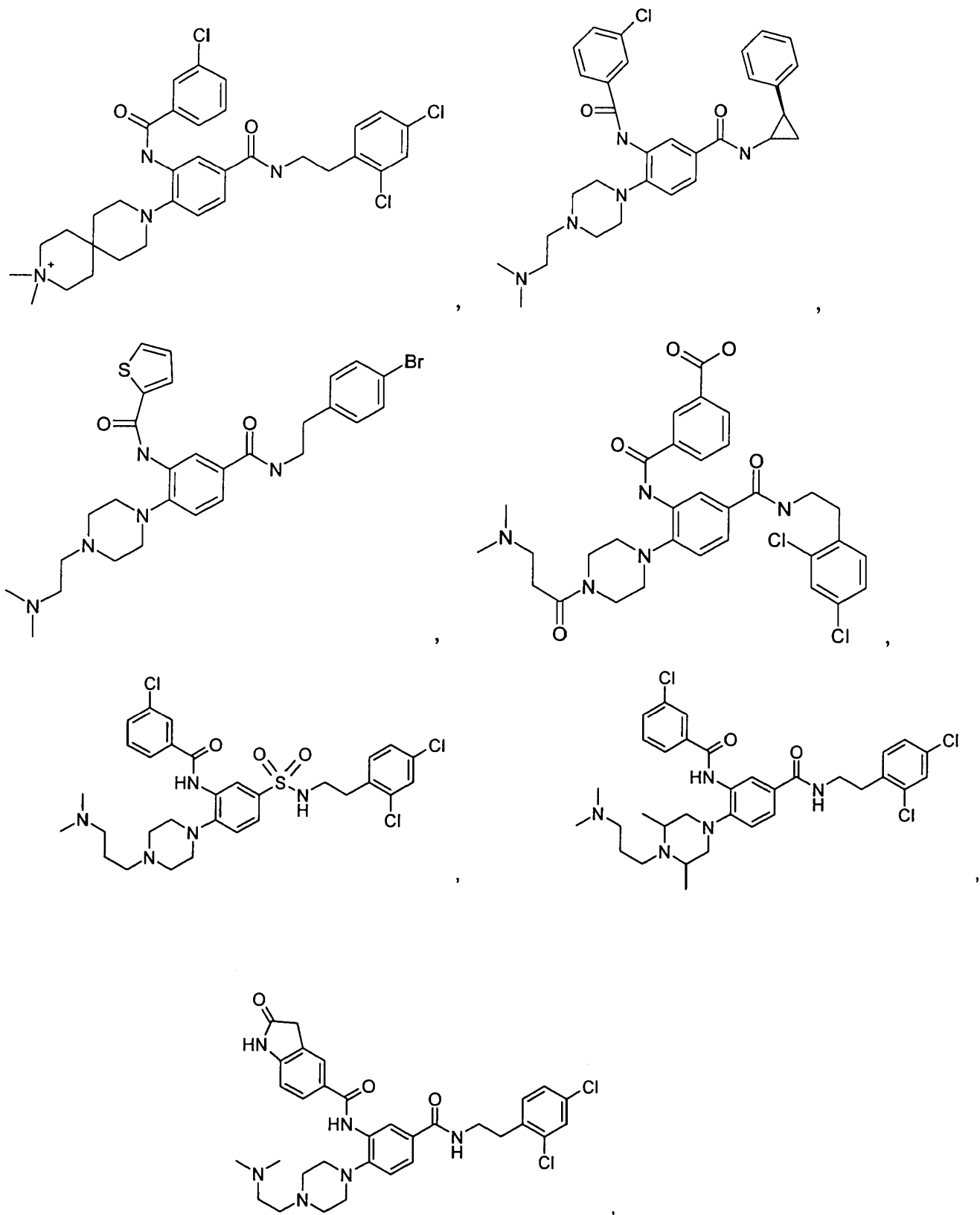
,



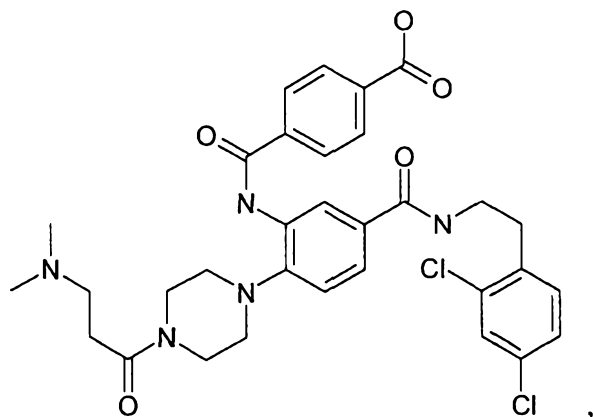
,



,



以及



或其藥學上可接受的鹽或前體藥，或這類化合物的溶劑合物、它的鹽或它的前體藥。

本發明之化合物也可以鹽的形式提供。藥學上可接受的那些鹽特別有意義，因為它們可在醫療應用中用於前述化合物的給藥。非藥學上可接受的鹽可在製造過程中用於分離和純化的目的，在某些情況下，可用於分離立體異構形式的本發明之化合物。後者對於從光學活性胺製備的胺鹽尤其適用。

酸加成鹽是用其中存在鹼性官能團（如亞胺基氮、胺基或單取代基或雙取代基）的本發明之化合物形成的。一種較佳的酸加成鹽是藥學上可接受的酸加成鹽，換言之，在藥用劑量條件下該鹽的陰離子對患者無毒性，使得該遊離酸內在的有益作用不會因陰離子的副作用而削弱。所選擇的鹽經過優選，與常用醫藥媒介相容，並適合於口服或注射。本發明之化合物的酸加成鹽可通過應用或改進已知的方法使遊離鹼與適當的酸進行反應來製備。例如，本發明之化合物的酸加成鹽可通過以下任一步驟製備：或者是將該遊離鹼溶於水或醇的水溶液，或其他含有適當酸的適宜溶劑，並通過蒸發該溶液而分離出該鹽；或者是讓該遊離鹼與酸在一種有機

溶劑中反應，在此情況下可直接分離出該鹽或可通過濃縮該溶液的方式而獲得該鹽。某些用於製備這類鹽的適宜的酸是鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸、各種有機羧酸和磺酸，如乙酸、檸檬酸、丙酸、琥珀酸、苯甲酸、酒石酸、富馬酸、扁桃酸、抗壞血酸、蘋果酸、甲磺酸、甲苯磺酸、脂肪酸、己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、環戊基丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、馬來酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、甘油磷酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、硫氰酸鹽、2-萘磺酸鹽、十一酸鹽、煙酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽，以及其他鹽。

本發明之化合物的酸式加成鹽可通過應用或改進已知的方法從鹽再生。例如，通過用一種鹼例如碳酸氫鈉水溶液或氨水溶液處理，本發明的母體化合物可從它們的酸式加成鹽再生。

當本發明之化合物含有羧基或具有足夠酸性的生物等構物時，可形成鹼加成鹽。較佳的可用於製備鹼式加成鹽的鹼包括這樣一些鹼，當它們與遊離酸結合時，將生成藥學上可接受的鹽，換言之，在藥用劑量條件下該鹽的陽離子對患者無毒性，使得該遊離鹼內在的有益作用不會因陽離子的副作用而削弱。

藥學上可接受的鹽，包括本發明範圍內從鹼金屬和鹼土金屬鹽衍生的鹽，包括從下列各種鹼衍生的鹽：氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、氫氧化鋁、氫

氧化鋰、氫氧化鎂、氫氧化鋅、氨、乙二胺、N-甲基-葡糖胺、賴胺酸、精胺酸、鳥胺酸、膽鹼、N,N'-二苄基乙二胺、氯普魯卡因、二乙醇胺、普魯卡因、N-苄基苯乙胺、二乙胺、哌嗪、三(羥基甲基)-胺基甲烷、四甲基氫氧化銨，等等。

本發明之化合物可通過應用或改進已知的方法從它們的鹼式加成鹽再生。例如，通過用一種酸例如鹽酸處理，本發明的母體化合物可從它們的鹼式加成鹽再生。

在本發明的製備過程中，本發明之化合物可以溶劑合物(例如水合物)的形式很方便地製備或形成。使用有機溶劑例如二噁烷、四氫呋喃或甲醇，以從水與有機溶劑混合物中重結晶的方式，可很方便地製備本發明之化合物的水合物。

結構式為 1 的化合物可通過應用或改進已知的、迄今為止所使用的或文獻中所述的方法製備，或依照本發明的方法製備。

本發明的另一目的是提供一種製備中間體化合物方法，該方法可用於製備結構式為 1 的化合物。

發明之化合物的製備

本發明之化合物的初始原料和中間體可通過應用或改進已知的方法來製備，例如參考實例中所述的那些方法或其顯然的等效化學方法。

本發明之化合物可通過應用或改進已知的方法來

製備，所謂已知的方法是指迄今為止所使用的或文獻中所述的方法，例如 R.C. Larock 在 *Comprehensive Organic Transformations*(有機轉化大全), VCH publishers (1989) 中所述的那些方法。

【實施方式】

實驗部分

一般步驟

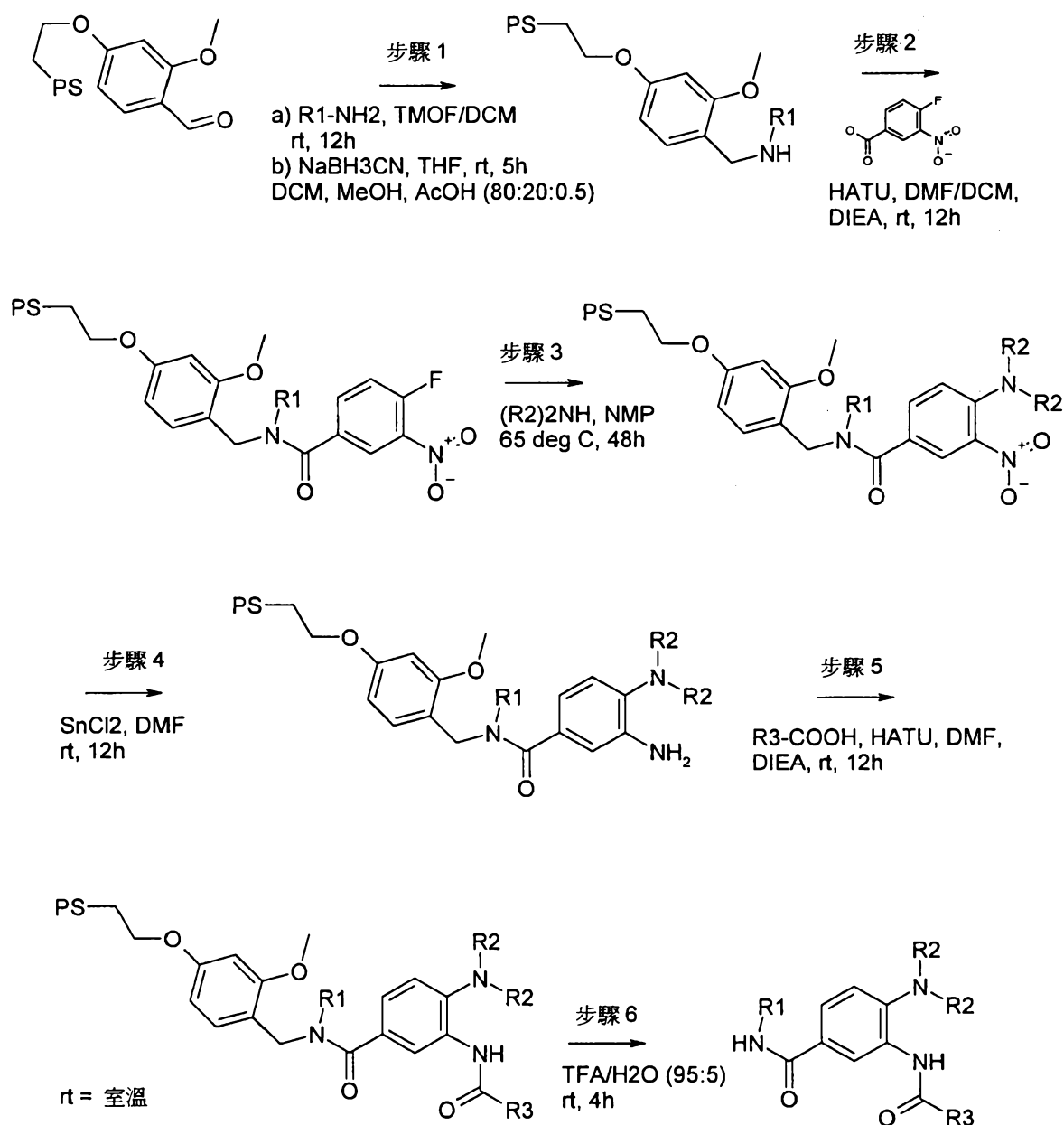
用於合成的初始原料是從 Aldrich、Acros、Sigma、Fluka、Nova Biochem、Advanced Chemtech、Bachem、Lancaster 以及其他化學品供應商獲得的。

使用一般的固相合成方法生產本發明之化合物。這類方法在文獻中述及，例如 Steward and Young, *Solid Phase Peptide Synthesis* (固相肽合成) (Freeman & Co., San Francisco, 1969)，此文係作為參考文獻引用在此。有時，也使用傳統的溶液相合成法。

除非另有說明，化合物是使用 FMPE 聚苯乙烯 HL 樹脂(01-64-0254 或 01-64-0399 (NovaBiochem, EMD Biosciences, Inc.))合成的。該樹脂含有‘Ameba’連接子。這種鏈結可以 E. Hernandez, et al. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4741 和 D. Weber et al. *J. Peptide Sci.* **2002**, 8, 461 所述的步驟引入任何類型的胺基聚苯乙烯樹脂，該文係作為參考文獻引用在此。

在合成的第一步（關於一般合成示意圖，見圖 1），於環境溫度下用一種胺在

圖 1 (合成示意圖)



DCM/TMOF (1:1)中的 0.5M 溶液處理樹脂 12 小時，以產生席夫鹼。用 THF 洗滌 2 遍之後，於環境溫度下用 1 份 1M NaBH₃CN 的 THF 溶液和 3 份 THF:MeOH:AcOH (80:20:0.5)的混合物處理樹脂 5 小時，實現席夫鹼的還原。洗滌樹脂，最後在 DMF 中溶脹。

使 4-氟-3-硝基苯甲酸與在樹脂上生成的仲胺偶聯

(見示意圖 1)。偶聯通常是在 DMF/DCM 混合物(1:1) 中用 DIC/ HOAt 或 HATU/DIEA 實現的。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。該樹脂依次用一系列溶劑如 DMF、THF、AN 洗滌數遍，最後在 DMF 中溶脹。

氟取代反應是於 65°C 用特定的仲胺在 NMP 中的 0.5M 溶液處理樹脂 48 小時實現的。該樹脂依次用一系列溶劑如 DMF、THF、AN 洗滌數遍，最後在 DMF 中溶脹。

如實例 12，硝基是於環境溫度下用 SnCl_2 在 DMF 中的 1M 溶液處理樹脂 12 小時而還原的。該樹脂依次用一系列溶劑如 DMF、THF、AN 洗滌數遍，最後在 DMF 中溶脹。

最終苯胺氮的醯基化是於環境溫度下用 DIEA 作為鹼在 DMF 中通過酸的 HATU 偶聯，反應過夜 (12 小時) 而實現的。

當化合物前體在該樹脂上的集結完成之後，該樹脂依次用一系列溶劑如 DMF、THF、AN 洗滌數遍，最後在 THF 中溶脹並在真空中乾燥。

裂解是通過於環境溫度下用 TFA 和水的 95:5 混合物處理樹脂 4 小時而實現的。然後用相同的混合物抽提樹脂 3x，將合併的抽提液蒸發至油狀殘餘物。

如果哌嗪亞結構的變體是必須的，那麼適當的反應是在「硝基」構建物連接的階段在樹脂上實現的 (每種化合物如上所述)。

應該理解，本發明之化合物可含有不對稱中心。這

些不對稱中心可以分別是 R 構型或 S 構。應該理解，本發明包括本發明之化合物的各種立體異構體及其混合物，包括外消旋混合物。這樣的異構體可通過應用或改進已知的方法如層析技術和重結晶技術，從它們的混合物中分離出來，或者也可從與其中間體對應的異構體分別製備。

出於此處的目的，應該理解，在關於某一特定基團如硫代/巰基或氧基/羥基的敘述之中，在適當的情況下可包括其互變異構形式。

乾燥後的化合物需經過純化，此處有兩種純化系統可根據需要選擇使用。當提及 RP-HPLC Beckman 系統時，其意思是在由資料站和 Gold Nouveau 軟體控制的、由 Beckman 125P 溶劑傳送系統、Beckman 166 可編程檢測模件，以及 YMC ODS-AM 20x250 mm 柱(S-5 (5um), YMC, Inc. Wilmington, NC, USA)組成的系統上，在 270 nm (如果未另行規定)和流量為 10ml/min 的條件下，在水和乙腈(AN)中使用 0.1% TFA 的適當梯度。當提及 Waters 質譜觸發-LCMS 純化時，其意思是在由 MassLynx 軟體資料站控制的、與 Waters-Micromass ZQ 以及 Waters 2487 UV 檢測器配套的 Waters 2525 梯度溶劑傳送系統上，於 220 nm (如果未另行規定)，在水和乙腈(AN)中使用 0.1% TFA 的適當梯度。在流量為 32 ml/min 的條件下使用 YMC ODS-AM 20x50 mm 柱(S-5 (5um), YMC, Inc. Wilmington, NC, USA)。在收集含有預期合成產物的峰餾分之後，將該化合物溶液冷凍乾燥，該化合物需經過一個鑑定過程，其包括電噴霧質譜

(LC/MS)和/或 NMR 分析，以確定合成化合物正確無誤。

LC/MS 分析是用 PE Sciex API 150EX 質譜儀以 ES+ 模式完成的；該儀器配有 Sciex MassChrom 軟體，並設有 Gilson 215 液體處理器、兩個 Shimadzu LC-10AD 液體模件、Shimadzu SPD-10A 檢測器以及 Keystone Betasil C-18 柱（2x30mm，3 μ m，0.7ml/min 流量條件下的乙腈/水/0.1%TFA 梯度）。

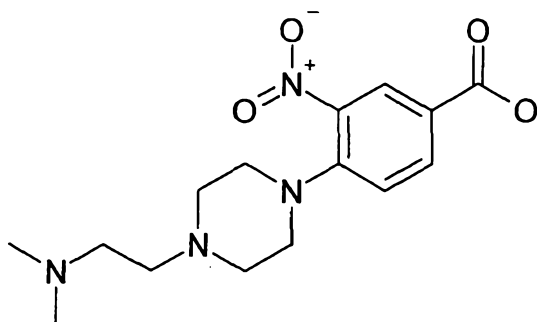
為了確定結構，對某些化合物測定了 NMR 譜。在提及 NMR 時，光譜圖是在兩種供選擇的儀器上獲得的，根據需要分別使用。Bruker 300 MHz 意為 Bruker Avance DPX 300 MHz 儀器，Bruker 600 MHz 意為 Bruker Avance DPX 600 MHz 儀器。樣本是以 DMSO-d₆ (Aldrich) 或 CDCl₃ (Aldrich) 分別作為溶劑的條件下測量的。

這些初始原料、中間體和產品可通過應用或改進已知的方法來製備，例如實例中所述的那些方法或其顯然的等效化學方法。

實例 1

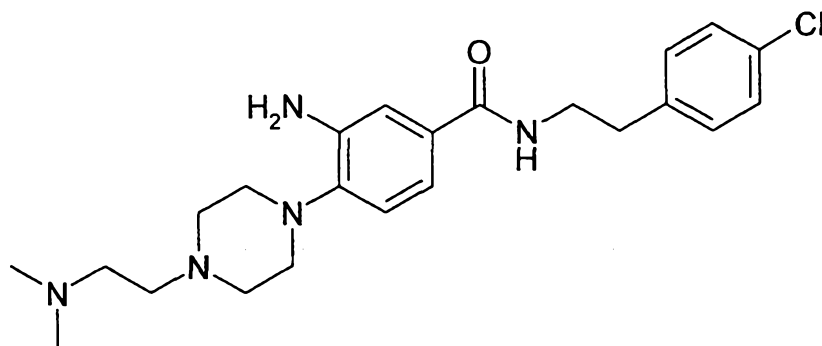
溶液相前體製備

中間體 1



步驟 1：於 100°C 用 4-(二甲基氨基乙基)-哌嗪在 DMF 中的 1M 溶液處理 3.7g 4-氟-3-硝基苯甲酸 120 分鐘。首先用 LCMS 檢查該反應混合物，然後部分蒸發並從 AN 結晶。即得純產物(3 g)。

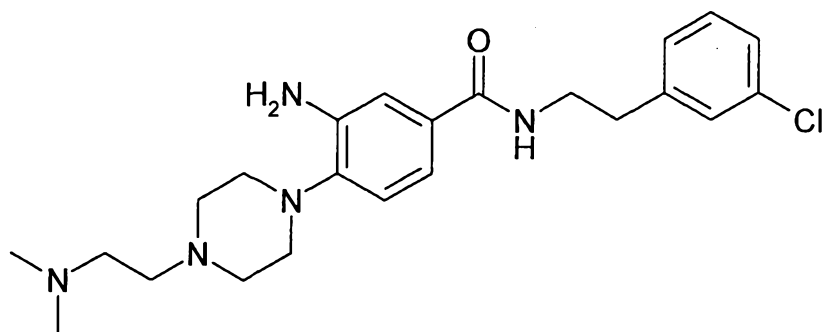
中間體 2



步驟 2：將 322 mg (1 mmol) 前述反應的產物與 139 mg (1.1 mmol) DIC 和 459mg (= 3mmol) HOBt 以及 171 mg (1.1 mmol) 4-氯苯乙基胺一起溶於 5 ml DMF。2 小時之後，於環境溫度下蒸發 2/3 溶劑，並通過幾次注射用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統純化油狀殘餘物。冷凍乾燥適當餾分，即得 115mg 所需的物質。

步驟 3：將 100 mg 前述反應的產物溶於 8 mL 甲醇並加入 100mg 5% Pd/C。在帕爾反應器(Parr apparatus)中抽真空之後，引入 35 psi 的氫。於環境溫度下將反應物振搖 12 小時。分析 LCMS 顯示產物和脫鹵化副產物。經過 5 μ m 微孔玻璃過濾濾去觸媒並在 ROTAVAP 上蒸發甲醇。用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統，獲得兩種主要餾分，冷凍乾燥之後，即得所需產物和脫鹵化合物副產物。

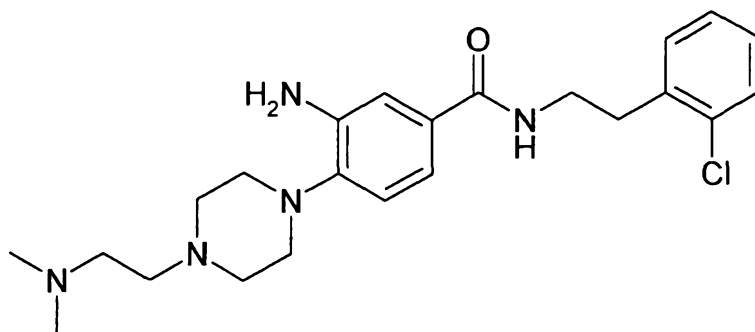
中間體 3



步驟 2：將 322 mg (1 mmol) 前述反應的產物與 139 mg (1.1 mmol) DIC 和 459mg (= 3mmol) HOBt 以及 171 mg (1.1 mmol) 3-氯苯乙基胺一起溶於 5 ml DMF。2 小時之後，於環境溫度下蒸發 2/3 溶劑，並通過幾次注射用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統純化油狀殘餘物。冷凍乾燥適當餾分，即得 115mg 所需的物質。

步驟 3：將 100 mg 前述反應的產物溶於 8 mL 甲醇，並加入 100mg 5% Pd/C。在帕爾反應器中抽真空之後，引入 35 psi 的氫。於環境溫度下將反應物振搖 2 小時。分析 LCMS 顯示產物和脫鹵化副產物。通過微孔玻璃過濾濾去觸媒並在 ROTAVAP 上蒸發甲醇。用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統獲得主餾分，冷凍乾燥之後即得所需產物。

中間體 4

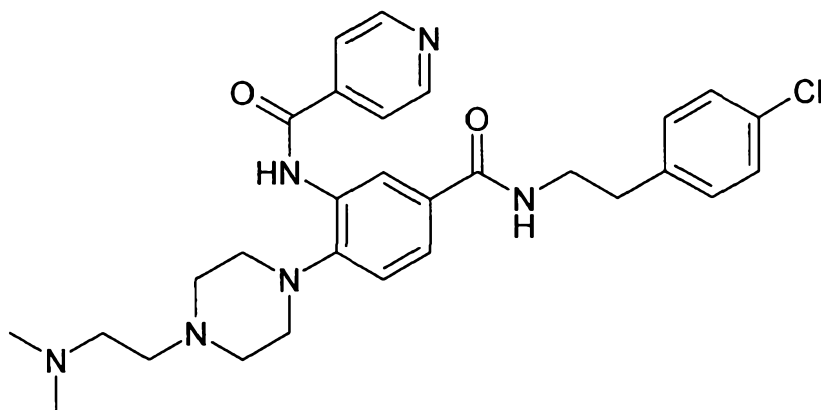


步驟 2：將 322 mg (1 mmol) 前述反應的產物與 139 mg (1.1 mmol) DIC 和 459 mg (= 3 mmol) 的 HOBt 以及 171 mg (1.1 mmol) 2-氯苯乙基胺一起溶於 5 ml DMF。2 小時之後，於環境溫度下蒸發 2/3 溶劑，並通過幾次注射用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統純化油狀殘餘物。冷凍乾燥適當餾分，即得 115 mg 所需的物質。

步驟 3：將 100 mg 前述反應的產物溶於 8 mL 甲醇，並加入 100 mg 5% Pd/C。抽空帕爾反應器之後，引入 35 psi 的氫。於環境溫度下將反應物振搖 2 小時。分析 LCMS 顯示產物和脫鹵化副產物。通過多孔玻璃篩檢程式濾去觸媒並在 ROTAVAP 上蒸發甲醇。用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統獲得主餾分，冷凍乾燥之後，即得所需產物。

