



(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 202003472 A

(43)公開日：中華民國 109 (2020) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：108111017

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 03 月 28 日

(51)Int. Cl.：

*C07D231/14 (2006.01)**C07D231/56 (2006.01)**C07D263/34 (2006.01)**C07D285/10 (2006.01)**C07D295/027(2006.01)**C07D401/04 (2006.01)**C07D403/04 (2006.01)**C07D405/04 (2006.01)**C07D413/04 (2006.01)**C07D417/04 (2006.01)**C07D417/12 (2006.01)**C07D417/14 (2006.01)**A61K31/33 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)**A61P43/00 (2006.01)*

(30)優先權：2018/03/28 美國

62/649,451

(71)申請人：美商布萊德治療公司 (美國) BLADE THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：巴克曼 布拉德 歐文 BUCKMAN, BRAD OWEN (US)；袁 沈東 YUAN, SHENDONG (US)；艾瑪研 庫瑪拉史威美 EMAYAN, KUMARASWAMY (US)；亞戴勒 馬克 ADLER, MARC (US)；亞伯拉罕 帕哈 IBRAHIM, PRABHA (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：177 項 圖式數：0 共 281 頁

(54)名稱

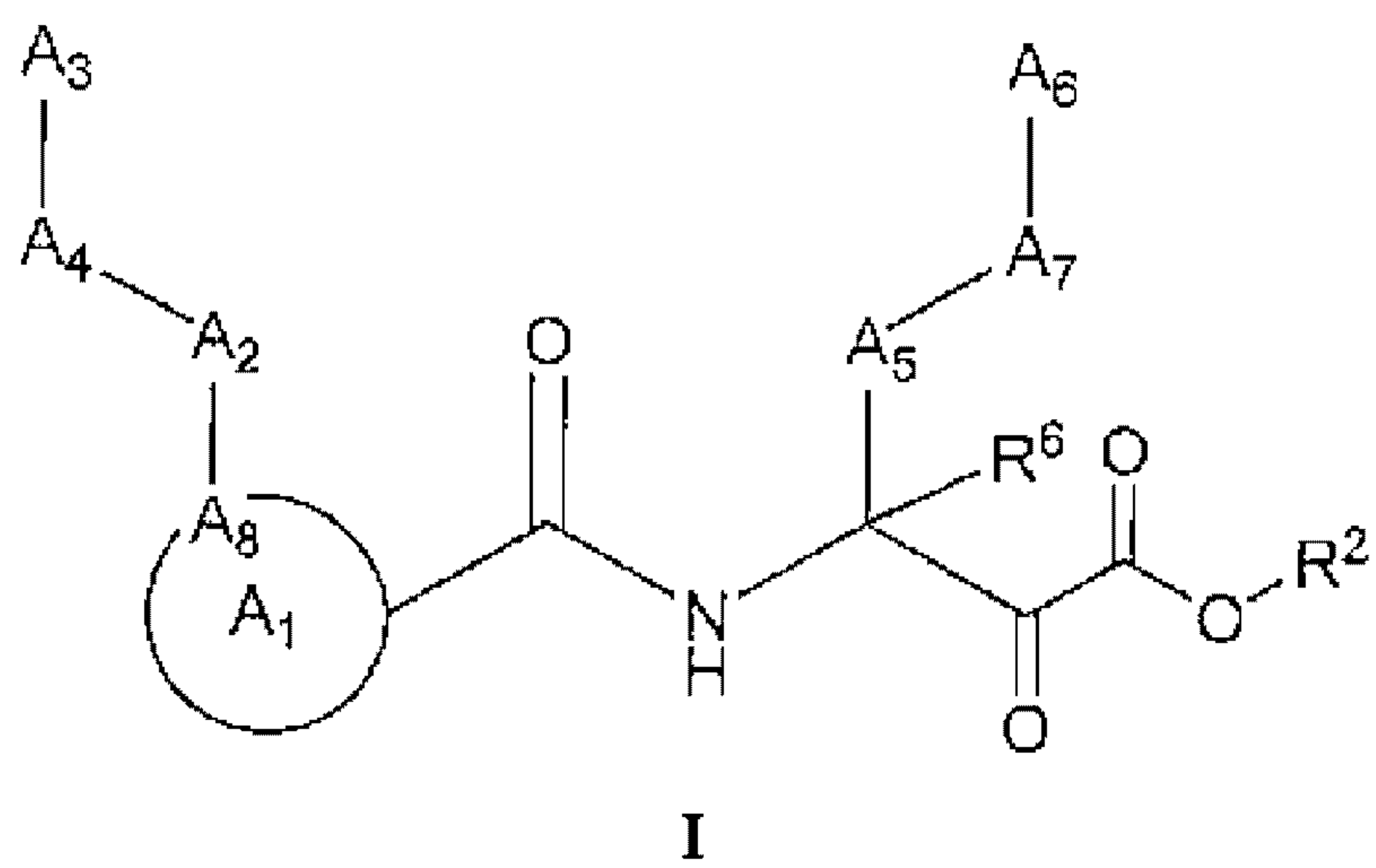
鈣蛋白酶(calpain)調節劑及其醫療用途

(57)摘要

本發明係關於小分子鈣蛋白酶(calpain)調節劑化合物，包括其醫藥上可接受之鹽，其可包含在醫藥組合物中。該等化合物可用於藉由使化合物與存在於個體體內的 CAPN1、CAPN2 及/或 CAPN9 酵素接觸來抑制鈣蛋白酶，或與鈣蛋白酶抑素(calpastatin)競爭性結合。亦可將該等化合物及組合物投與給個體以治療纖維化疾病或纖維化疾病之繼發性疾病狀態或病情。

Small molecule calpain modulator compounds, including their pharmaceutically acceptable salts, can be included in pharmaceutical compositions. The compounds can be useful in inhibiting calpain, or competitive binding with calpastatin, by contacting them with CAPN1, CAPN2, and/or CAPN9 enzymes residing inside a subject. The compounds and composition can also be administered to a subject in order to treat a fibrotic disease or a secondary disease state or condition of a fibrotic disease.

特徵化學式：





202003472

【發明摘要】

【中文發明名稱】

鈣蛋白酶(calpain)調節劑及其醫療用途

【英文發明名稱】

CALPAIN MODULATORS AND THERAPEUTIC USES THEREOF

【中文】

本發明係關於小分子鈣蛋白酶(calpain)調節劑化合物，包括其醫藥上可接受之鹽，其可包含在醫藥組合物中。該等化合物可用於藉由使化合物與存在於個體體內的CAPN1、CAPN2及/或CAPN9酵素接觸來抑制鈣蛋白酶，或與鈣蛋白酶抑素(calpastatin)競爭性結合。亦可將該等化合物及組合物投與給個體以治療纖維化疾病或纖維化疾病之繼發性疾病狀態或病情。

【英文】

Small molecule calpain modulator compounds, including their pharmaceutically acceptable salts, can be included in pharmaceutical compositions. The compounds can be useful in inhibiting calpain, or competitive binding with calpastatin, by contacting them with CAPN1, CAPN2, and/or CAPN9 enzymes residing inside a subject. The compounds and composition can also be administered to a subject in order to treat a fibrotic disease or a secondary disease state or condition of a fibrotic disease.

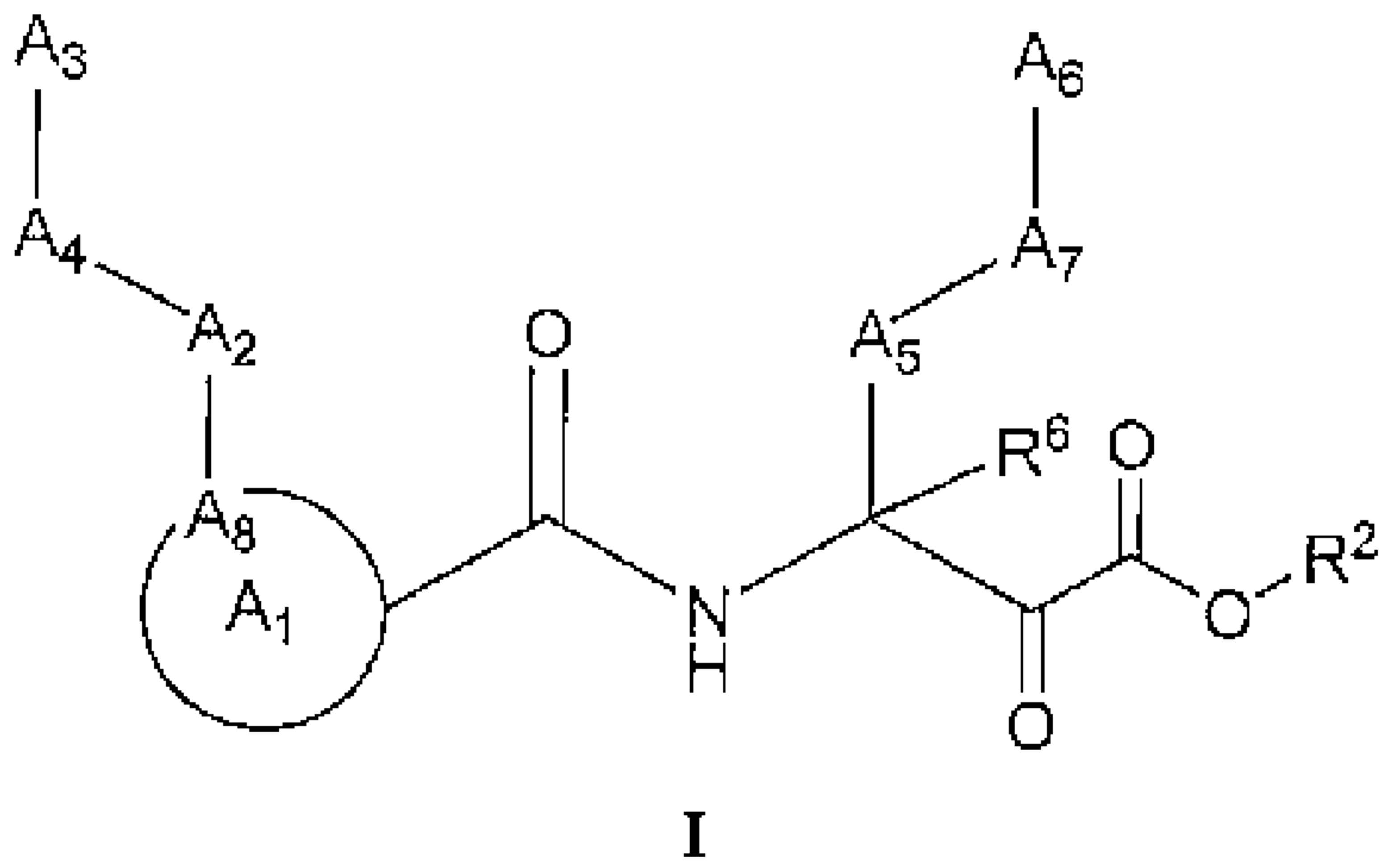
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

鈣蛋白酶(calpain)調節劑及其醫療用途

【英文發明名稱】

CALPAIN MODULATORS AND THERAPEUTIC USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於化學及醫學領域。更特定言之，本發明係關於作為小分子鈣蛋白酶(calpain)調節劑的非大環 α -酮醯胺化合物、組合物、其製法、及其作為治療劑之用途。

【先前技術】

【0002】 纖維化疾病佔已開發國家死亡人數的約45%，但此類疾病之療法之發展仍處於起步階段。纖維化疾病(諸如特發性肺纖維化、腎纖維化、全身性硬化症及肝硬化)之目前治療的數量很少且僅在無法治療根本病因的情況下緩解纖維化之一些症狀。

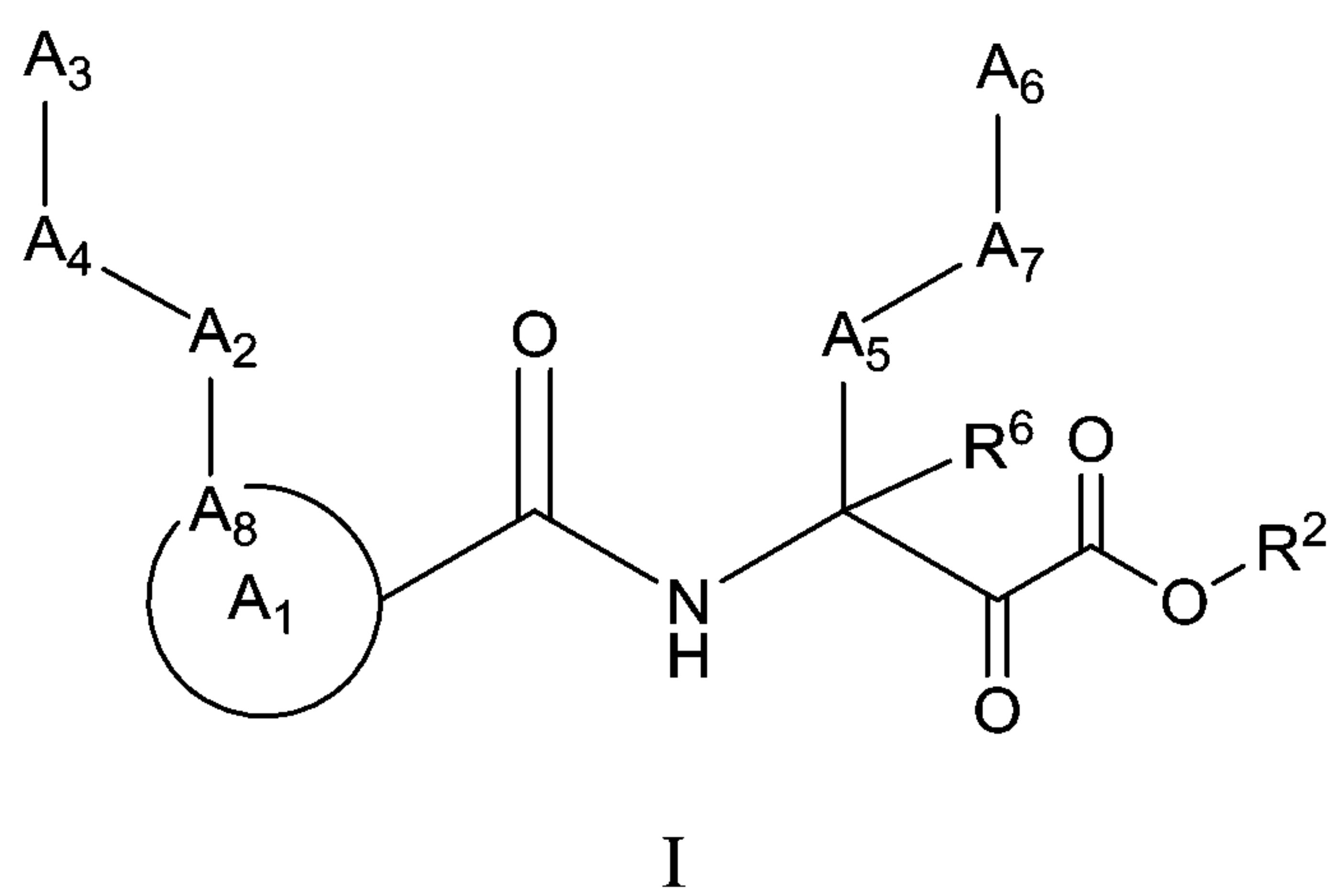
【0003】 儘管目前對造成此等病情之多種病因的理解有限，但是跨纖維化疾病中受感染器官之表型的相似性強烈支持共同致病途徑之存在。目前，應認識纖維化疾病之主要驅動因素係高轉化生長因子- β (TGF β)信號傳導途徑，其可促進正常功能細胞轉化為纖維化促進細胞。此等轉化細胞稱作「肌纖維母細胞」，可分泌大量的細胞外基質蛋白及基質降解酵素，從而導致瘢痕組織之形成及最終器官衰竭。該細胞過程係轉化性的且稱作「肌纖維母細胞分化」(其包括上皮-至-間質之轉化(EpMT)及其變型，諸如內皮-間質轉化(EnMT)及纖維母細胞-肌纖維母細胞轉化(FMT))。該過程係用於治療纖維化疾病的主要標靶。亦已顯示肌纖維母

細胞分化在已經長期暴露至TGFβ的癌細胞內發生，導致靜止的上皮細胞變得活動、侵襲及轉移。因此，在癌症的背景下，已記載該信號傳導與獲得抗藥性、免疫系統逃避及幹細胞性質之發展相關聯。

【0004】 儘管肌纖維母細胞分化抑制藥物潛力巨大及諸多次嘗試開發起作用的治療，但是迄今為止收集的資料尚未轉化為實際療法。此部分係由於缺乏理想的靶蛋白。靶向肌纖維母細胞分化過程的初始策略集中於藉由各種方法近端抑制TGFβ信號傳導路徑，該等方法包括靶向配位體活化劑(例如α-v整合素)、配位體-受體相互作用(例如，使用中和抗體)或TGFβ受體激酶活性(例如，阻斷信號轉導之小分子化合物藥物)。不幸地，TGFβ係具有許多生理功能之多效細胞激素，使得TGFβ信號傳導之全面抑制亦與嚴重副作用相關聯。另外，目前的資料表明，此種近端抑制可能易受病理解決方案策略的影響(亦即，由於冗餘或補償)，此將限制此類藥物之效用。進一步複雜化的問題係，在癌症中，TGFβ信號傳導早期作為抗腫瘤發生生長抑制劑起作用，但後來變成腫瘤促進劑，且係為何如此強烈需要選擇性抑制信號傳導之致病元件的另一原因。鑑於此等固有的局限性，目前的治療策略已重新聚焦於TGFβ信號傳導中關鍵遠端事件之識別及抑制，其在理論上將優先靶向TGFβ信號傳導之病理學功能，而不是生理功能。

【發明內容】

【0005】 一種具有式(I)之結構之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A₁係選自由視需要經取代之5-10員雜環基；視需要經取代之5-、8-或9員雜芳基；及視需要經取代之C₃₋₁₀碳環基組成之群；

A₂係選自由視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之C₆₋₁₀芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之C₃₋₁₀碳環基、-CR₂-、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-C≡C-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-及單鍵組成之群；

A₄係選自由視需要經取代之C₆₋₁₀芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之C₃₋₁₀碳環基、視需要經取代之C₁₋₄烷基、-(CR₂)_n-S-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-S(=O)-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-SO₂-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-O-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-C(=S)-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-C(=O)-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-NR-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-CH=CH-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-OC(O)NH-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-NHC(O)NH-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-NHC(O)O-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-NHC(O)-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-NHC(S)NH-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-NHC(S)O-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-NHC(S)-(CR₂)_n-及單鍵組成之群；

當A₂及A₄為單鍵時，A₃係直接連接至A₈；

A₃係選自由視需要經取代之C₆₋₁₀芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基及視需要經取代之C₃₋₁₀碳環基組成之群，或若A₂係選自由視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之C₆₋₁₀芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基及視需要經取代之C₃₋₁₀碳環基，則A₃係選自由氫、視需要經取代之C₆₋₁₀芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之C₃₋₁₀碳環基、-C≡CH及視需要經取代之2-至5員聚乙二醇組成之群；

A₅係選自由視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之C₆₋₁₀芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之C₃₋₁₀碳環基、視需要經取代之C₁₋₈烷基、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-及單鍵組成之群；

A₆係選自由視需要經取代之C₆₋₁₀芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之C₃₋₁₀碳環基、視需要經取代之C₁₋₈烷基、視需要經取代之C₂₋₈烯基，視需要經取代之-OC₁₋₆烷基、視需要經取代之-OC₂₋₆烯基、-OSO₂CF₃、及任何天然或非天然胺基酸側鏈組成之群；

A₇係選自由視需要經取代之C₆₋₁₀芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之C₃₋₁₀碳環基、視需要經取代之C₁₋₈烷基、-S-、S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-及單鍵組成之群；

當A₅及A₇為單鍵時，A₆係直接連接至R⁸所連接的碳上；

A_8 為 A_1 之環成員且係選自由C及N組成之群；

R 係獨立地選自-H、鹵基、視需要經取代之 C_{1-4} 烷基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷氧基烷基、視需要經取代之2-至5員聚乙二醇、視需要經取代之 C_{3-7} 碳環基、視需要經取代之5-10員雜環基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基(C_1-C_6)烷基及視需要經取代之5-10員雜芳基；

R^2 係獨立地選自-H、視需要經取代之 C_{1-4} 烷基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷氧基烷基、視需要經取代之2-至5員聚乙二醇、視需要經取代之 C_{3-7} 碳環基、視需要經取代之5-10員雜環基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基及視需要經取代之 C_{6-10} 芳基(C_1-C_6)烷基；

R^6 係獨立地選自-H及視需要經取代之 C_{1-4} 烷基；且

各 n 係獨立選擇為0至3之整數。

【0006】 本文所揭示的其他實施例包括醫藥組合物，其包含治療有效量之本文所揭示的化合物及醫藥上可接受之賦形劑。

【0007】 本文所揭示的其他實施例包括一種治療至少部分地藉由CAPN1、CAPN2或CAPN9或其組合之生理作用介導之疾病及病情之方法，該方法包括對有此需要的個體投與本文所揭示的化合物。

【0008】 在一些實施例中，本文所揭示的化合物為以下中之一者之特異性抑制劑：CAPN1、CAPN2或CAPN9。

【0009】 在一些實施例中，本文所揭示的化合物為以下中之一者之選擇性抑制劑：CAPN1、CAPN2或CAPN9。

【0010】 在一些實施例中，本文所揭示的化合物為下列之選擇性抑制劑：CAPN1及CAPN2、或CAPN1及CAPN9、或CAPN2及CAPN9。

【0011】 在一些實施例中，本文所揭示的化合物為CAPN1、

CAPN2及/或CAPN9之有效抑制劑。

【0012】 在一些實施例中，本文所揭示的非大環 α 酮醯胺化合物在治療由纖維化或發炎引起之一系列病情中廣泛有效，且特定言之包括彼等與肌纖維母細胞分化相關聯的病情。因此，本文所揭示的化合物為用於各種疾病或病症之活性治療劑，該等疾病或病症包括以下或產生以下症狀，包括(但不限於)：肝纖維化、腎纖維化、肺纖維化、過敏性肺炎、間質纖維化、全身性硬皮病、黃斑變性、胰臟纖維化、脾纖維化、心臟纖維化、縱隔纖維化、骨髓纖維化、心內膜心肌纖維化、腹膜後纖維化、進行性大塊纖維化、腎源性全身性纖維化、外科手術的纖維化併發症、慢性同種移植血管病變及/或移植器官之慢性排斥、缺血性再灌注損傷相關纖維化、注射纖維化、肝硬化、瀰漫性實質性肺病、輸精管結紮術後疼痛症候群及類風濕性關節炎疾病或病症。在其他實施例中，本文所揭示的化合物可用於代謝及反應動力學研究、偵測及成像技術及放射性治療。

【0013】 在一些實施例中，本文所揭示的化合物係用於治療個體之疾病或病情或產生症狀之疾病或病情，該疾病或病情包括(但不限於)肝纖維化、腎纖維化、肺纖維化、過敏性肺炎、間質纖維化、全身性硬皮病、黃斑變性、胰臟纖維化、脾纖維化、心臟纖維化、縱隔纖維化、骨髓纖維化、心內膜心肌纖維化、腹膜後纖維化、進行性大塊纖維化、腎源性全身性纖維化、外科手術的纖維化併發症、慢性同種移植血管病變及/或移植器官之慢性排斥、缺血性再灌注損傷相關纖維化、注射纖維化、肝硬化、瀰漫性實質性肺病、輸精管結紮術後疼痛症候群及類風濕性關節炎疾病。

【0014】 在某些實施例中，提供用於減輕或改善病情或病症之方

法，該病情或病症至少部分地受到鈣蛋白酶(calpain) 1 (CAPN1)、鈣蛋白酶2 (CAPN2)及/或鈣蛋白酶9(CAPN9)之酵素活性的影響，或至少部分地藉由CAPN1、CAPN2及/或CAPN9之酵素活性介導，其中該病情包括或產生包括以下之症狀：肝纖維化、腎纖維化、肺纖維化、過敏性肺炎、間質纖維化、全身性硬皮病、黃斑變性、胰臟纖維化、脾纖維化、心臟纖維化、縱隔纖維化、骨髓纖維化、心內膜心肌纖維化、腹膜後纖維化、進行性大塊纖維化、腎源性全身性纖維化、外科手術的纖維化併發症、慢性同種移植物血管病變及/或移植器官之慢性排斥、缺血性再灌注損傷相關纖維化、注射纖維化、肝硬化、瀰漫性實質性肺病、輸精管結紮術後疼痛症候群及類風濕性關節炎。

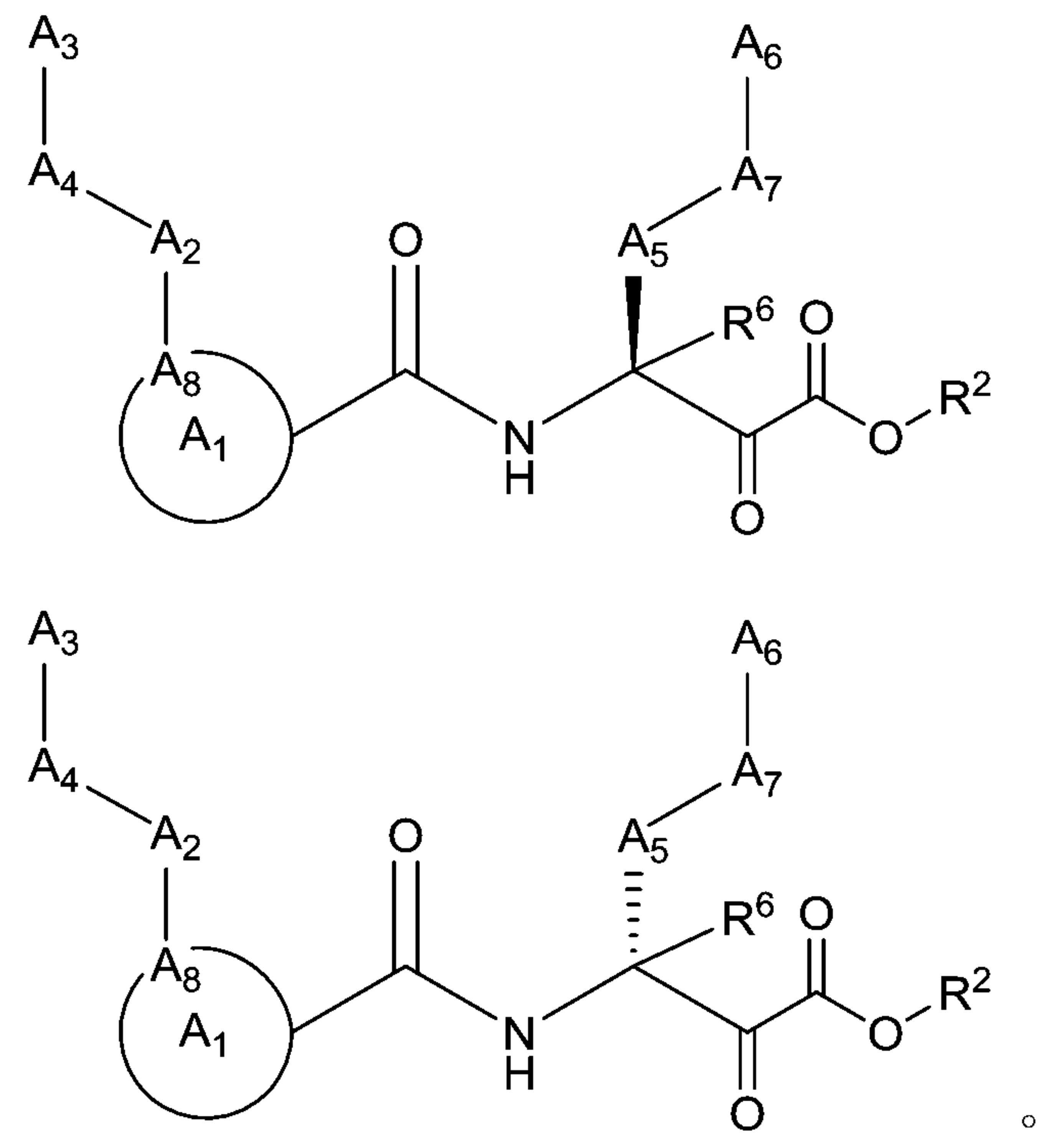
【0015】 在一些實施例中，本發明之方法、化合物及/或組合物係用於預防性療法。

【0016】 在一些實施例中，CAPN1、CAPN2及/或CAPN9抑制化合物在人類疾病之動物模型中證實效力。具體而言，用本文所揭示的化合物活體內治療小鼠、兔及其他哺乳動物個體確定此等化合物作為治療劑以調節人類中的CAPN1、CAPN2及/或CAPN9活性且藉此改善對應之醫學病情之效用。

【0017】 一些實施例提供用於抑制肌纖維母細胞分化之化合物、醫藥組合物及方法。一些實施例提供用於抑制CAPN1、CAPN2及/或CAPN9或此等酵素活性之組合(諸如CAPN1及CAPN2、或CAPN1及CAPN9、或CAPN2及CAPN9)之化合物、醫藥組合物及方法。一些實施例提供藉由抑制CAPN1、CAPN2及/或CAPN9或此等酵素活性之組合來治療疾病及病症之方法。

【實施方式】

【0018】 在一些實施例中，提供非大環 α 酮醯胺化合物，其充當鈣蛋白酶調節劑。此等化合物之各種實施例包括具有如上所述的式I之結構之化合物或其醫藥上可接受之鹽。該式I之結構包括所有立體異構體及外消旋混合物，包括以下結構及其混合物：



【0019】 在式(I)化合物之一些實施例中：

A₁係選自由視需要經取代之6-10員雜環基；視需要經取代之5-、8-或9員雜芳基；及視需要經取代之C₃₋₁₀碳環基組成之群；

A₂係選自由視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之C₆₋₁₀芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之C₃₋₁₀碳環基、-CR₂-、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-及單鍵組成之群；

A₄係選自由視需要經取代之C₆₋₁₀芳基、視需要經取代之5-10員雜芳

基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基、視需要經取代之 C_{1-4} 烷基、 $-S-$ 、 $S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NHC(S)O-$ 、 $-NHC(S)-$ 及單鏈組成之群；

A_3 係選自由視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基及視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基組成之群；

A_6 係選自由視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷基、視需要經取代之 $-O-C_{1-6}$ 烷基、視需要經取代之 $-OC_{2-6}$ 烯基及任何天然或非天然胺基酸側鏈組成之群；

R 係獨立地選自 $-H$ 、鹵基、視需要經取代之 C_{1-4} 烷基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷氧基烷基、視需要經取代之2-至5員聚乙二醇、視需要經取代之 C_{3-7} 碳環基、視需要經取代之5-10員雜環基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基(C_1-C_6)烷基及視需要經取代之5-10員雜芳基；且

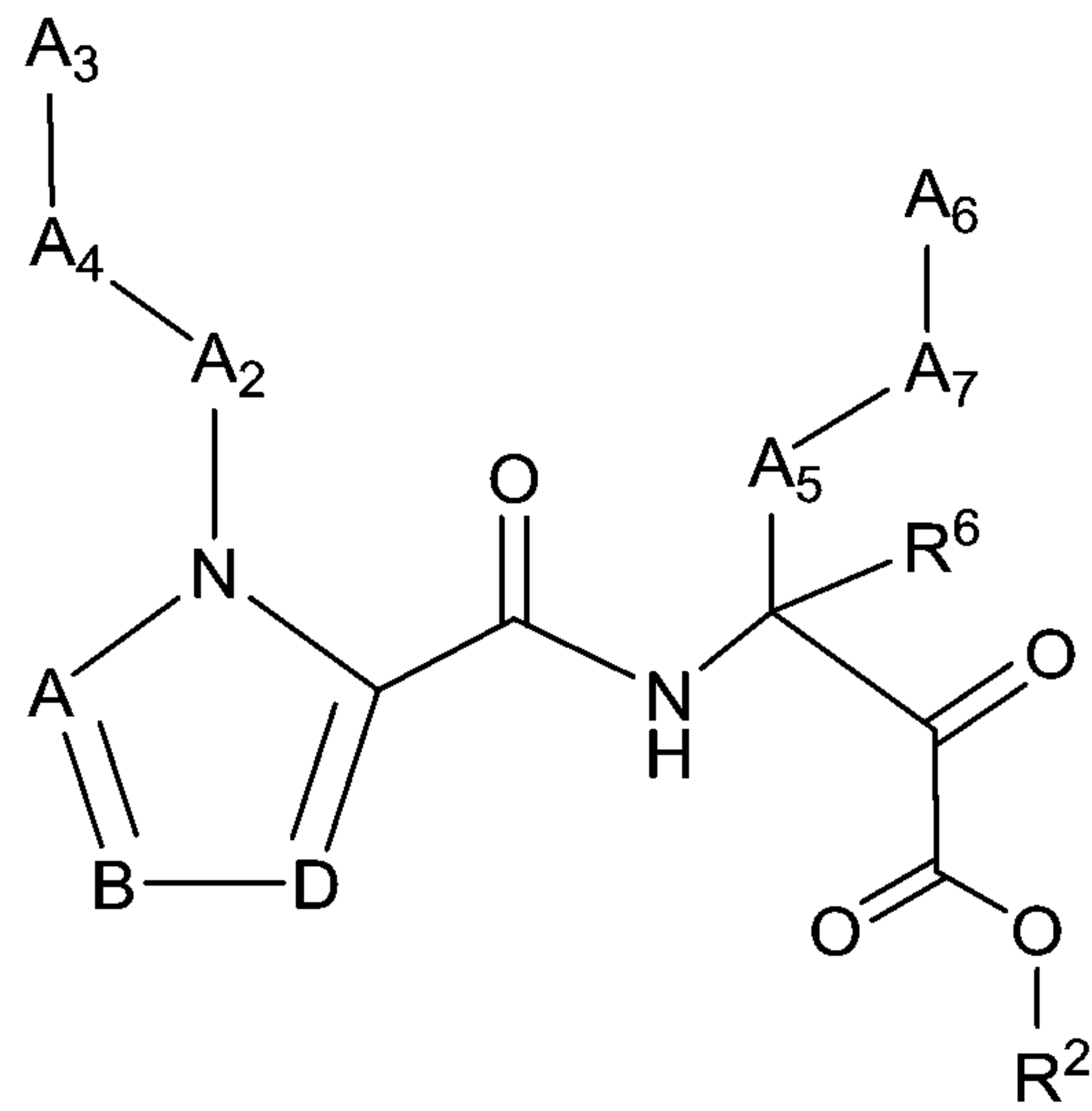
R^2 係獨立地選自 $-H$ 、視需要經取代之 C_{1-4} 烷基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷氧基烷基、視需要經取代之2-至5員聚乙二醇、視需要經取代之 C_{3-7} 碳環基、視需要經取代之5-10員雜環基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基及視需要經取代之 C_{6-10} 芳基(C_1-C_6)烷基。

【0020】 式(I)化合物之一些實施例包括其中當 A_1 為視需要經取代之5-10員雜環基時，該5-10員雜環基不經側氧基取代之化合物。

【0021】 式(I)化合物之一些實施例包括其中當 A_1 為視需要經取代之

6-10員雜環基時，該6-10員雜環基不經側氧基取代之化合物。

【0022】 式(I)化合物之一些實施例包括具有式(I-a)之結構之化合物：



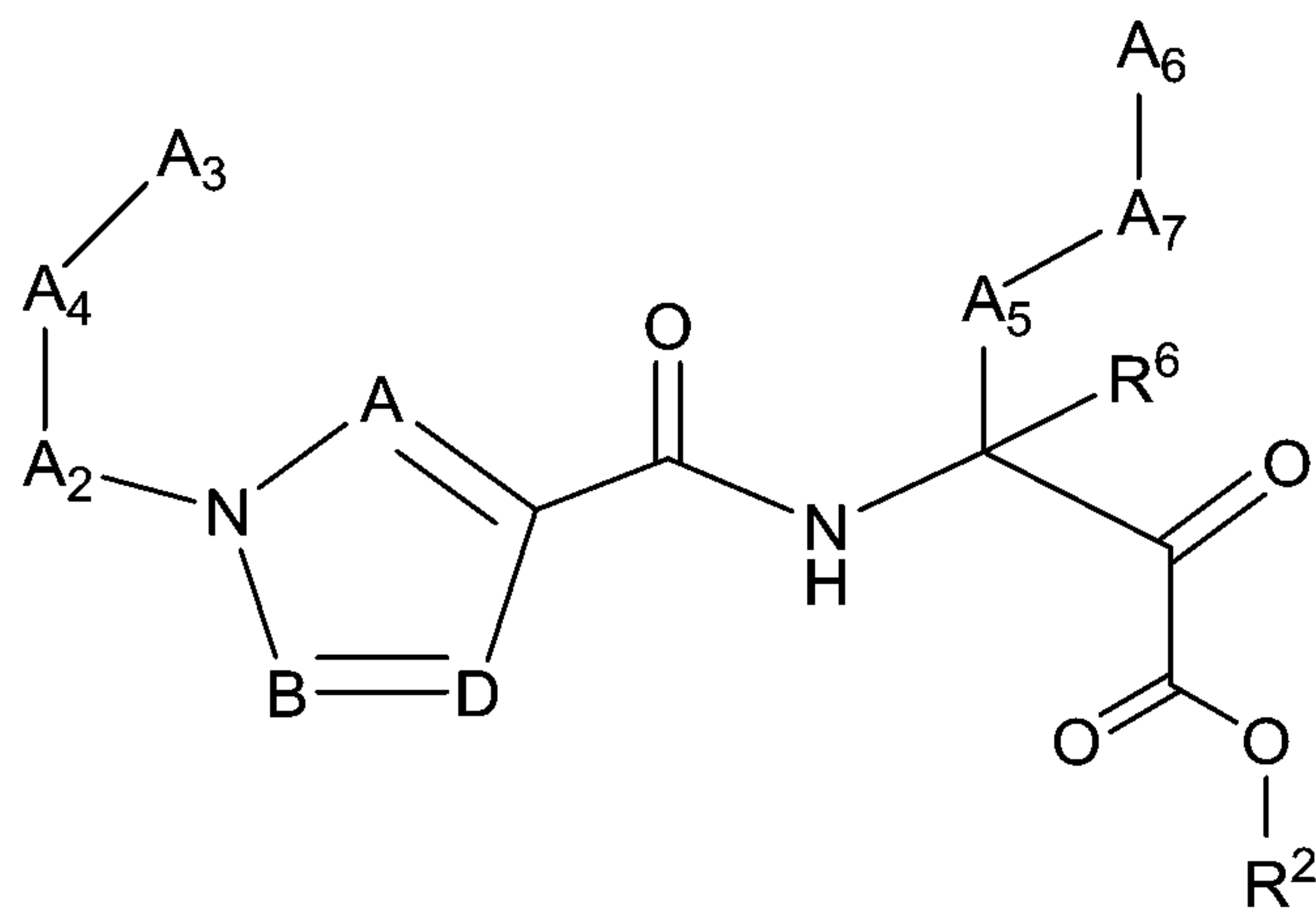
I-a

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A、B及D各獨立地選自由C(R⁴)及N組成之群；且各R⁴係獨立地選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₃₋₇碳環基(視需要經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)、鹵基、羥基及C₁-C₆烷氧基組成之群。

【0023】 在式(I-a)化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中；A、B及D係獨立地選自CH及N。在一些實施例中，A為N，B為CH，且D為CH。在一些實施例中，A為CH，B為N，且D為CH。在一些實施例中，A為N，B為N，且D為N。

【0024】 式(I)化合物之一些實施例包括具有式(I-b)之結構之化合物：



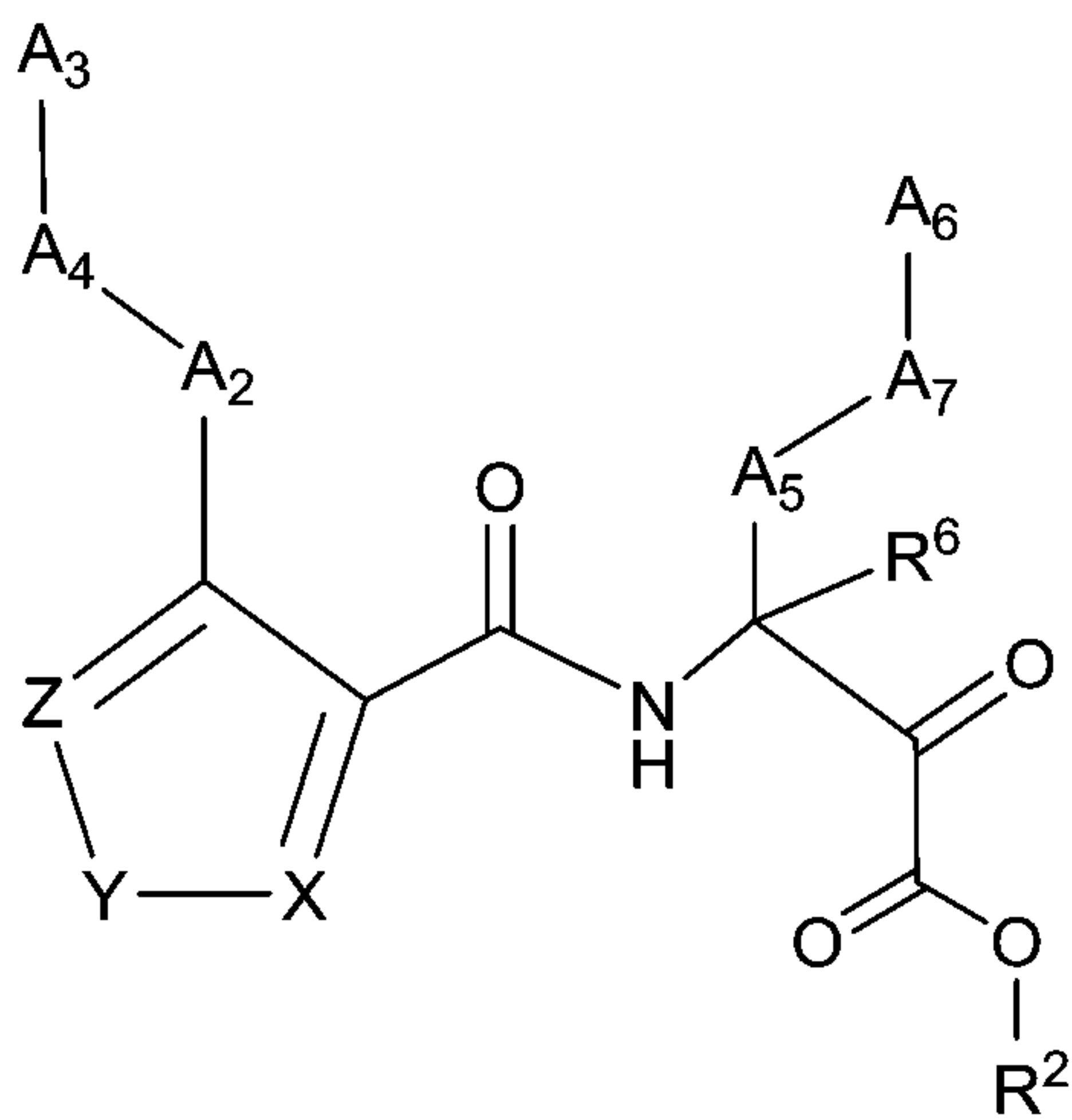
I-b

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A、B及D各獨立地選自由C(R⁴)及N組成之群；且各R⁴係獨立地選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₃₋₇碳環基(視需要經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)、鹵基、羥基及C₁-C₆烷氧基組成之群。

【0025】 在式(I-b)化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中；A、B及D係獨立地選自CH及N。

【0026】 式(I)化合物之一些實施例包括具有式(I-c)之結構之化合物：



I-c

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

Y係選自由NR⁵、O、S及SO₂組成之群；X及Z各獨立地選自由C(R⁴)及N組成之群；各R⁴獨立地選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₃₋₇碳環基(視需要經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)、鹵基、羥基及C₁-C₆烷氧基組成之群；且R⁵係選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基及C₃₋₇碳環基(視需要經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)組成之群。

【0027】 在式(I-c)化合物之一些實施例中，Z為N，Y為NR⁵，且X為CH。

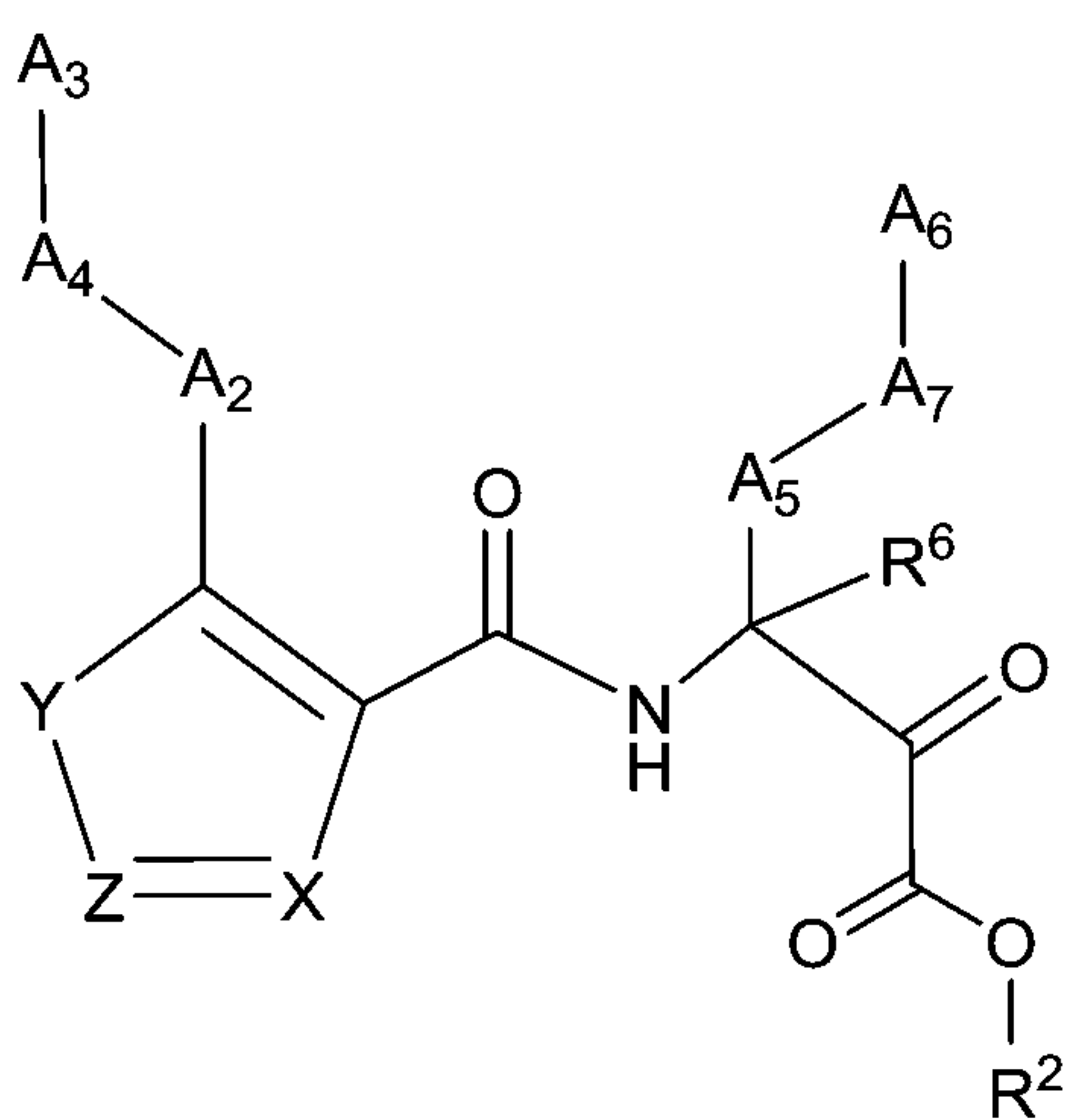
【0028】 在式(I-c)化合物之一些實施例中，R⁵係選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基及環丙基組成之群。

【0029】 在式(I-c)化合物之一些實施例中，Z為N，Y為O，且X為C(R⁴)。在式(I-c)化合物之一些實施例中，Z為N，Y為S，且X為C(R⁴)。在式(I-c)化合物之一些實施例中，Z為C(R⁴)，Y為S，且X為C(R⁴)。

【0030】 在式(I-c)化合物之一些實施例中，Z為C(R⁴)，Y為O，且X為C(R⁴)。在式(I-c)化合物之一些實施例中，Z為C(R⁴)，Y為S，且X為N。在式(I-c)化合物之一些實施例中，Z為C(R⁴)，Y為O，且X為N。