實例 2

N-{5-[2-(4-氯苯基)-乙基胺基甲醯基]-2-[4-(2-二甲基胺基乙基)-哌嗪-1-基]-苯基}-異煙鹼醯胺



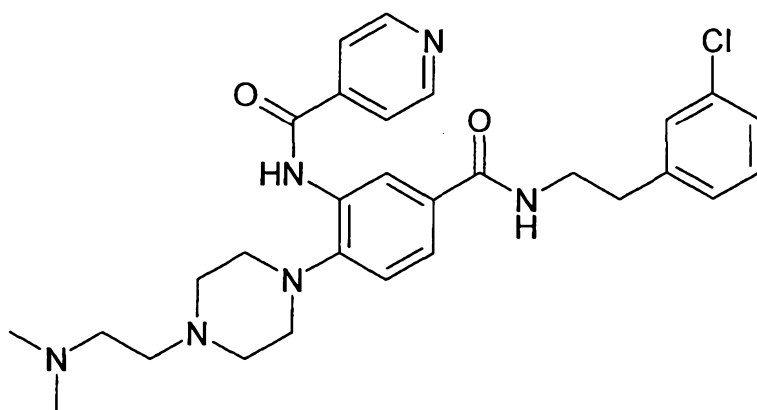
從中間體 2 的 HATU 介導的偶聯開始，22 mg (0.05 mmol) 初始原料、0.15 mmol (57 mg) HATU、0.15 mmol

(19 mg)異煙酸以及 0.3 mmol (39mg = 44 μ L) DIEA 於環境溫度下反應 3 小時。LCMS 檢查顯示所需產物，經 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統部分蒸發後分離。冷凍乾燥，即得所需產物。MW= 534.25 Da

(C₂₉H₃₅ClN₆O₂ 單種同位素計算值)，測量值(M+H)⁺ = 535.3 Da 帶適當 Cl-同位素模式，基於 UV {220}的純度為 83.7 %。

實例 3

N-{5-[2-(3-氯苯基)-乙基胺基甲醯基]-2-[4-(2-二甲基胺基乙基)-哌嗪-1-基]-苯基}-異煙鹼醯胺

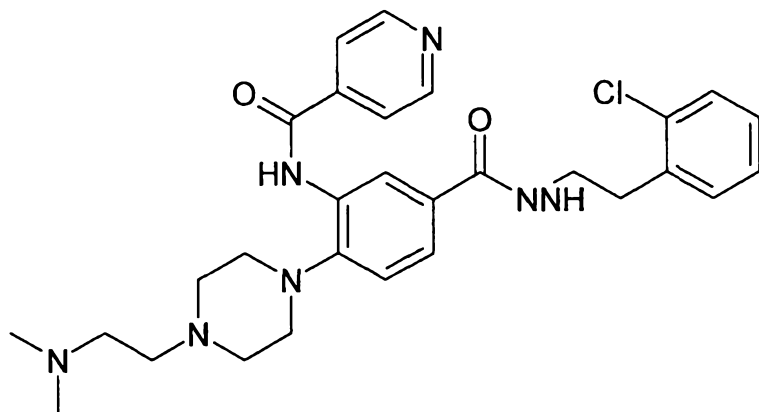


從中間體 3 的 HATU 介導的偶聯開始，22 mg (0.05 mmol)初始原料、0.15 mmol (57mg) HATU、0.15 mmol (19 mg)異煙酸以及 0.3 mmol (39mg = 44 μ L) DIEA 於環境溫度下反應 3 小時。LCMS 檢查顯示所需產物，經 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統部分蒸發後分離。冷凍乾燥，即得所需產物。MW= 534.25 Da

(C₂₉H₃₅ClN₆O₂ 單種同位素計算值)，測量值(M+H)⁺ = 535.3 Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220}為基礎的純度為 90.9 %。

實例 4

N-{5-[2-(2-氯苯基)-乙基胺基甲醯基]-2-[4-(2-二甲基胺基乙基)-哌嗪-1-基]-苯基}-異煙鹼醯胺

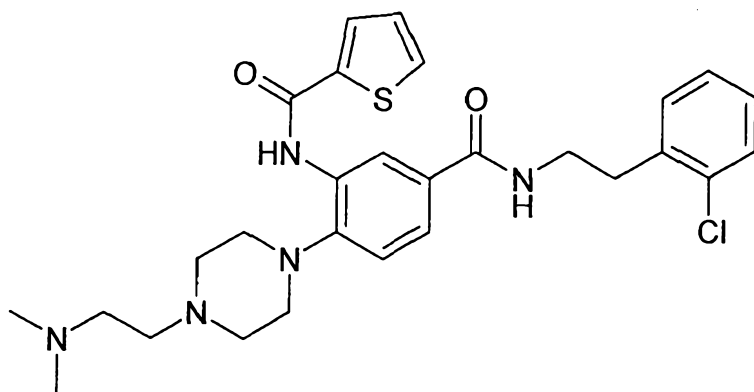


從中間體 4 的 HATU 介導的偶聯開始，22 mg (0.05 mmol) 初始原料、0.15 mmol (57mg) HATU、0.15 mmol (19 mg) 異煙酸以及 0.3 mmol (39mg = 44 μ L) DIEA 於環境溫度下反應 3 小時。LCMS 檢查顯示所需產物，經 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統部分蒸發後分離。冷凍乾燥，即得所需產物。MW= 534.25 Da

(C₂₉H₃₅ClN₆O₂ 單種同位素計算值)，測量值(M+H)⁺ = 535.3 Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 100 %。

實例 5

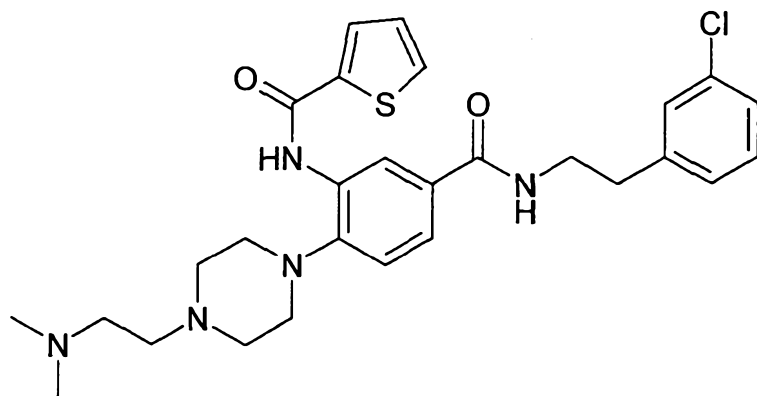
噻吩-2-羧酸{2-[4-(2-二甲基胺基乙基)-哌嗪-1-基]-5-[2-(2-氯苯基)-乙基胺基甲醯基]-苯基}-醯胺



從中間體 4 的 HATU 介導的偶聯開始，22 mg (0.05 mmol) 初始原料、0.15 mmol (57mg) HATU、0.15 mmol (19 mg) 噻吩-2-羧酸以及 0.3 mmol (39mg = 44 μ L) DIEA 於環境溫度下反應 3 小時。LCMS 檢查顯示所需產物，經 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統部分蒸發後分離。冷凍乾燥，即得所需產物。MW= 539.21 Da (C₂₈H₃₄ClN₅O₂S 單種同位素計算值)，測量值 (M+H)⁺ = 540.2 Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 97.6 %。

實例 7

噻吩-2-羧酸 {2-[4-(2-二甲基氨基乙基)-哌嗪-1-基]-5-[2-(3-氯苯基)-乙基氨基甲酰基]-苯基}-醯胺

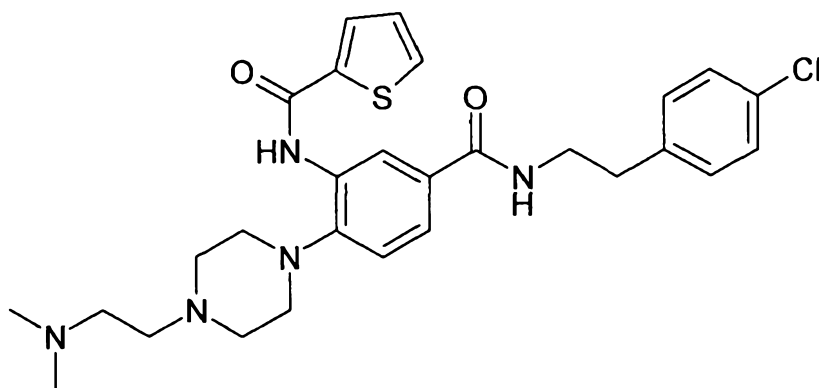


從中間體 3 的 HATU 介導的偶聯開始，22 mg (0.05

mmol)初始原料、0.15 mmol (57mg) HATU、0.15 mmol (19 mg)噻吩-2-羧酸以及 0.3 mmol (39mg = 44 μ L) DIEA 於環境溫度下反應 3 小時。LCMS 檢查顯示所需產物，經 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統部分蒸發後分離。冷凍乾燥，即得所需產物。MW= 539.21 Da (C₂₈H₃₄ClN₅O₂S 單種同位素計算值)，測量值 (M+H)⁺ = 540.2 Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 97.1 %。

實例 8

噻吩-2-羧酸{2-[4-(2-二甲基氨基乙基)-哌嗪-1-基]-5-[2-(4-氯苯基)-乙基氨基甲酰基]-苯基}-醯胺

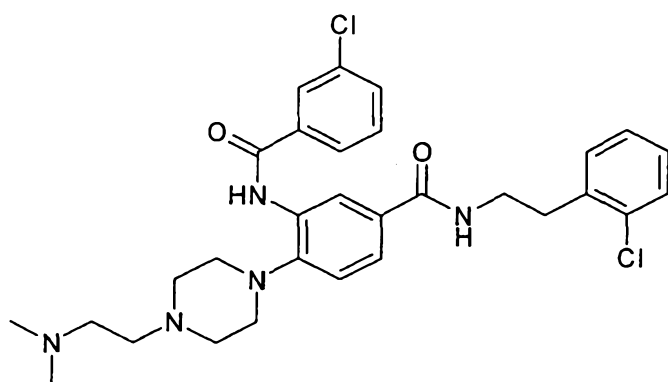


從中間體 2 的 HATU 介導的偶聯開始，22 mg (0.05 mmol)初始原料、0.15 mmol (57mg) HATU、0.15 mmol (19 mg)噻吩-2-羧酸以及 0.3 mmol (39mg = 44 μ L) DIEA 於環境溫度下反應 3 小時。LCMS 檢查顯示所需產物，經 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統部分蒸發後分離。冷凍乾燥，即得所需產物。MW= 539.21 Da (C₂₈H₃₄ClN₅O₂S 單種同位素計算值)，測量值 (M+H)⁺ = 540.2 Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220}

為基礎的純度為 76.9 %。

實例 9

3-(3-氯苯甲醯基胺基)-N-[2-(2-氯苯基)-乙基]-4-[4-(2-二甲基胺基乙基)-哌嗪-1-基]-苯甲醯胺

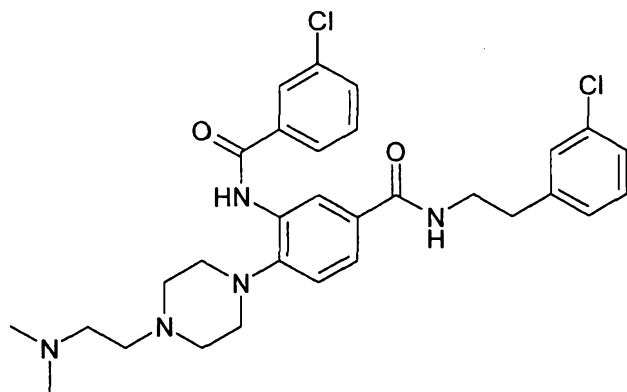


從中間體 4 的 HATU 介導的偶聯開始，22 mg (0.05 mmol) 初始原料、0.15 mmol (57mg) HATU、0.15 mmol (24 mg) 3-氯苯甲酸以及 0.3 mmol (39mg = 44 μ L) DIEA 於環境溫度下反應 3 小時。LCMS 檢查顯示所需產物，經 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統部分蒸發後分離。冷凍乾燥，即得所需產物。MW= 567.22 Da

(C₃₀H₃₅Cl₂N₅O₂ 單種同位素計算值)，測量值(M+H)⁺ = 568.2 Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 62.4 %。

實例 10

3-(3-氯苯甲醯基胺基)-N-[2-(3-氯苯基)-乙基]-4-[4-(2-二甲基胺基乙基)-哌嗪-1-基]-苯甲醯胺

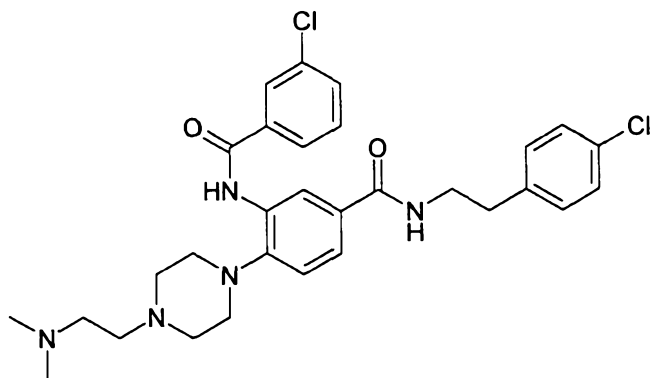


從中間體 3 的 HATU 介導的偶聯開始，22 mg (0.05 mmol) 初始原料、0.15 mmol (57mg) HATU、0.15mmol (24 mg) 3-氯苯甲酸以及 0.3 mmol (39mg = 44 μ L) DIEA 於環境溫度下反應 3 小時。LCMS 檢查顯示所需產物，經 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統部分蒸發後分離。冷凍乾燥，即得所需產物。MW= 567.22 Da

(C₃₀H₃₅Cl₂N₅O₂ 單種同位素計算值)，測量值(M+H)⁺ = 568.2Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 54.5 %。

實例 11

3-(3-氯苯甲醯基胺基)-N-[2-(4-氯苯基)-乙基]-4-[4-(2-二甲基胺基乙基)-哌嗪-1-基]-苯甲醯胺

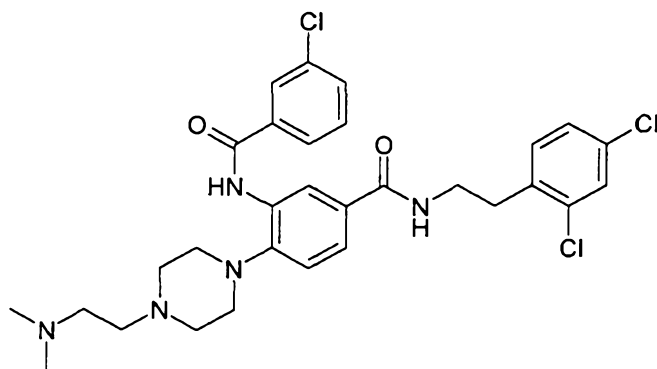


從中間體 2 的 HATU 介導的偶聯開始，22 mg (0.05 mmol) 初始原料、0.15 mmol (57mg) HATU、0.15mmol (24 mg) 3-氯苯甲酸以及 0.3 mmol (39mg = 44 μ L) DIEA 於環境溫度下反應 3 小時。LCMS 檢查顯示所需產物，經 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統部分蒸發後分離。冷凍乾燥，即得所需產物。MW= 567.22 Da

(C₃₀H₃₅Cl₂N₅O₂ 單種同位素計算值)，測量值(M+H)⁺ = 568.2 Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 88.5 %。

實例 12

3-(3-氯苯甲醯基胺基)-N-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-4-[4-(2-二甲基胺基乙基)-哌嗪-1-基]-苯甲醯胺



步驟 1：將 10 mL 注射器內的 0.2g FMPE 聚苯乙烯 HL (樹脂目錄號 01-64-0254，NovaBiochem -

‘Ameba’ S=1.54 mmol/g，EMD Biosciences, Inc.) 在 DCM 內溶脹 60 分鐘，於環境溫度下用 1 mL 2,4-二氯苯乙基胺在 DCM/TMOF (1:1) 中的 0.4M 溶液 (2mmol) 處理該樹脂 12 小時，以產生席夫鹼。用 THF 快速洗滌 2

遍之後，加入固態 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (5 當量) 處理樹脂然後於環境溫度下振搖 16 小時，實現席夫鹼的還原。洗滌該樹脂：MeOH 1 遍，DMF 2 遍，MeOH 2 遍，DCM 5 遍以及 DMF 5 遍。

步驟 2：將 185 mg (1mmol) 4-氟-3-硝基苯甲酸、1 mmol (380 mg) HOAt 以及 1 mmol (126mg) DIC 在 4ml DMF/DCM 混合物 (1:1) 中的溶液加入該樹脂。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

步驟 3：氟取代反應是於 65°C 用 3 ml 4-[2-(N,N-二甲基氨基)-乙基]-哌嗪在 NMP 中的 0.5M 溶液處理樹脂 48 小時實現的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

步驟 4：硝基是於環境溫度下用 SnCl_2 在 DMF 中的 1M 溶液處理樹脂 12 小時而還原的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

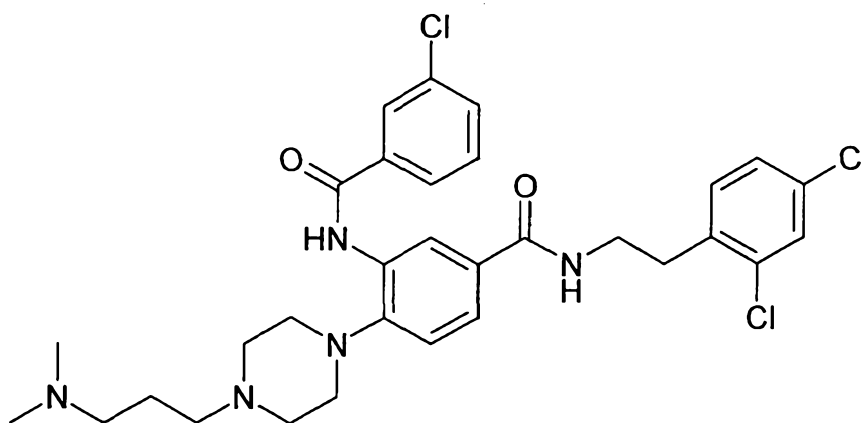
步驟 5：將 156 mg (1 mmol) 3-氯苯甲酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = $420\ \mu\text{L}$) DIEA 在 2 mL DMF 中的溶液加入該樹脂。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 3 遍，並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 1.5 ml TFA/水 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用混合物 AN 洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物

溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW=601.18 Da (C₃₀H₃₄Cl₃N₅O₂ 單種同位素計算值)，測量值(M+H)⁺ = 602.2 Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220}為基礎的純度為 84.5%。

實例 13

3-(3-氯苯甲醯基胺基)-N-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-4-[4-(3-二甲基胺基丙基)-哌嗪-1-基]-苯甲醯胺



步驟 1：按照實例 12 執行

步驟 2：按照實例 12 執行

步驟 3：氟取代反應是於 65°C 用 3 ml 4-[2-(N,N-二甲基胺基)-丙基]-哌嗪在 NMP 中的 0.5M 溶液處理樹脂 48 小時實現的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

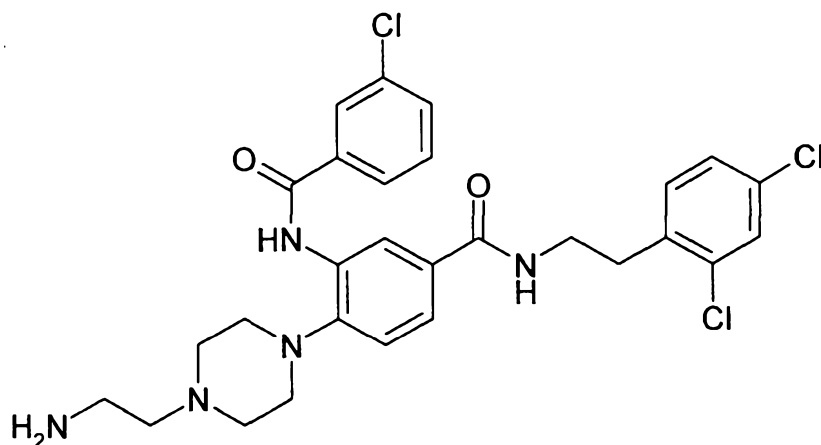
步驟 4：如實例 12，硝基是於環境溫度下用 SnCl₂ 在 DMF 中的 1M 溶液處理樹脂 12 小時而還原的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

步驟 5：將 156 mg (1 mmol) 3-氯苯甲酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μ L) DIEA 在 2 mL DMF 中的溶液加入該樹脂。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 3 遍，並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 1.5 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用混合物 AN 洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW = 615.19 Da (C₃₁H₃₆Cl₃N₅O₂ 單種同位素計算值)，測量值(M+H)⁺ = 616.2 Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 93.1%。

實例 14

4-[4-(2-胺基乙基)-哌嗪-1-基]-3-(3-氯苯甲醯基胺基)-N-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-苯甲醯胺



步驟 1：按照實例 12 執行

步驟 2：按照實例 12 執行

步驟 3：氟取代反應是於 65°C 用 boc-4-(2-胺基乙基)-哌嗪在 NMP 中的 0.5M 溶液處理樹脂 48 小時實現的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

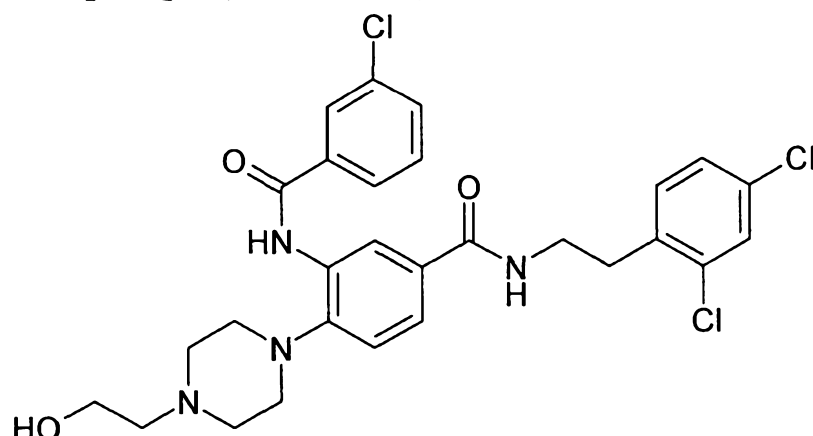
步驟 4：如實例 12，硝基是於環境溫度下用 SnCl_2 在 DMF 中的 1M 溶液處理樹脂 12 小時而還原的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

步驟 5：將 156 mg (1 mmol) 3-氯苯甲酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μL) DIEA 在 2 mL DMF 中的溶液加入該樹脂。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 3 遍，並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 1.5 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用混合物 AN 洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW = 573.15 Da (C₂₈H₃₀Cl₃N₅O₂ 單種同位素計算值)，測量值 (M+H)⁺ = 574.1 Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 67.7 %。

實例 15

3-(3-氯苯甲酰基胺基)-N-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-4-[4-(2-羥乙基)-哌嗪-1-基]-苯甲酰胺



步驟 1：按照實例 12 執行

步驟 2：按照實例 12 執行

步驟 3：氯取代反應是於 65°C 用 2-(2-哌嗪-1-基)-乙醇在 NMP 中的 0.5M 溶液處理樹脂 48 小時實現的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

步驟 4：如實例 12，硝基是於環境溫度下用 SnCl₂ 在 DMF 中的 1M 溶液處理樹脂 12 小時而還原的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

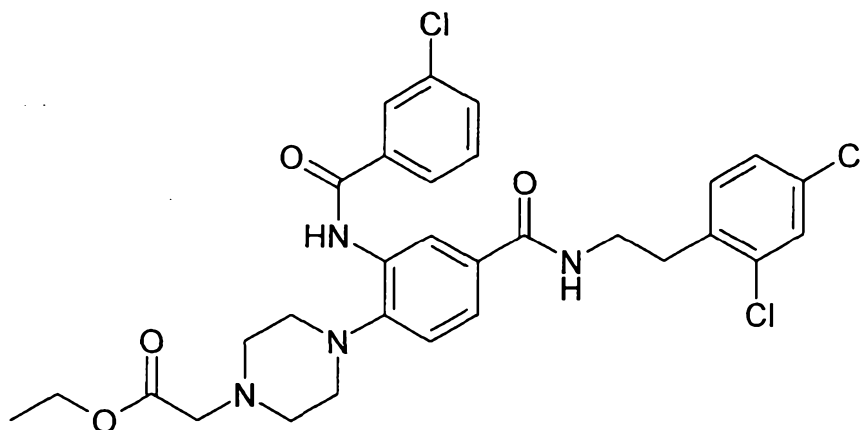
步驟 5：將 156 mg (1 mmol) 3-氯苯甲酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μL) DIEA 在 2 mL DMF 中的溶液加入該樹脂。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 3 遍，並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 1.5 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用混合物 AN 洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產

物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW= 574.13 Da (C₂₈H₂₉Cl₃N₄O₃ 單種同位素計算值)，測量值(M+H)⁺ = 575.1 Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220}為基礎的純度為 92.3%。

實例 16

(4-{2-(3-氯苯甲醯基胺基)-4-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基甲醯基]-苯基}-哌嗪-1-基)-乙酸乙酯



步驟 1：按照實例 12 執行

步驟 2：按照實例 12 執行

步驟 3：氟取代反應是於 65°C 用 4-(乙氧基羰基甲基)-哌嗪在 NMP 中的 0.5M 溶液處理樹脂 48 小時實現的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

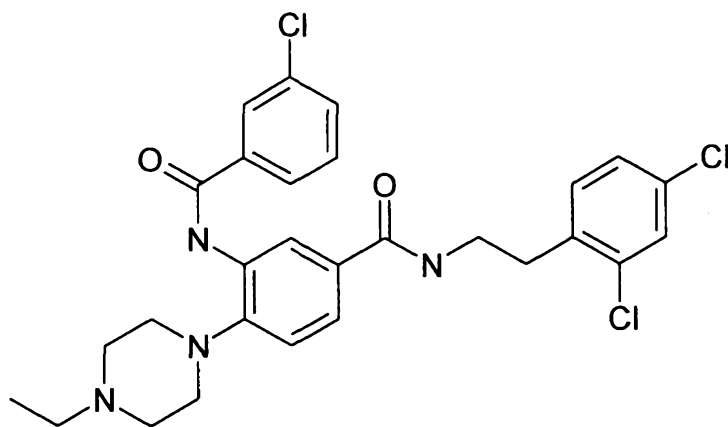
步驟 4：如實例 12，硝基是於環境溫度下用 SnCl₂ 在 DMF 中的 1M 溶液處理樹脂 12 小時而還原的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