【0031】 在式(I-c)化合物之一些實施例中，Z為N，Y為S，且X為N。在式(I-c)化合物之一些實施例中，Z為N，Y為O，且X為N。

【0032】 式(I)化合物之一些實施例包括具有式(I-d)之結構之化合物：



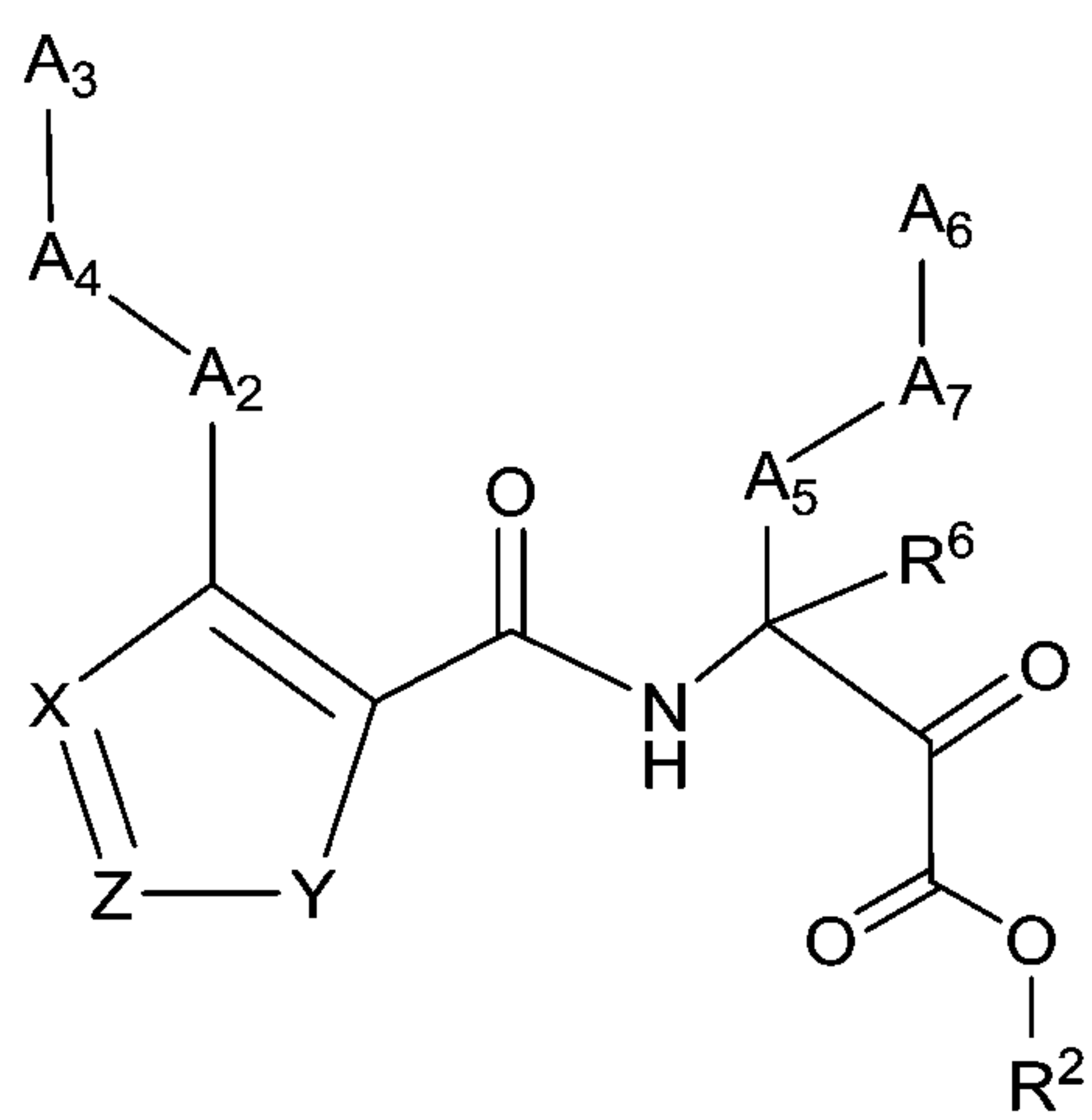
I-d

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

Y係選自由NR⁵、O、S及SO₂組成之群；X及Z各獨立地選自由C(R⁴)及N組成之群；各R⁴係獨立地選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₃₋₇碳環基(視需要經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)、鹵基、羥基及C₁-C₆烷氧基組成之群；且R⁵係選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基及C₃₋₇碳環基(視需要經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)組成之群。

【0033】 在式(I-d)化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中；X及Z係獨立地選自由CH及N組成之群。在式(I-d)化合物之一些實施例中，Y為NR⁵，Z為N，且X為CH。在式(I-d)化合物之一些實施例中，Z為C(R⁴)，Y為O，且X為N。在式(I-d)化合物之一些實施例中，Z為C(R⁴)，Y為S，且X為N。

【0034】 式(I)化合物之一些實施例包括具有式(I-e)之結構之化合物：



I-e

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

Y係選自由NR⁵、O、S及SO₂組成之群；X及Z各獨立地選自由C(R⁴)及N組成之群；各R⁴係獨立地選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₃₋₇碳環基(視需要經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)、鹵基、羥基及C₁-C₆烷氧基組成之群；且R⁵係選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基及C₃₋₇碳環基(視需要經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)組成之群。

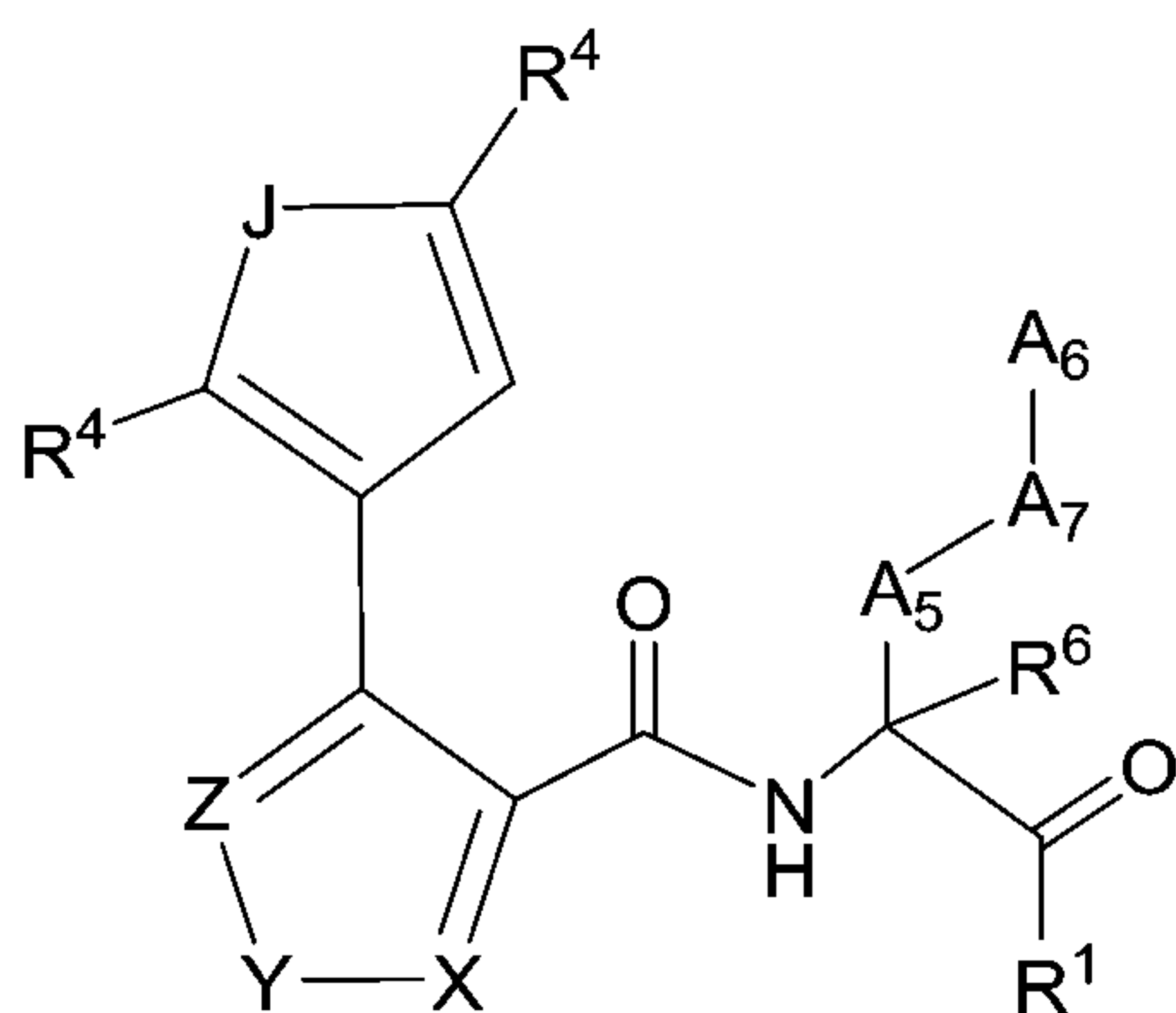
【0035】 在式(I-e)化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中；X及Z係獨立地選自由CH及N組成之群。在式(I-e)化合物之一些實施例中，X為CH，Z為N，且Y為NR⁵。

【0036】 在式(I-e)之化合物之一些實施例中，X為N，Z為C(R⁴)，且Y為O。

【0037】 在式(I-e)化合物之一些實施例中，其中R⁴係選自-H及C₁₋₄烷基。

【0038】 在式(I-e)化合物之一些實施例中，X為N，Z為C(R⁴)，且Y為S。在式(I-e)化合物之一些實施例中，X為N，Z為N，且Y為S。

【0039】 在式(II)化合物之一些實施例中，



II

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A₅係選自由視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之C₆₋₁₀芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之C₃₋₁₀碳環基、視需要經取代之C₁₋₈烷基、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-及單鍵組成之群；

A₆係選自由視需要經取代之C₆₋₁₀芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之C₃₋₁₀碳環基、視需要經取代之C₁₋₈烷基、視需要經取代之C₂₋₈烯基、視需要經取代之-O-C₁₋₆烷基、視需要經取代之-OC₂₋₆烯基、-OSO₂CF₃及任何天然或非天然胺基酸側鏈組成之群；

A₇係選自由視需要經取代之C₆₋₁₀芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之C₃₋₁₀碳環基、視需要經取代之C₁₋₈烷基、-S-、S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-及單鍵組成之群；

當A₅及A₇為單鍵時，A₆係直接連接至R⁶所連接的碳；

Y係選自由NR⁵及S組成之群；

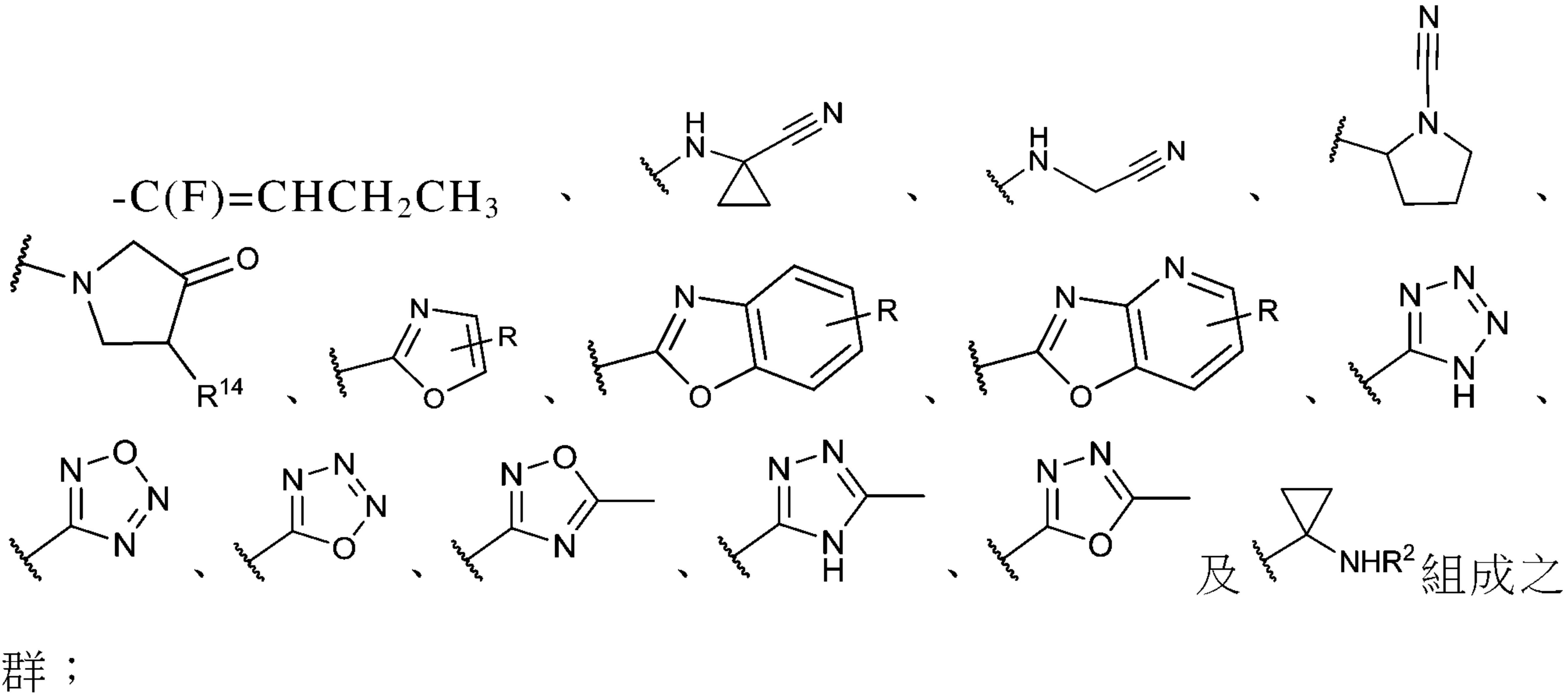
X及Z各獨立地選自由C(R⁴)及N組成之群；

J係選自由O及S組成之群；

各R⁴係獨立地選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₃₋₇碳環基(視需要經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)、鹵基、羥基及C₁-C₆烷氧基組成之群；且

R⁵係選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基及C₃₋₇碳環基(視需要經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)組成之群；

R¹係選自由H、-OH、-COOR²、C₁₋₄鹵烷基、-COOH、-CH₂NO₂、-C(=O)NOR、-NH₂、-CONR²R³、-CH(CH₃)=CH₂、-CH(CF₃)NR²R³、

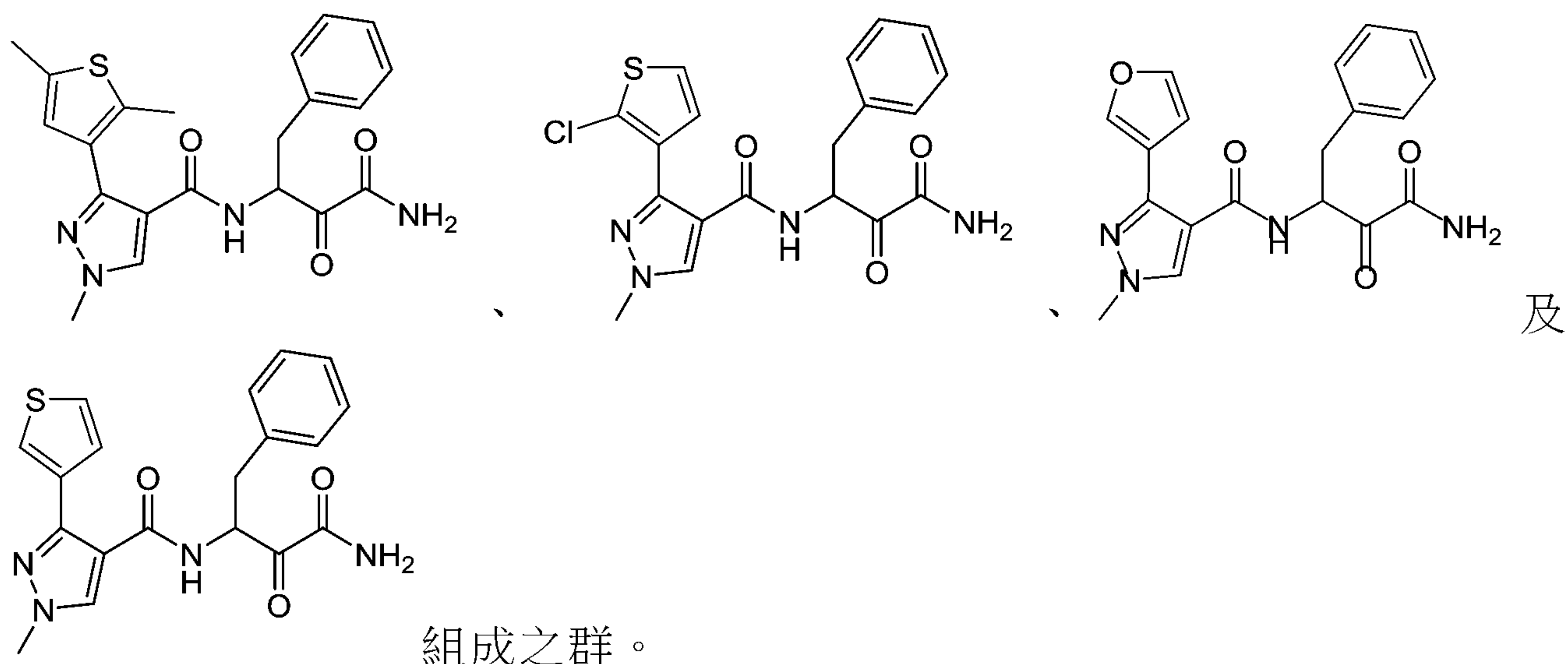


R¹⁴為鹵基；

各R、R²及R³係獨立地選自-H、視需要經取代之C₁₋₄烷基、視需要經取代之C₁₋₈烷氧基烷基、視需要經取代之2-至5員聚乙二醇、視需要經取代之C₃₋₇碳環基、視需要經取代之5-10員雜環基、視需要經取代之C₆₋₁₀芳基、視需要經取代之C₆₋₁₀芳基(C₁-C₆)烷基及視需要經取代之5-10員雜芳基；

R^6 係獨立地選自-H及視需要經取代之 C_{1-4} 烷基；且

各n係獨立選擇為0至3之整數；且其中該化合物不選自由



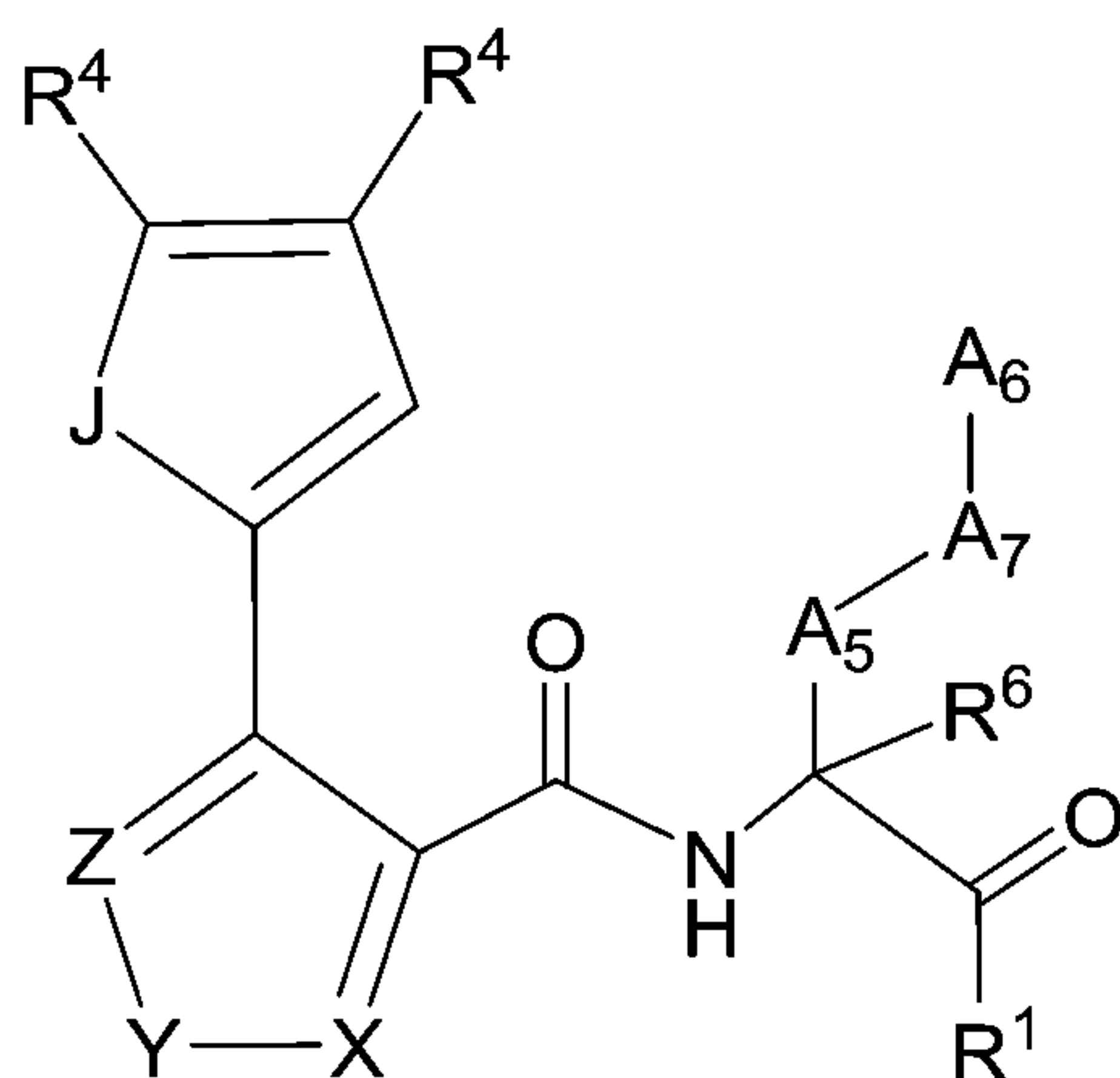
【0040】 在式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中；Z為N，Y為 NR^5 ，且X為CH。在式(II)化合物之一些實施例中， R^5 係選自由-H、 C_{1-4} 烷基、 C_1-C_4 鹵烷基及環丙基組成之群。在式(II)化合物之一些實施例中，Z為N，Y為S，且X為N。

【0041】 在式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中； R^1 為- $CONR^2R^3$ 。在式(II)化合物之一些實施例中， R^1 為- $CONH_2$ 。在式(II)化合物之一些實施例中， R^2 為-H及 R^3 為視需要經取代之 C_{1-4} 烷基。在式(II)化合物之一些實施例中， R^2 為-H及 R^3 係選自由-H、視需要經C-醯胺基取代之 C_1-C_4 烷基、及 C_3-C_6 環烷基組成之群。

【0042】 在式(II)化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中； R^3 係選自乙基或環丙基。在式(II)化合物之一些實施例中， R^3 為經C-醯胺基取代之甲基。在式(II)化合物之一些實施例中， R^3 為-H。在式(II)化合物之一些實施例中， R^3 為視需要經取代之 C_{1-4} 烷基。在式(II)化合物之一些實施例中， R^3 為苄基。

【0043】 在式(II)化合物之一些實施例中， R^1 為 $-\text{COOR}^2$ 。在式(II)化合物之一些實施例中， R^2 係選自由 $-\text{H}$ 、視需要經C-鹼胺基取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、及 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基組成之群。

【0044】 在式(III)化合物之一些實施例中，



III

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A_5 係選自由視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷基、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{O}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})-$ 及單鍵組成之群；

A_6 係選自由視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷基、視需要經取代之 C_{2-8} 烯基、視需要經取代之 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、視需要經取代之 $-\text{OC}_{2-6}$ 烯基、 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ 及任何天然或非天然胺基酸側鏈組成之群；

A_7 係選自由視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基、視需要

經取代之C₁₋₈烷基、-S-、S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-及單鍵組成之群；

當A₅及A₇為單鍵時，A₆係直接連接至R⁶所連接的碳；

Y係選自由NR⁵及S組成之群；

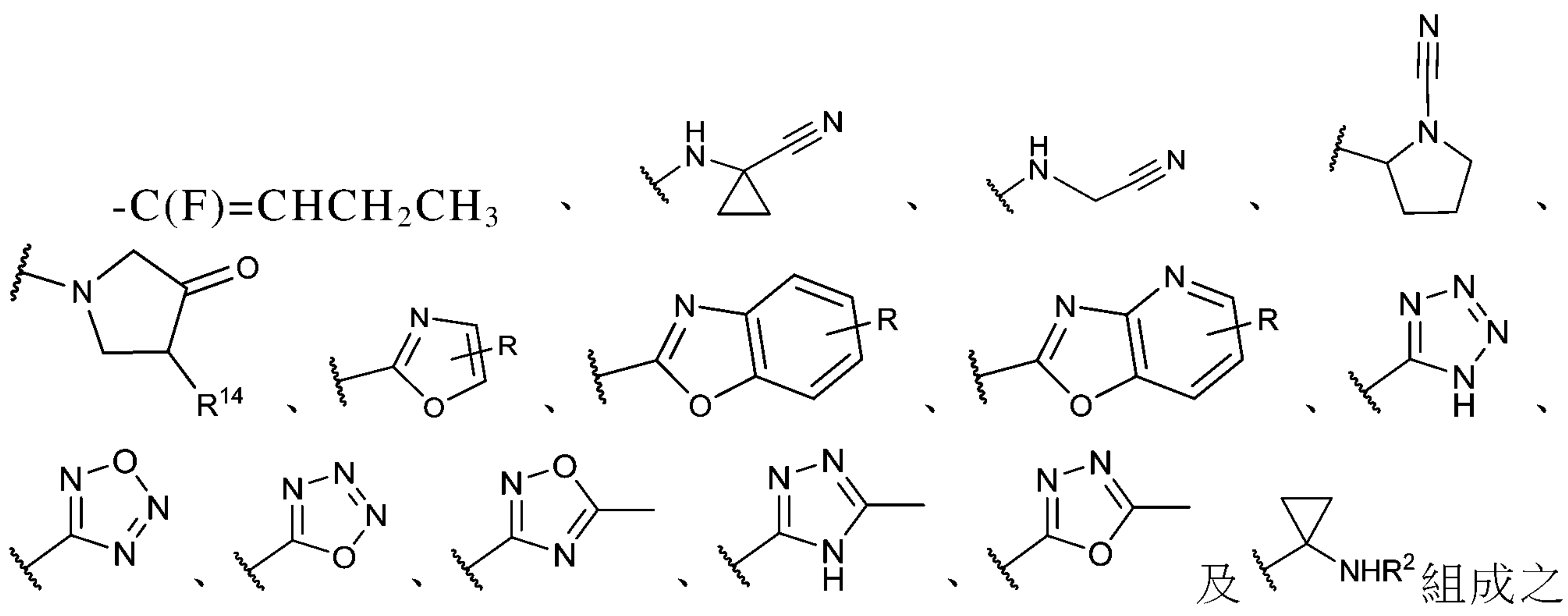
X及Z各獨立地選自由C(R⁴)及N組成之群；

J係選自由O及S組成之群；

各R⁴係獨立地選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₃₋₇碳環基(視需要經鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷基及C₁₋₆鹵烷氧基取代)、鹵基、羥基及C₁₋₆烷氧基組成之群；且