步驟 5：將 156 mg (1 mmol) 3-氯苯甲酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μ L) DIEA 在 2 mL DMF 中的溶液加入該樹脂。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 3 遍，並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 1.5 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用混合物 AN 洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW = 616.14 Da (C₃₀H₃₁Cl₃N₄O₄ 單種同位素計算值)，測量值(M+H)⁺ = 617.1 Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220}為基礎的純度為 87.5 %。

實例 17

3-(3-氯苯甲醯基胺基)-N-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-4-(4-乙基哌嗪-1-基)-苯甲醯胺



步驟 1：按照實例 12 執行

步驟 2：按照實例 12 執行

步驟 3：氟取代反應是於 65°C 用 4-乙基哌嗪在 NMP 中的 0.5M 溶液處理樹脂 48 小時實現的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，（最後得在 DMF 中的溶脹樹脂）。

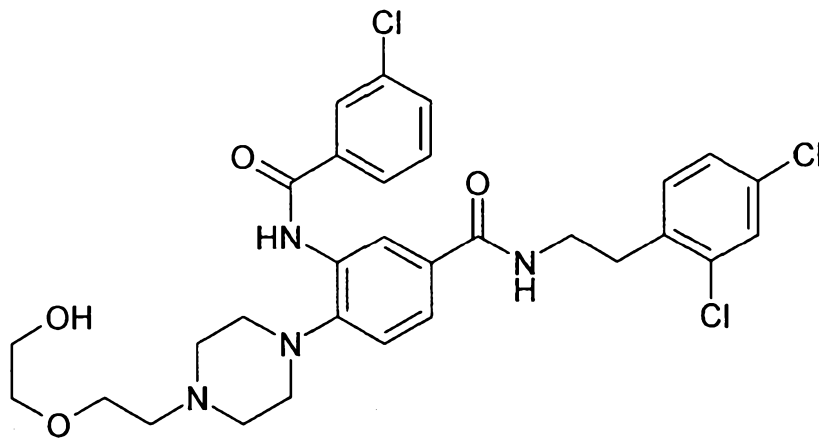
步驟 4：如實例 12，硝基是於環境溫度下用 SnCl₂ 在 DMF 中的 1M 溶液處理樹脂 12 小時而還原的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，（最後得在 DMF 中的溶脹樹脂）。

步驟 5：將 156 mg (1 mmol) 3-氯苯甲酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μ L) DIEA 在 2 mL DMF 中的溶液加入該樹脂。此偶聯反應於環境溫度（RT）下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 3 遍，並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 1.5 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用混合物 AN 洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW = 558.14 Da（C₂₈H₂₉Cl₃N₄O₂ 單種同位素計算值），測量值(M+H)⁺ = 559.1 Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220}為基礎的純度為 100 %。

實例 18

3-(3-氯苯甲醯基胺基)-N-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-4-{4-[2-(2-羥基乙氧基)-乙基]-哌嗪-1-基}-苯甲醯胺



步驟 1：按照實例 12 執行

步驟 2：按照實例 12 執行

步驟 3：氟取代反應是於 65°C 用 2-(2-哌嗪-1-基乙氧基)-乙醇在 NMP 中的 0.5M 溶液處理樹脂 48 小時實現的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，（最後得在 DMF 中的溶脹樹脂）。

步驟 4：如實例 12，硝基是於環境溫度下用 SnCl₂ 在 DMF 中的 1M 溶液處理樹脂 12 小時而還原的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，（最後得在 DMF 中的溶脹樹脂）。

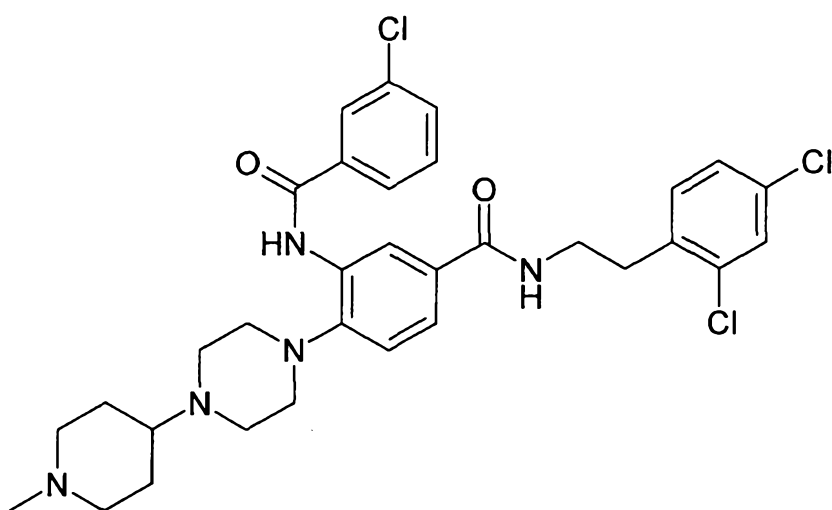
步驟 5：將 156 mg (1 mmol) 3-氯苯甲酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μ L) DIEA 在 2 mL DMF 中的溶液加入該樹脂。此偶聯反應於環境溫度（RT）下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 3 遍，並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 1.5 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用混合物 AN 洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步

驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW= 618.16 Da (C₃₀H₃₃Cl₃N₄O₄ 單種同位素計算值)，測量值(M+H)⁺ = 619.2 Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220}為基礎的純度為 97 %。

實例 19

3-(3-氯苯甲醯基胺基)-N-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-4-[4-(1-甲基哌啶-4-基)-哌嗪-1-基]-苯甲醯胺



步驟 1：按照實例 12 執行

步驟 2：按照實例 12 執行

步驟 3：氟取代反應是於 65°C 用 1-(1-甲基-哌啶-4-基)-哌嗪在 NMP 中的 0.5M 溶液處理樹脂 48 小時實現的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

步驟 4：如實例 12，硝基是於環境溫度下用 SnCl₂ 在 DMF 中的 1M 溶液處理樹脂 12 小時而還原的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

步驟 5：將 156 mg (1 mmol) 3-氯苯甲酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μ L) DIEA 在 2 mL DMF 中的溶液加入該樹脂。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 3 遍，並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 1.5 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用混合物 AN 洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW= 627.19 Da (C₃₂H₃₆Cl₃N₅O₂ 單種同位素計算值)，測量值(M+H)⁺ = 628.2 Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220nm} 為基礎的純度為 83.2 %。

預載樹脂 I

此預載樹脂是用於在實例 20-21、24、61、63-64 以及 71 中製備化合物。

預載樹脂 I 的製備：

步驟 1：將 250 ml 塑膠瓶中的 20g FMPE 聚苯乙烯 HL 樹脂 (目錄號 01-64-0254, NovaBiochem -

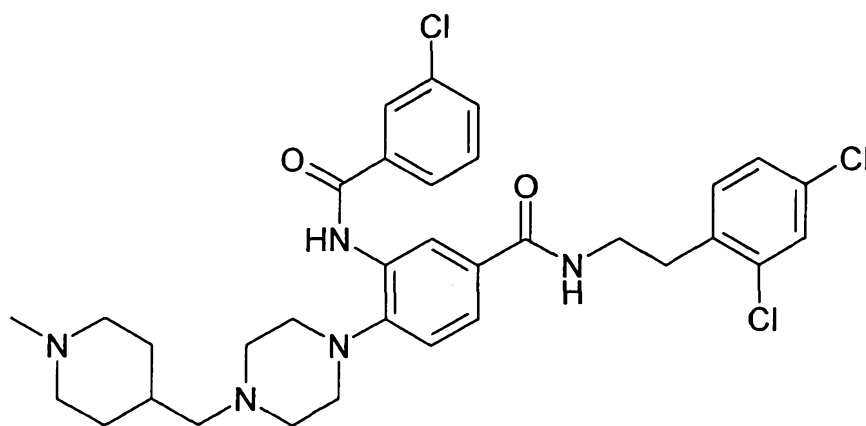
'Ameba' S=0.92 mmol/g, EMD Biosciences, Inc.) 用 29.1g 2,4-二氯苯乙基胺和 32.6g (原文如此) 的混合物，在 DCM/TMOF (1:1) 中於環境溫度下處理 16 小時，以產生並隨後還原席夫鹼。然後洗滌該樹脂：MeOH 2 遍，10% AcOH 的 DMF 溶液 3 遍，DMF 3 遍，DCM 3 遍。

步驟 2：將前述反應獲得的 15g 樹脂，用 4.27g 4-氯-3-硝基苯甲酸、8.78g HATU 以及 12.06ml DIEA 在 DMF/DCM 混合物(1:1)中處理。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 3 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

步驟 3：氟取代反應是於 65°C 用哌嗪在 NMP 中的 0.5M 溶液處理 5g 樹脂 48 小時實現的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

實例 20

3-(3-氯苯甲醯基胺基)-N-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-4-[4-(1-甲基哌啶-4-基甲基)-哌嗪-1-基]-苯甲醯胺



200 mg 預載樹脂 I (在步驟 1 和 2 之後) 被轉化為如下最終產物：

步驟 3：氟取代反應是於 80°C 用 4-(1-甲基-哌啶-4-基甲基)-哌嗪在 NMP 中的 0.5M 溶液處理 5g 樹脂 16 小時實現的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2

遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

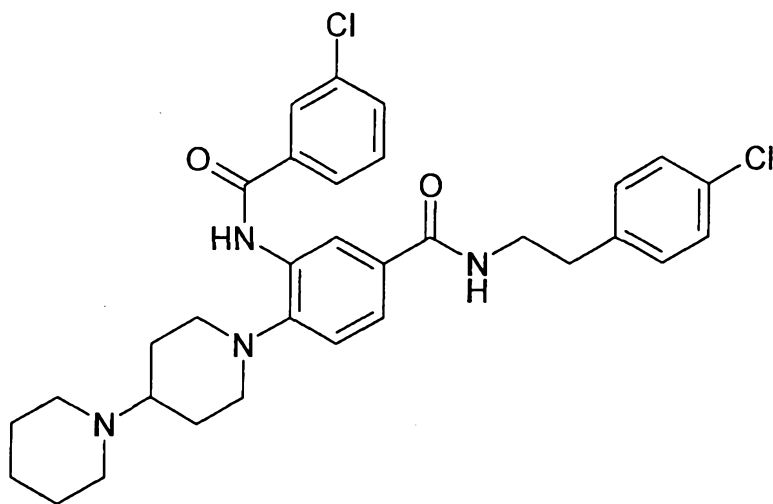
步驟 4：如實例 12，硝基是於環境溫度下用 SnCl_2 在 DMF 中的 1M 溶液處理樹脂 12 小時而還原的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

步驟 5：將 156 mg (1 mmol) 3-氯苯甲酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μL) DIEA 在 3.5 mL DMF 中的溶液加入該樹脂。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，THF 2 遍並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 6 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用 TFA/水的混合物洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 RP-HPLC Beckman 系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW = 641.21 Da ($\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_2$ 單種同位素計算值)，測量值 $(\text{M}+\text{H})^+ = 642.2$ Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 79.7 %。

實例 21

4-[1,4']聯哌啶-1'-基-3-(3-氯苯甲醯基胺基)-N-[2-(4-氯苯基)-乙基]-苯甲醯胺



200 mg 預載樹脂 I (在步驟 1 和 2 之後) 被轉化為如下最終產物：

步驟 3：氟取代反應是於 80°C 用 [1,4'] 聯吡啶在 NMP 中的 2M 溶液處理樹脂 16 小時實現的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

步驟 4：如實例 12，硝基是於環境溫度下用 SnCl₂ 在 DMF 中的 1M 溶液處理樹脂 12 小時而還原的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

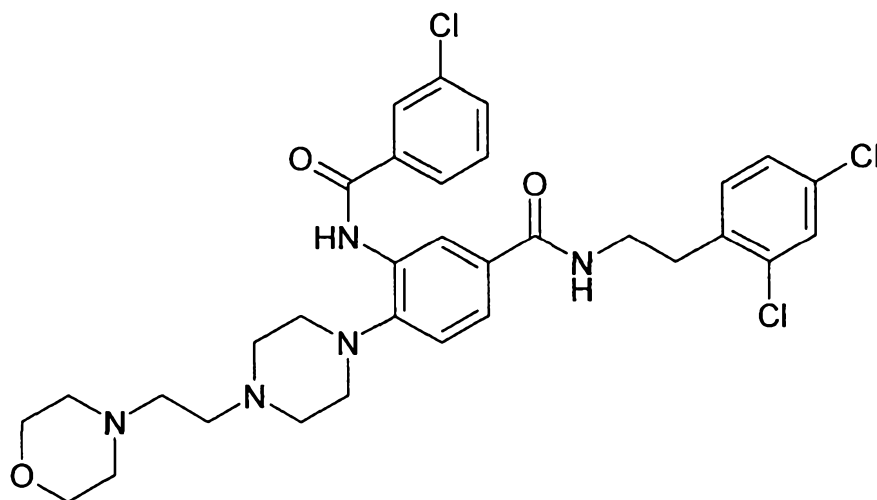
步驟 5：將 156 mg (1 mmol) 3-氯苯甲酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μL) DIEA 在 3.5 mL DMF 中的溶液加入該樹脂。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，THF 2 遍並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 6 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用 TFA/水的混合物洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗

產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 RP-HPLC Beckman 系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW= 578.22 Da (C₃₂H₃₆Cl₂N₄O₂ 單種同位素計算值)，測量值 (M+H)⁺ = 579.2 Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 92.3 %。

實例 22

3-(3-氯苯甲醯基胺基)-N-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-4-[4-(2-嗎啉-4-基乙基)-哌嗪-1-基]-苯甲醯胺



步驟 1：按照實例 12 執行

步驟 2：按照實例 12 執行

步驟 3：氟取代反應是於 65°C 用 4-(2-嗎啉-4-基乙基)-哌嗪在 NMP 中的 0.5M 溶液處理樹脂 48 小時實現的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

步驟 4：如實例 12，硝基是於環境溫度下用 SnCl₂ 在 DMF 中的 1M 溶液處理樹脂 12 小時而還原的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在

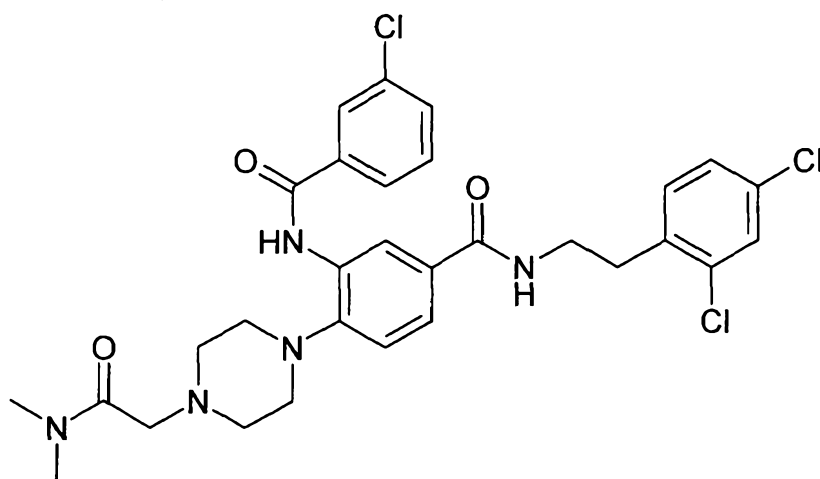
DMF 中的溶脹樹脂)。

步驟 5：將 156 mg (1 mmol) 3-氯苯甲酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μ L) DIEA 在 2 mL DMF 中的溶液加入該樹脂。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 3 遍，並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 1.5 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用混合物 AN 洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW= 643.19 Da (C₃₂H₃₆Cl₃N₅O₃ 單種同位素計算值)，測量值(M+H)⁺ = 644.2 Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 62.8 %。

實例 23

3-(3-氯苯甲醯基胺基)-N-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-4-(4-二甲基胺基甲醯基甲基哌嗪-1-基)-苯甲醯胺



步驟 1：按照實例 12 執行

步驟 2：按照實例 12 執行

步驟 3：氟取代反應是於 65°C 用哌嗪乙酸二甲基醯胺在 NMP 中的 0.5M 溶液處理樹脂 48 小時實現的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

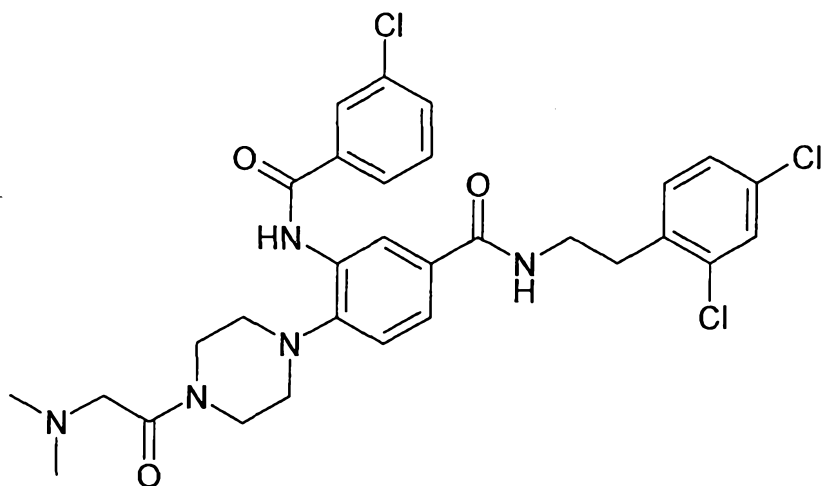
步驟 4：如實例 12，硝基是於環境溫度下用 SnCl_2 在 DMF 中的 1M 溶液處理樹脂 12 小時而還原的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

步驟 5：將 156 mg (1 mmol) 3-氯苯甲酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μL) DIEA 在 2 mL DMF 中的溶液加入該樹脂。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 3 遍，並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 1.5 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用混合物 AN 洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW = 615.16 Da ($\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_3$ 單種同位素計算值)，測量值 $(\text{M}+\text{H})^+ = 616.2$ Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 99.1 %。

實例 24

3-(3-氯苯甲醯基胺基)-N-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-4-[4-(2-二甲基胺基乙醯基)-哌嗪-1-基]-苯甲醯胺



200 mg 預載樹脂 I (在步驟 1、2 和 3 之後) 被轉化為如下最終產物：

步驟 4：N,N-二甲基甘胺酸的 HATU 偶聯是經 2 mmol N,N-二甲基甘胺酸、2 mmol HATU 以及 6 mmol DIEA 在 6ml DMF 中於環境溫度下反應 12 小時而實現的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 3 遍，DMF 3 遍 – 最後在 DMF 中溶脹。

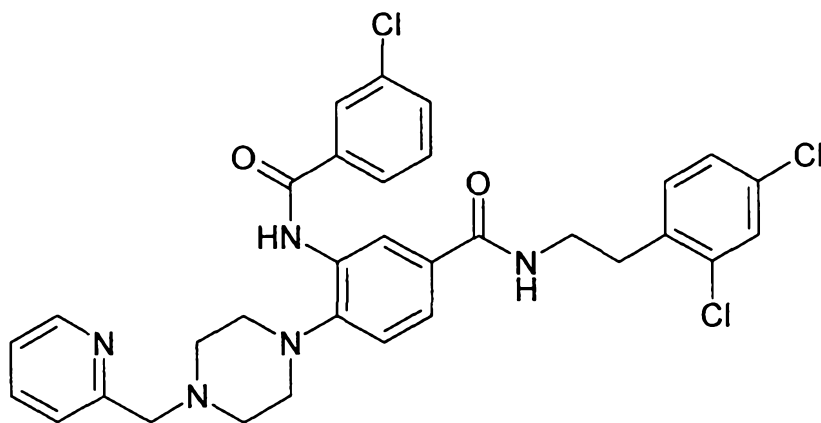
步驟 4：如實例 12，硝基是於環境溫度下用 SnCl_2 在 DMF 中的 1M 溶液處理樹脂 12 小時而還原的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

步驟 5：將 156 mg (1 mmol) 3-氯苯甲酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μL) DIEA 在 3.5 mL DMF 中的溶液加入該樹脂。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，THF 2 遍並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 6 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用 TFA/水的混合物洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 RP-HPLC Beckman 系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW= 615.16 Da ($C_{30}H_{32}Cl_3N_5O_3$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 616.2$ Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 94.7 %。

實例 25

3-(3-氯苯甲醯基胺基)-N-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-4-(4-吡啶-2-基甲基-哌嗪-1-基)-苯甲醯胺



步驟 1：按照實例 12 執行

步驟 2：按照實例 12 執行

步驟 3：氯取代反應是於 65°C 用 4-(吡啶-2-基甲基)-哌嗪在 NMP 中的 0.5M 溶液處理樹脂 48 小時實現的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

步驟 4：如實例 12，硝基是於環境溫度下用 $SnCl_2$

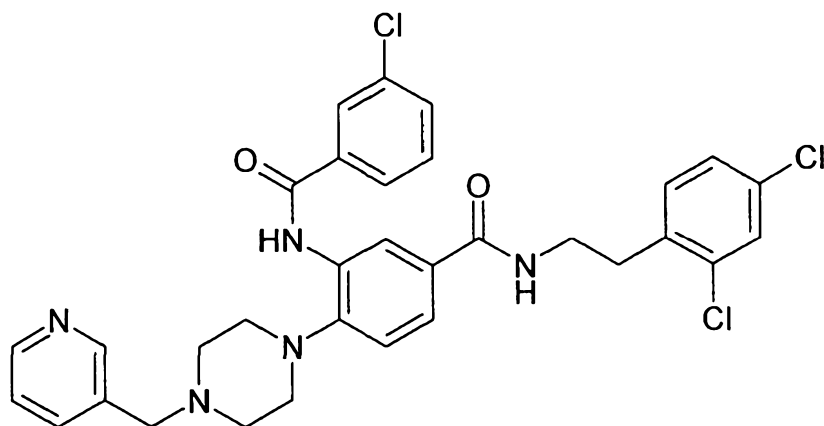
在 DMF 中的 1M 溶液處理樹脂 12 小時而還原的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

步驟 5：將 156 mg (1 mmol) 3-氯苯甲酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μ L) DIEA 在 2 mL DMF 中的溶液加入該樹脂。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 3 遍，並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 1.5 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用混合物 AN 洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW = 621.15 Da ($C_{32}H_{30}Cl_3N_5O_2$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 622.1$ Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 99.3 %。

實例 26

3-(3-氯苯甲醯基胺基)-N-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-4-(4-吡啶-3-基甲基-哌嗪-1-基)-苯甲醯胺



步驟 1：按照實例 12 執行

步驟 2：按照實例 12 執行

步驟 3：氟取代反應是於 65°C 用 4-(吡啶-3-基甲基)-哌嗪在 NMP 中的 0.5M 溶液處理樹脂 48 小時實現的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

步驟 4：如實例 12，硝基是於環境溫度下用 SnCl_2 在 DMF 中的 1M 溶液處理樹脂 12 小時而還原的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

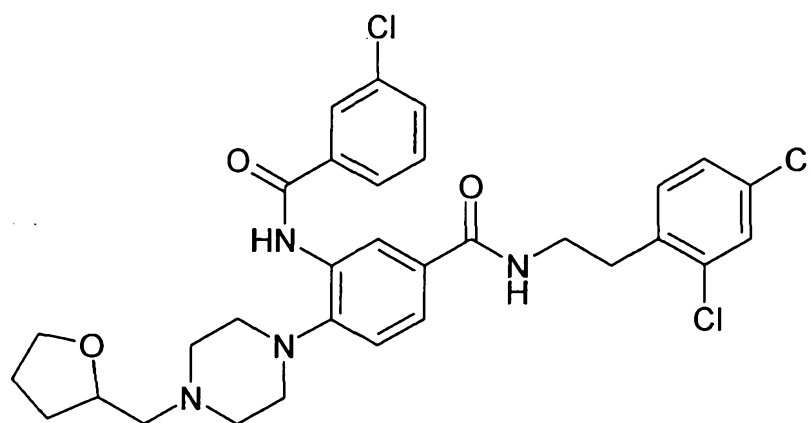
步驟 5：將 156 mg (1 mmol) 3-氯苯甲酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μL) DIEA 在 2 mL DMF 中的溶液加入該樹脂。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 3 遍，並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 1.5 mL TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用混合物 AN 洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步

驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW= 621.15 Da ($C_{32}H_{30}Cl_3N_5O_2$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 622.1$ Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 96.4 %。

實例 27

3-(3-氯苯甲醯基胺基)-N-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-4-[4-(四氫呋喃-2-基甲基)-哌嗪-1-基]-苯甲醯胺



步驟 1：按照實例 12 執行

步驟 2：按照實例 12 執行

步驟 3：氯取代反應是於 65°C 用 1-(四氫呋喃-2-基甲基)-哌嗪在 NMP 中的 0.5M 溶液處理樹脂 48 小時實現的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

步驟 4：如實例 12，硝基是於環境溫度下用 $SnCl_2$ 在 DMF 中的 1M 溶液處理樹脂 12 小時而還原的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

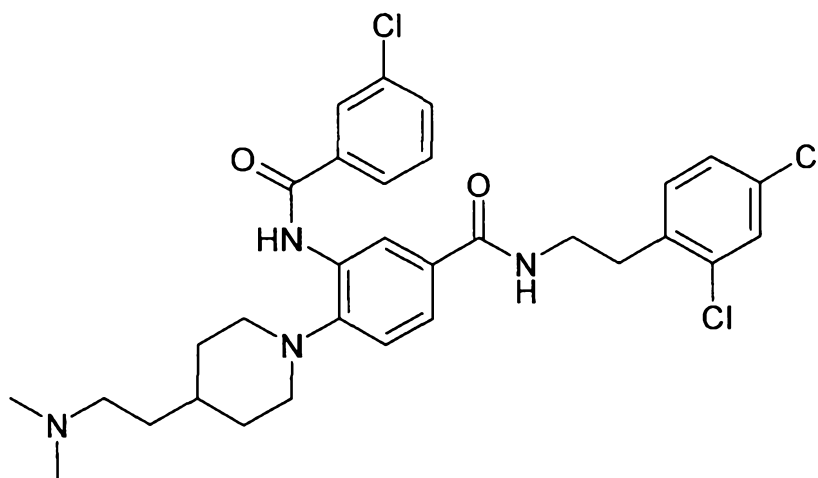
步驟 5：將 156 mg (1 mmol) 3-氯苯甲酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μ L) DIEA