R⁵係選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基及C₃₋₇碳環基(視需要經鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷基及C₁₋₆鹵烷氧基取代)組成之群；

R¹係選自由H、-OH、-COOR²、C₁₋₄鹵烷基、-COOH、-CH₂NO₂、-C(=O)NOR、-NH₂、-CONR²R³、-CH(CH₃)=CH₂、-CH(CF₃)NR²R³、



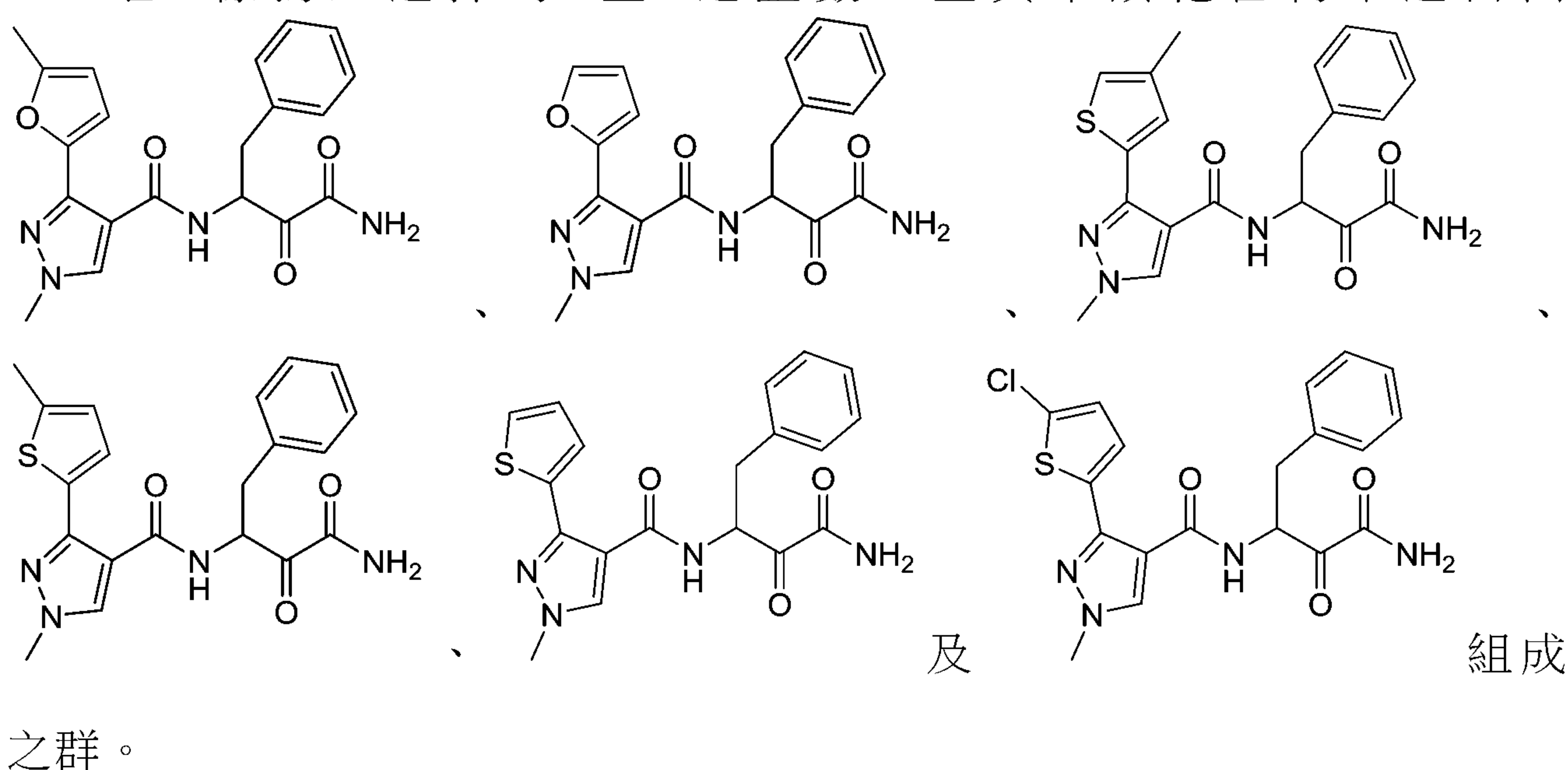
群；

R¹⁴為鹵基；

各 R 、 R^2 及 R^3 係獨立地選自-H、視需要經取代之 C_{1-4} 烷基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷氧基烷基、視需要經取代之2-至5員聚乙二醇、視需要經取代之 C_{3-7} 碳環基、視需要經取代之5-10員雜環基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基(C_1 - C_6)烷基及視需要經取代之5-10員雜芳基；

R^6 係獨立地選自-H及視需要經取代之 C_{1-4} 烷基；且

各 n 係獨立選擇為0至3之整數；且其中該化合物不選自由



【0045】 在式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中； Z 為 N ， Y 為 NR^5 ，且 X 為 CH 。在式(III)化合物之一些實施例中， R^5 係選自由-H、 C_{1-4} 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基及環丙基組成之群。在式(III)化合物之一些實施例中， Z 為 N ， Y 為 S ，且 X 為 N 。

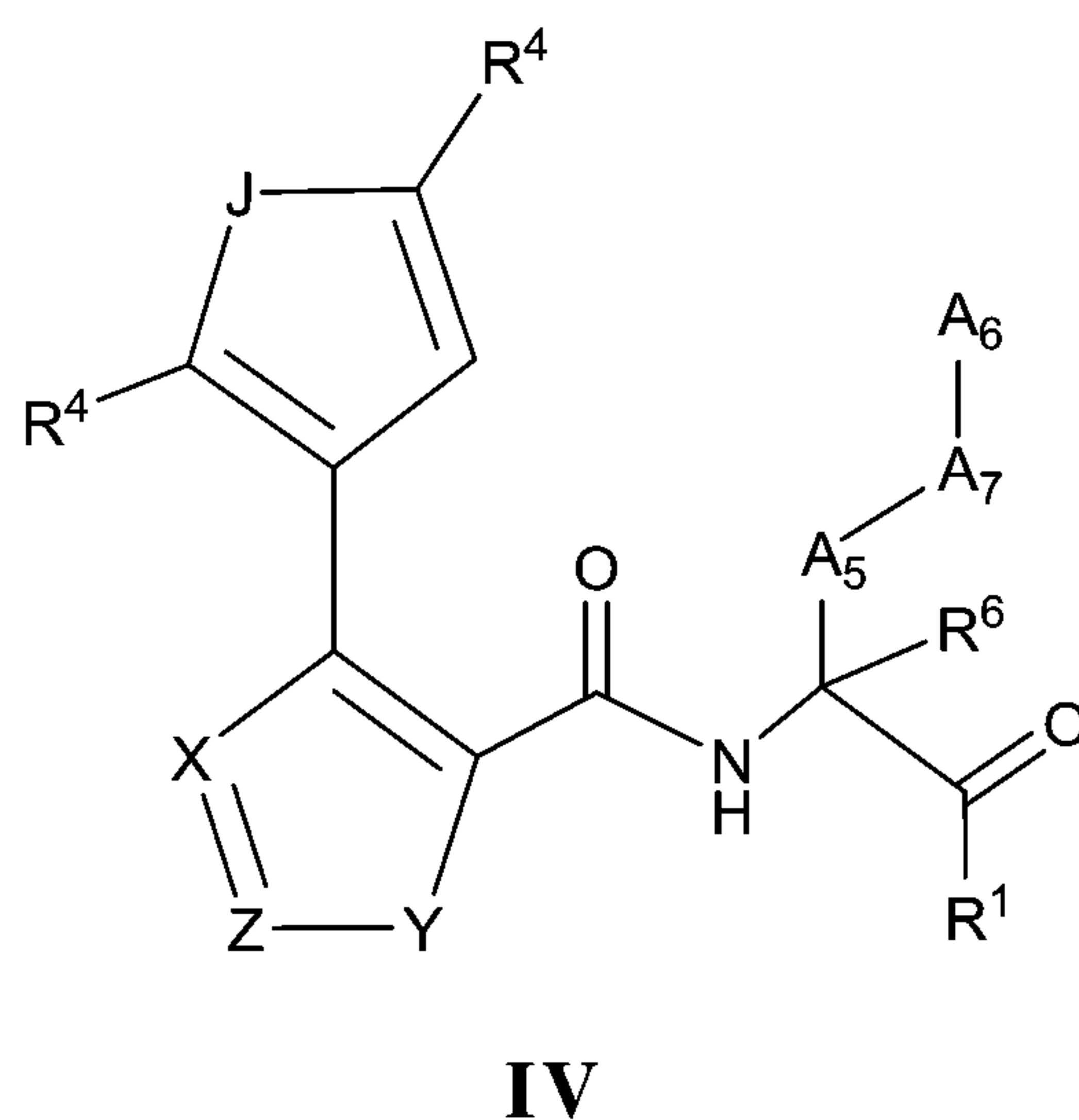
【0046】 在式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中； R^1 為 $-CONR^2R^3$ 。在式(III)化合物之一些實施例中， R^1 為 $-CONH_2$ 。在式(III)化合物之一些實施例中， R^2 為-H及 R^3 為視需要經取代之 C_{1-4} 烷基。在式(III)化合物之一些實施例中， R^2 為-H及 R^3 係選自由-H、視需要經C-醯

胺基取代之 C_1 - C_4 烷基、及 C_3 - C_6 環烷基組成之群。

【0047】 在式(III)化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中； R^3 係選自乙基或環丙基。在式(III)化合物之一些實施例中， R^3 為經C-醯胺基取代之甲基。在式(III)化合物之一些實施例中， R^3 為-H。在式(III)化合物之一些實施例中， R^3 為視需要經取代之 C_{1-4} 烷基。在式(III)化合物之一些實施例中， R^3 為苄基。

【0048】 在式(III)化合物之一些實施例中， R^1 為 $-COOR^2$ 。在式(III)化合物之一些實施例中， R^2 係選自由-H、視需要經C-醯胺基取代之 C_1 - C_4 烷基、及 C_3 - C_6 環烷基組成之群。

【0049】 在式(IV)化合物之一些實施例中：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A_5 係選自由視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷基、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-及單鍵組成之群；

A_6 係選自由視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳

基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之C₃₋₁₀碳環基、視需要經取代之C₁₋₈烷基、視需要經取代之C₂₋₈烯基、視需要經取代之-O-C₁₋₆烷基、視需要經取代之-OC₂₋₆烯基、-OSO₂CF₃及任何天然或非天然胺基酸側鏈組成之群；

A₇係選自由視需要經取代之C₆₋₁₀芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之C₃₋₁₀碳環基、視需要經取代之C₁₋₈烷基、-S-、S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-及單鍵組成之群；

當A₅及A₇為單鍵時，A₆係直接連接至R⁶所連接的碳；

Y係選自由NR⁵、O、S及SO₂組成之群；

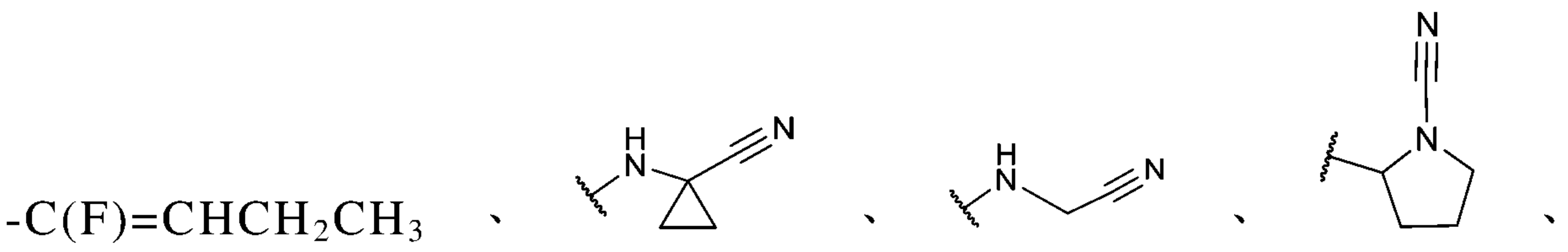
X及Z各獨立地選自由C(R⁴)及N組成之群；

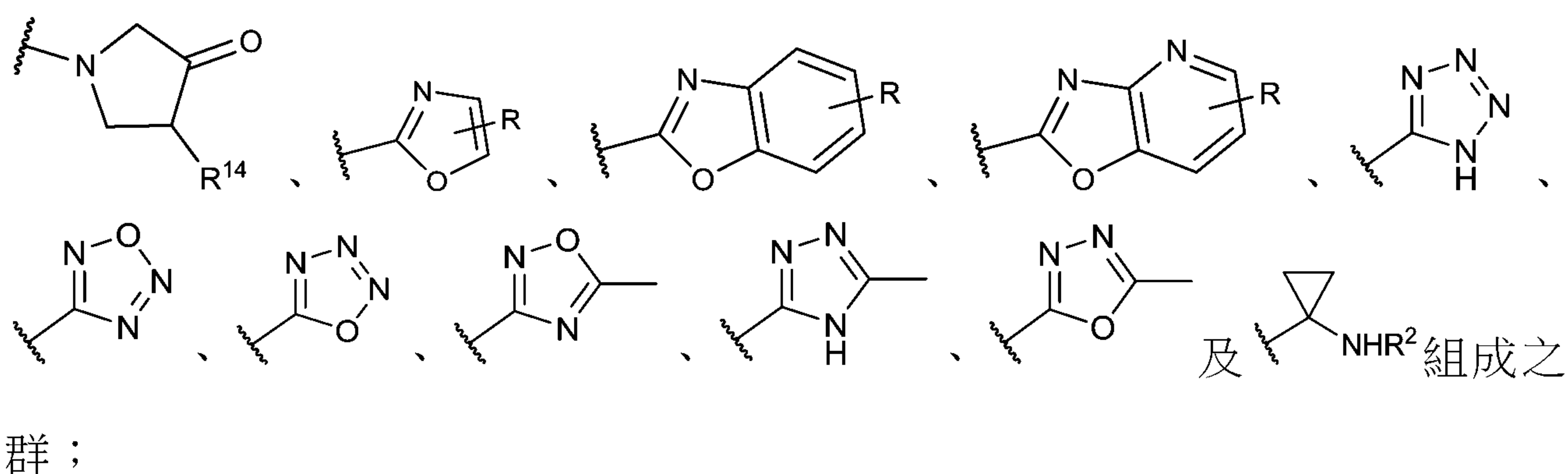
J係選自由O及S組成之群；

各R⁴係獨立地選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₃₋₇碳環基(視需要經鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷基及C₁₋₆鹵烷氧基取代)、鹵基、羥基及C₁₋₆烷氧基組成之群；且

R⁵係選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基及C₃₋₇碳環基(視需要經鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷基及C₁₋₆鹵烷氧基取代)組成之群；

R¹係選自由H、-OH、-COOR²、C₁₋₄鹵烷基、-COOH、-CH₂NO₂、-C(=O)NOR、-NH₂、-CONR²R³、-CH(CH₃)=CH₂、-CH(CF₃)NR²R³、





R^{14} 為鹵基；

各 R 、 R^2 及 R^3 係獨立地選自 $-H$ 、視需要經取代之 C_{1-4} 烷基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷氧基烷基、視需要經取代之 2-至 5 員聚乙二醇、視需要經取代之 C_{3-7} 碳環基、視需要經取代之 5-10 員雜環基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基(C_1-C_6) 烷基及視需要經取代之 5-10 員雜芳基；

R^6 係獨立地選自 $-H$ 及視需要經取代之 C_{1-4} 烷基；且

各 n 係獨立選擇為 0 至 3 之整數。

【0050】 在式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中； X 及 Z 係獨立地選自由 $C(R^4)$ 及 N 組成之群。在式(IV)化合物之一些實施例中， X 為 N ， Z 為 $C(R^4)$ ，且 Y 為 O 。在式(IV)化合物之一些實施例中， R^4 係選自 $-H$ 及 C_{1-4} 烷基。

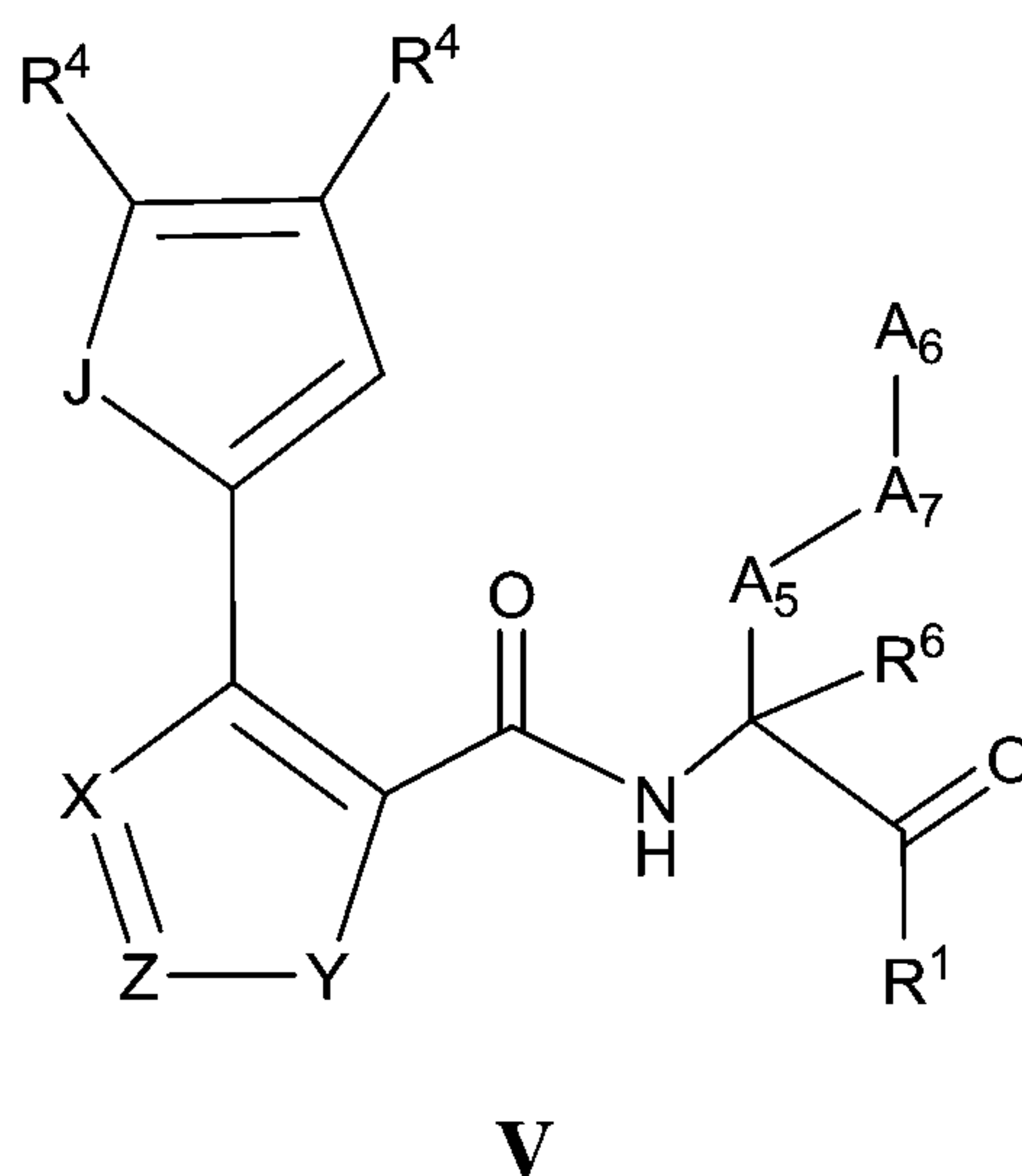
【0051】 在式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中； R^1 為 $-CONR^2R^3$ 。在式(IV)化合物之一些實施例中， R^1 為 $-CONH_2$ 。在式(IV)化合物之一些實施例中， R^2 為 $-H$ 及 R^3 為視需要經取代之 C_{1-4} 烷基。在式(IV)化合物之一些實施例中， R^2 為 $-H$ 及 R^3 係選自由 $-H$ 、視需要經 C -醯胺基取代之 C_1-C_4 烷基、及 C_3-C_6 環烷基組成之群。

【0052】 在式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中；

R^3 係選自乙基或環丙基。在式(IV)化合物之一些實施例中， R^3 為經C-醯胺基取代之甲基。在式(IV)化合物之一些實施例中， R^3 為-H。在式(IV)化合物之一些實施例中， R^3 為視需要經取代之 C_{1-4} 烷基。在式(IV)化合物之一些實施例中， R^3 為苄基。

【0053】 在式(IV)化合物之一些實施例中， R^1 為 $-\text{COOR}^2$ 。在式(IV)化合物之一些實施例中， R^2 係選自由-H、視需要經C-醯胺基取代之 C_1 - C_4 烷基、及 C_3 - C_6 環烷基組成之群。

【0054】 在式(V)化合物之一些實施例中：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A_5 係選自由視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷基、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-及單鍵組成之群；

A_6 係選自由視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷基、視需要經取代之 C_{2-8} 烯基、視需要經取代之-O- C_{1-6} 烷

基、視需要經取代之 $-\text{OC}_{2-6}$ 烯基、 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ 及任何天然或非天然胺基酸側鏈組成之群；

A_7 係選自由視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷基、 $-\text{S}-$ 、 $\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{O}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})-$ 及單鍵組成之群；

當 A_5 及 A_7 為單鍵時， A_6 係直接連接至 R^6 所連接的碳；

Y 係選自由 NR^5 、 O 、 S 及 SO_2 組成之群；

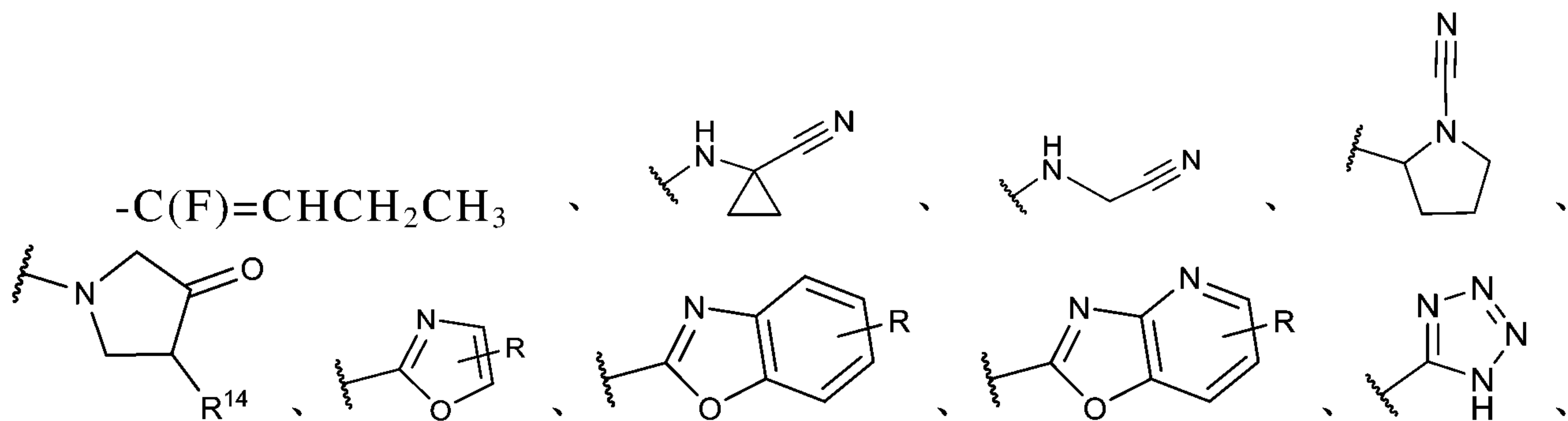
X 及 Z 各獨立地選自由 $\text{C}(\text{R}^4)$ 及 N 組成之群；