在 2 mL DMF 中的溶液加入該樹脂。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 3 遍，並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 1.5 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用混合物 AN 洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW= 614.16 Da ($C_{31}H_{33}Cl_3N_4O_3$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 615.2$ Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 96.1 %。

實例 28

3-(3-氯苯甲醯基氨基)-N-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-4-[4-(2-二甲基氨基乙基)-哌啶-1-基]-苯甲醯胺



步驟 1：按照實例 12 執行

步驟 2：按照實例 12 執行

步驟 3：氟取代反應是於 65°C 用 4-(2-二甲基氨基

乙基)-哌啶在 NMP 中的 0.5M 溶液處理樹脂 48 小時實現的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，（最後得在 DMF 中的溶脹樹脂）。

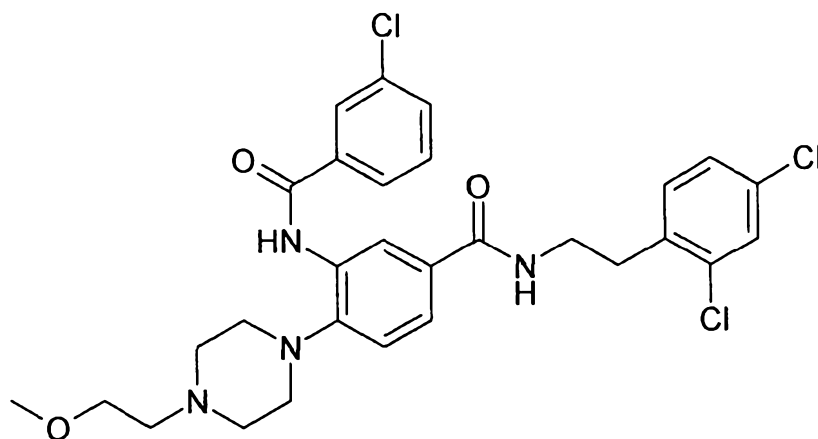
步驟 4：如實例 12，硝基是於環境溫度下用 SnCl_2 在 DMF 中的 1M 溶液處理樹脂 12 小時而還原的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，（最後得在 DMF 中的溶脹樹脂）。

步驟 5：將 156 mg (1 mmol) 3-氯苯甲酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μL) DIEA 在 2 mL DMF 中的溶液加入該樹脂。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 3 遍，並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 1.5 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用混合物 AN 洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW = 600.18 Da ($\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 單種同位素計算值)，測量值 $(\text{M}+\text{H})^+ = 601.2$ Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 62 %。

實例 29

3-(3-氯苯甲醯基胺基)-N-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-4-[4-(2-甲氧基乙基)-哌嗪-1-基]-苯甲醯胺



步驟 1：按照實例 12 執行

步驟 2：按照實例 12 執行

步驟 3：氟取代反應是於 65°C 用 4-(2-甲氧基乙基)-哌嗪在 NMP 中的 0.5M 溶液處理樹脂 48 小時實現的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

步驟 4：如實例 12，硝基是於環境溫度下用 SnCl_2 在 DMF 中的 1M 溶液處理樹脂 12 小時而還原的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

步驟 5：將 156 mg (1 mmol) 3-氯苯甲酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μL) DIEA 在 2 mL DMF 中的溶液加入該樹脂。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 3 遍，並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 1.5 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用混合物 AN 洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步

驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW=588.15 Da ($C_{29}H_{31}Cl_3N_4O_3$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 589.1$ Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 99.5 %。

預載樹脂 II

以下步驟是為最終製備實例 30 – 53 所述的化合物而製備適當的構建物—預載樹脂。

8 支 20 ml 注射器每支均充入 1 g 的 FMPE 聚苯乙烯 HL 樹脂(目錄號 01-64-0254, NovaBiochem – ‘Ameba’ S=1.54 mmol/g, EMD Biosciences, Inc.) 並任其在 DCM 中溶脹 1 小時。採用以下步驟。

步驟 1：於環境溫度下用 12 mL 對應的胺在 DCM/TMOF (1:1) 中的 0.4 M 溶液 (4.8mmol) 處理每個注射器中的溶脹樹脂 12 小時，以產生席夫鹼。所用的胺：2'-氯苯乙胺、4'-溴苯乙胺、4'-氯苯乙基胺、1-(4'-氯苯乙基)-2-胺基丙烷、1,2-二苯基乙胺、反式-2-苯基-1-胺基環丙烷、2',6'-二氯苯乙胺、2-苯基丙基胺。用 THF 快速洗滌 2 遍之後，加入固態 $NaBH(OAc)_3$ (5 當量) 處理樹脂然後於環境溫度下振搖 16 小時，實現席夫鹼的還原。然後洗滌該樹脂：MeOH 2 遍，DMF 2 遍，MeOH 2 遍，DCM 5 遍，以及 DMF 5 遍。

步驟 2：將 1110 mg (6 mmol) 4-氯-3-硝基苯甲酸、6 mmol (2280 mg) HATU 以及 2 ml DIEA 在 10ml DMF/DCM 混合物 (1:1) 中的溶液加入該樹脂。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：

DMF 5 遍，DCM 5 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

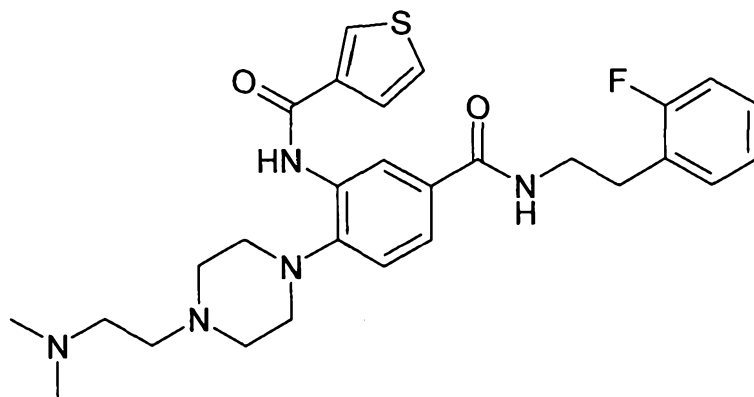
步驟 3：氟取代反應是於 65°C 用 12 ml 4-[2-(N,N-二甲基氨基)-乙基]-哌嗪在 NMP 中的 0.5M 溶液處理樹脂 48 小時實現的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 3 遍，DMF 3 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

步驟 4：如實例 12，硝基是於環境溫度下用 SnCl_2 在 DMF 中的 1M 溶液處理樹脂 16 小時而還原的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 3 遍，DMF 3 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

將預載樹脂分裝入 5 支注射器，每支裝入 200 mg 樹脂。

實例 30

噻吩-3-羧酸 {2-[4-(2-二甲基氨基乙基)-哌嗪-1-基]-5-[2-(2-氟苯基)-乙基氨基甲酰基]-苯基}-醯胺



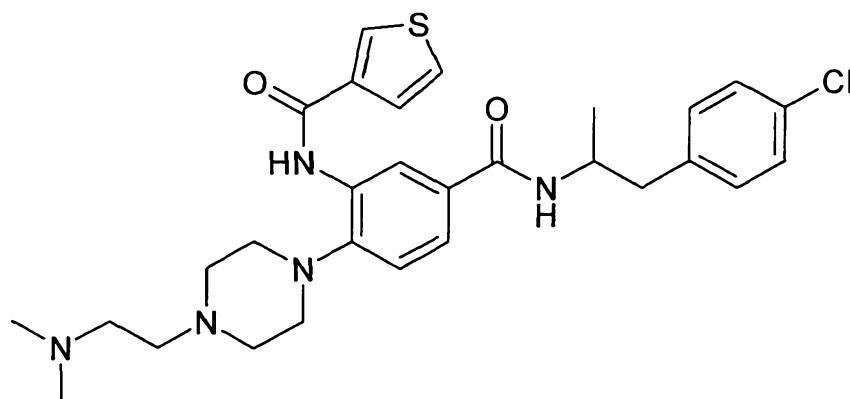
步驟 5：將 128 mg (1 mmol) 噻吩-3-羧酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μL) DIEA 在 3.5 mL DMF 中的溶液加入裝有 200mg 預載樹脂 II 和 2'-氟苯乙胺構建物的注射器。此偶聯反應於環境溫

度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，THF 2 遍並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 6 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用 TFA/水的混合物洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW= 523.24 Da ($C_{28}H_{34}FN_5O_2S$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 524.2$ Da, UV {220} 為基礎的純度為 99.1 %。

實例 31

噻吩-3-羧酸 {5-[2-(4-氯苯基)-1-甲基乙基胺基甲醯基]-2-[4-(2-二甲基胺基乙基)-哌嗪-1-基]-苯基}-醯胺



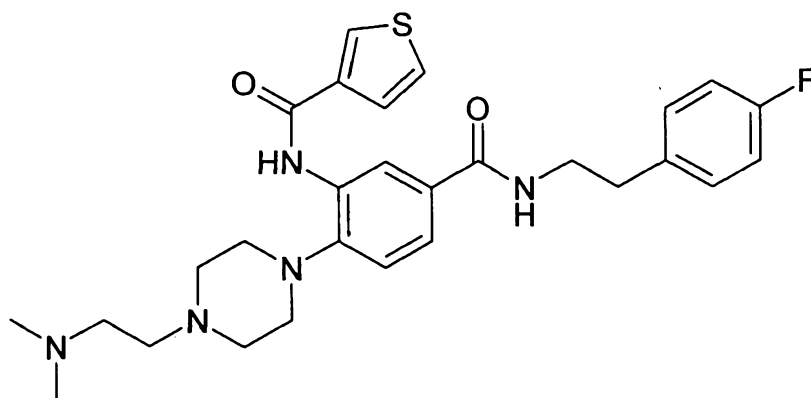
步驟 5：將 128 mg (1 mmol) 噻吩-3-羧酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μ L) DIEA 在 3.5 mL DMF 中的溶液加入裝有 200mg 預載樹脂 II 和 1-(4'-氯苯基)-2-胺基丙烷構建物的注射器。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF

3 遍，DCM 2 遍，THF 2 遍並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 6 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用 TFA/水的混合物洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW= 553.23 Da ($C_{29}H_{36}ClN_5O_2S$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 554.2$ Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 99.3 %。

實例 32

噻吩-3-羧酸 {2-[4-(2-二甲基氨基乙基)-哌嗪-1-基]-5-[2-(4-氟苯基)-乙基氨基甲醯基]-苯基}-醯胺

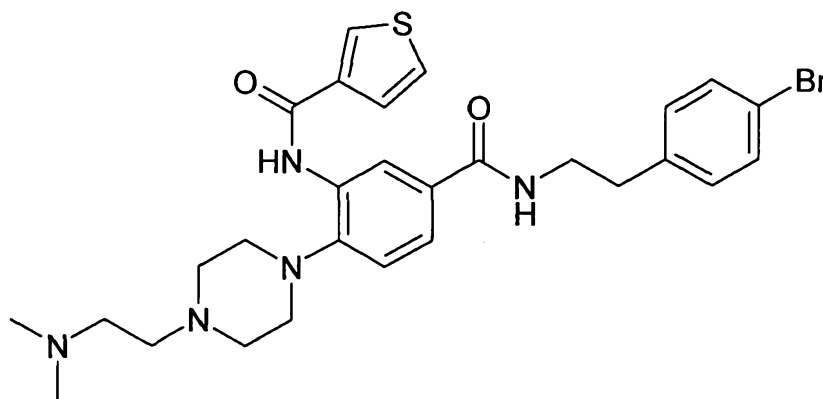


步驟 5：將 128 mg (1 mmol) 噻吩-3-羧酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μ L) DIEA 在 3.5 mL DMF 中的溶液加入裝有 200mg 預載樹脂 II 和 4'-氟苯乙胺構建物的注射器。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，THF 2 遍並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 6 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用 TFA/水的混合物洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW= 523.24 Da ($C_{28}H_{34}FN_5O_2S$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 524.2$ Da, UV {220} 為基礎的純度為 95.4 %。

實例 33

噻吩-3-羧酸 {5-[2-(4-溴苯基)-乙基胺基甲酯基]-2-[4-(2-二甲基胺基乙基)-哌嗪-1-基]-苯基}-醯胺



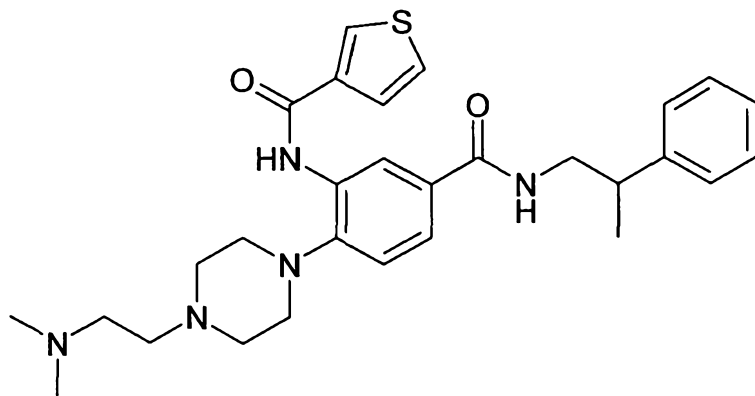
步驟 5：將 128 mg (1 mmol) 噻吩-3-羧酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μ L) DIEA 在 3.5 mL DMF 中的溶液，加入裝有 200mg 預載樹脂 II 和 4'-溴苯乙胺構建物的注射器。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，THF 2 遍並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 6 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該

乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用 TFA/水的混合物洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。
 MW= 583.16 Da ($C_{28}H_{34}BrN_5O_2S$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 584.2$ Da 帶適當 Br-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 98.7 %。

實例 34

噻吩-3-羧酸[2-[4-(2-二甲基胺基乙基)-哌嗪-1-基]-5-(2-苯基丙基胺基甲醯基)-苯基]-醯胺



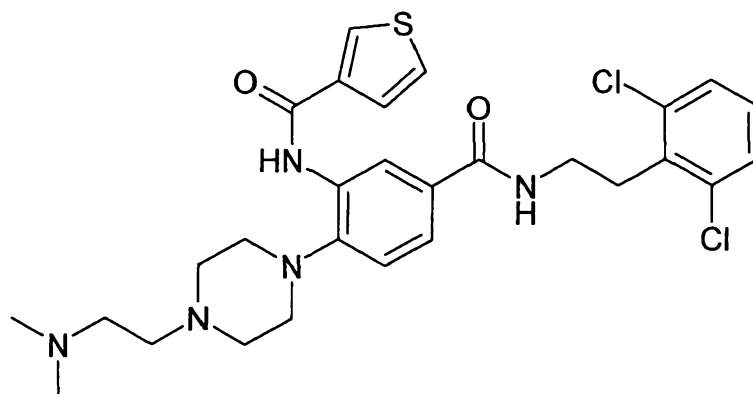
步驟 5: 128 mg (1 mmol) 噻吩-3-羧酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μ L) DIEA 在 3.5 mL DMF 中的溶液，加入裝有 200mg 預載樹脂 II 和 2-苯基胺基丙烷構建物的注射器。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，THF 2 遍並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 6 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用 TFA/

水的混合物洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW= 519.27 Da ($C_{29}H_{37}N_5O_2S$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 520.3$ Da, UV {220} 為基礎的純度為 97.7 %。

實例 35

噻吩-3-羧酸 {5-[2-(2,6-二氯苯基)-乙基胺基甲酯基]-2-[4-(2-二甲基胺基乙基)-哌嗪-1-基]-苯基}-醯胺



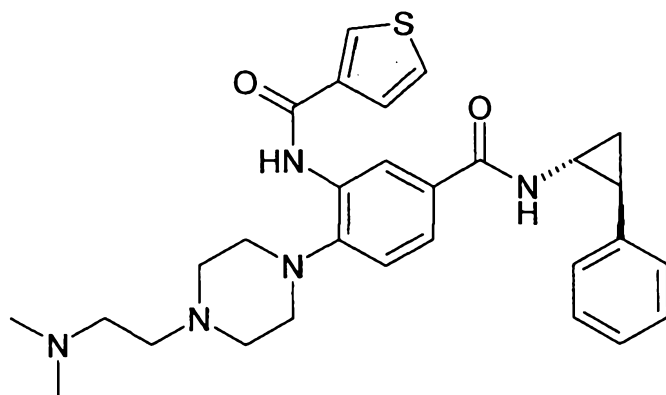
步驟 5：將 128 mg (1 mmol) 噻吩-3-羧酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μ L) DIEA 在 3.5 mL DMF 中的溶液，加入裝有 200mg 預載樹脂 II 和 2',6'-二氯苯乙胺構建物的注射器。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，THF 2 遍並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 6 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用 TFA/水的混合物洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗

產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW= 573.17 Da ($C_{28}H_{33}Cl_2N_5O_2S$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 574.2$ Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220}為基礎的純度為 99.2%。

實例 36

噻吩-3-羧酸[2-[4-(2-二甲基氨基乙基)-哌嗪-1-基]-5-(2-苯基環丙基氨基甲酰基)-苯基]-醯胺



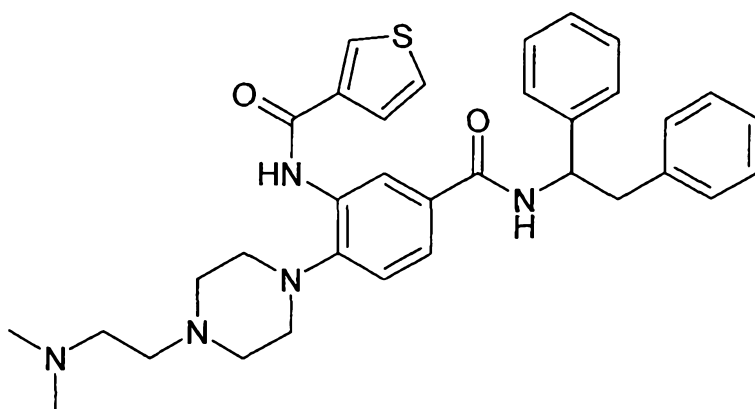
步驟 5：將 128 mg (1 mmol)噻吩-3-羧酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μ L) DIEA 在 3.5 mL DMF 中的溶液，加入裝有 200mg 預載樹脂 II 和反式-2-苯基-1-氨基環丙烷構建物的注射器。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，THF 2 遍並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 6 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用 TFA/水的混合物洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜

觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW= 517.25 Da ($C_{29}H_{35}N_5O_2S$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 518.3$ Da, UV {220} 為基礎的純度為 100 %。

實例 37

噻吩-3-羧酸[2-[4-(2-二甲基胺基乙基)-哌嗪-1-基]-5-(1,2-二苯基乙基胺基甲醯基)-苯基]-醯胺



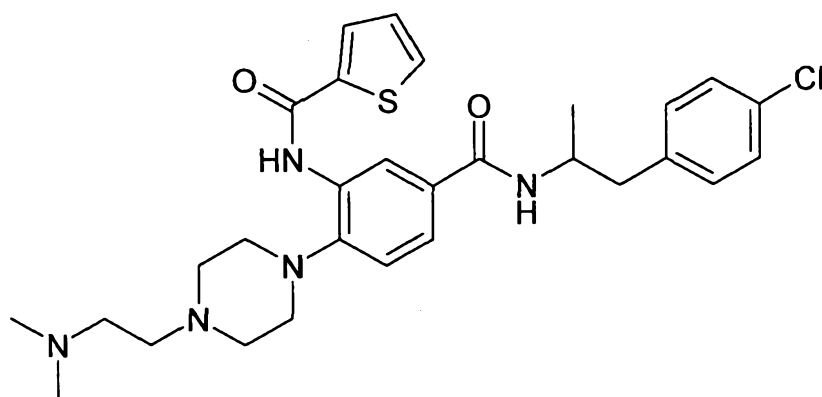
步驟 5：將 128 mg (1 mmol) 噻吩-3-羧酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μ L) DIEA 在 3.5 mL DMF 中的溶液，加入裝有 200mg 預載樹脂 II 和 1,2-二苯基乙胺構建物的注射器。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，THF 2 遍並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 6 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用 TFA/水的混合物洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的

步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。
 MW= 581.28 Da ($C_{34}H_{39}N_5O_2S$ 單種同位素計算值)，
 測量值 $(M+H)^+ = 582.3$ Da, UV {220} 為基礎的純度為
 99.2 %。

實例 38

噻吩-2-羧酸 {5-[2-(4-氯苯基)-1-甲基乙基胺基甲酯基]-2-[4-(2-二甲基胺基乙基)-哌嗪-1-基]-苯基}-醯胺



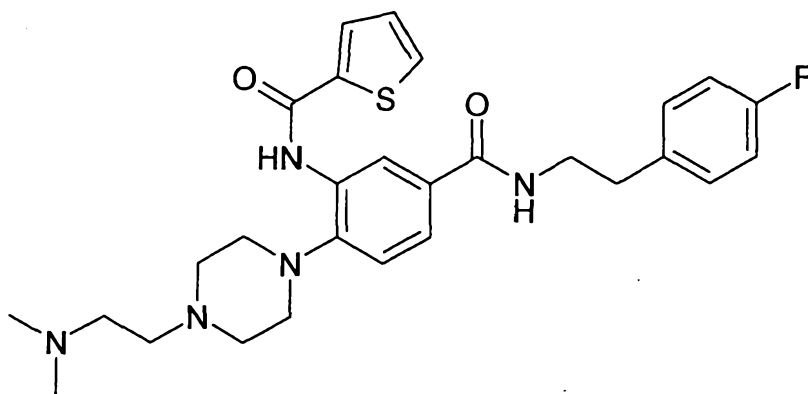
步驟 5：將 128 mg (1 mmol) 噻吩-2-羧酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μ L) DIEA 在 3.5 mL DMF 中的溶液，加入裝有 200mg 預載樹脂 II 和 1-(4'-氯苯基)-2-胺基丙烷構建物的注射器。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，THF 2 遍並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 6 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用 TFA/水的混合物洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。

MW= 553.23 Da ($C_{29}H_{36}ClN_5O_2S$ 單種同位素計算值), 測量值 $(M+H)^+ = 554.2$ Da 帶適當 Cl-同位素模式, UV {220}為基礎的純度為 99.6 %。

實例 39

噻吩-2-羧酸{2-[4-(2-二甲基氨基乙基)-哌嗪-1-基]-5-[2-(4-氟苯基)-乙基氨基甲酰基]-苯基}-醯胺



步驟 5：將 128 mg (1 mmol)噻吩-2-羧酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μ L) DIEA 在 3.5 mL DMF 中的溶液，加入裝有 200mg 預載樹脂 II 和 4'-氟苯乙胺構建物的注射器。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，THF 2 遍並在真空中乾燥。

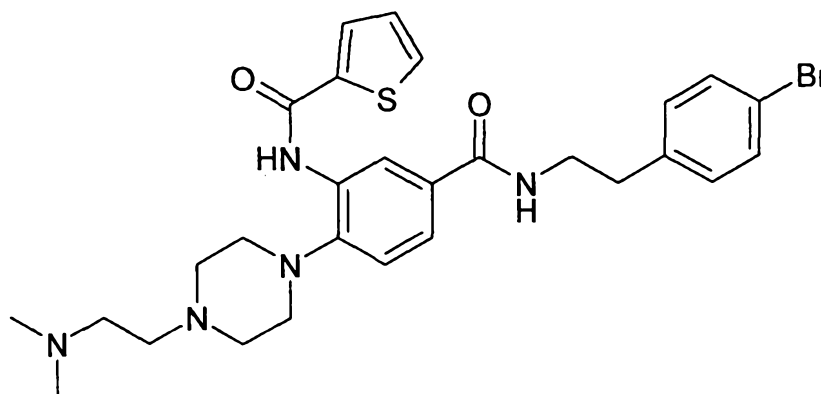
為進行裂解，將 6 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用 TFA/水的混合物洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。

MW= 523.24 Da ($C_{28}H_{34}FN_5O_2S$ 單種同位素計算值),

測量值 $(M+H)^+ = 524.2$ Da, UV {220} 為基礎的純度為 94.3 %。

實例 40

噻吩-2-羧酸 {5-[2-(4-溴苯基)-乙基胺基甲酯基]-2-[4-(2-二甲基胺基乙基)-哌嗪-1-基]-苯基}-醯胺



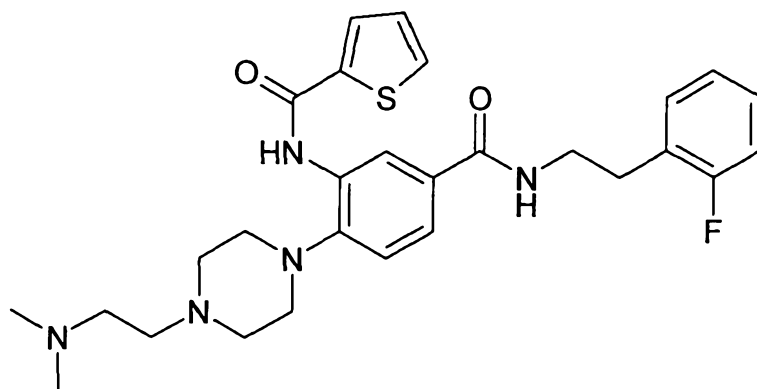
步驟 5：將 128 mg (1 mmol) 噻吩-2-羧酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μ L) DIEA 在 3.5 mL DMF 中的溶液，加入裝有 200mg 預載樹脂 II 和 4'-溴苯乙胺構建物的注射器。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，THF 2 遍並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 6 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用 TFA/水的混合物洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW = 583.16 Da ($C_{29}H_{36}ClN_5O_2S$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 584.2$ Da 帶適當 Br-同位素模式，