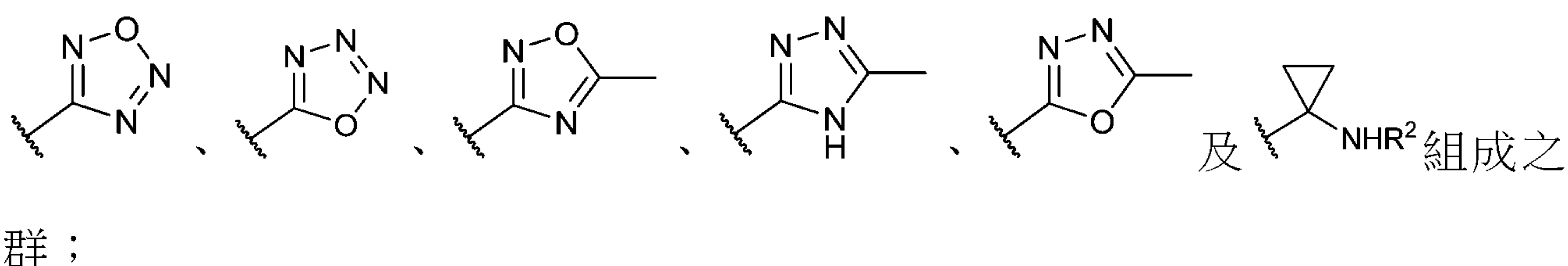
J 係選自由 O 及 S 組成之群；

各 R^4 係獨立地選自由 $-\text{H}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{3-7} 碳環基(視需要經鹵基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 鹵烷基及 C_1-C_6 鹵烷氧基取代)、鹵基、羥基及 C_1-C_6 烷氧基組成之群；且

R^5 係選自由 $-\text{H}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{3-7} 碳環基(視需要經鹵基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 鹵烷基及 C_1-C_6 鹵烷氧基取代)組成之群；

R^1 係選自由 H 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOR}^2$ 、 C_{1-4} 鹵烷基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NOR}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{NR}^2\text{R}^3$ 、





R^{14} 為鹵基；

各 R 、 R^2 及 R^3 係獨立地選自 $-H$ 、視需要經取代之 C_{1-4} 烷基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷氧基烷基、視需要經取代之 2-至 5 員聚乙二醇、視需要經取代之 C_{3-7} 碳環基、視需要經取代之 5-10 員雜環基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基(C_1-C_6) 烷基及視需要經取代之 5-10 員雜芳基；

R^6 係獨立地選自 $-H$ 及視需要經取代之 C_{1-4} 烷基；且

各 n 係獨立選擇為 0 至 3 之整數。

【0055】 在式(V)化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中； X 及 Z 係獨立地選自由 $C(R^4)$ 及 N 組成之群。在式(V)化合物之一些實施例中， X 為 N ， Z 為 $C(R^4)$ ，且 Y 為 O 。在式(V)化合物之一些實施例中， R^4 係選自 $-H$ 及 C_{1-4} 烷基。

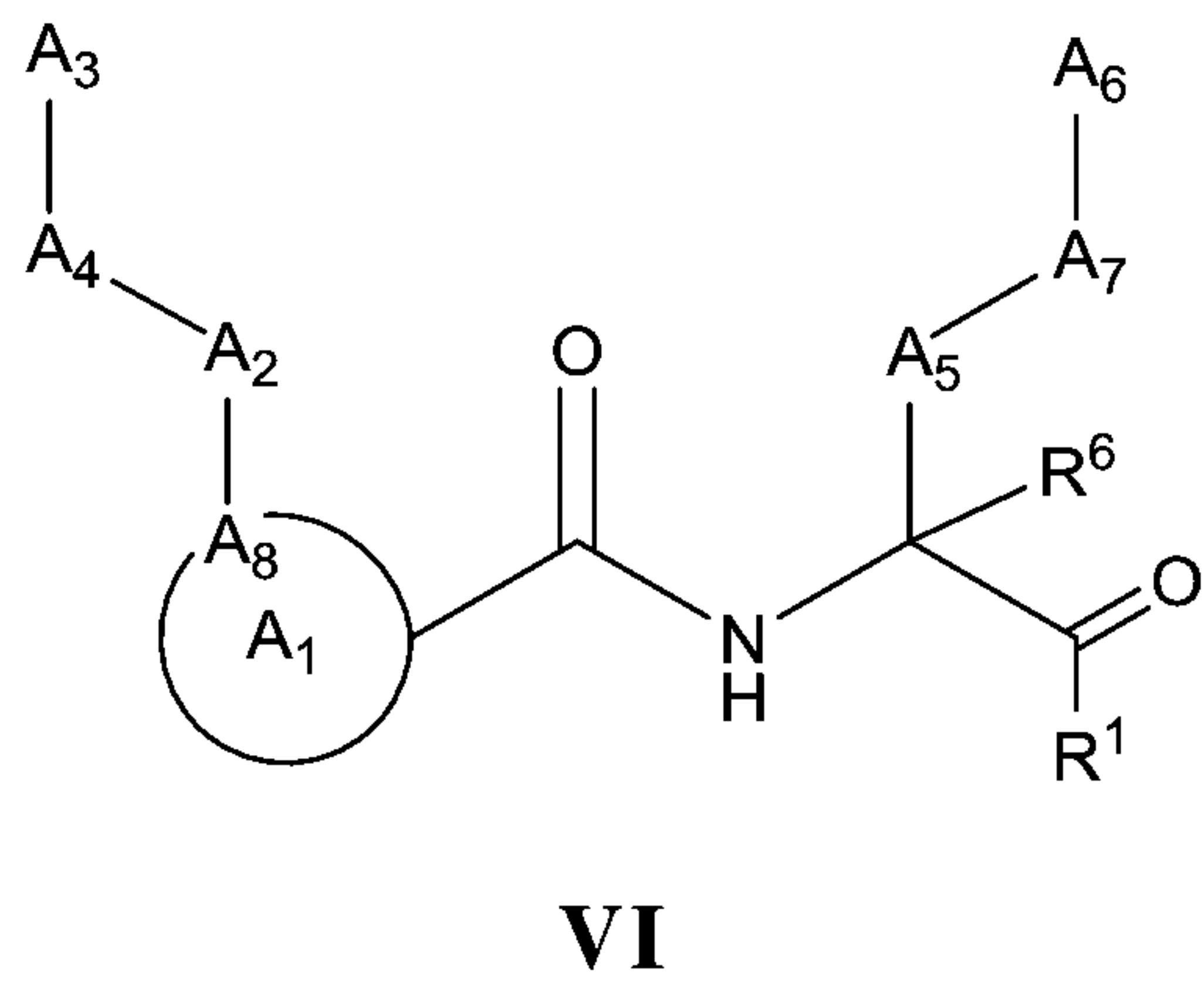
【0056】 在式(V)化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中； R^1 為 $-CONR^2R^3$ 。在式(V)化合物之一些實施例中， R^1 為 $-CONH_2$ 。在式(V)化合物之一些實施例中， R^2 為 $-H$ 及 R^3 為視需要經取代之 C_{1-4} 烷基。在式(V)化合物之一些實施例中， R^2 為 $-H$ 及 R^3 係選自由 $-H$ 、視需要經 C -醯胺基取代之 C_1-C_4 烷基、及 C_3-C_6 環烷基組成之群。

【0057】 在式(V)化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中； R^3 係選自乙基或環丙基。在式(V)化合物之一些實施例中， R^3 為經 C -醯胺基取代之甲基。在式(V)化合物之一些實施例中， R^3 為 $-H$ 。在式(V)化合物之一些實施例中， R^3 為視需要經取代之 C_{1-4} 烷基。在式(V)化合物之一

些實施例中， R^3 為苄基。

【0058】 在式(V)化合物之一些實施例中， R^1 為 $-\text{COOR}^2$ 。在式(V)化合物之一些實施例中， R^2 係選自由-H、視需要經C-醯胺基取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、及 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基組成之群。

【0059】 在式(VI)化合物之一些實施例中：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A_1 係選自由視需要經取代之5-10員雜芳基；視需要經取代之5-10員雜環基；及視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基組成之群；

A_2 係選自由視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基、 $-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{O}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})-$ 及單鍵組成之群；

A_4 係選自由視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基、視需要經取代之 C_{1-4} 烷基、 $-(\text{CR}_2)_n\text{-S-(CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n\text{-S(=O)-(CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n\text{-SO}_2\text{-(CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n\text{-O-(CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n\text{-C(=S)-(CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n\text{-C(=O)-(CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n\text{-NR-(CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n\text{-CH=CH-(CR}_2)_n-$ 、

$-(\text{CR}_2)_n-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-(\text{CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-(\text{CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-(\text{CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n-\text{NHC}(\text{O})-(\text{CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-(\text{CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n-\text{NHC}(\text{S})\text{O}-(\text{CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n-\text{NHC}(\text{S})-(\text{CR}_2)_n-$ 及單鍵組成之群；

當 A_2 及 A_4 為單鍵時， A_3 係直接連接至 A_8 ；

A_3 係選自由視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基及視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基組成之群，或若 A_2 係選自由視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基及視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基，則 A_3 係選自由氫、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 及視需要經取代之2-至5員聚乙二醇組成之群；

A_8 為 A_1 之環成員且係選自由C及N組成之群；

A_5 係選自由視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷基、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{O}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})-$ 及單鍵組成之群；

A_6 係選自由視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷基、視需要經取代之 C_{2-8} 烯基、視需要經取代之 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、視需要經取代之 $-\text{OC}_{2-6}$ 烯基、 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ 及任何天然或非天然胺基酸側鏈組成之群；

A₇係選自由視需要經取代之C₆₋₁₀芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之C₃₋₁₀碳環基、視需要經取代之C₁₋₈烷基、-S-、S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-及單鍵組成之群；

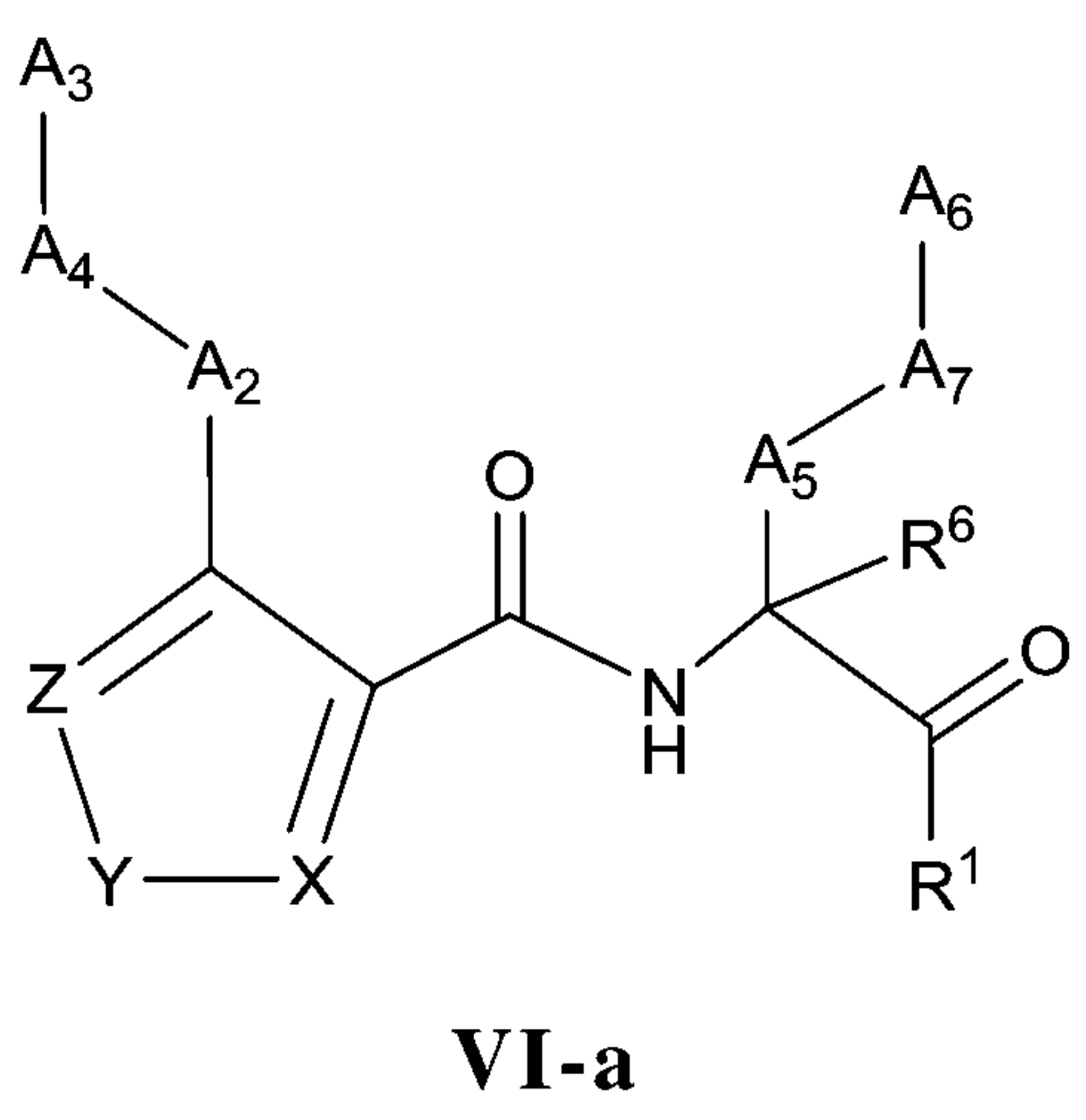
當A₅及A₇為單鍵時，A₆係直接連接至R⁶所連接的碳；

R¹係選自由-C(=O)N(R²)O(R³)、-C(=O)N(R²)NR²R³及-CR₂OR³組成之群；

各R、R²及R³係獨立地選自-H、視需要經取代之C₁₋₄烷基、視需要經取代之C₁₋₈烷氧基烷基、視需要經取代之2-至5員聚乙二醇、視需要經取代之C₃₋₇碳環基、視需要經取代之5-10員雜環基、視需要經取代之C₆₋₁₀芳基、視需要經取代之C₆₋₁₀芳基(C₁-C₆)烷基及視需要經取代之5-10員雜芳基；且

R⁶係獨立地選自-H及視需要經取代之C₁₋₄烷基；且各n係獨立選擇為0至3之整數。

【0060】 式(VI)化合物之一些實施例包括具有式(VI-a)之結構之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

Y係選自由NR⁵、O、S及SO₂組成之群；

X及Z各獨立地選自由C(R⁴)及N組成之群；

各R⁴係獨立地選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₃₋₇碳環基(視需要經鹵基、C_{1-C6}烷基、C_{1-C6}烷氧基、C_{1-C6}鹵烷基及C_{1-C6}鹵烷氧基取代)、鹵基、羥基及C_{1-C6}烷氧基組成之群；且

R⁵係選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基及C₃₋₇碳環基(視需要經鹵基、C_{1-C6}烷基、C_{1-C6}烷氧基、C_{1-C6}鹵烷基及C_{1-C6}鹵烷氧基取代)組成之群。

【0061】 在式(VI-a)化合物或其醫藥上可接受之鹽之一些實施例中；Z為N，Y為NR⁵，且X為CH。在式(VI-a)化合物之一些實施例中，R⁵係選自由-H、C₁₋₄烷基、C_{1-C4}鹵烷基及環丙基組成之群。在式(VI-a)化合物之一些實施例中，Z為N，Y為S，且X為N。在式(VI-a)化合物之一些實施例中，R²為-H及R³係選自由視需要經取代之C₁₋₄烷基及C_{3-C6}環烷基組成之群。

【0062】 在式(VI-a)化合物之一些實施例中，R²為-H及R³為視需要經取代之C₁₋₄烷基。在式(VI-a)化合物之一些實施例中，R³係選自甲基、乙基或環丙基。在式(VI-a)化合物之一些實施例中，R²為-H。在式(VI-a)化合物之一些實施例中，R¹係選自-C(=O)NHOMe、-C(=O)NHN(Me)₂及-CH₂OH。

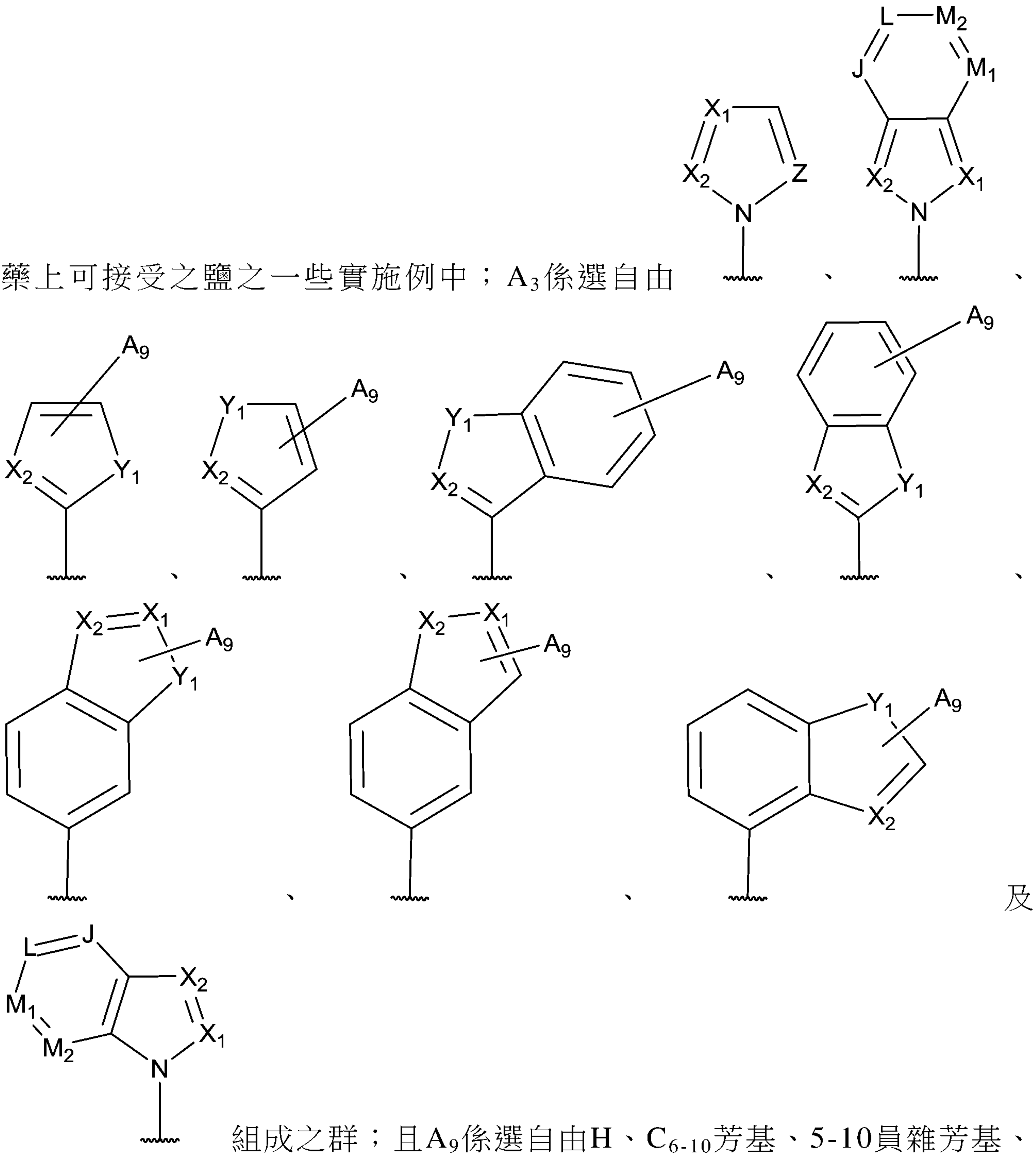
【0063】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)之一些實施例中，A₂、A₄及A₃之視需要經取代之部分中之至少一者係經¹⁸F取代。

【0064】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)之一些實施例

中， A_2 、 A_4 及 A_3 中之視需要經取代之部分中之至少一者係經包含一或多個 ^{11}C 之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基取代。

【0065】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)化合物或其醫

藥上可接受之鹽之一些實施例中； A_3 係選自由



及

組成之群；且 A_9 係選自由 H 、 C_{6-10} 芳基、5-10員雜芳基、3-10員雜環基及 C_{3-10} 碳環基、 C_{1-4} 烷基組成之群； X_2 、 X_1 及 Z 各獨立地選自由 $\text{C}(\text{R}^4)$ 及 N 組成之群； Y_1 係選自由 NR^5 、 O 及 S 組成之群； J 、 L 、 M_1 及

M_2 各獨立地選自由 $C(R^4)$ 及 N 組成之群； R^4 係選自由-H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{3-7} 碳環基(視需要經鹵基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 鹵烷基及 C_1-C_6 鹵烷氧基取代)、鹵基、羥基及 C_1-C_6 烷氧基組成之群； R^5 係選自由-H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{3-7} 碳環基(視需要經鹵基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 鹵烷基及 C_1-C_6 鹵烷氧基取代)組成之群。

【0066】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)之一些實施例中， A_2 為 $-CH_2-$ 。

【0067】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)之一些實施例中， A_2 為 $-CH=CH-$ 。

【0068】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)之一些實施例中， A_2 為 $-O-$ 。

【0069】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)之一些實施例中， A_2 為 S 。

【0070】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)之一些實施例中， A_2 為單鍵。

【0071】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)之一些實施例中， A_2 為苯基。

【0072】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)之一些實施例中， A_3 為視需要經取代之 C_{6-10} 芳基。

【0073】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)之一些實施例中， A_2 係選自由視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-或7-10員雜芳基、視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-$

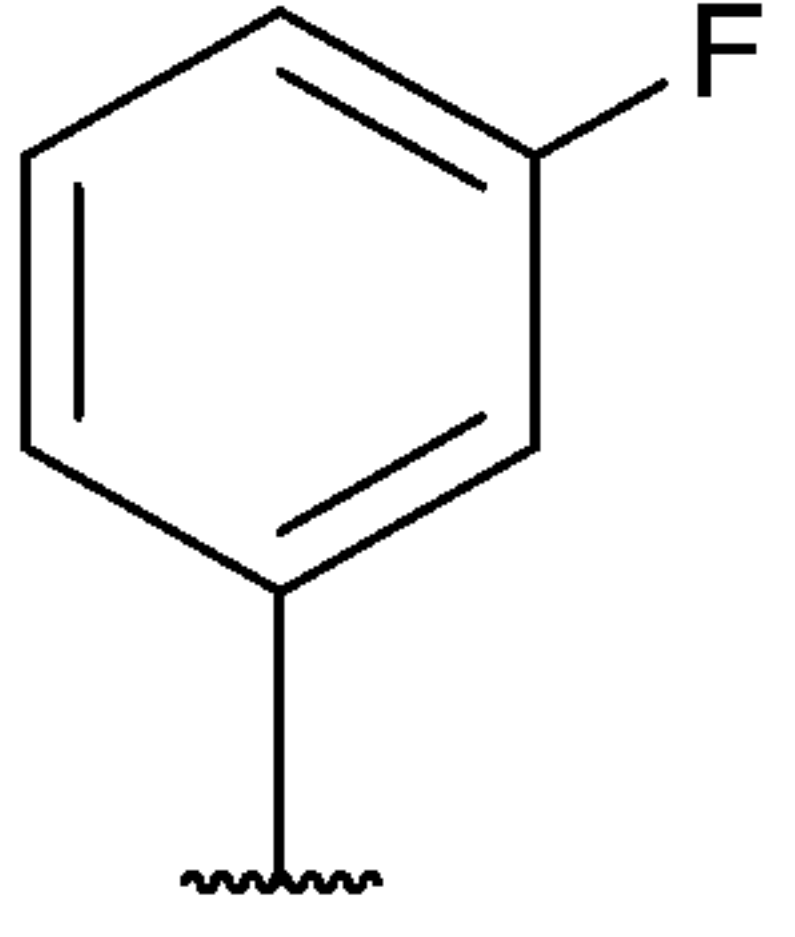
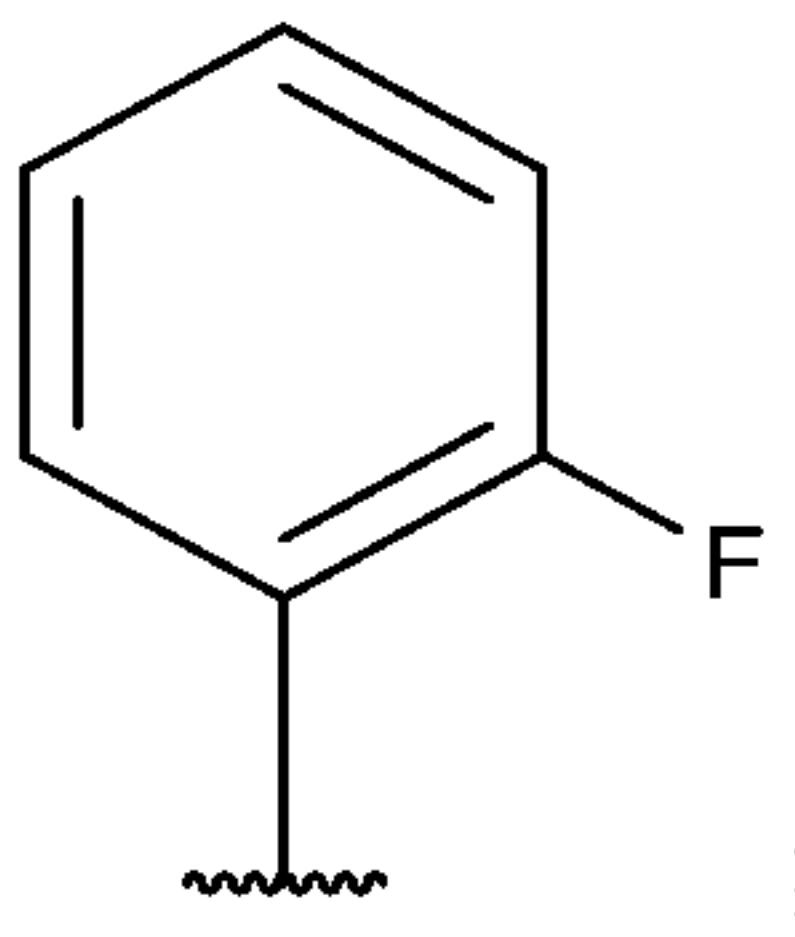
OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-及-NHC(S)-組成之群。