UV {220} 為基礎的純度為 99.5 %。

實例 41

噻吩-2-羧酸 {2-[4-(2-二甲基氨基乙基)-哌嗪-1-基]-5-[2-(2-氟苯基)-乙基氨基甲酰基]-苯基}-醯胺

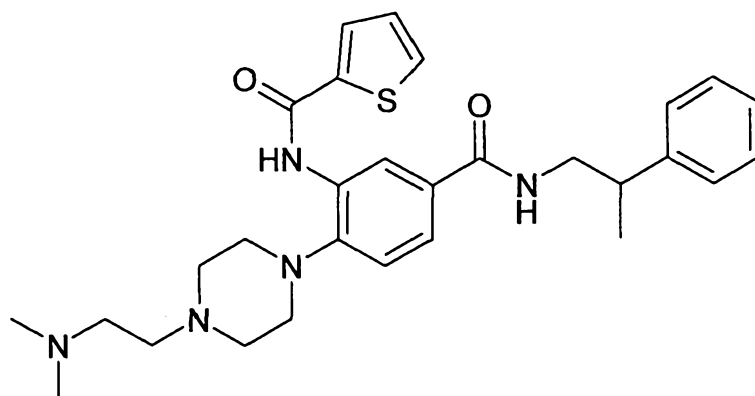


步驟 5：將 128 mg (1 mmol) 噻吩-2-羧酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μ L) DIEA 在 3.5 mL DMF 中的溶液，加入裝有 200mg 預載樹脂 II 和 2'-氟苯乙胺構建物的注射器。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，THF 2 遍並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 6 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用 TFA/水的混合物洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW = 523.24 Da ($C_{28}H_{34}FN_5O_2S$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 524.2$ Da, UV {220} 為基礎的純度為 100 %。

實例 42

噻吩-2-羧酸[2-[4-(2-二甲基氨基乙基)-哌嗪-1-基]-5-(2-苯基丙基氨基甲酰基)-苯基]-醯胺

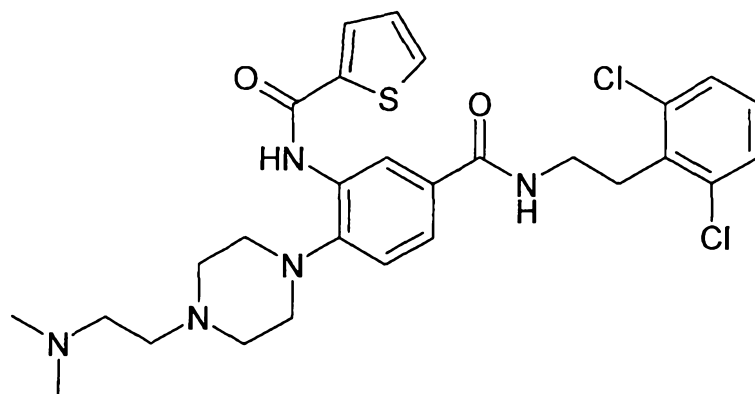


步驟 5：將 128 mg (1 mmol) 噻吩-2-羧酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μ L) DIEA 在 3.5 mL DMF 中的溶液，加入裝有 200mg 預載樹脂 II 和 2-苯基氨基丙烷構建物的注射器。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，THF 2 遍並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 6 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用 TFA/水的混合物洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW = 519.27 Da ($C_{29}H_{37}N_5O_2S$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 520.3$ Da, UV {220} 為基礎的純度為 99.3 %。

實例 43

噻吩-2-羧酸{5-[2-(2,6-二氯苯基)-乙基胺基甲酯基]-2-[4-(2-二甲基胺基乙基)-哌嗪-1-基]-苯基}-醯胺

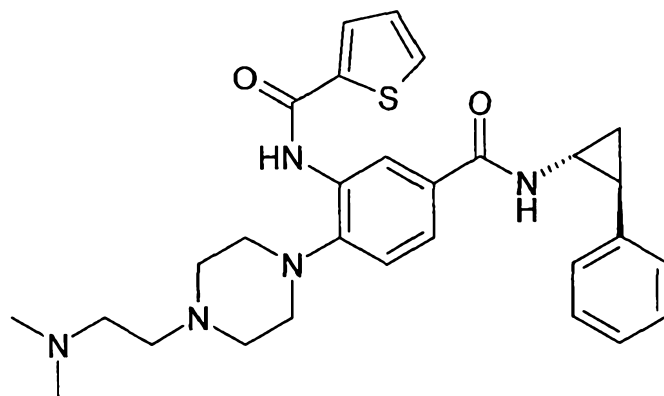


步驟 5：將 128 mg (1 mmol) 噻吩-2-羧酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μ L) DIEA 在 3.5 mL DMF 中的溶液，加入裝有 200mg 預載樹脂 II 和 2',6'-二氯苯乙胺構建物的注射器。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，THF 2 遍並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 6 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用 TFA/水的混合物洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW = 573.17 Da ($C_{28}H_{33}Cl_2N_5O_2S$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 574.2$ Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 98.8 %。

實例 44

噻吩-2-羧酸[2-[4-(2-二甲基氨基乙基)-哌嗪-1-基]-5-(2-苯基環丙基氨基甲酰基)-苯基]-醯胺



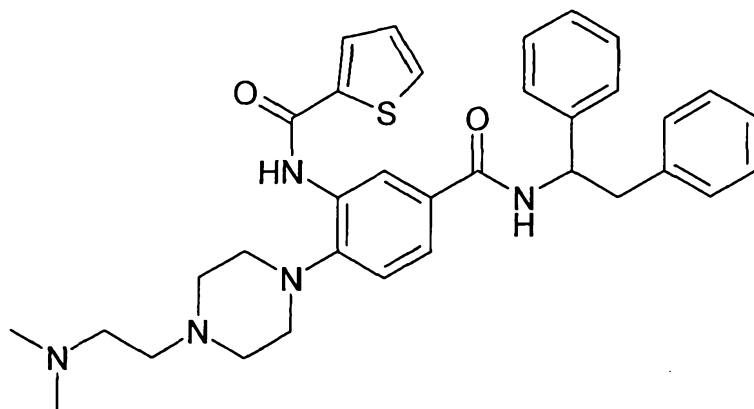
步驟 5：將 128 mg (1 mmol) 噻吩-2-羧酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μ L) DIEA 在 3.5 mL DMF 中的溶液，加入裝有 200mg 預載樹脂 II 和反式-2-苯基-1-胺基環丙烷構建物的注射器。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，THF 2 遍並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 6 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用 TFA/水的混合物洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW = 517.25 Da ($C_{29}H_{35}N_5O_2S$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 518.3$ Da, UV {220} 為基礎的純度為 100 %。

實例 45

噻吩-2-羧酸[2-[4-(2-二甲基氨基乙基)-哌嗪-1-

基]-5-(1,2-二苯基乙基胺基甲醯基)-苯基]-醯胺

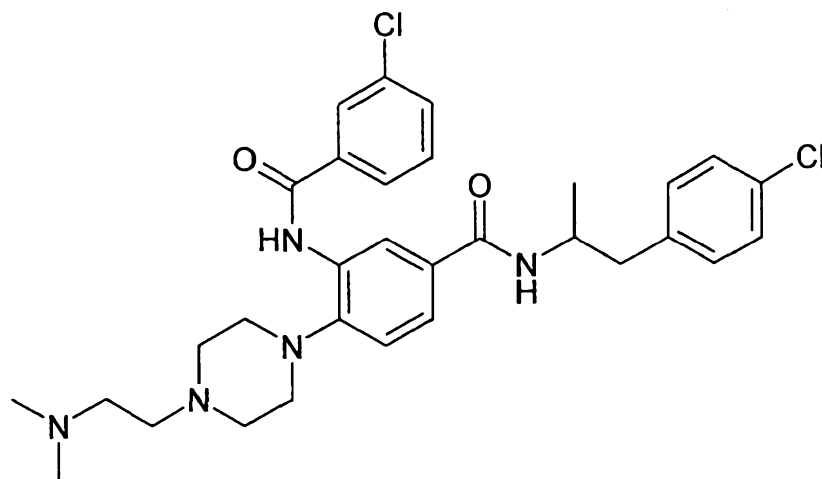


步驟 5：將 128 mg (1 mmol) 噻吩-2-羧酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μ L) DIEA 在 3.5 mL DMF 中的溶液，加入裝有 200mg 預載樹脂 II 和 1,2-二苯基乙胺構建物的注射器。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，THF 2 遍並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 6 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用 TFA/水的混合物洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW = 581.28 Da ($C_{34}H_{39}N_5O_2S$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 582.3$ Da, UV {220} 為基礎的純度為 99 %。

實例 46

3-(3-氯苯甲醯基胺基)-N-[2-(4-氯苯基)-1-甲基乙基]-4-[4-(2-二甲基胺基乙基)-哌嗪-1-基]-苯甲醯胺

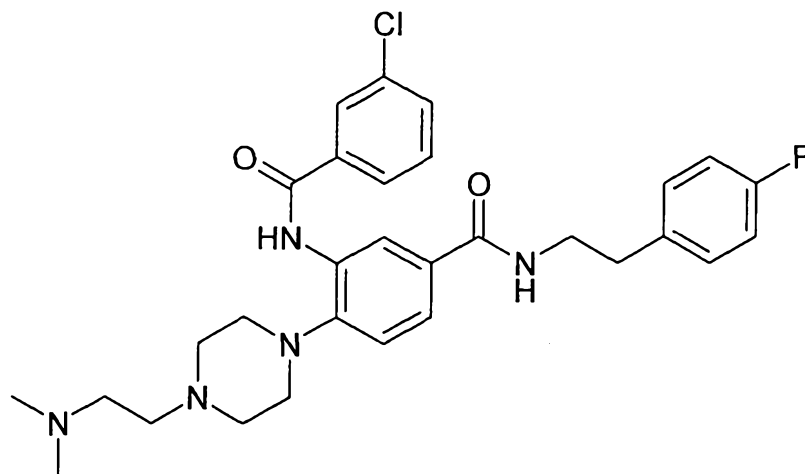


步驟 5：將 156 mg (1 mmol) 3-氯苯甲酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μ L) DIEA 在 3.5 mL DMF 中的溶液，加入裝有 200mg 預載樹脂 II 和 1-(4'-氯苯基)-2-胺基丙烷構建物的注射器。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，THF 2 遍並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 6 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用 TFA/水的混合物洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW= 581.23 Da ($C_{31}H_{37}Cl_2N_5O_2$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 582.2$ Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 83.3 %。

實例 47

3-(3-氯苯甲醯基胺基)-4-[4-(2-二甲基胺基乙基)-哌嗪-1-基]-N-[2-(4-氯苯基)-乙基]-苯甲醯胺

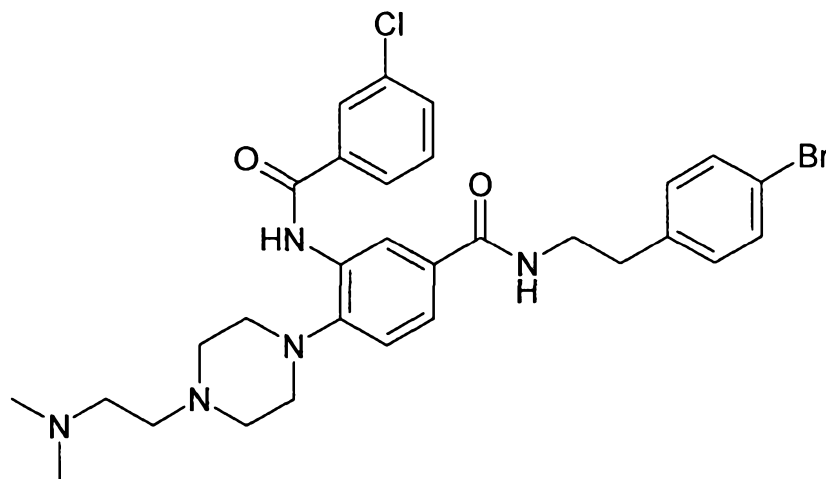


步驟 5：將 156 mg (1 mmol) 3-氯苯甲酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μ L) DIEA 在 3.5 mL DMF 中的溶液，加入裝有 200mg 預載樹脂 II 和 4'-氟苯乙胺構建物的注射器。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，THF 2 遍並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 6 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用 TFA/水的混合物洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW= 551.25 Da ($C_{30}H_{35}ClFN_5O_2$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 552.2$ Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 89.4%。

實例 48

N-[2-(4-溴苯基)-乙基]-3-(3-氯苯甲醯基胺基)-4-[4-(2-二甲基胺基乙基)-哌嗪-1-基]-苯甲醯胺

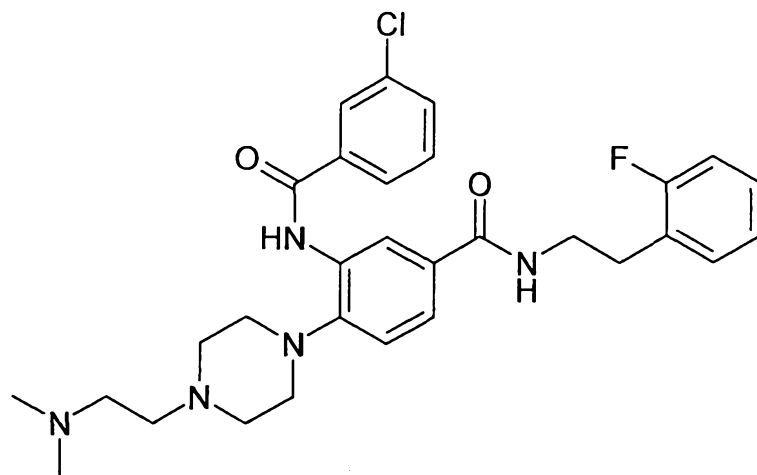


步驟 5：將 156 mg (1 mmol) 3-氯苯甲酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μ L) DIEA 在 3.5 mL DMF 中的溶液，加入裝有 200mg 預載樹脂 II 和 4'-溴苯乙胺構建物的注射器。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，THF 2 遍並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 6 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用 TFA/水的混合物洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW= 611.17 Da ($C_{30}H_{35}BrClN_5O_2$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 612.2$ Da 帶適當 Br-Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 98.1 %。

實例 49

3-(3-氯苯甲醯基胺基)-4-[4-(2-二甲基胺基乙基)-哌嗪-1-基]-N-[2-(2-氟苯基)-乙基]-苯甲醯胺

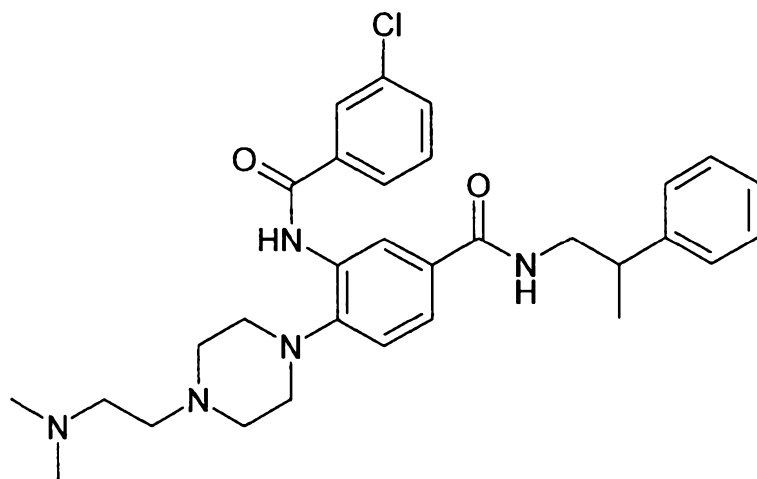


步驟 5：將 156 mg (1 mmol) 3-氯苯甲酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μ L) DIEA 在 3.5 mL DMF 中的溶液，加入裝有 200mg 預載樹脂 II 和 2'-氟苯乙胺構建物的注射器。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，THF 2 遍並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 6 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用 TFA/水的混合物洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW= 551.25 Da ($C_{30}H_{35}ClFN_5O_2$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 552.2$ Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 99.2 %。

實例 50

3-(3-氯苯甲醯基胺基)-4-[4-(2-二甲基胺基乙基)-哌嗪-1-基]-N-(2-苯基丙基)-苯甲醯胺

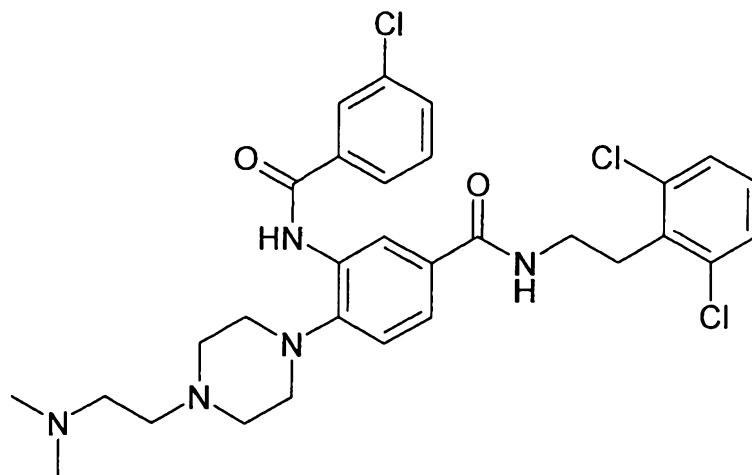


步驟 5：將 156 mg (1 mmol) 3-氯苯甲酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μ L) DIEA 在 3.5 mL DMF 中的溶液，加入裝有 200mg 預載樹脂 II 和 2-苯基-1-胺基丙烷構建物的注射器。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，THF 2 遍並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 6 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用 TFA/水的混合物洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW = 547.27 Da ($C_{31}H_{38}ClN_5O_2$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 548.3$ Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 96.2 %。

實例 51

3-(3-氯苯甲醯基胺基)-N-[2-(2,6-二氯苯基)-乙基]-4-[4-(2-二甲基胺基乙基)-哌嗪-1-基]-苯甲醯胺

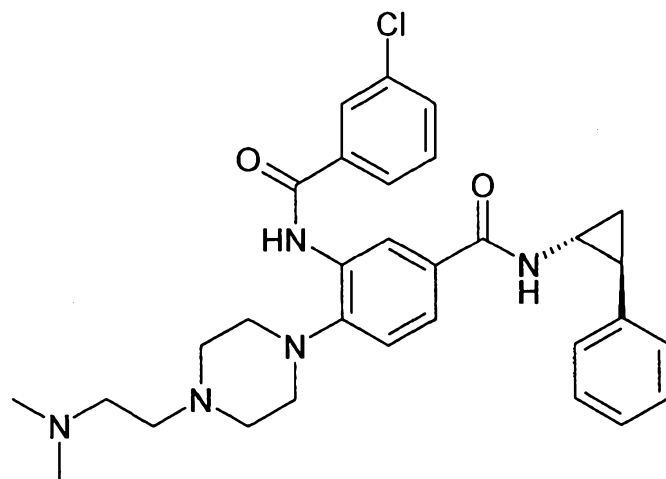


步驟 5：將 156 mg (1 mmol) 3-氯苯甲酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μ L) DIEA 在 3.5 mL DMF 中的溶液，加入裝有 200mg 預載樹脂 II 和 2',6'-二氯苯乙胺構建物的注射器。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，THF 2 遍並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 6 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用 TFA/水的混合物洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW= 601.18 Da ($C_{30}H_{34}Cl_3N_5O_2$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 602.2$ Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 90.4 %。

實例 52

3-(3-氯苯甲醯基胺基)-4-[4-(2-二甲基胺基乙基)-哌嗪-1-基]-N-(2-苯基環丙基)-苯甲醯胺

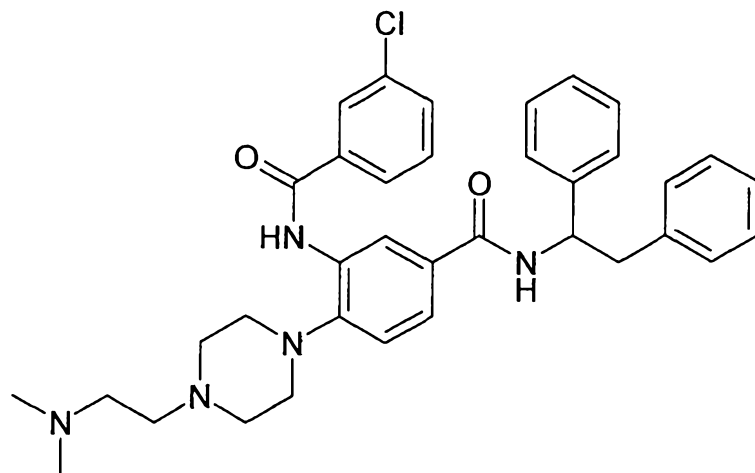


步驟 5：將 156 mg (1 mmol) 3-氯苯甲酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μ L) DIEA 在 3.5 mL DMF 中的溶液，加入裝有 200mg 預載樹脂 II 和反式-2-苯基-1-胺基環丙烷構建物的注射器。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，THF 2 遍並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 6 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用 TFA/水的混合物洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW= 545.26 Da (C₃₁H₃₆ClN₅O₂ 單種同位素計算值)，測量值(M+H)⁺ = 546.3 Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 100 %。

實例 53

3-(3-氯苯甲醯基胺基)-4-[4-(2-二甲基胺基乙基)-哌嗪-1-基]-N-(1,2-二苯基乙基)-苯甲醯胺

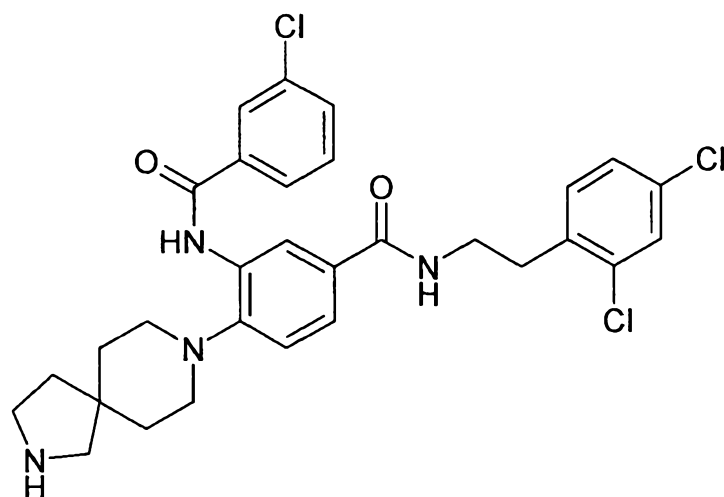


步驟 5：將 156 mg (1 mmol) 3-氯苯甲酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μ L) DIEA 在 3.5 mL DMF 中的溶液，加入裝有 200mg 預載樹脂 II 和 1,2-二苯基乙胺構建物的注射器。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，THF 2 遍並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 6 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用 TFA/水的混合物洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW = 609.29 Da ($C_{36}H_{40}ClN_5O_2$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 610.3$ Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 98.9 %。

實例 54

3-(3-氯苯甲醯基胺基)-4-(2,8-二氮雜螺旋[4.5]癸-8-基)-N-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-苯甲醯胺



在 10 mL 注射器中的 0.5g FMPE 聚苯乙烯 HL 樹脂（目錄號 01-64-0254，NovaBiochem – ‘Ameba’ S=1.54 mmol/g，EMD Biosciences, Inc.）上預載 2,4-二氯苯乙基胺和 4-氯-3-硝基苯甲酸（見 1346JU144），然後執行如下的步驟 3。

步驟 3：氟取代反應是於 80°C 用 Boc-2,8-二氮雜螺旋[4.5]癸烷在 NMP 中的 0.5 M 溶液處理樹脂 16 小時實現的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，（最後得在 DMF 中的溶脹樹脂）。

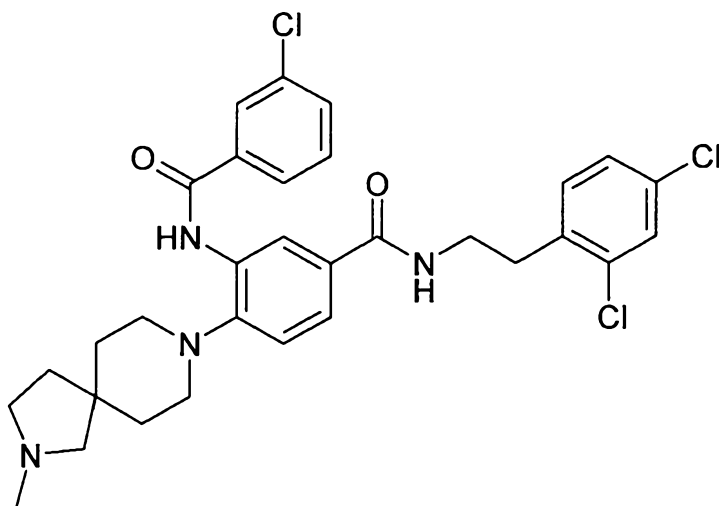
步驟 4：如實例 12，硝基是於環境溫度下用 SnCl_2 在 DMF 中的 1M 溶液處理樹脂 16 小時而還原的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，（最後得在 DMF 中的溶脹樹脂）。

步驟 5：將 468 mg (3 mmol) 3-氯苯甲酸、3 mmol (1140 mg) HATU 以及 9 mmol (1155 mg = 1260 μL) DIEA 在 3.5 mL DMF 中的溶液加入該樹脂。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，THF 2 遍並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 6 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用 TFA/水的混合物洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 RP-HPLC Beckman 系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW= 584.15 Da ($C_{30}H_{31}Cl_3N_4O_2$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 585.2$ Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 95.3 %。

實例 55

3-(3-氯苯甲醯基氨基)-N-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-4-(2-甲基-2,8-二氮雜螺旋[4.5]癸-8-基)-苯甲醯胺

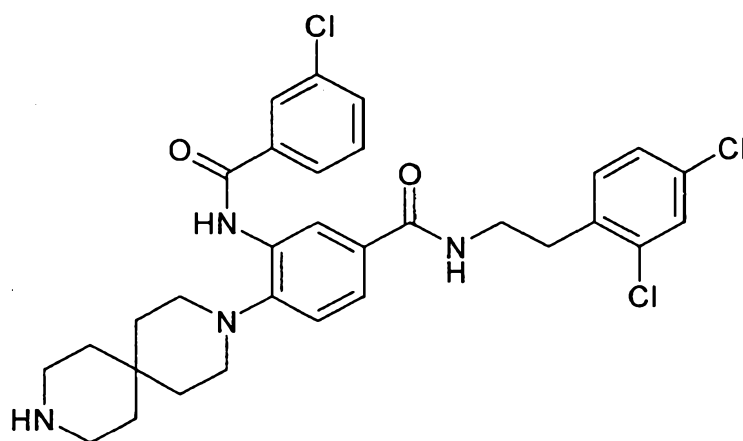


將 40 mg 實例 54 的產物溶於 2 mL DCM，加入 50 μ L AcOH，再加入 50 μ L 40% 甲醛水溶液和 200mg 氰基硼氫化物樹脂。將反應物於環境溫度下振搖 3 小時。LCMS 顯示所需產物的峰。用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統過濾、蒸發和純化該混合物。MW= 598.17 Da

($C_{31}H_{33}Cl_3N_4O_2$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 599.2$ Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220}為基礎的純度為 98.6 %。