【0074】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)之一些實施例中，A₂係選自由視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之C₆₋₁₀芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之C₃₋₁₀碳環基及-C≡C-組成之群，

【0075】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)之一些實施例中，A₂係選自由視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之C₆₋₁₀芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基及視需要經取代之C₃₋₁₀碳環基組成之群。

【0076】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)之一些實施例中，A₄為單鍵。

【0077】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)之一些實施例

中，A₃係選自由  及  組成之群。

【0078】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)之一些實施例中，A₃為視需要經取代之5-10員雜芳基。

【0079】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及(VI-a)之一些實施例中，其中A₅、A₇及A₆之視需要經取代之部分中之至少一者係經¹⁸F取代。

【0080】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及(VI-a)之一些實施例中，其中A₅、A₇及A₆之視需要經

取代之部分中之至少一則係經包含一或多個¹¹C之C₁-C₆烷基取代。

【0081】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及(VI-a)之一些實施例中，A₆為苯基。

【0082】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及(VI-a)之一些實施例中，A₆係選自由視需要經取代之C₆₋₁₀芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之C₃₋₁₀碳環基、視需要經取代之C₁₋₈烷基、視需要經取代之-O-C₁₋₆烷基及視需要經取代之-OC₂₋₆烯基組成之群。

【0083】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及(VI-a)之一些實施例中，A₇為-CH₂-。

【0084】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及(VI-a)之一些實施例中，A₇為-CH=CH-。

【0085】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及(VI-a)之一些實施例中，A₇為-O-。

【0086】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及(VI-a)之一些實施例中，A₇為S。

【0087】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及(VI-a)之一些實施例中，A₇為單鍵。

【0088】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及(VI-a)之一些實施例中，A₇為視需要經取代之C₆₋₁₀芳基。

【0089】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及(VI-a)之一些實施例中，A₇為苯基。

【0090】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及(VI-a)之一些實施例中，A₅為-CH₂-。

【0091】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及(VI-a)之一些實施例中，其中A₅為-CH₂-或-CH₂CH₂-；A₇為單鍵；且A₆係選自由C₁-C₄烷基、視需要經取代之苯基、視需要經取代之5-10員雜芳基組成之群。

【0092】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及(VI-a)之一些實施例中，A₆為視需要經取代之苯基。

【0093】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及(VI-a)之一些實施例中，其中A₆為未經取代之苯基。

【0094】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及(VI-a)之一些實施例中，其中A₆為視需要經一或多個C₁₋₄烷基、C₃₋₇碳環基、鹵基、羥基及C₁-C₆烷氧基取代之苯基。

【0095】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及(VI-a)之一些實施例中，其中A₅為單鍵，A₇為單鍵；且A₆為C₁-C₅烷基。

【0096】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及(VI-a)之一些實施例中，R²為-H及視需要經取代之C₁₋₄烷基。

【0097】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及(VI-a)之一些實施例中，其中R²係選自由視需要經C-醯胺基取代之C₁-C₄烷基、及C₃-C₆環烷基組成之群。

【0098】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、

(IV)、(V)、(VI)及(VI-a)之一些實施例中，其中 R^2 係選自甲基或乙基。

【0099】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及(VI-a)之一些實施例中，其中 R^2 為苄基。

【0100】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及(VI-a)之一些實施例中， R^6 為-H及視需要經取代之 C_{1-4} 烷基。

【0101】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及(VI-a)之一些實施例中， R^6 為視需要經取代之 C_{1-4} 烷基。

【0102】 在式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及(VI-a)之一些實施例中， R^6 為甲基。

【0103】 在式(I)之一些實施例中， A_1 係選自由視需要經取代之6-10員雜環基；視需要經一或多個 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 碳環基、鹵基、羥基或 C_1-C_6 烷氧基取代之5員雜環基；視需要經取代之5-、8-或9員雜芳基；及視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基組成之群。在式(I)之一些實施例中， A_1 係選自由視需要經一或多個 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 碳環基、鹵基、羥基或 C_1-C_6 烷氧基取代之5員雜環基、及視需要經取代之5員雜芳基組成之群。

【0104】 在式(I)之一些實施例中， A_1 為視需要經取代之5員雜芳基。

【0105】 一些實施例包括選自由化合物38、40、41、42、60、64、65、67、72、74、106、107、108及其醫藥上可接受之鹽組成之群之化合物，此類化合物描述於本文中。

【0106】 一些實施例包括選自由化合物15、19-21、23-24、26、

28、36、46、52、55、57、79及其醫藥上可接受之鹽組成之群之化合物，此類化合物描述於本文中。

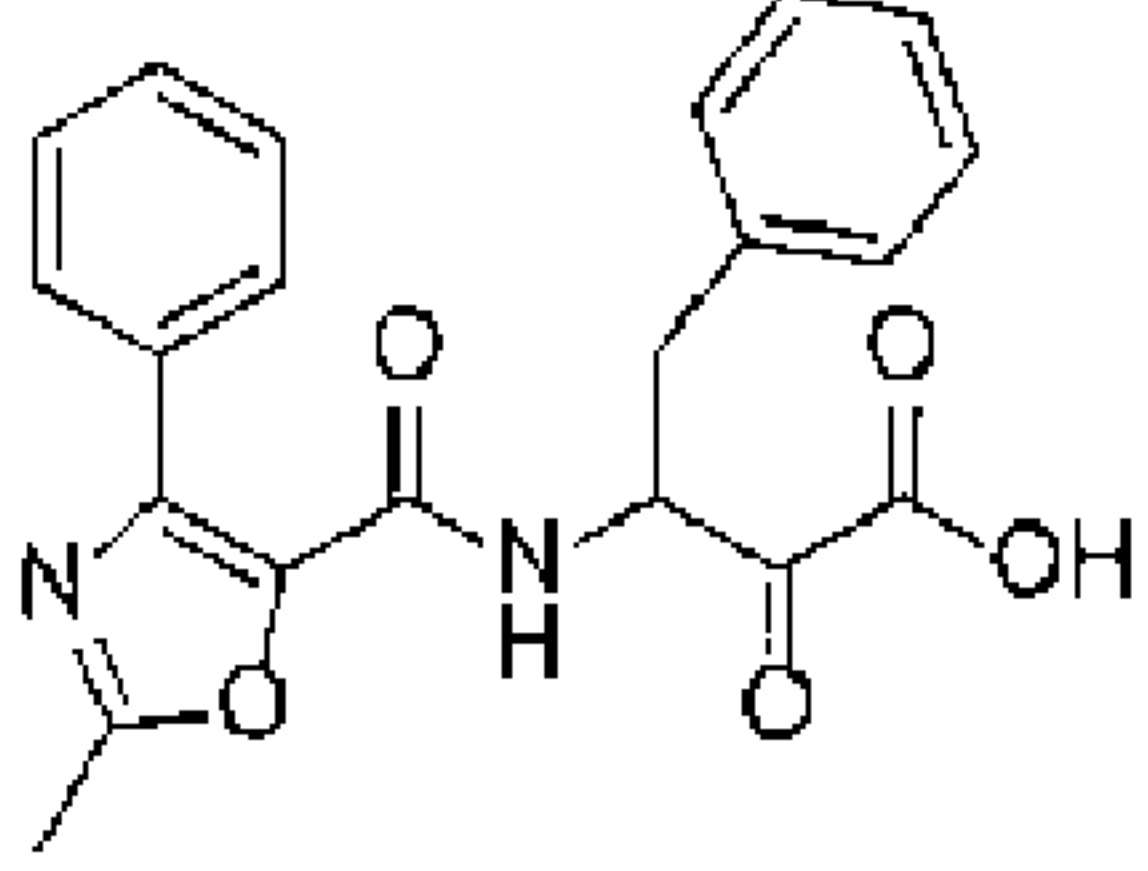
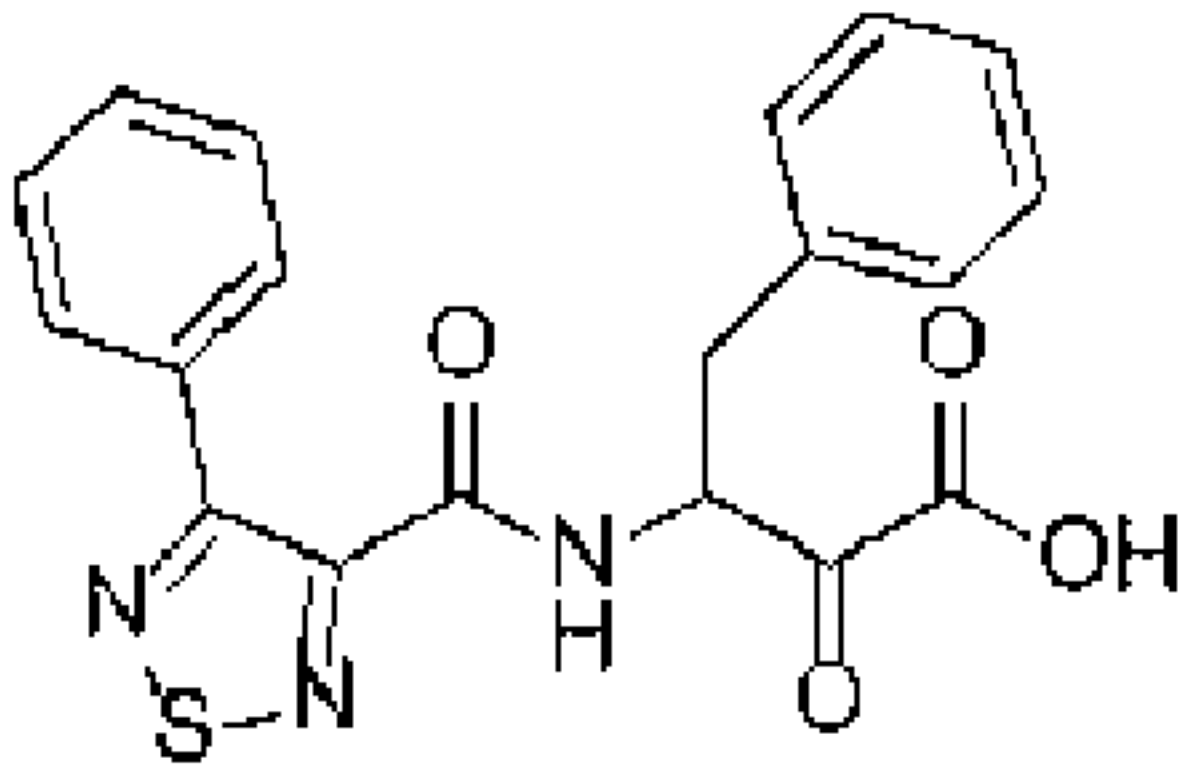
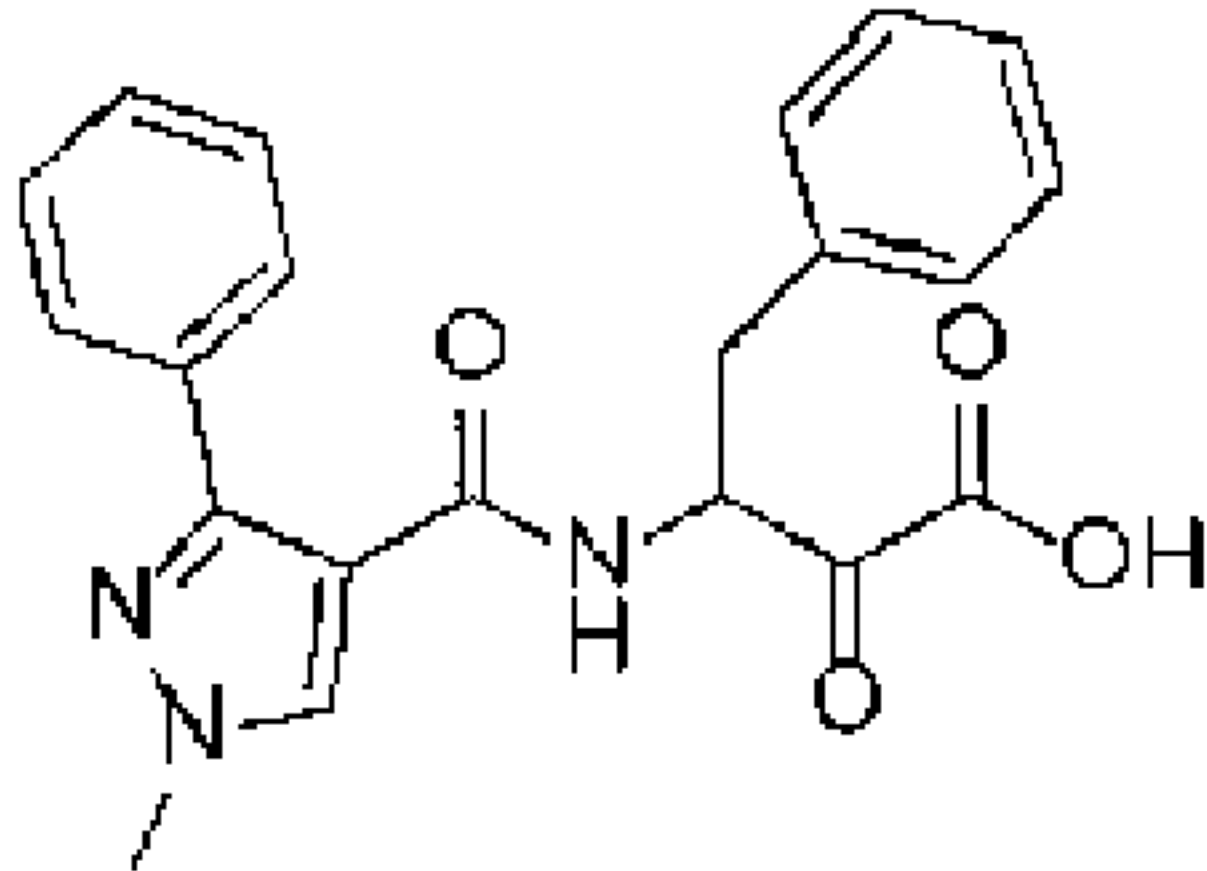
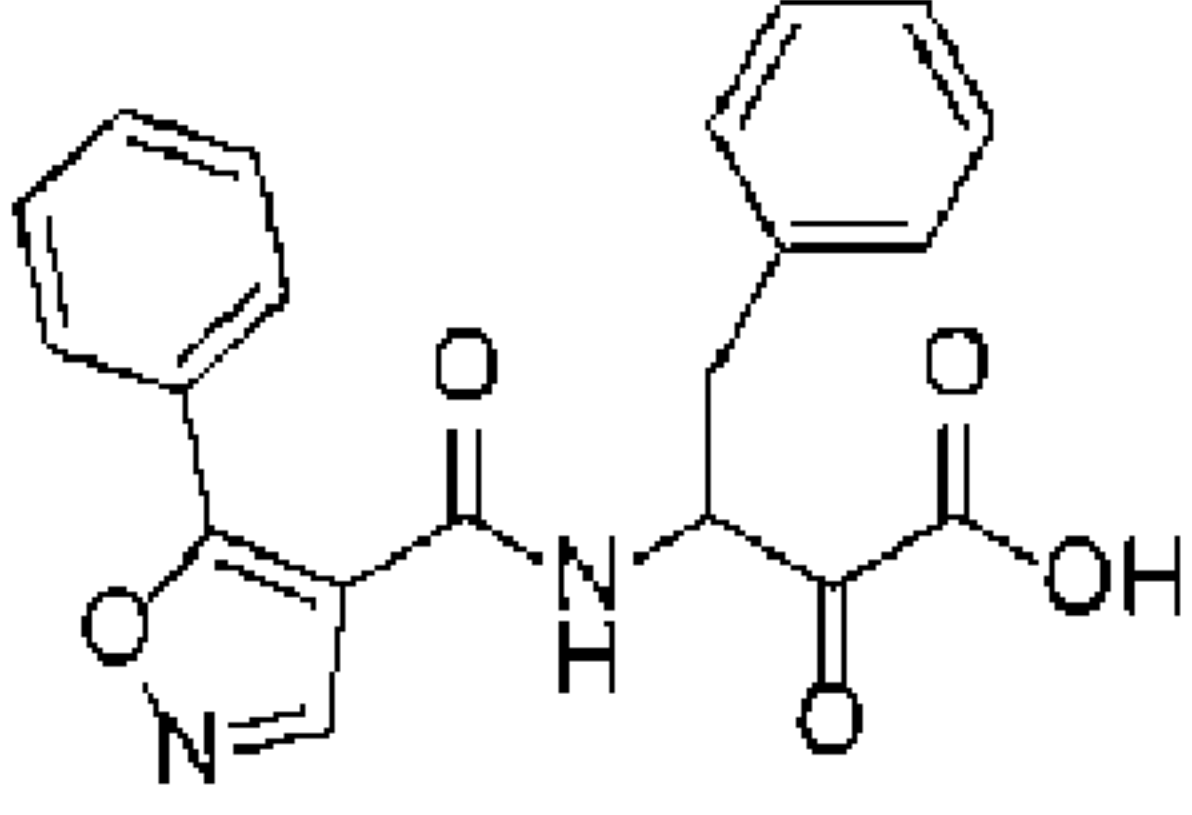
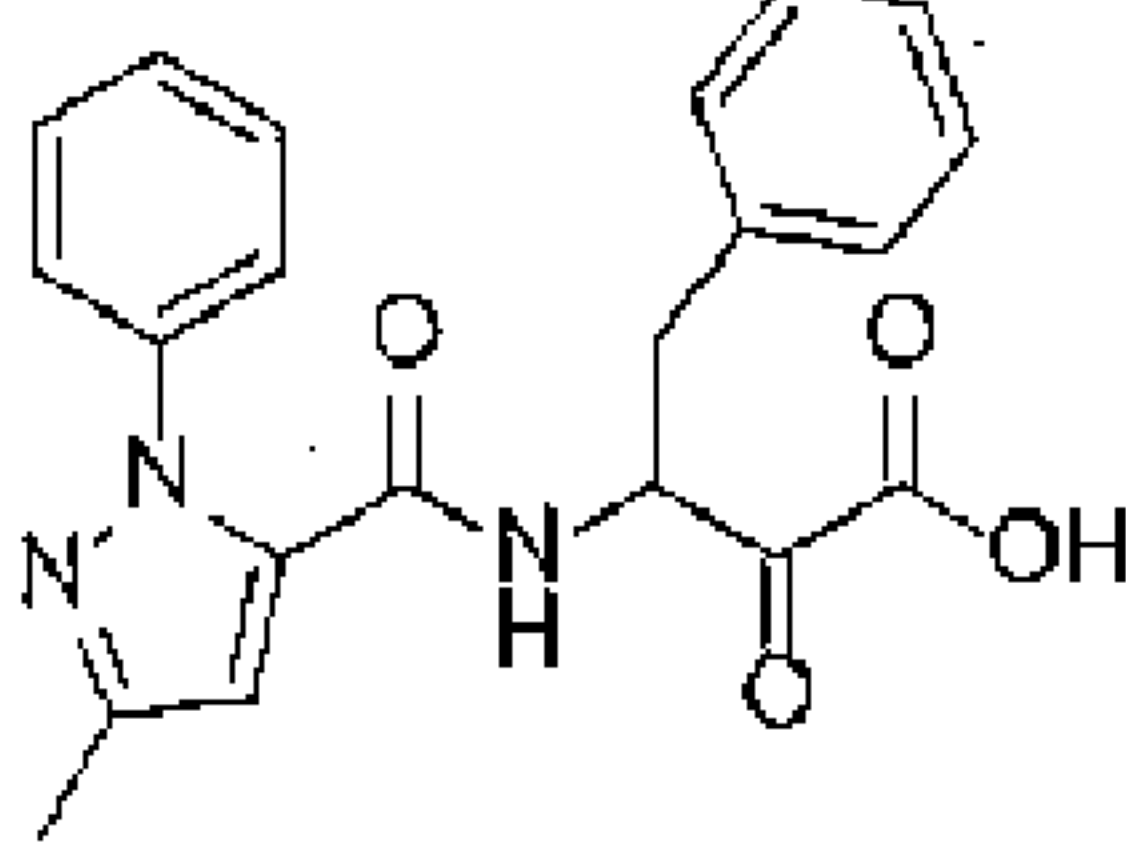
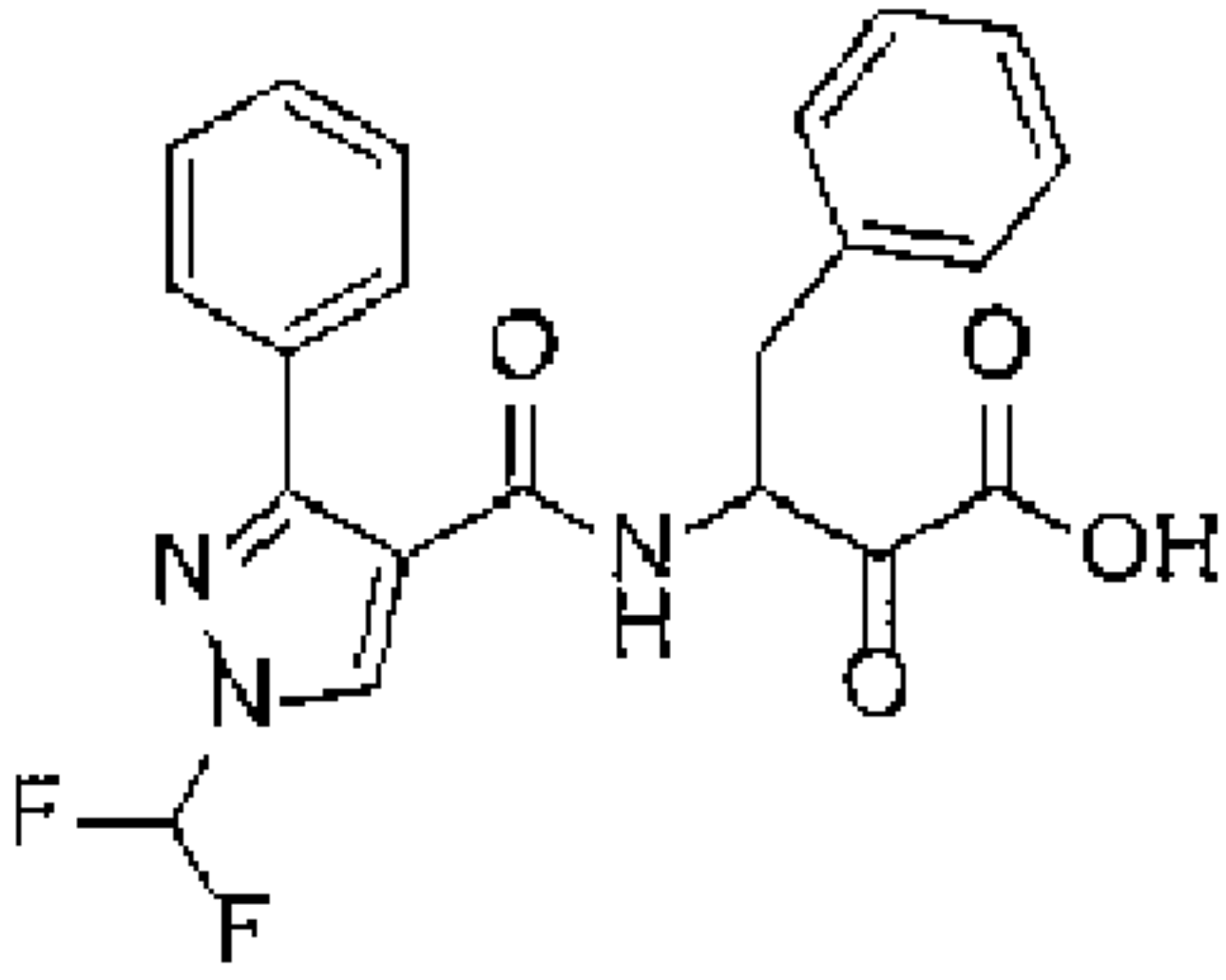
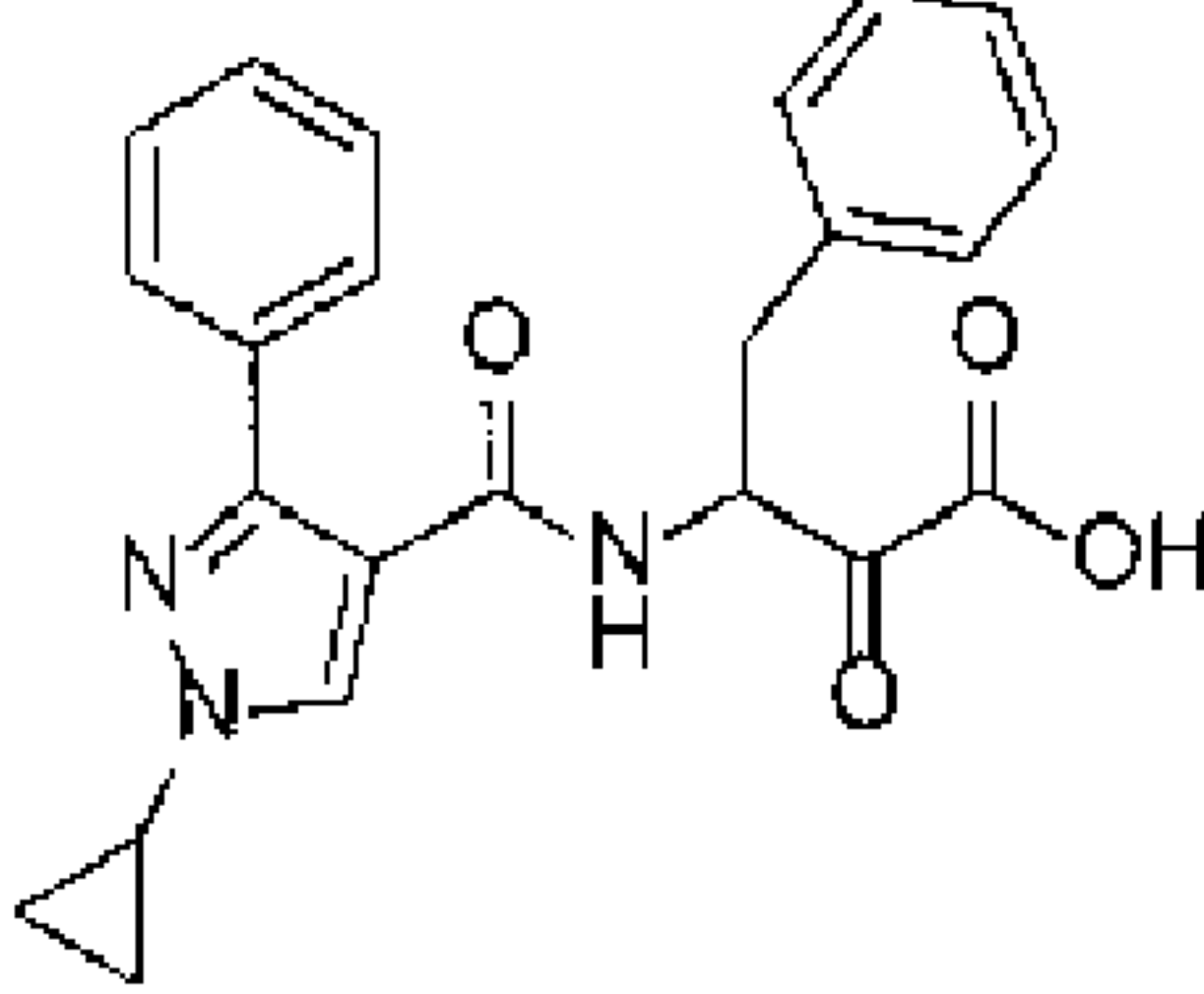
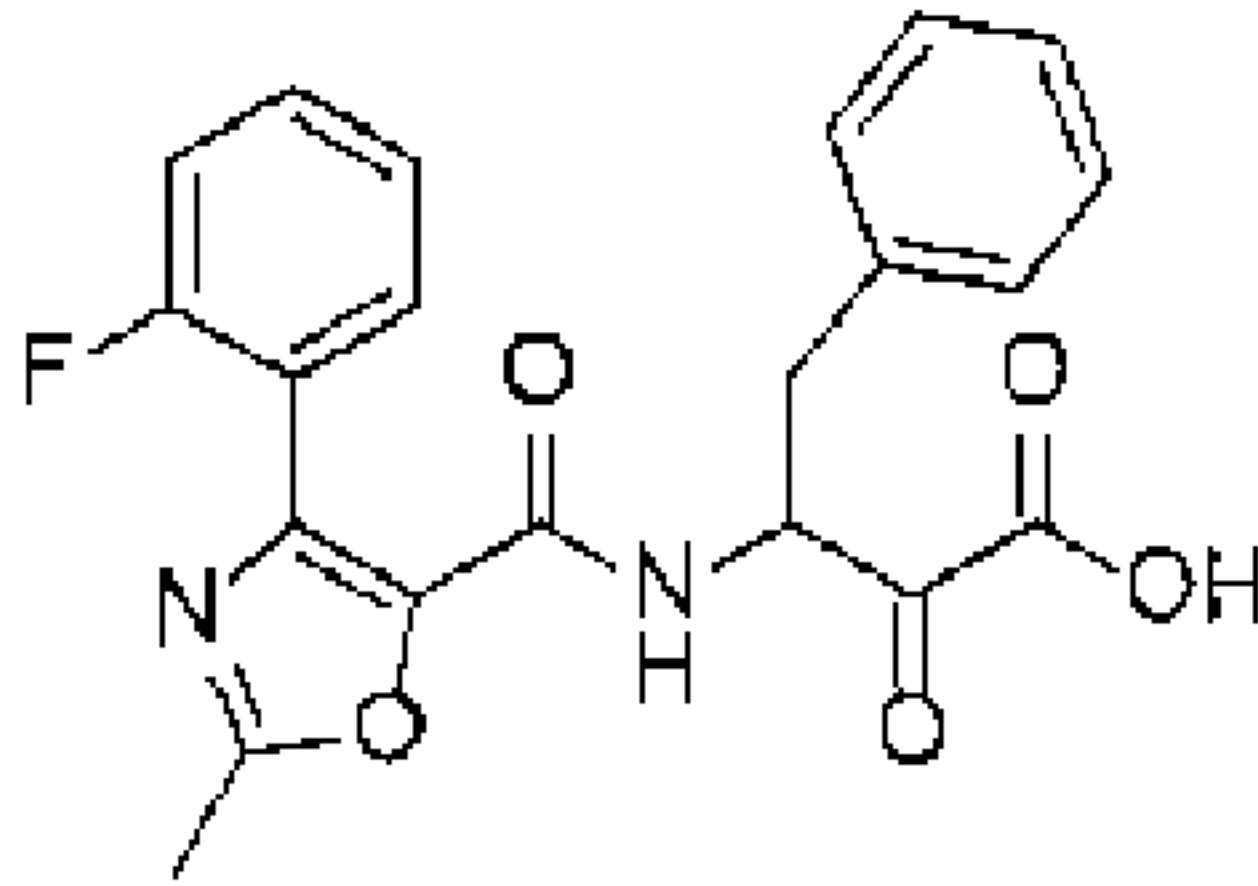
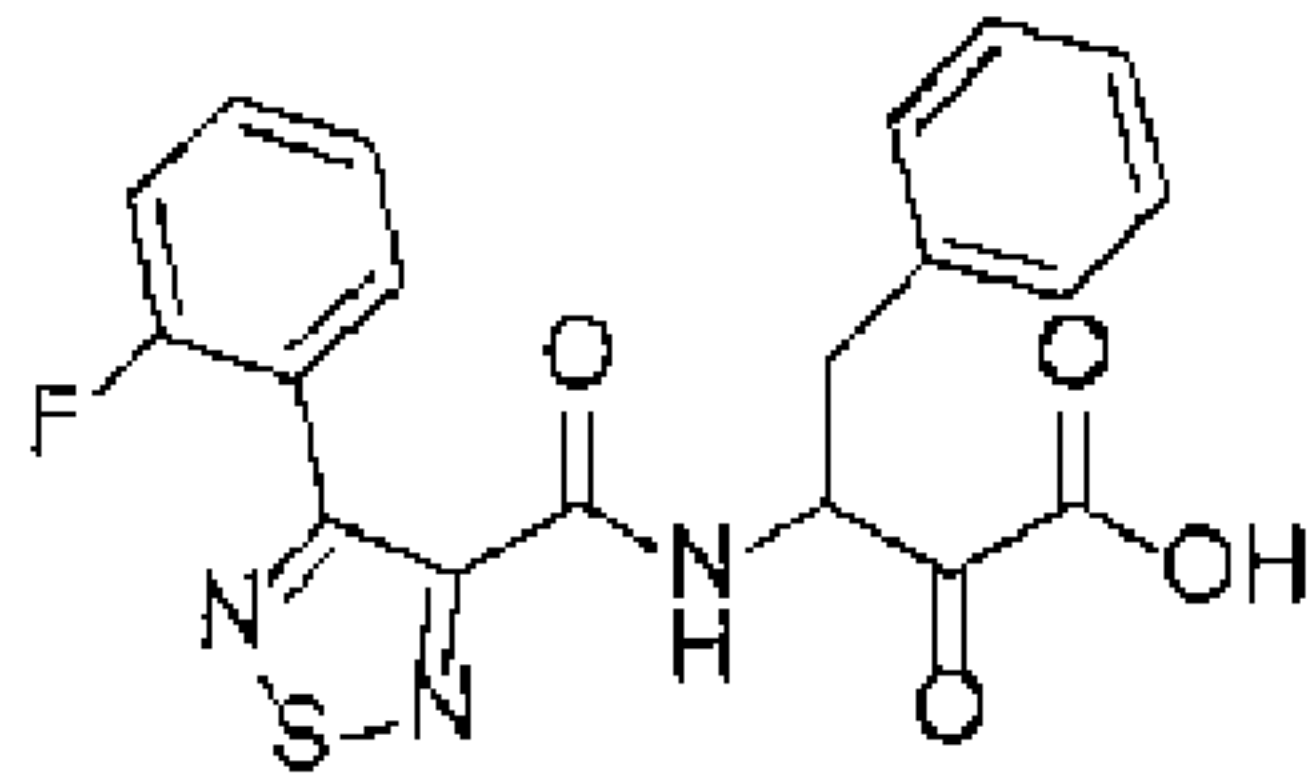
【0107】 一些實施例包括選自由化合物78、81、84、90、92、98及其醫藥上可接受之鹽組成之群之化合物，此類化合物描述於本文中。