實例 56

3-(3-氯苯甲醯基胺基)-4-(3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)-N-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-苯甲醯胺



在 10 mL 注射器中的 0.5g FMPE 聚苯乙烯 HL 樹脂（目錄號 01-64-0254，NovaBiochem – ‘Ameba’ S=1.54 mmol/g，EMD Biosciences, Inc.）上預載 2,4-二氯苯乙基胺和 4-氯-3-硝基苯甲酸（見 1346JU144），然後執行如下的步驟 3。

步驟 3：氟取代反應是於 80°C 用 boc-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷在 NMP 中的 0.5 M 溶液處理樹脂 16 小時實現的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，（最後得在 DMF 中的溶脹樹脂）。

步驟 4：如實例 12，硝基是於環境溫度下用 $SnCl_2$ 在 DMF 中的 1M 溶液處理樹脂 16 小時而還原的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，（最後得在

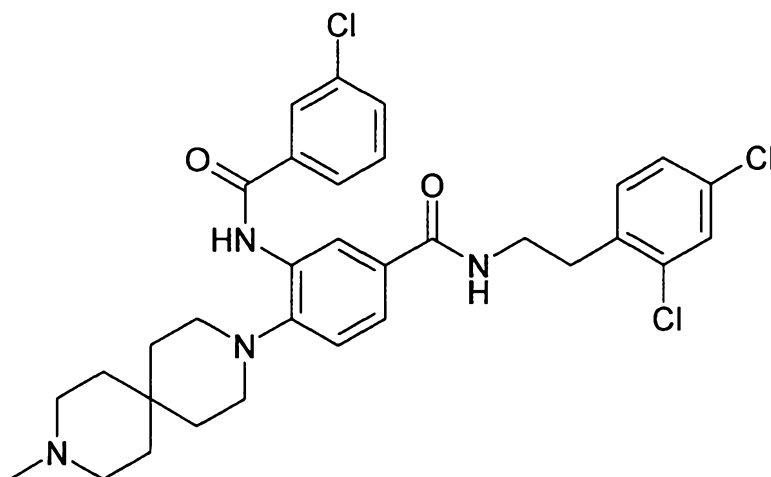
DMF 中的溶脹樹脂)。

步驟 5：將 468 mg (3mmol) 3-氯苯甲酸、3 mmol (1140 mg) HATU 以及 9 mmol (1155 mg = 1260 μ L) DIEA 在 3.5 mL DMF 中的溶液加入該樹脂。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，THF 2 遍並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 6 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用 TFA/水的混合物洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 RP-HPLC Beckman 系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW= 598.17 Da ($C_{31}H_{32}Cl_3N_4O_2$ 單種同位素計算值)，測量值(M+H)⁺ = 599.2 Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220}為基礎的純度為 88.9 %。

實例 57

3-(3-氯苯甲醯基胺基)-N-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-4-(9-甲基-3,9-二氮雜螺旋[5.5]十一烷-3-基)-苯甲醯胺

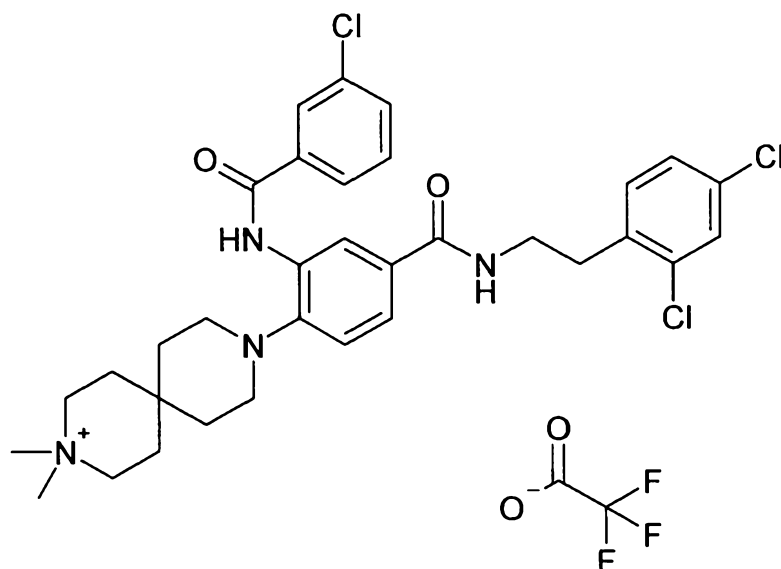


將 35 mg 實例 56 的產物溶於 2 mL DCM，加入 50 μ L AcOH，再加入 50 μ L 40% 甲醛水溶液和 200mg 氰基硼氫化物樹脂。將反應物於環境溫度下振搖 3 小時。LCMS 顯示所需產物的峰。將混合物過濾、蒸發並用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統純化。MW= 612.18 Da

($C_{32}H_{35}Cl_3N_4O_2$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 613.2$ Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220}為基礎的純度為 100 %。

實例 58

9-{2-(3-氯苯甲醯基胺基)-4-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基甲醯基]-苯基}-3,3-二甲基-9-氮雜-3-氮鎗-螺旋[5.5]十一烷三氟乙酸酯

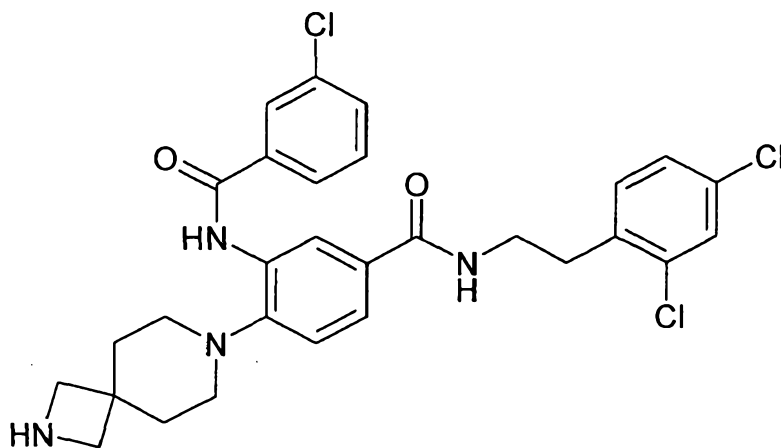


將 35 mg 實例 57 的產物溶於 2 mL 丙酮，加入 200 μ L 甲基碘，並將該反應混合物在一密封管內於 80°C 加熱 1 小時。LCMS 顯示所需產物的峰。用 RP-HPLC Beckman 系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟蒸發和純化混合物。MW= 627.21 Da ($C_{33}H_{38}Cl_3N_4O_2$ 單種

同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 628.2$ Da 帶適當 Cl- 同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 100 %。

實例 59

3-(3-氯苯甲醯基胺基)-4-(2,7-二氯雜螺旋[3.5]壬-7-基)-N-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-苯甲醯胺



200 mg 預載樹脂 I (在步驟 1 和 2 之後) 被轉化為如下最終產物：

步驟 3：氟取代反應是於 80°C 用 2,7-二氯雜螺旋[3.5]壬烷-2-羧酸叔丁基酯在 NMP 中的 0.4 M 溶液處理樹脂 16 小時實現的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

步驟 4：如實例 12，硝基是於環境溫度下用 SnCl_2 在 DMF 中的 1M 溶液處理樹脂 12 小時而還原的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

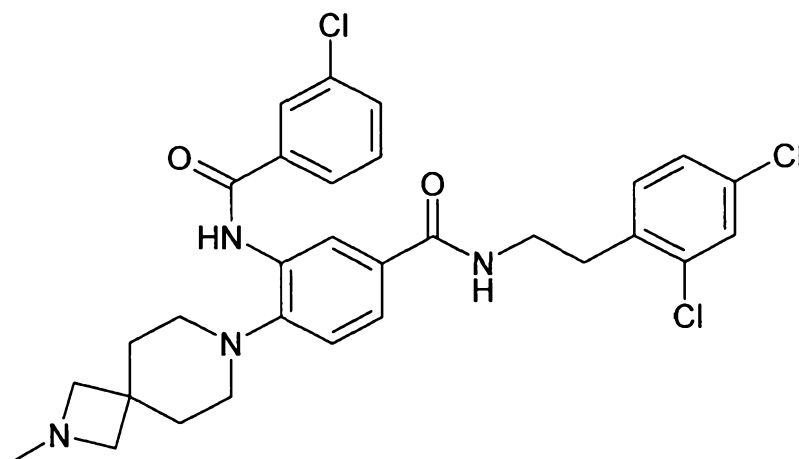
步驟 5：將 156 mg (1mmol) 3-氯苯甲酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μ L) DIEA 在 3.5 mL DMF 中的溶液加入該樹脂。此偶聯反應於環

境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，THF 2 遍並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 6 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用 TFA/水的混合物洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 RP-HPLC Beckman 系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW= 570.14 Da ($C_{29}H_{29}Cl_3N_4O_2$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 571.2$ Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 87 %。

實例 60

3-(3-氯苯甲醯基胺基)-N-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-4-(2-甲基-2,7-二氮雜螺旋[3.5]壬-7-基)-苯甲醯胺



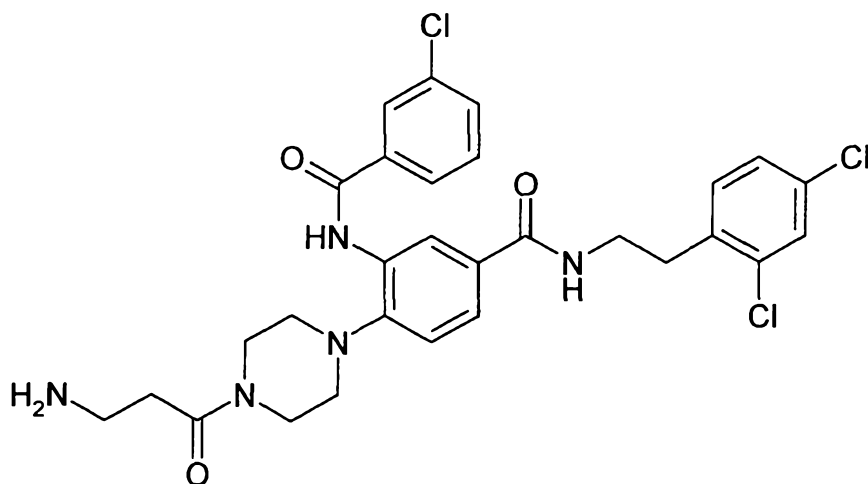
將 8 mg 實例 59 製備的化合物溶於 1.5 ml DCE/TMOF (2:1) 混合物，加入 300ul 40% CH_2O 水溶液，振搖 20 分鐘，然後加入 100mg 氰基氫硼化物樹脂，然後於環境溫度下再振搖 4 小時。濾去樹脂並各用 1 ml

MeOH 洗滌 2 遍，蒸發抽提液。在用 RP-HPLC Beckman 系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW= 584.15 Da

($C_{30}H_{31}Cl_3N_4O_2$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 583.2$ Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 87 %。

實例 61

4-[4-(3-氨基丙醯基)-哌嗪-1-基]-3-(3-氯苯甲醯基
胺基)-N-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-苯甲醯胺



200 mg 預載樹脂 I (在步驟 1、2 和 3 之後) 被轉化為如下最終產物：

步驟 4: Fmoc-β-氨基丙酸的 HATU 偶聯是經 2mmol Fmoc-β-氨基丙酸、2mmol HATU 以及 6 mmol DIEA 在 6ml DMF 中，於環境溫度下反應 12 小時而實現的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 3 遍，DMF 3 遍 – 最後在 DMF 中溶脹。

步驟 4：如實例 12，硝基是於環境溫度下用 $SnCl_2$

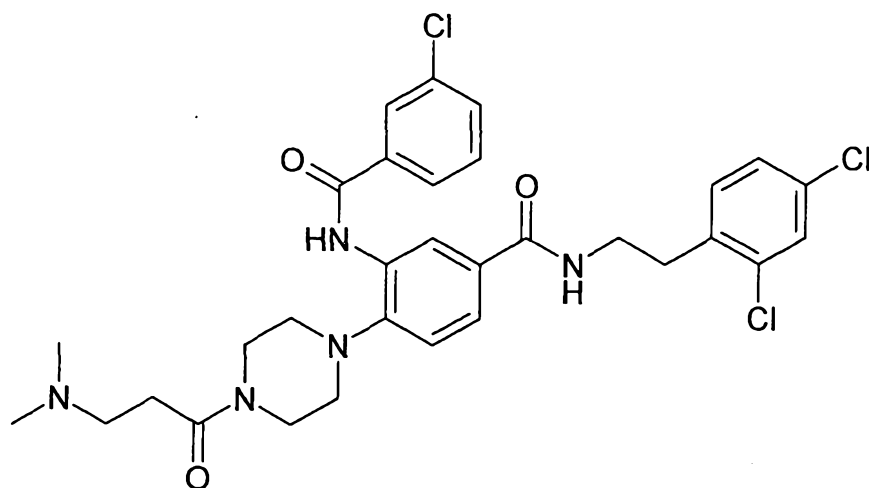
在 DMF 中的 1M 溶液處理樹脂 12 小時而還原的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，（最後得在 DMF 中的溶脹樹脂）。

步驟 5：將 156 mg (1 mmol) 3-氯苯甲酸、1 mmol (380 mg) HATU，以及 3 mmol (385 mg = 420 μ L) DIEA 在 3.5 mL DMF 中的溶液加入該樹脂。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，THF 2 遍並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 6 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用 TFA/水的混合物洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 RP-HPLC Beckman 系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW= 601.14 Da ($C_{29}H_{30}Cl_3N_5O_3$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 602.1$ Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 91.2 %。

實例 62

3-(3-氯苯甲醯基胺基)-N-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-4-[4-(3-二甲基胺基丙醯基)-哌嗪-1-基]-苯甲醯胺



200 mg 預載樹脂 I (在步驟 1、2 和 3 之後) 被轉化為如下最終產物：

步驟 4: N,N-二甲基-β-氨基丙酸的 HATU 偶聯是經 2mmol N,N-二甲基-β-氨基丙酸、2 mmol HATU 以及 6 mmol DIEA 在 6ml DMF 中於環境溫度下反應 12 小時實現的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 3 遍，DMF 3 遍 – 最後在 DMF 中溶脹。

步驟 4：如實例 12，硝基是於環境溫度下用 SnCl_2 在 DMF 中的 1M 溶液處理樹脂 12 小時而還原的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

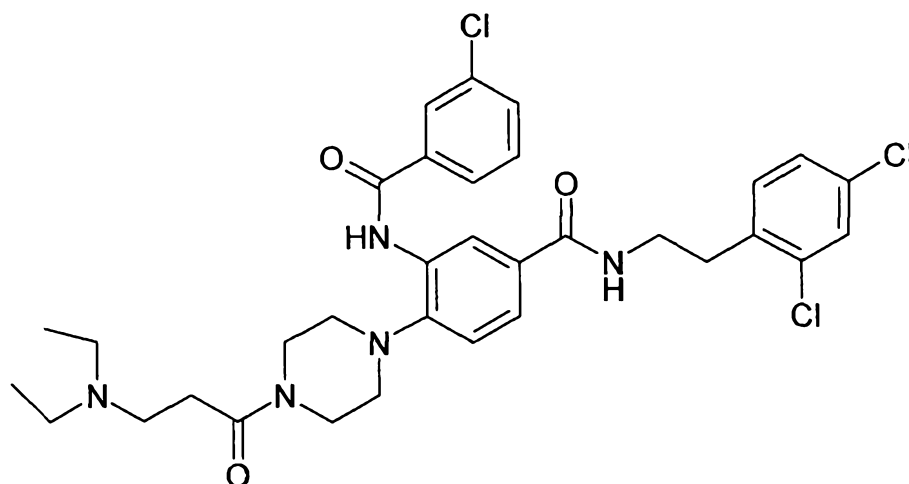
步驟 5：將 312 mg (2mmol) 3-氯苯甲酸、2 mmol (760 mg) HATU，以及 6 mmol (770 mg = 840 μL) DIEA 在 7 mL DMF 中的溶液加入該樹脂。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，THF 2 遍並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 6 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用 TFA/

水的混合物洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW= 629.17 Da ($C_{31}H_{34}Cl_3N_5O_3$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 630.2$ Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 91.4 %。

實例 63

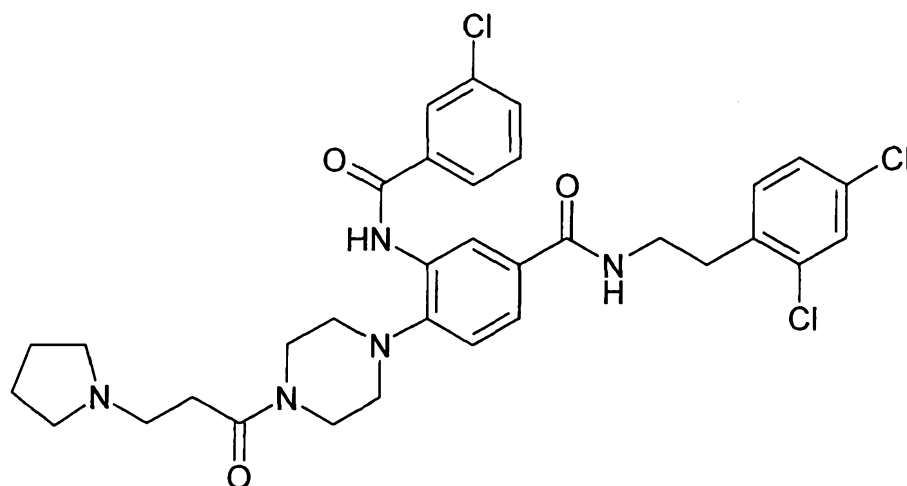
3-(3-氯苯甲醯基氨基)-N-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-4-[4-(3-二乙基氨基丙醯基)-哌嗪-1-基]-苯甲醯胺



與實例 66 中的化合物完全一樣地製備在 300 mg 預載樹脂上，但用 N,N-二乙基-β-氨基丙酸變體代替 N,N-二甲基-β-氨基丙酸。裂解的化合物用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟純化。MW= 657.2 Da ($C_{33}H_{38}Cl_3N_5O_3$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 658.2$ Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 56.3 %。

實例 64

3-(3-氯苯甲醯基胺基)-N-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-4-[4-(3-吡咯烷-1-基丙醯基)-哌嗪-1-基]-苯甲醯胺

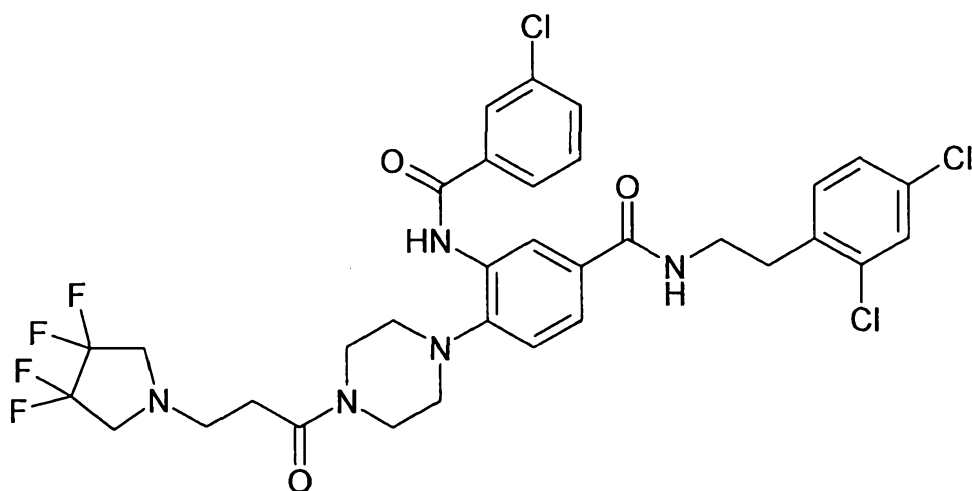


與實例 62 中的化合物完全一樣地製備在 300 mg 預載樹脂上，但用（經邁克爾加成）新製備的粗制 3-吡咯烷基丙酸變體代替 N,N-二甲基-β-胺基丙酸。裂解的化合物用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟純化。MW= 655.19 Da

($C_{33}H_{36}Cl_3N_5O_3$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 656.2$ Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 96.9 %。

實例 65

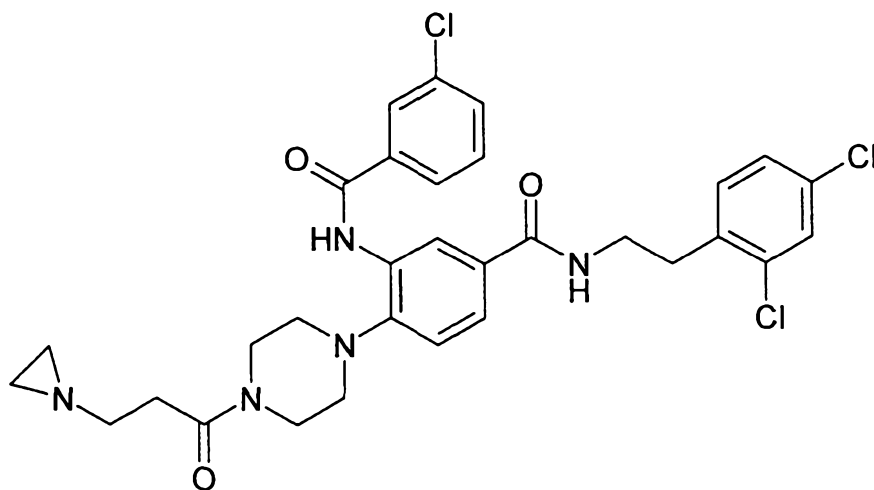
3-(3-氯苯甲醯基胺基)-N-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-4-{4-[3-(3,3,4,4-四氟吡咯烷-1-基)-丙醯基]-哌嗪-1-基}-苯甲醯胺



與實例 66 中的化合物完全一樣地製備在 300 mg 預載樹脂上，但用（經邁克爾加成）新製備的粗制 3-(3',3',4',4'-四氟吡咯烷基)-丙酸變體代替 N,N-二甲基-β-胺基丙酸。裂解的化合物用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟純化。MW= 727.15 Da ($C_{33}H_{32}Cl_3F_4N_5O_3$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 728.2$ Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220}為基礎的純度為 100 %。

實例 66

4-[4-(3-氮雜環丙烷-1-基丙基)-哌嗪-1-基]-3-(3-氯苯基)-N-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-苯甲醯胺

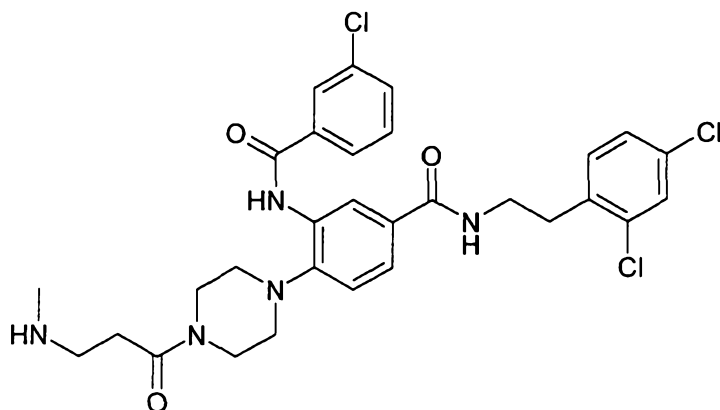


與實例 66 中的化合物完全一樣地製備在 300 mg 預載樹脂上，但用（經邁克爾加成）新製備的粗制 3-氮雜環丙烷基丙酸變體代替 N,N-二甲基 β -胺基丙酸。裂解的化合物用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟純化。MW= 627.16 Da

($C_{31}H_{32}Cl_3N_5O_3$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 628.2$ Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 19.1 %。

實例 67

3-(3-氯苯甲醯基胺基)-N-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-4-[4-(3-甲基胺基丙醯基)-哌嗪-1-基]-苯甲醯胺

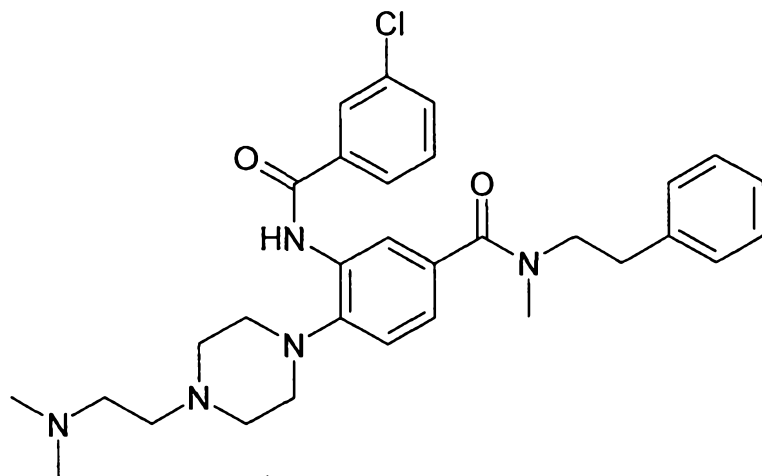


與實例 62 中的化合物完全一樣地製備在 300 mg 預載樹脂上，但用 N-甲基-Fmoc β -胺基丙酸變體代替 N,N-二甲基 β -胺基丙酸。裂解的化合物先於環境溫度下用 3 ml 哌啶/DMF (1:1) 處理 30 分鐘以脫除 Fmoc 保護基，然後再用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟純化。MW= 615.16 Da

($C_{30}H_{32}Cl_3N_5O_3$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 616.3$ Da 帶適當 Cl-同位素模式。

實例 68

3-(3-氯苯甲醯基胺基)-4-[4-(2-二甲基胺基乙基)-哌嗪-1-基]-N-甲基-N-苯乙基-苯甲醯胺



步驟 2：將 1288 mg (4 mmol) 中間體 1 與 504 mg (4 mmol) DIC 和 1836mg (= 12mmol) HOBt 以及 810 mg (6 mmol) N-甲基苯乙基胺的 4 ml DMF 溶液一起溶於 10 mL DMF。2 小時之後，於環境溫度下蒸發 2/3 溶劑，用 RP-HPLC Beckman 系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟純化油狀殘餘物。冷凍乾燥適當餾分，即得 450mg 所需的物質。

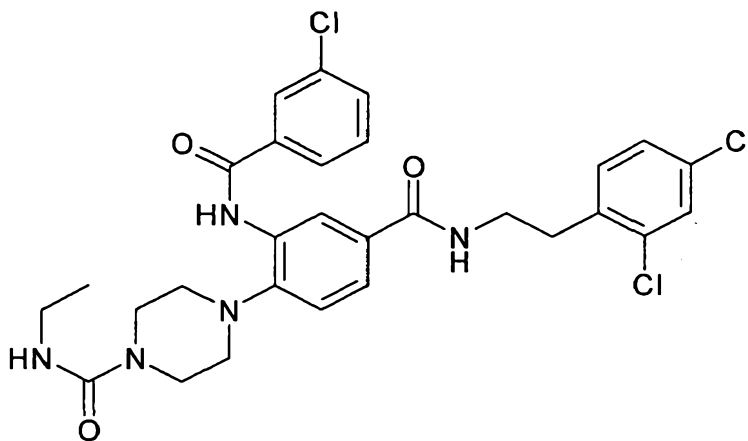
步驟 3：將 400 mg 前述反應的產物溶於 40 mL 甲醇，並加入 250mg 10% Pd/C。抽空帕爾反應器之後，引入 30 psi 的氫。於環境溫度下振搖該反應混合物 3 小時。分析 LCMS 顯示產物。用矽膠板濾去觸媒，在 ROTAVAP 上蒸發甲醇。該產物無需純化即用於下一步反應。

標準的 HATU 介導的偶聯，110 mg (0.25 mmol) 初始原料、1 mmol (380 mg) HATU、1 mmol (156 mg) 3-

氯苯甲酸以及 0.3 mmol (39mg = 44 μ L) DIEA 於環境溫度下反應 3 小時。LCMS 檢查顯示所需產物，經 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統部分蒸發後分離。冷凍乾燥，即得所需產物。MW= 547.23 Da (C₃₁H₃₈ClN₅O₂ 單種同位素計算值)，測量值(M+H)⁺ = 548.3 Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220}為基礎的純度為 98 %。

實例 69

4-{2-(3-氯苯甲醯基氨基)-4-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基氨基甲醯基]-苯基}-哌嗪-1-羧酸乙醯胺



200 mg 預載樹脂 I (在步驟 1、2 和 3 之後) 被轉化為如下最終產物：

步驟 4：將注射器中的樹脂於 50°C 用 149 mg 異氰酸乙酯在 DMF 中處理 2 小時。洗滌：DMF 3 遍，DCM 3 遍，DMF 3 遍 – 最後在 DMF 中溶脹。

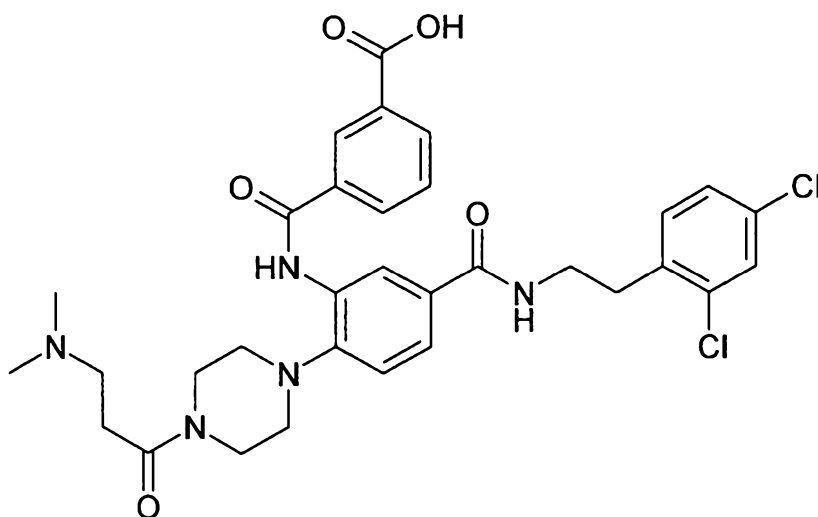
步驟 4：如實例 12，硝基是於環境溫度下用 SnCl₂ 在 DMF 中的 1M 溶液處理樹脂 12 小時而還原的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

步驟 5：將 312 mg (2mmol) 3-氯苯甲酸、2 mmol (760 mg) HATU，以及 6 mmol (770 mg = 840 μ L) DIEA 在 7 mL DMF 中的溶液加入該樹脂。此偶聯反應於環境溫度 (RT) 下持續 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，THF 2 遍並在真空中乾燥。

為進行裂解，將 6 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用 TFA/水的混合物洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW= 601.14 Da ($C_{29}H_{30}Cl_3N_5O_3$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 602.1$ Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 95.4 %。

實例 70

N-{5-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基甲醯基]-2-[4-(3-二甲基胺基丙醯基)-哌嗪-1-基]-苯基}-氮甲醯間苯二甲酸



200 mg 預載樹脂 I (在步驟 1、2 和 3 之後) 被轉化為如下最終產物：

步驟 4: N,N-二甲基- β -胺基丙酸的 HATU 偶聯是經 2 mmol N,N-二甲基- β -胺基丙酸、2 mmol HATU 以及 6 mmol DIEA 在 6 ml DMF 中於環境溫度下反應 12 小時實現的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 3 遍，DMF 3 遍 – 最後在 DMF 中溶脹。

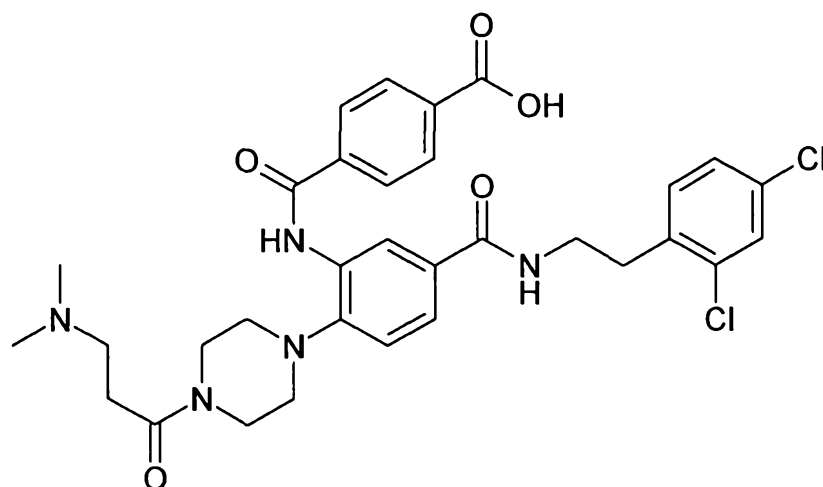
步驟 5：如實例 12，硝基是於環境溫度下用 SnCl_2 在 DMF 中的 1M 溶液處理樹脂 12 小時而還原的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

步驟 6：將注射器中的樹脂用新製備的異對苯二甲酸的對稱酐(通過將 2 mmol 胺基酸與 1 mmol DIC 混合 5 分鐘而製備) 在 DMF 中於環境溫度下處理 12 小時。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 3 遍，THF 3 遍 – 然後在真空中乾燥。

為進行裂解，將 6 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用 TFA/水的混合物洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW = 639.2 Da ($\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5$ 單種同位素計算值)，測量值 $(\text{M}+\text{H})^+ = 640.2$ Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 94.9%。

實例 71

N-{5-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基甲醯基]-2-[4-(3-二甲基胺基丙醯基)-哌嗪-1-基]-苯基}-氨甲醯對苯二甲酸



200 mg 預載樹脂 I (在步驟 1、2 和 3 之後) 被轉化為如下最終產物：

步驟 4：N,N-二甲基-β-胺基丙酸的 HATU 偶聯是經 2mmol N,N-二甲基-β-胺基丙酸、2 mmol HATU 以及 6 mmol DIEA 在 6ml DMF 中於環境溫度下反應 12 小時實現的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 3 遍，DMF 3 遍 – 最後在 DMF 中溶脹。

步驟 5：如實例 12，硝基是於環境溫度下用 SnCl_2 在 DMF 中的 1M 溶液處理樹脂 12 小時而還原的。洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 2 遍，DMF 2 遍，(最後得在 DMF 中的溶脹樹脂)。

步驟 6：將注射器中的樹脂用新製備的對苯二甲酸的對稱酐 (通過將 2 mmol 胺基酸與 1 mmol DIC 混合 5 分鐘而製備) 在 DMF 中於環境溫度下處理 12 小時。

洗滌該樹脂：DMF 3 遍，DCM 3 遍，THF 3 遍 – 然後在真空中乾燥。

為進行裂解，將 6 ml TFA/水的 95:5 混合物加入該乾樹脂，並於室溫下振搖 4 小時。濾去該樹脂，用 TFA/水的混合物洗滌並將合併的抽提液在真空中蒸發。將粗產物溶於 AN/水混合物並冷凍乾燥。在用 Waters 質譜觸發-LCMS 純化系統並按照「一般步驟部分」描述的步驟進行 HPLC 純化之後，分離出純的標題化合物。MW= 639.2 Da ($C_{32}H_{35}Cl_2N_5O_5$ 單種同位素計算值)，測量值 $(M+H)^+ = 640.2$ Da 帶適當 Cl-同位素模式，UV {220} 為基礎的純度為 94.2%。

藥理學

本文所述的依照本發明之化合物能夠透過 CxCR3 調節信號，因此，也可用於治療疾病或依賴於 CxCR3 功能的過程。

相應地，此處所述的發明涉及一種為受影響患者治療的方法，包括接觸有效量的本發明的結構式為 1 的化合物和組合物。

此外，本文還敘述了另一項發明，係關於一種為患有或易患某種炎症的患者進行治療的方法，包括給患者施用療效量的結構式為 1 的化合物。本文提及的治療應被理解為包括預防性治療以預防或抑制疾病，以及治療已確診的急性或慢性症狀或相關的生理狀況，以便從根本上治癒該患者，抑制疾病的程度或改善與其相關的生理狀況。「有效量」旨在表述本發明之化合物的一定

劑量，它在合理的生物學判斷範圍內是有效的，適合用於與人類和其他哺乳動物的細胞接觸而不會產生過度的毒性、刺激和過敏性反應等副反應，且在治療中顯示出合理的受益/風險比，從而產生預期的治療效果。

本文討論的生理狀況包括某些可能的有理由進行抗病治療的臨床情況，但並不包括所有情況。本領域內有經驗人員很瞭解那些需要治療的情況。

本發明的一個特別方面提供了一種以醫藥組合物形式給藥的本發明之化合物，儘管該化合物也可單獨給藥。取決於給藥方式的性質、劑量和形式，「醫藥組合物」意為一種含有結構式為 1 的化合物以及至少一種選自以下一組助劑的組合物：藥學上可接受的載體、稀釋劑、包衣、佐劑、賦形劑或媒介，如防腐劑、填充劑、崩散劑、潤濕劑、乳化劑、乳液穩定劑、懸浮劑、等滲劑、甜味劑、調味劑、芳香劑、著色劑、抗菌劑、抗真菌劑、其他治療劑、潤滑劑、吸附延緩或促進劑、以及分配劑。醫藥組合物可以下列形式給藥：片劑、丸劑、顆粒、粉劑、水溶液或懸浮液、注射溶液、酏劑、或糖漿。代表性的懸浮劑包括乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇酯和失水山梨糖醇酯、微晶纖維素，偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂和黃耆膠，或這些物質的混合物。代表性的預防微生物作用的抗菌劑和抗真菌劑包括對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等。代表性的等滲劑包括糖、氯化鈉等等。代表性的用於延緩吸收的吸附延緩劑包括單硬脂酸鋁和明膠。代表性的用於增加吸收的吸附促進劑包括二甲基亞砷和相關類似物。代表性的

載體、稀釋劑、溶劑、媒介、增溶劑、乳化劑和乳液穩定劑包括水、氯仿、蔗糖、乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、四氫糠醇、苯甲酸苯甲酯、多元醇、丙二醇、1,3-丁二醇、甘油、聚乙二醇、二甲基甲醯胺、Tween® 60, Span® 60, 鯨蠟醇/硬脂醇混合物、肉豆蔻醇、單硬脂酸甘油酯和月桂烷基硫酸鈉、失水山梨糖醇脂肪酸酯、植物油（如棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄欖油、蓖麻油和芝麻油）以及可注射的有機酯如油酸乙酯等，或這些物質的適當混合物。代表性的賦形劑包括乳糖、牛奶糖、檸檬酸鈉、碳酸鈣和磷酸二鈣。代表性的崩散劑包括澱粉、藻酸以及某些絡合矽酸鹽類。代表性的潤滑劑包括硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉、滑石粉，以及高分子量聚乙二醇。

其他治療劑可與本發明的化合物結合使用，包括其他抗劑。與本發明之化合物結合使用的其他治療劑可單獨、同時或依次給藥。除結構式為 1 的化合物以外醫藥組合物中其他物質的選擇，通常取決於活性化合物的化學性質如可溶性、給藥的特定方式和用藥過程中須遵守的規定。例如，賦形劑如乳糖、檸檬酸鈉、碳酸鈣、磷酸二鈣，崩散劑如澱粉、藻酸以及某些與硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石粉等潤滑劑相結合的絡合矽酸鹽類都可用於製備片劑。

醫藥組合物可以下列形式給藥：片劑、丸劑、顆粒、粉劑、水溶液或懸浮液、注射溶液、酏劑、或糖漿。

「液體劑型」意為欲給患者施用的活性化合物是處於液態，例如藥學上可接受的乳液、溶液、懸浮液、糖

漿和醑劑。除活性化合物之外，液體劑型可含有本領域內常用的惰性稀釋劑，例如溶劑、增溶劑和乳化劑等。

固體醫藥組合物也可作為軟膠囊和硬膠囊的填充劑，以乳糖、牛奶糖以及高分子量聚乙二醇等為賦形劑。

當使用水基懸浮液時，它們可含有乳化劑或促進懸浮的試劑。

乳液狀醫藥組合物的油相可以已知的方式由已知的成分組成。雖然該油相可僅由一種乳化劑組成，但它最好含有由至少一種乳化劑與一種脂肪或油，或與脂肪和油兩者所組成的混合物。在一項首選的實施例中，一種親水乳化劑與一種作為穩定劑的親脂乳化劑一起使用。該乳化劑單獨或與穩定劑一起構成乳化蠟，與油和脂肪一起則構成乳化軟膏基質，後者形成乳膏藥劑的油性分散相。

如果需要，乳膏基質的水相可包括例如至少 30% w/w 的多元醇，即含有兩個或兩個以上羥基的醇，如丙二醇、丁二醇-1,3、甘露醇、山梨糖醇、甘油和聚乙二醇（包括 PEG 400）及其混合物。局部應用的藥劑可理想地含有一種能促進吸收或促進活性成分穿透皮膚或其他受影響部位的化合物。

適合於某種配方的油類或脂肪的選擇是基於能否達到理想的性質。因此，該乳膏最好應是一種非油脂、不著色及容易洗去的產品，並具有適當的稠度以避免從軟管或其他容器中滲漏。直鏈或支鏈、一元或二元的烷基酯如豆蔻酸二異丙酯、油酸癸酯、棕櫚酸異丙酯、硬

脂酸丁酯、棕櫚酸-2-乙基己酯或被稱為鯨臘硬脂醇乙基己酸酯 (Crodamol CAP) 的支鏈酯混合物均可使用。取決於所需的性質，這些助劑可單獨使用或結合使用。或者，也可使用高熔點脂質如白色軟石蠟和/或液體石蠟或其他礦物油。

實際上，本發明之化合物/醫藥組合物可以一種適合於人和動物的配方形式，透過局部性或全身性給藥方式施用，包括口服、吸入、直腸、鼻腔、口腔、舌下、陰道、結腸、注射（包括皮下、肌內、靜脈、皮內、鞘內和硬膜外）、腦池內，以及腹腔內給藥。應該理解，首選的途徑可隨例如受藥者的身體狀況而改變。

「藥學上可接受的劑型」系指本發明之化合物的劑型，包括例如片劑、糖衣丸、粉劑、酏劑、糖漿、包括懸浮液在內的液體製劑、噴霧劑、吸入片劑、錠劑、乳液、溶液、顆粒、膠囊和栓劑，以及用於注射的液體製劑，包括脂質體製劑。其技術和配方通常可在雷氏藥學大全 (Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, latest edition) 中找到。

「適合於口腔給藥的藥劑」可製成獨立的單元如每劑含有預定量活性成分的膠囊、扁囊劑或片劑；或粉末或顆粒；或溶液或水基或非水基懸浮液；或水包油乳液或油包水乳液。活性成分也可製成大丸劑、藥糖劑或糊劑。

片劑可以壓制或模制的方式製備，還可任選地含有一種或多種輔助成分。壓製片劑可透過將活性成分以散粒形式如粉末或顆粒，任選地與粘合劑、潤滑劑、惰性

稀釋劑、防腐劑、表面活性劑或分散劑混合，再在適當的機器中壓制而成。模製片劑可透過用惰性液體稀釋劑潤濕的粉末狀化合物混合物在適當的機器中模制而成。片劑可任選地包覆或刻痕，也可配製成使所含活性成分得以緩慢地或控制性釋放。

用於直腸給藥的固體組合物包括按照已知方法配製的栓劑，並含有至少一種本發明之化合物。

如果需要，並為了更有效地分佈，該化合物可用微膠囊密封或附著於一種緩釋或靶向給藥的體系，例如生物相容的、可生物降解的聚合物基質（如聚 d,l-乳酸/聚甘醇酸共聚物）、脂質體和微球體，並透過一種被稱為皮下或肌內貯庫的技術進行皮下注射或肌內注射，使該化合物在兩周或更長時間內得以持續緩慢地釋放。該化合物可以各種方式消毒，例如，透過除菌過濾器過濾，或將除菌劑加入無菌固體醫藥組合物，在使用前再溶於無菌水或其他無菌注射介質。

「適合於經鼻腔或吸入途徑給藥的藥劑」意為適合於經鼻腔或吸入途徑給患者給藥的藥劑形式。此藥劑可含有粉末狀載體，其粒徑為例如 1 至 500 微米的範圍（包括 20 和 500 微米之間的範圍，以 5 微米為增量，例如 30 微米、35 微米等）。其載體為液體的適當藥劑，例如作為鼻腔噴劑或鼻腔滴劑而給藥的藥劑，包括活性成分的水溶液或油溶液。適合於以氣霧劑方式給藥的藥劑可按照傳統方法製備，並可與其他治療劑一起給藥。吸入治療劑可容易地透過計量吸入器給藥。

「適合於口腔給藥的藥劑」意為適合於經口腔給患

者給藥的藥劑形式。該藥劑可製成所需的獨立單元如每劑含有預定量活性成分的膠囊、扁囊劑或片劑；或粉末或顆粒；或溶液或水基或非水基懸浮液；或水包油乳液或油包水乳液。活性成分也可製成大丸劑、藥糖劑或糊劑。

「適合於非腸道給藥的藥劑」意為適合於給患者注射的藥劑形式。此藥劑是無菌的，且包括乳液、懸浮液、水基與非水基注射溶液，可含有懸浮劑和增稠劑以及抗氧化劑、緩衝液、抑菌劑，以及使該藥劑與預期受藥者的血液等滲，並調節至適當 pH 值的溶質。

「適合於直腸或陰道給藥的藥劑」意為適合於經直腸或陰道給患者給藥的藥劑形式。栓劑是這類藥劑的一種首選形式，可將本發明之化合物與適當的無刺激性賦形劑或載體如可哥脂、聚乙二醇或某種栓劑用蠟混合的方式來製備。這些賦形劑或載體在常溫下是固體但在體溫下成為液體，因此可在直腸或陰道腔中融化並釋放活性組分。

「適合於全身性給藥的藥劑」意為適合於給患者全身性給藥的藥劑形式。此藥劑最好是以包括肌肉、靜脈內、腹腔內和皮下注射在內的注射方式給藥。為了注射，本發明之化合物可配製在液體溶液中，尤其是生理上相容的緩衝液如漢克(Hank)溶液或林格氏(Ringer)溶液中。此外，該化合物可配製成固態形式並在使用之前再重新溶解或懸浮。凍乾的形式也包括在內。全身性給藥也可採取經黏膜或經皮的方式，或者該化合物也可經口腔途徑給藥。對於經黏膜或經皮方式給藥，在藥劑中

使用適合於欲穿透障礙的滲透劑。這類滲透劑是本領域內周知的，且包括用於經黏膜給藥的例如膽鹽和梭鏈孢酸衍生物。此外，還可使用促進滲透的洗淨劑。經黏膜給藥可透過使用例如鼻腔噴劑或栓劑來實現。對於經口給藥方式，該化合物被配製成常規的經口給藥形式如膠囊、片劑以及滋補劑。

「適合於局部給藥的藥劑」意為適合於給患者局部給藥的藥劑形式。此藥劑可配製成本領域內眾所周知的局部使用的軟膏、油膏、粉劑、噴霧劑和吸入劑、凝膠劑（水基或醇基）、乳膏；或者加入一種基質以貼片形式敷用，使得該化合物可經由皮膚障礙控制性釋放。當配製成軟膏時，活性成分可與石蠟或水溶性軟膏基質一起使用。或者，活性成分可以水包油乳膏基質配製成乳膏。適合於在眼睛裏局部給藥的藥劑包括滴眼劑，其中活性成分系溶解或懸浮於一種適當的載體中，尤其是適合於該活性成分的水性溶劑。適合於在口腔內局部給藥的藥劑包括調味基質中含有活性成分的錠劑，該基質通常是蔗糖和阿拉伯膠或黃蓍膠；還包括惰性基質中含有活性成分的芳香錠劑，該惰性基質的例子為明膠和甘油，或蔗糖和阿拉伯膠；還包括在適當液體載體中含有活性成分的漱口劑。

「固體劑型」意為本發明之化合物的劑型是固態形式，例如膠囊、片劑、丸劑、粉末、糖衣丸或顆粒。在這種固體劑型中，本發明之化合物與至少一種常用的惰性賦形劑（或載體）混合，如檸檬酸鈉或磷酸二鈣或（a）填充劑或增量劑，例如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘

露醇和矽酸，(b) 粘合劑，例如羧甲基纖維素、藻酸鹽類、明膠、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯樹膠，(c) 保濕劑，例如甘油，(d) 崩散劑，例如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯粉或木薯澱粉、藻酸、某些絡合的矽酸鹽類和碳酸鈉，(e) 溶液阻滯劑，例如石蠟，(f) 吸收促進劑，例如季銨化合物，(g) 潤濕劑，例如鯨蠟醇和單硬脂酸甘油酯，(h) 吸附劑，例如高嶺土和膨潤土，(i) 潤滑劑，例如滑石粉、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉，(j) 遮光劑，(k) 緩衝劑，以及可在腸道內某一部分以緩釋方式釋放本發明之化合物的藥物。

本發明的醫藥組合物所含活性成分的實際劑量水準可以改變，以便確定活性成分的療效量，使得患者對某種特定的醫藥組合物和給藥方法產生理想的治療反應。因此，為任何具體患者選擇的劑量水準取決於各種因素，包括所希望的治療作用、給藥途徑、所希望的治療持續時間、疾病的病因和嚴重性、患者的病情、體重、性別、飲食和年齡、每種活性成分的類型和效價、吸收、代謝和/或排泄的速率及其他因素。

患者每日單次或分次服用的本發明之化合物的日總劑量可以是，例如，每天按每公斤體重計約 0.001 至 100 mg/kg，更佳的是 0.01 至 10 mg/kg。例如，一個成年人每日按每公斤體重計的吸入劑量通常是約 0.001 至 100 mg/kg，更佳的是約 0.01 至 10 mg/kg；每日按每公斤體重計的口服劑量是約 0.01 至 100 mg/kg，更佳的是約 0.1 至 70 mg/kg；尤佳的是 0.5 至 10 mg/kg；每日按每公斤體重計的靜脈內給藥劑量是約 0.01 至 50

mg/kg，更佳的是 0.01 至 10 mg/kg。醫藥組合物中活性組分的百分比可以改變，但它仍應構成一定的比例，以獲得某一適當的劑量。單位劑量醫藥組合物的含量可以是每日劑量的一部分，由若干單位劑量組成每日劑量。顯然，幾種形式的單位劑量可以在幾乎同時給藥。為了獲得理想的治療效果，可以根據需要而儘量頻繁地施用某一劑量。某些患者可能會對較高或較低的劑量迅速作出反應，也可能會發現低得多的維持劑量已經足夠。對於另一些患者，可能有必要按照每個具體患者的生理要求，進行每日 1 至 4 劑的長期治療。自不待言，對於另一些患者，將有必要規定每日不超過一劑或兩劑。

該藥劑可用藥劑學領域中眾所周知的任何方法製備成單位劑量形式。這些方法包括將活性成分與構成一種或多種輔助成分的載體相結合的步驟。通常，這些藥劑將活性組分與液體載體或磨得很細的固體載體或這兩者一起均勻和密切地結合，然後，若有必要，使產品成形。

這些藥劑可置於單位劑量或多劑量容器內，例如密封的安瓿劑和帶膠塞的管形瓶，並可在凍乾（冷凍乾燥）條件下儲存，只需在即將使用之前加入無菌液狀載體如注射用水。即時準備的注射溶液和懸浮液可從前述的那類無菌粉末、顆粒和片劑製備。

根據文獻和下文所述的試驗，本發明範圍內的化合物展示了顯著的藥理學活性，該試驗結果據信是與在人和其他哺乳動物中的藥理學活性相關的。

就化學反應在本發明之化合物製備方面最廣義的

應用而言，以上引述的參考文獻只是一般性地披露了其所描述的化學反應。有時，對於本文所披露化合物範圍內的每種化合物，上述化學反應也可能不適用。發生這種情況的化合物將為本領域熟練技術人員很容易地識別。在所有這類情況下，或者可以透過本領域熟練技術人員周知的常規性修改措施例如保護干擾基團、透過改用替代的常規反應劑、透過例行的修改反應條件等等而成功地實現這些反應；或者將本文披露的其他反應或其他常規反應應用於本發明之相應化合物的製備。在所有的製備方法中，所有初始原料均是已知的或可從已知的初始原料製備。