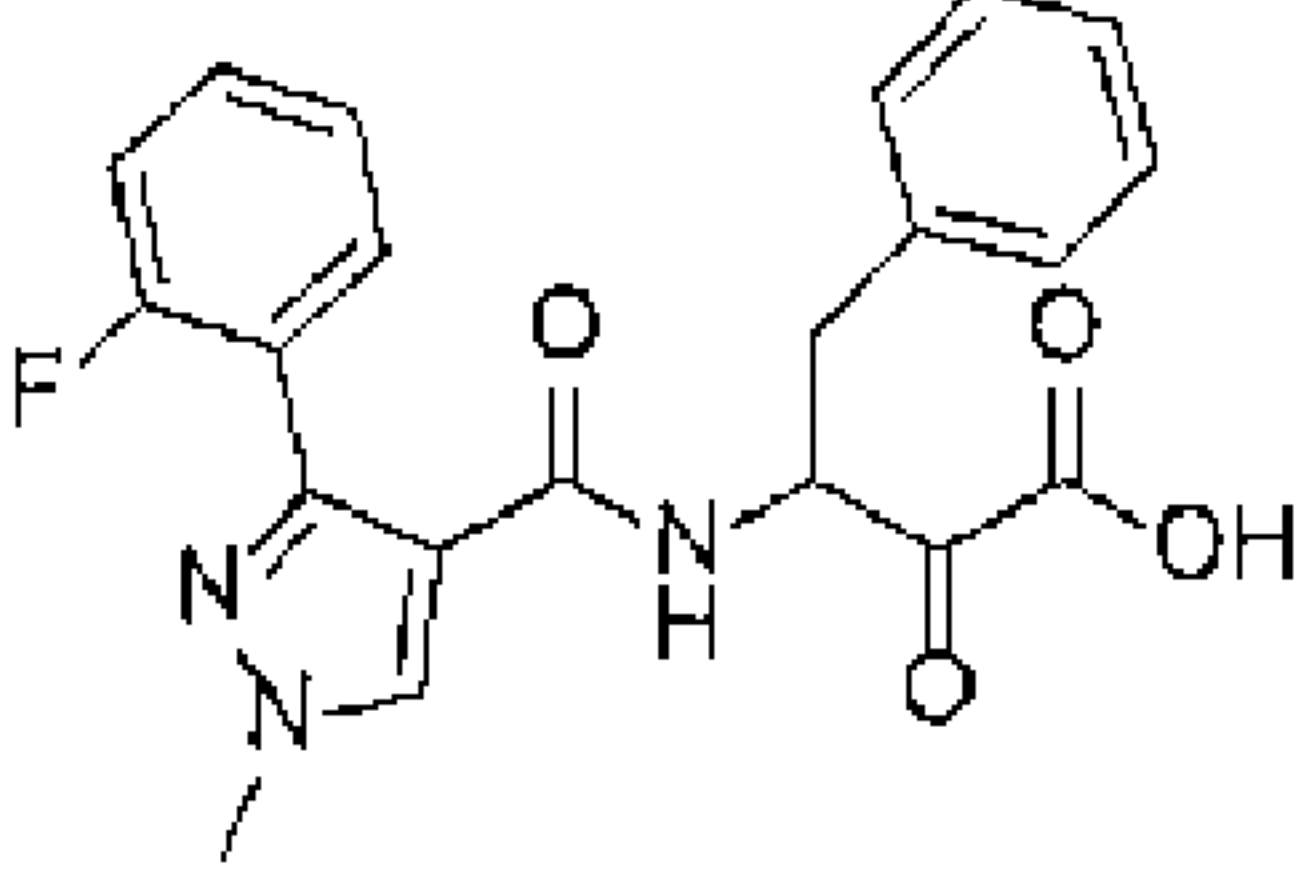
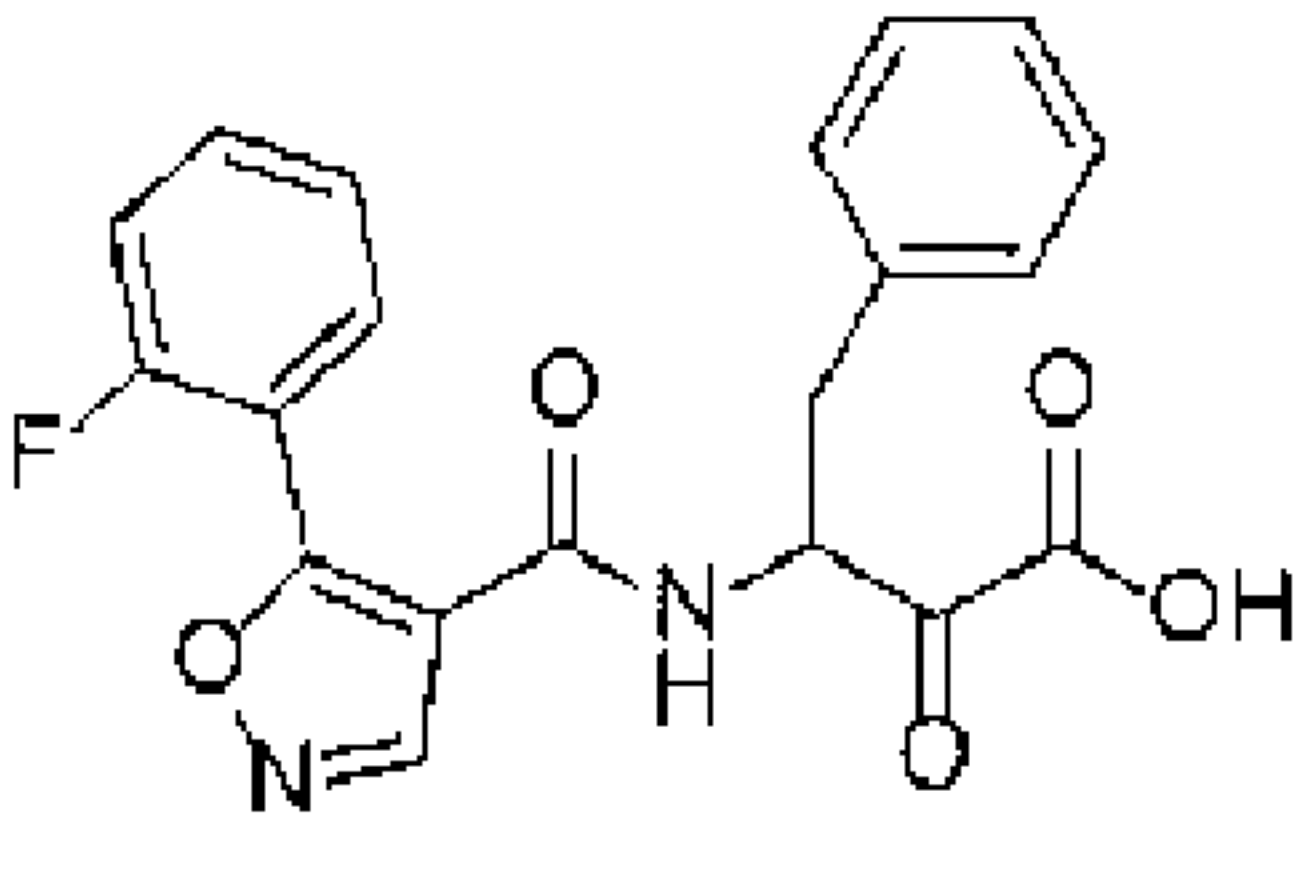
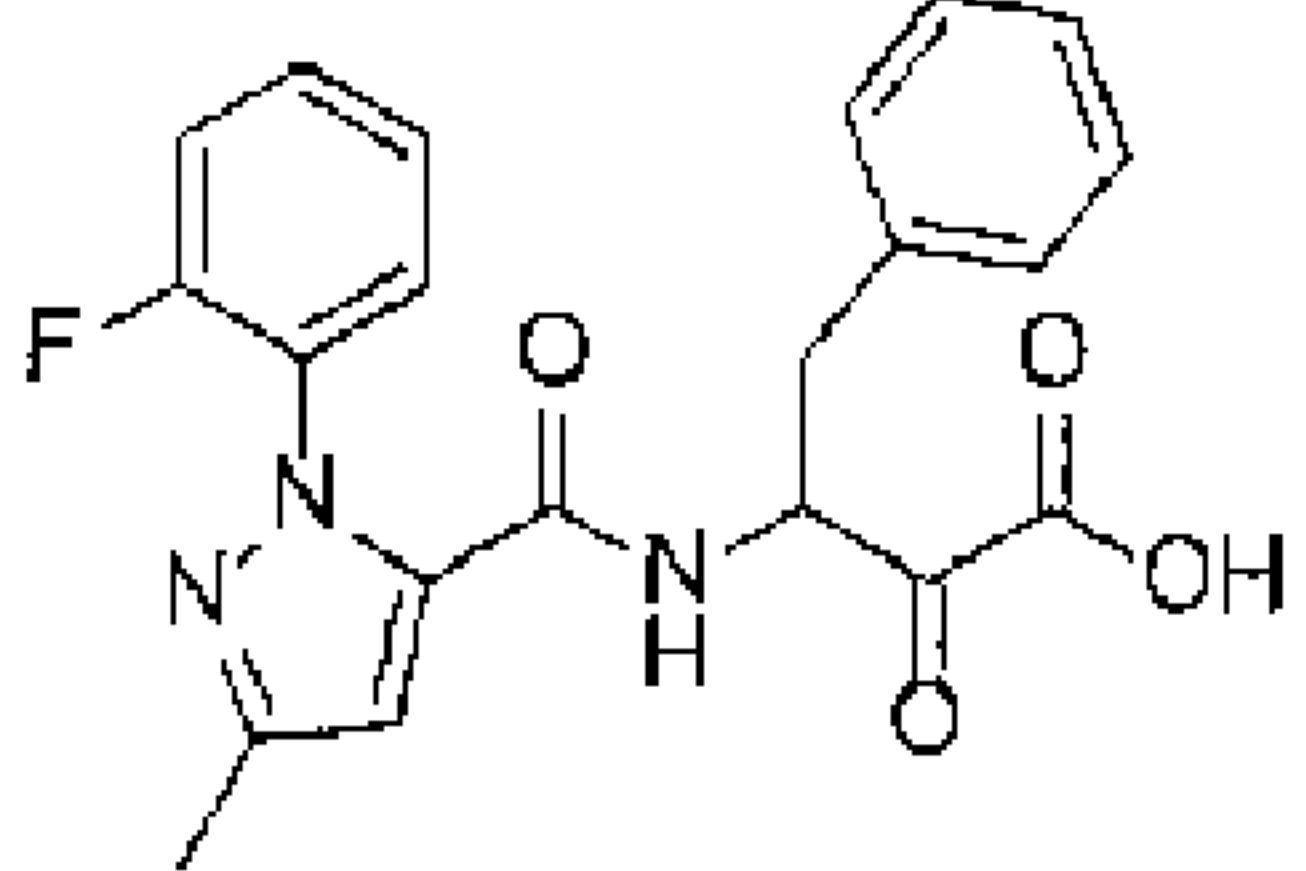
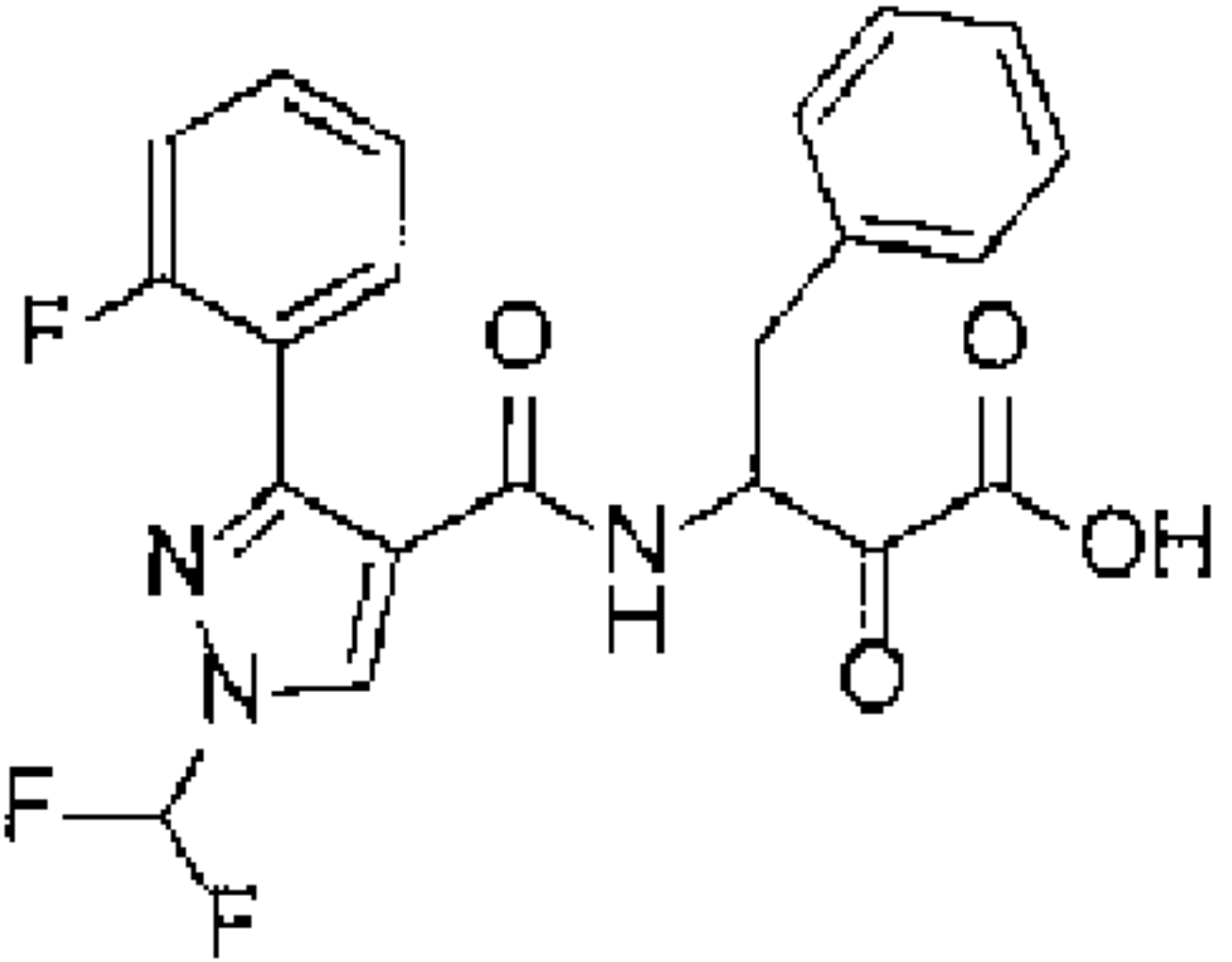
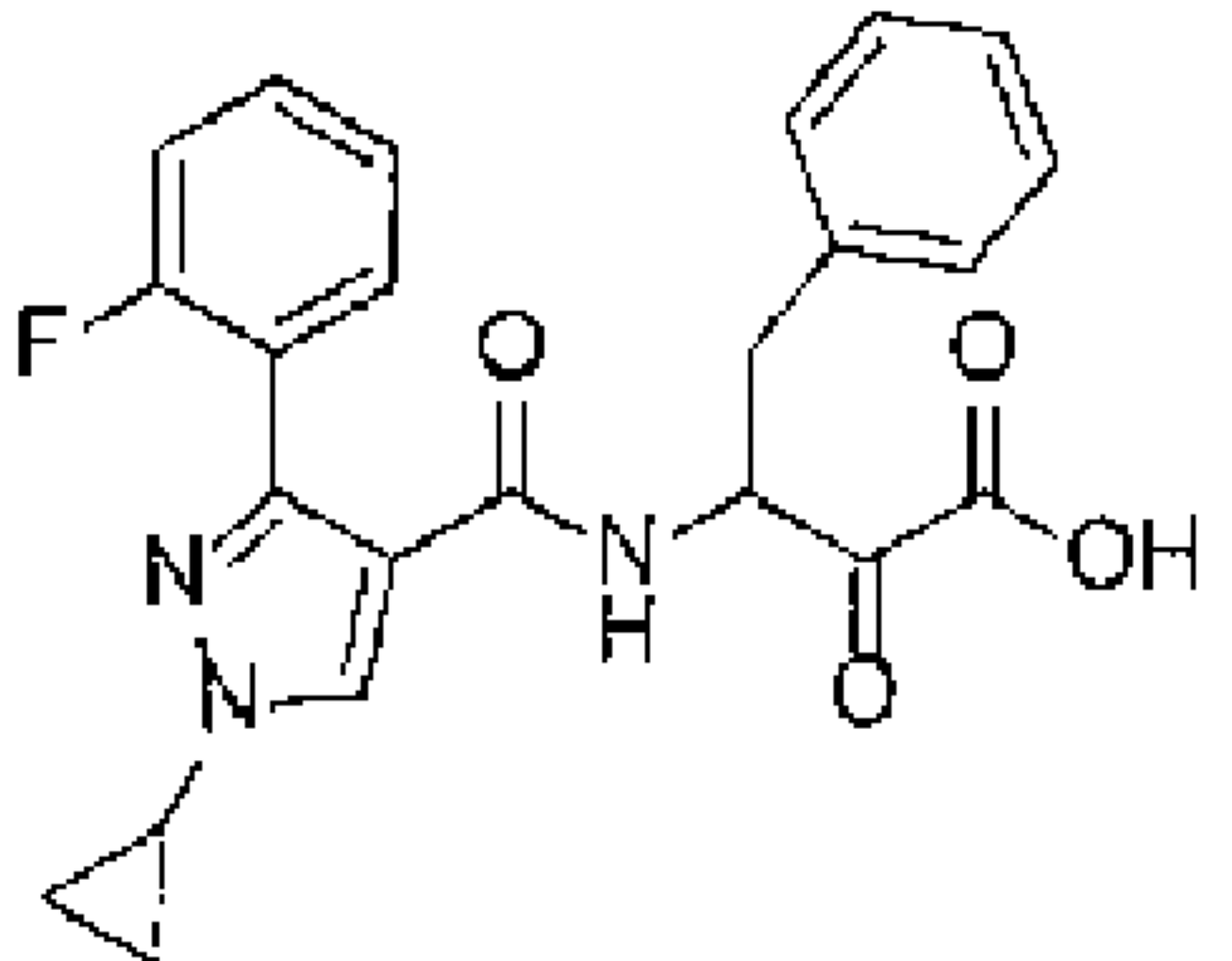