用本發明之化合物和/或組合物治療患有相應疾病的患者時，所採用的療法是按照各種因素而選擇的，包括年齡、體重、性別、飲食以及患者的病情、感染的嚴重性、給藥途徑、藥理學方面的考量如所採用具體化合物的活性、功效、藥代動力學和毒性，以及是否使用給藥系統等因素。本文披露的藥物組合的給藥通常應持續一段時期直至用藥時長可被接受，顯示疾病已被控制或根除。接受本文披露的藥物組合治療的患者可透過定期測量適當臨床指標而得到監護，以確定治療的有效性。這樣的衡量標準包括例如監視 COPD 患者肺部功能的 FEV1（一秒內用力呼氣量）、評估關節炎患者的活動範圍，以及定量分析不同炎症狀況下熱度的熱掃描。組織腫脹和外觀（腫瘤和發紅）的測量也是日常臨床實踐的有用衡量標準。對於用這些方法所獲資料的連續分析，使得可對治療期間治療方案做出修改，從而使藥物組合

中每種組分的給藥量達到最優，還有助於確定治療的持續時間。如此，治療過程中可合理地修改治療方案/藥量計畫，使得藥物組合中每種化合物的給藥量達到最低，卻又能在一起展現令人滿意的效果，並使得藥物組合中這些化合物的給藥只持續為成功治癒患者所必需的時間。

本發明包括將其他類型化合物和上述具有 CxCR3 活性的化合物結合使用以治療或預防疾病，由於它們的累加或協同作用，其中一種或多種這類化合物以療效量存在，而其餘的一種或多種化合物則可以低於臨床療效量或名義有效量存在。本文所用的術語「累加作用」描述了兩種（或兩種以上）醫藥活性劑的合併作用，它等於每種藥劑單獨給藥時作用的總和。協乘作用是指兩種（或兩種以上）醫藥活性劑的合併作用大於每種藥劑單獨給藥時作用的總和。當結合給藥時可預期各種化合物將有益於患者，這些可能性取決於待治的具體疾病。這些藥包括非類固醇抗炎藥如乙醯水楊酸及其同類物，2-芳基丙酸衍生物如異布洛芬。鎮痛藥可與如乙醯胺基酚、麻醉劑以及它們的類似物結合使用。某些疾病的治療可得益於與類固醇的結合使用，例如潑尼松或其他糖化皮質類固醇或其同類物。各種蛋白治療劑也可與本發明結合使用，它們包括針對細胞因子的抗體如 Enbrel®。最後，在呼吸道疾病治療中可結合使用的某些化合物包括 β -腎上腺素能激動劑如舒喘寧(albuterol)及其同類物，以及黃嘌呤類如茶鹼和相關類似物。對於現述的針對 CxCR3 的化合物，可以想像其他許許多多

當結合給藥時可提供累加效益的藥劑。

採用其他藥物與本發明之化合物結合的療法與單一藥物療法相比具有幾個主要優點。首先，由於有可能使用比單獨使用時較低劑量的各種藥物來進行治療，可以預期與治療相關的毒性和副反應將會下降。結合療法的第二個主要優點是，由於兩種藥物獨自起作用，所以能限制治療應答的去敏作用的出現機會較少。結合療法的第三個主要優點是，由於進行有效治療所需要的治療劑劑量降低，故有可能降低成本。最後，第四個優點是，由於某些患者的臨床功效可能取決於以不同方式起作用的各種適宜化合物的結合，所以能更好地對疾病進行管理。

測得的生物活性

CxCR3A 生物鑑定方法

化合物的生物活性是在螢光成像讀板器 (FLIPR; Molecular Devices) 上用表現與嵌合 G 蛋白 (G α i4qi4) 偶聯的人類 CxCR3A 的 CHO 工程細胞測定的。細胞是在生物鑑定前一天在添加了 10% FBS 和 0.3 mg/ml 效高黴素的 F12 培養介質中培養的，以維持重組篩選。在生物鑑定的當天，洗滌細胞並在漢克平衡鹽溶液 (Gibco) 中以 Fluo-4-AM (Invitrogen) 加載染料一小時；該漢克平衡鹽溶液用 25 mM Hepes 於 pH 7.4 緩衝並含有 0.36 mg/ml 4-(二丙基氨基磺基)苯甲酸。此緩衝液也用於待試化合物的連續稀釋，但不加染料 (aka 標準緩衝液)。洗去細胞上過量的染料 (將它們留在 25 μ l 緩衝液中)，

並在 Beckman FX 上將每種化合物的稀釋液 5 μ l 從源板上轉移至細胞板上。在 FLIPR 儀器上，在讀取基礎讀數後，用添加 0.1 % BSA 的標準緩衝液將 20 μ l 的 46 nM IP10（購自 R&D Systems）加入。讀取螢光影像共兩分鐘。取最大 FLIPR 值/樣本輸出資料，並用 XLfit 處理以計算 IC_{50} 值。在上述 FLIPR 鑑定中，本發明範圍內的化合物具有低於 25 微莫耳濃度的半抑制活性，較佳的是低於 1 微莫耳濃度，更佳的是低於 200 奈莫耳濃度之 IC_{50} 。

本發明也可以其他特定形式實施而不背離其精神或基本屬性。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：

9810511P

※申請日：

98.2.18

※IPC 分類：

C07D 241/04 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 403/02 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/499 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

化學激素受體 CxCR3 之抑制劑

INHIBITORS OF THE CHEMOKINE RECEPTOR CxCR3

二、中文發明摘要：

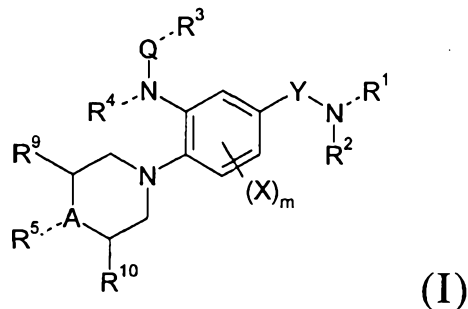
本發明涉及一種如本文所定義的 3-(胺基或磺醯胺基)-4-(4-取代的吡嗪基)苯甲醯胺化合物。此 3-(胺基或磺醯胺基)-4-(4-取代的吡嗪基)苯甲醯胺化合物可作為趨化因子受體 CxCR3 的抑制劑使用，並可用於預防或治療需要其的患者中由 CxCR3 趨化因子受體介導的疾病或相關的症狀。

三、英文發明摘要：

This invention is directed to a 3-(amido or sulphamido)-4-(4-substituted-azinyl)benzamide or benzsulphonamide compound as defined herein. The 3-(amido or sulphamido)-4-(4-substituted-azinyl)benzamide or benzsulphonamide compound is useful as a inhibitor of the chemokine receptor CxCR3, and for preventing or treating a CxCR3 chemokine receptor mediated disease or condition related thereto in a patient in need of such.

七、申請專利範圍：

1. 一種具有式 I 的 3-(胺基或磺醯胺基)-4-(4-取代的吡嗪基)苯甲醯胺或苯磺醯胺化合物



其中

Q 和 Q¹ 分別是 CO 或 SO₂；

Y 是 CO 或 SO₂；

X 是鹵基；

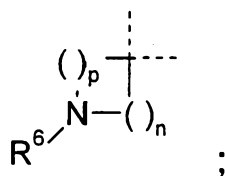
m 是 1、2 或 3；

R¹ 是(任意取代的(芳族基或低級環基))低級烷基 C₁₋₃；

R²、R⁴ 和 R⁶ 分別是 H 或被任意取代的低級烷基；

R³ 是被任意取代的芳基；

A 是 CH 或 N，或 A 和 R⁵ 一起形成一個具有如下式的 4-7 員螺旋氮雜環基



n 和 p 分別是 0、1、2、3、4 或 5，只要 n 和 p ≥ 2 但 ≤ 5；

R⁵ 是 JGZ、R⁸R⁷NQ¹ 低級烷基或被任意取代的 3-7 員氮雜環基；

Z 是化學鍵、CO 或 SO₂；

G 是低級烷基、C₃₋₇ 環烷基或 3-7 員雜環基；以及

J 是芳基、低級烷氧基羰基、低級烷基硫基、低級烷基亞磺醯基、低級烷基磺醯基、低級烷氧基、R⁸R⁷N 或(被低級烷基或鹵基)任意取代的 3-7 員雜環基；

R⁷ 和 R⁸ 分別是 H 或低級烷基；

R⁹ 和 R¹⁰ 分別是 H 或低級烷基；或

其藥學上可接受的鹽、溶劑合物、N-氧化物、四級衍生物或其前體藥，或其任何組合。

2. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R¹ 是被任意取代的苯基(C₁₋₃ 烷基)或被任意取代的苯基環丙基。
3. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R¹ 是被任意取代的苯基(C₁₋₃ 烷基)。
4. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R¹ 是被任意取代的苯基(C₂₋₃ 烷基)。
5. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R¹ 是被任意取代的苯基(乙基)。
6. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R¹ 是苯乙基。
7. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R¹ 是被任意取代的苯基環丙基。
8. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R¹ 中被任意取代的苯基是被鹵基取代的。
9. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R¹ 中

被任意取代的苯基是被氯或氟取代。

10. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中被任意取代的苯基是被氯或氟取代。
11. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R^1 中被任意取代的苯基是被氯或氟單取代。
12. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R^1 中被任意取代的苯基是被氯鄰位單取代。
13. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R^1 中被任意取代的苯基是被氯對位單取代。
14. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R^1 中被任意取代的苯基是被氯間位單取代。
15. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R^1 中被任意取代的苯基是被氯對位單取代。
16. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R^1 中被任意取代的苯基是被氯或氟雙取代。
17. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R^1 中被任意取代的苯基是被氯鄰位對位雙取代。
18. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R^1 中被任意取代的苯基是被氯鄰位對位雙取代。
19. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R^2 是 H 或甲基。
20. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R^2 是 H。
21. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R^3 是被任意取代的苯基、被任意取代的噻唑基、吡啶基、吡啶滿酮基或噻吩基。

22. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R^3 中被任意取代的苯基是被鹵基、羧基或烷氧基羰基取代。
23. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R^3 中被任意取代的苯基是被氯或氟單取代。
24. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R^3 中被任意取代的苯基是被氯鄰位單取代。
25. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R^3 中被任意取代的苯基是被氯對位單取代。
26. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R^3 中被任意取代的苯基是被氯間位單取代。
27. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R^3 中被任意取代的苯基是被氟雙取代。
28. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R^3 中被任意取代的苯基是被氯鄰位對位雙取代。
29. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R^3 中被任意取代的苯基是被羧基或烷氧基羰基取代。
30. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R^3 中被任意取代的苯基是被羧基或烷氧基羰基單取代。
31. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R^3 中被任意取代的苯基是被羧基或烷氧基羰基間位單取代。
32. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R^3 中被任意取代的苯基是被羧基或烷氧基羰基對位單取代。
33. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R^3 是

2-噻吩基。

34. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R^3 是 3-噻吩基。
35. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R^3 是被任意取代的噻唑基。
36. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R^3 是被甲基取代的噻唑基。
37. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R^4 是 H。
38. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R^5 是 JGZ。
39. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 Z 是一鍵。
40. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 Z 是 CO。
41. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 G 是低級烷基。
42. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 G 是 C_{1-3} 低級烷基。
43. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 G 是 C_{2-3} 低級烷基。
44. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 J 是 R^8R^7N 。
45. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R^7 和 R^8 是 H 或低級烷基。
46. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R^7 和

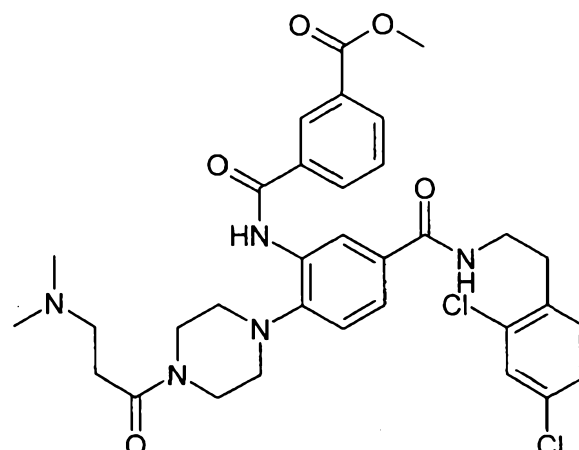
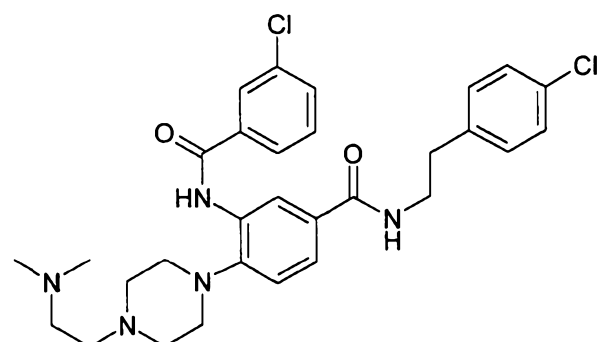
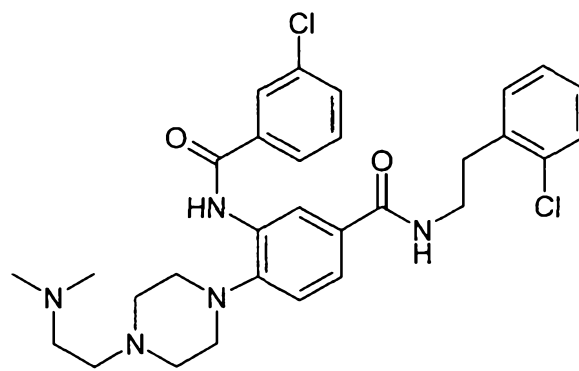
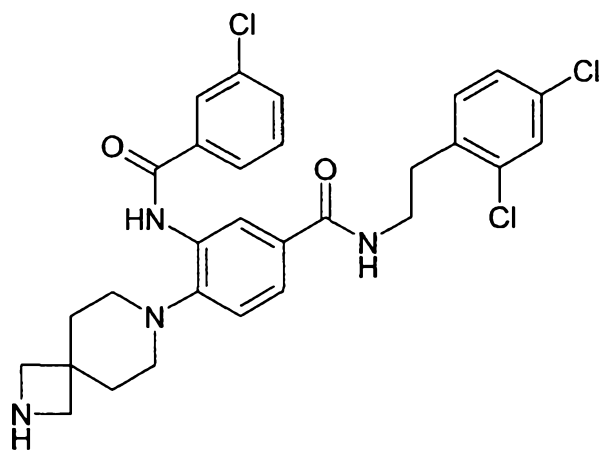
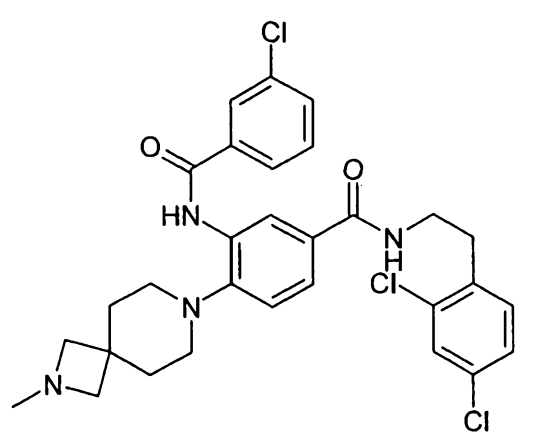
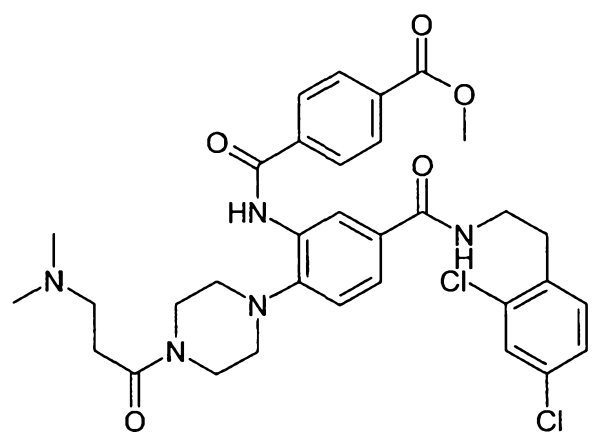
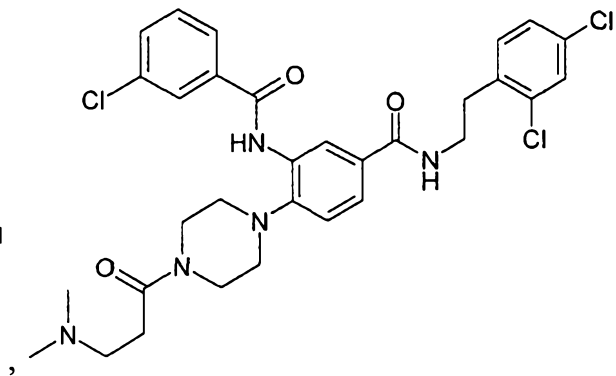
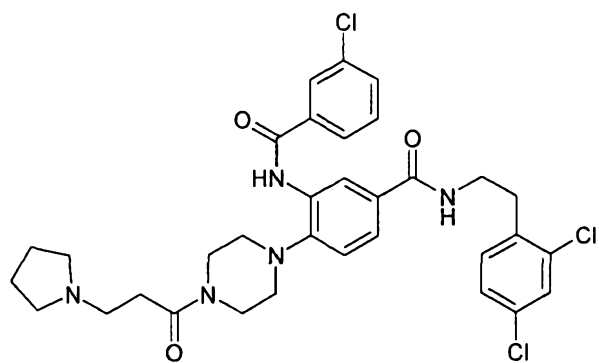
R^8 是低級烷基。

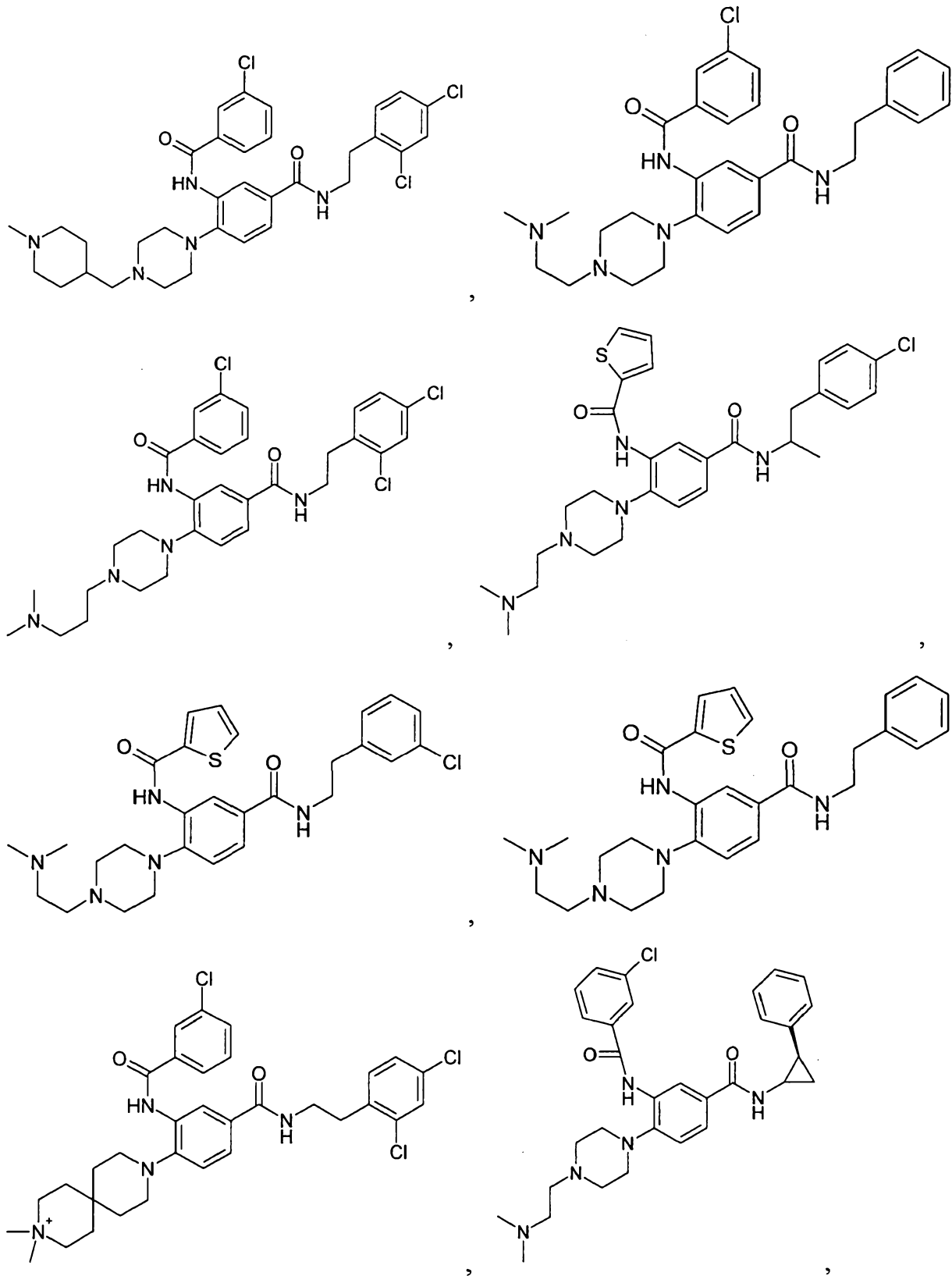
47. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R^7 和 R^8 是 C_{1-2} 低級烷基。
48. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R^7 和 R^8 是 C_1 低級烷基。
49. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R^7 和 R^8 之一是 H，且 R^7 和 R^8 中另一基團是低級烷基。
50. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 J 是(被低級烷基或鹵基)任意取代的 3-7 員雜環基。
51. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 J 是(被低級烷基或鹵基)任意取代的 3-7 員氮雜環基。
52. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 J 作為(被低級烷基或鹵基)任意取代的 3-7 員雜環基是 N-甲基哌啶-4-基。
53. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 R^5 是 $R^8R^7NQ^1$ 低級烷基。
54. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 Q^1 是羰基。
55. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 Q^1 是羰基且 J 是 R^8R^7N 或(被低級烷基或鹵基)任意取代的 3-7 員氮雜環基。
56. 如專利申請範圍第 1 項所述之化合物，其中 A 和 R^5 一起形成一個具有如下式的 4-6 員螺旋氮雜環基

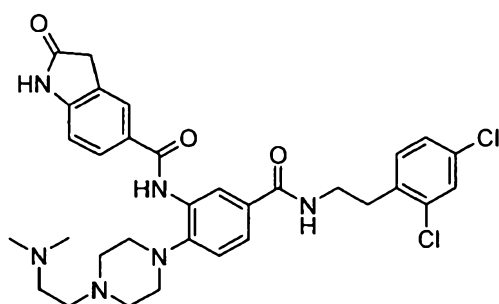
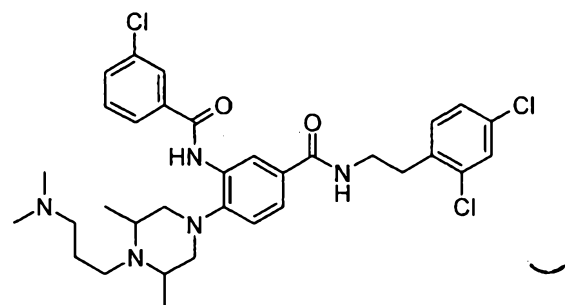
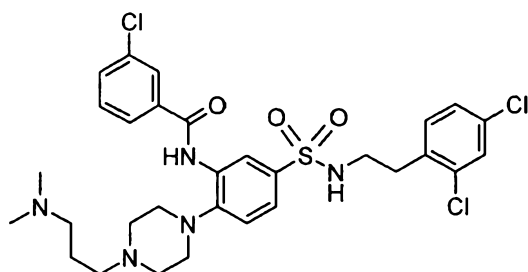
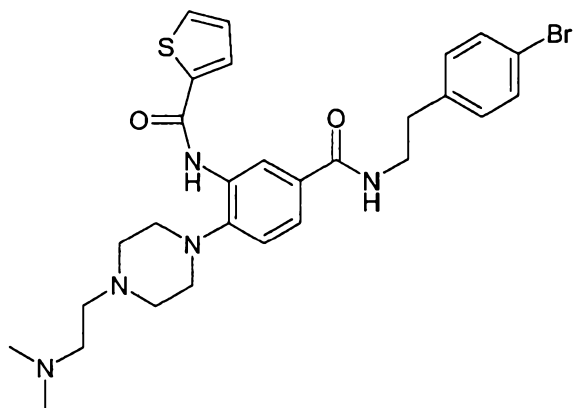


-

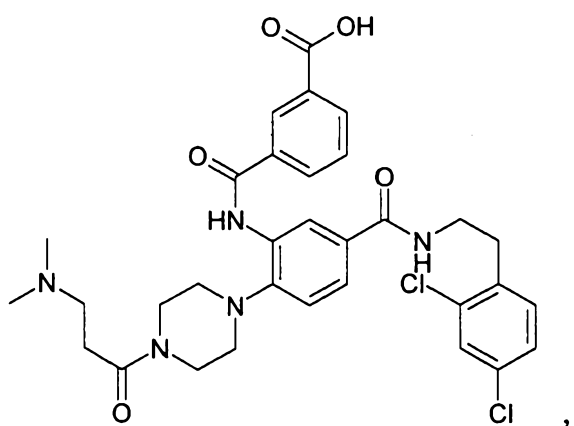








； 以及



或其藥學上可接受的鹽、溶劑合物、N-氧化物、四級
衍生物或其前體藥，或其任何組合。

64. 一種醫藥組合物，其含有一種藥學上可接受量的如專利申請範圍第 1 項所述之式 I 化合物，或一種藥學上可接受的鹽、溶劑合物、N-氧化物、四級衍生物或其前體藥，或其任何組合，以及藥學上可接受的添加劑。
65. 一種預防或治療需要其的患者中由 CxCR3 趨化因子受體介導的疾病或相關症狀，包括給患者施用一種藥學有效量的式 I 化合物，或其藥學上可接受的鹽、溶劑合物、N-氧化物、四級衍生物或其前體藥，或其任何組合。
66. 一種如專利申請範圍第 1 項所述之一或多種式 I 化合物的用途，其用於製備一種治療或預防其中在需要其的患者中 CxCR3 有某種作用的症狀之醫藥。
67. 一種用於治療或預防患者中生理狀況或疾病狀況之套組或成套藥劑，其中該套組或成套藥劑包括多個單獨的容器，其中至少一個該容器含有一或多種如專利申請範圍第 1 項所述之式 I 化合物（單獨或與一種藥學上可接受的載體結合），至少另一個該容器含有一種或多種能夠治療或預防該生理狀況或疾病狀況的其他化合物。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（無）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