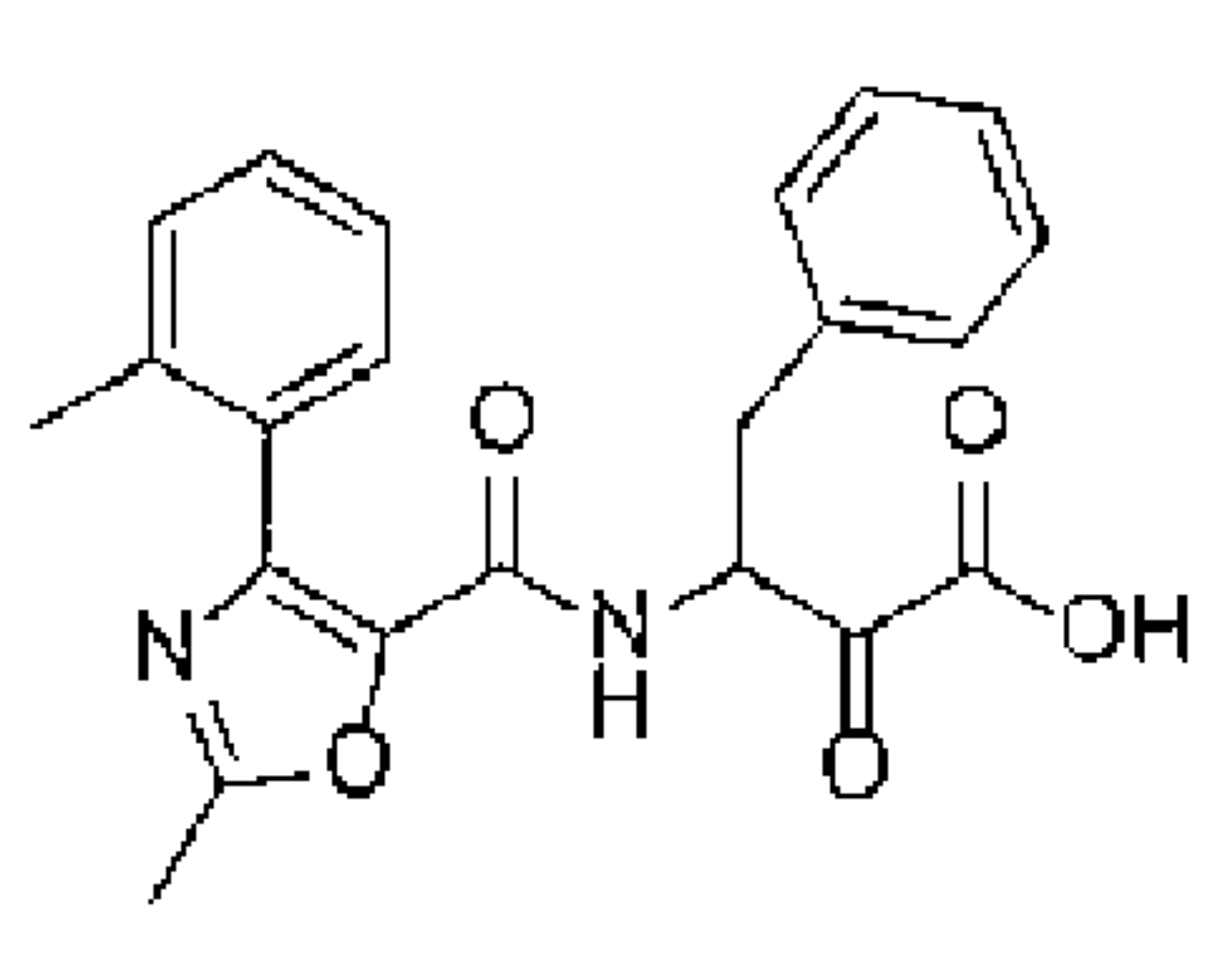
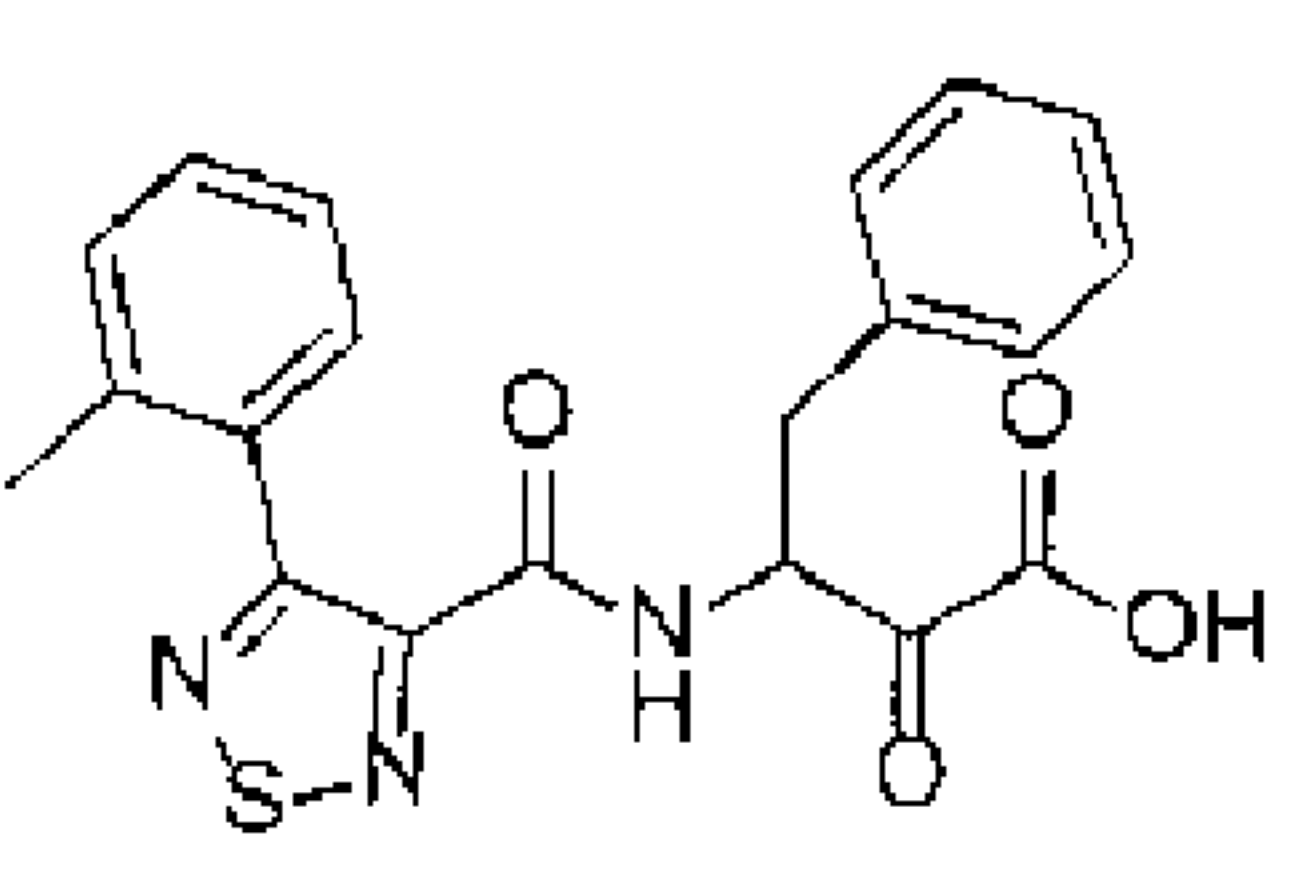
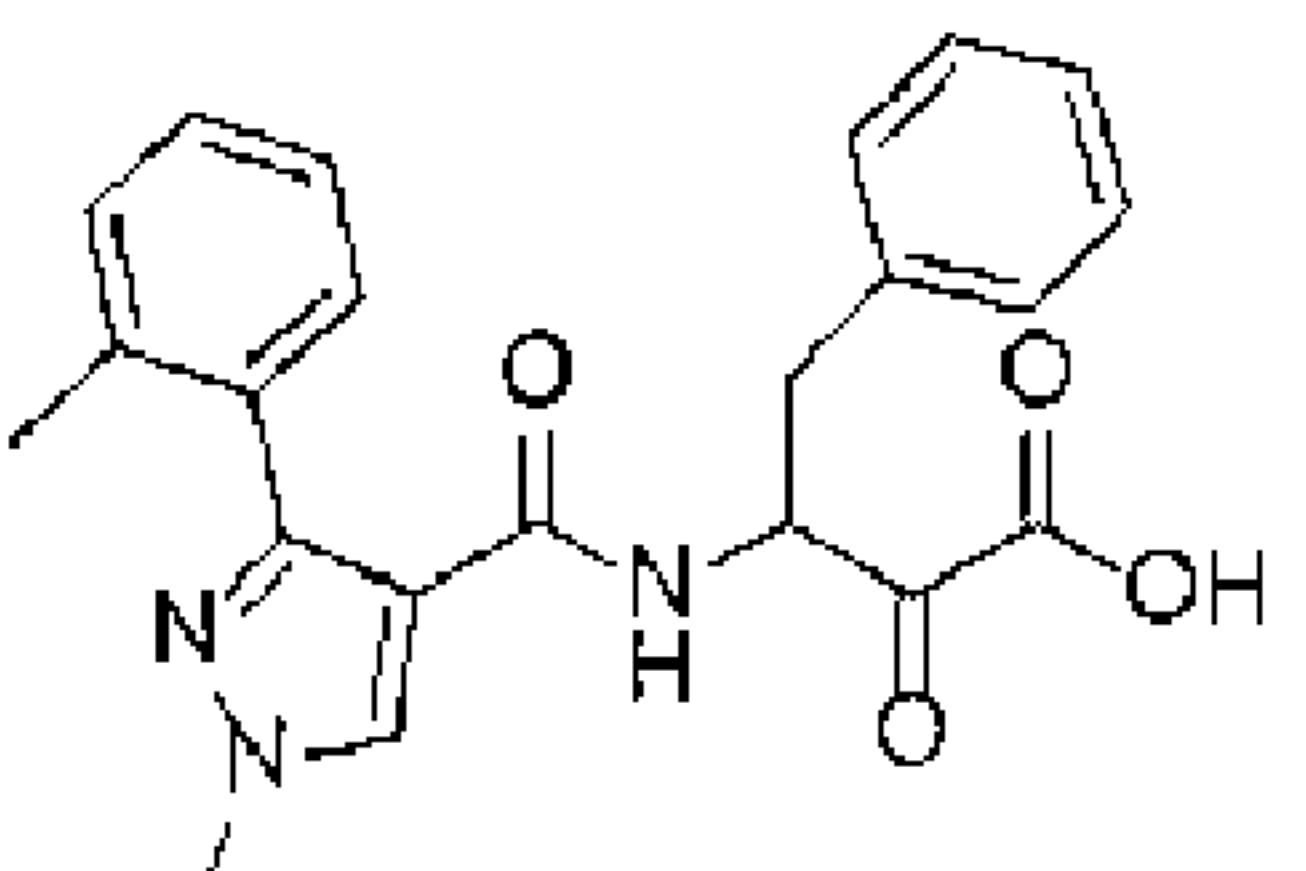
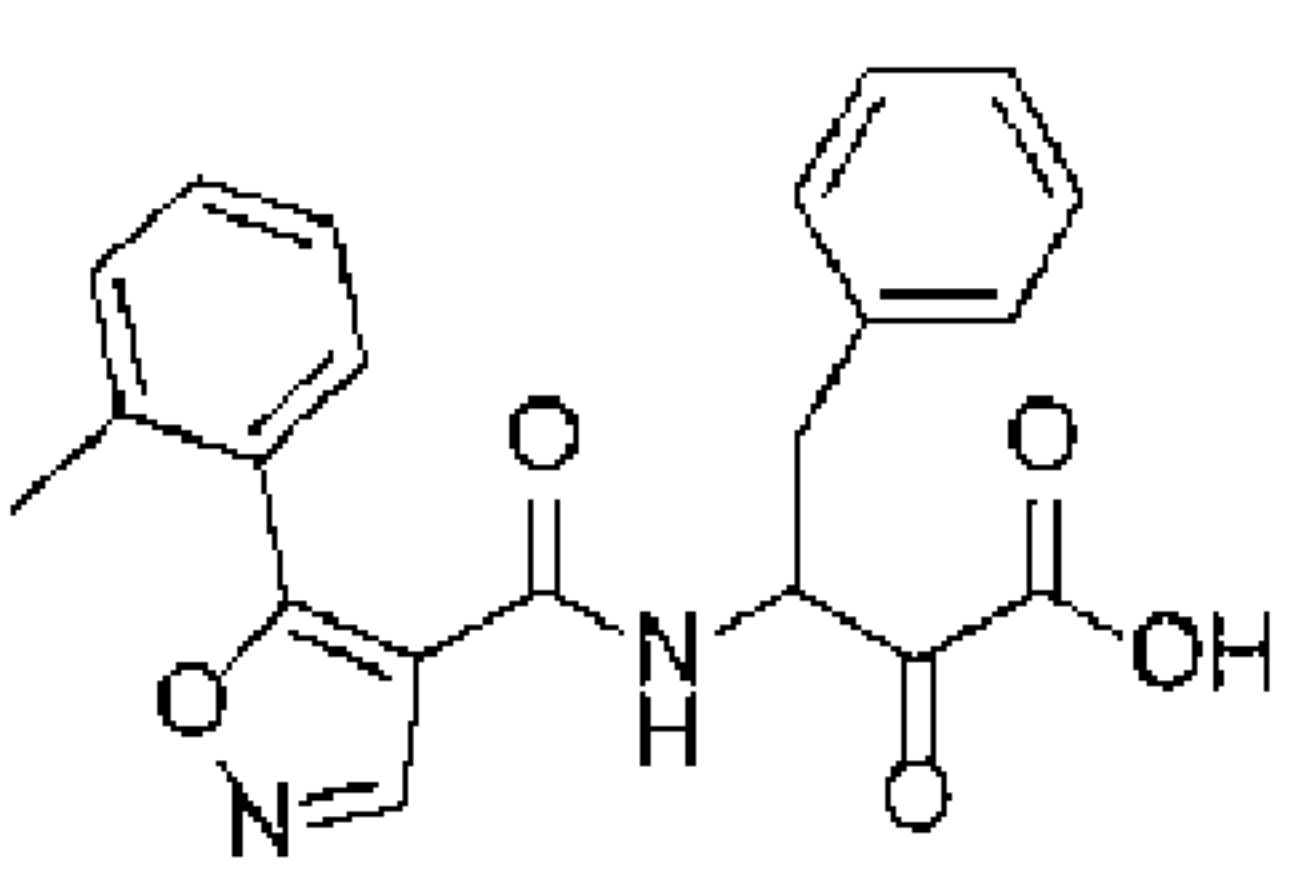
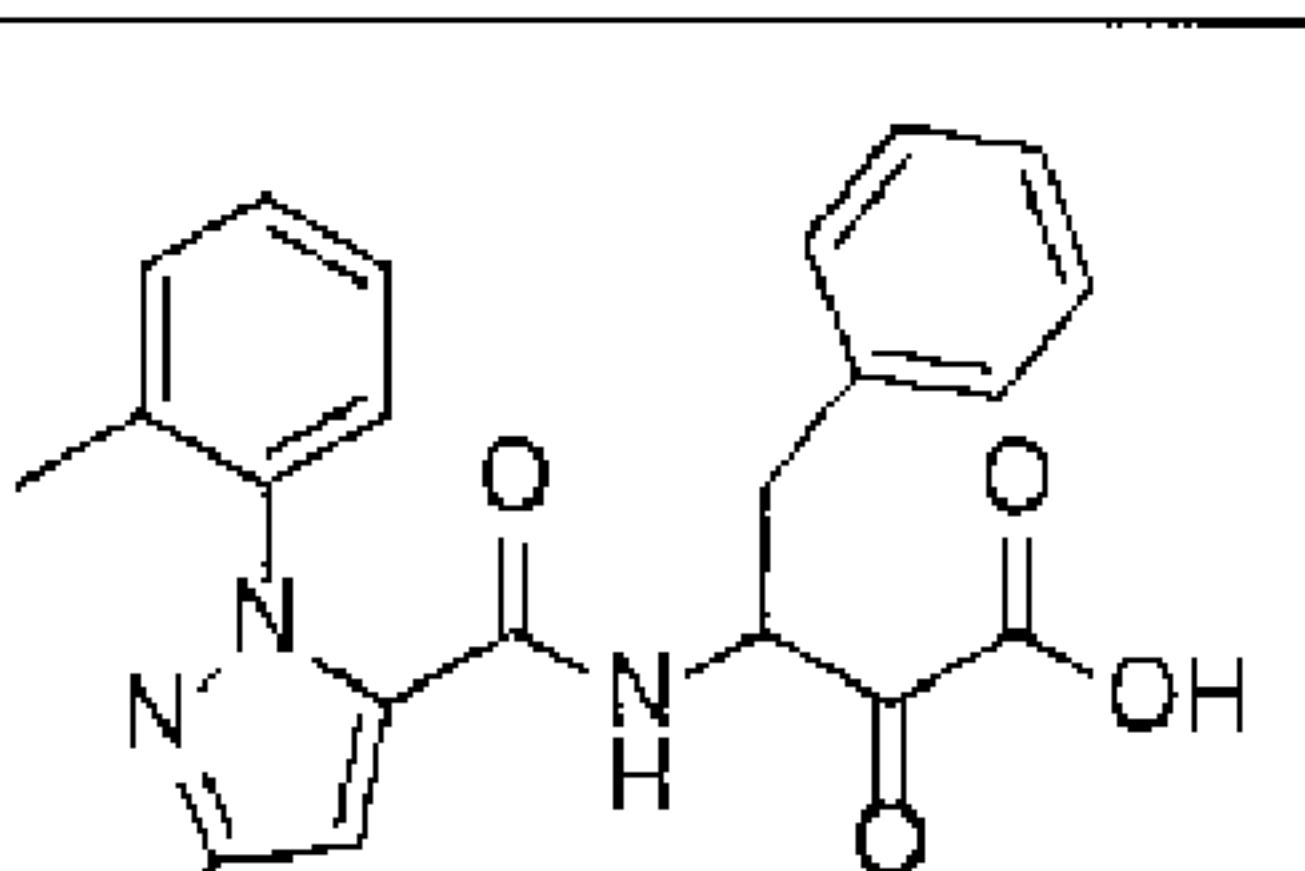
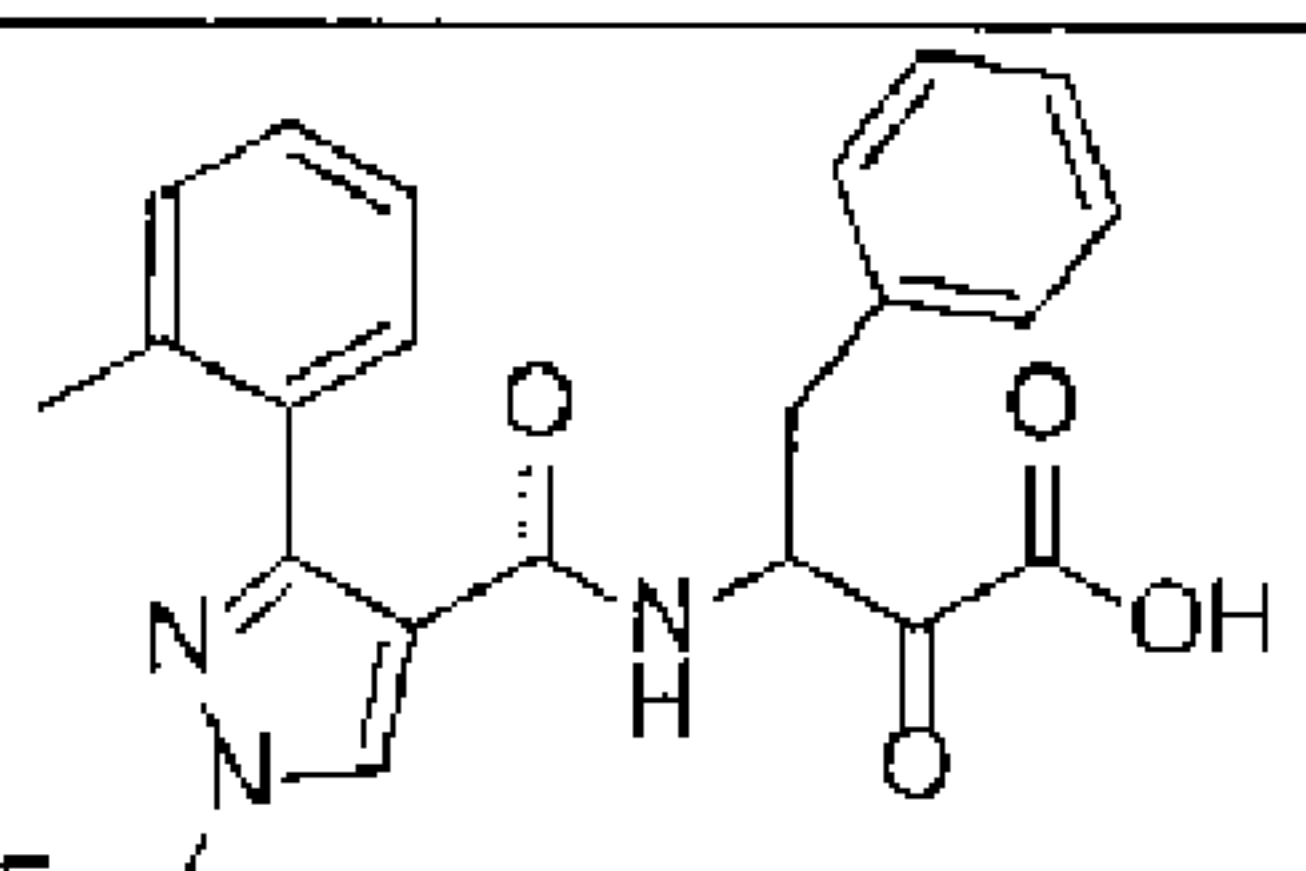
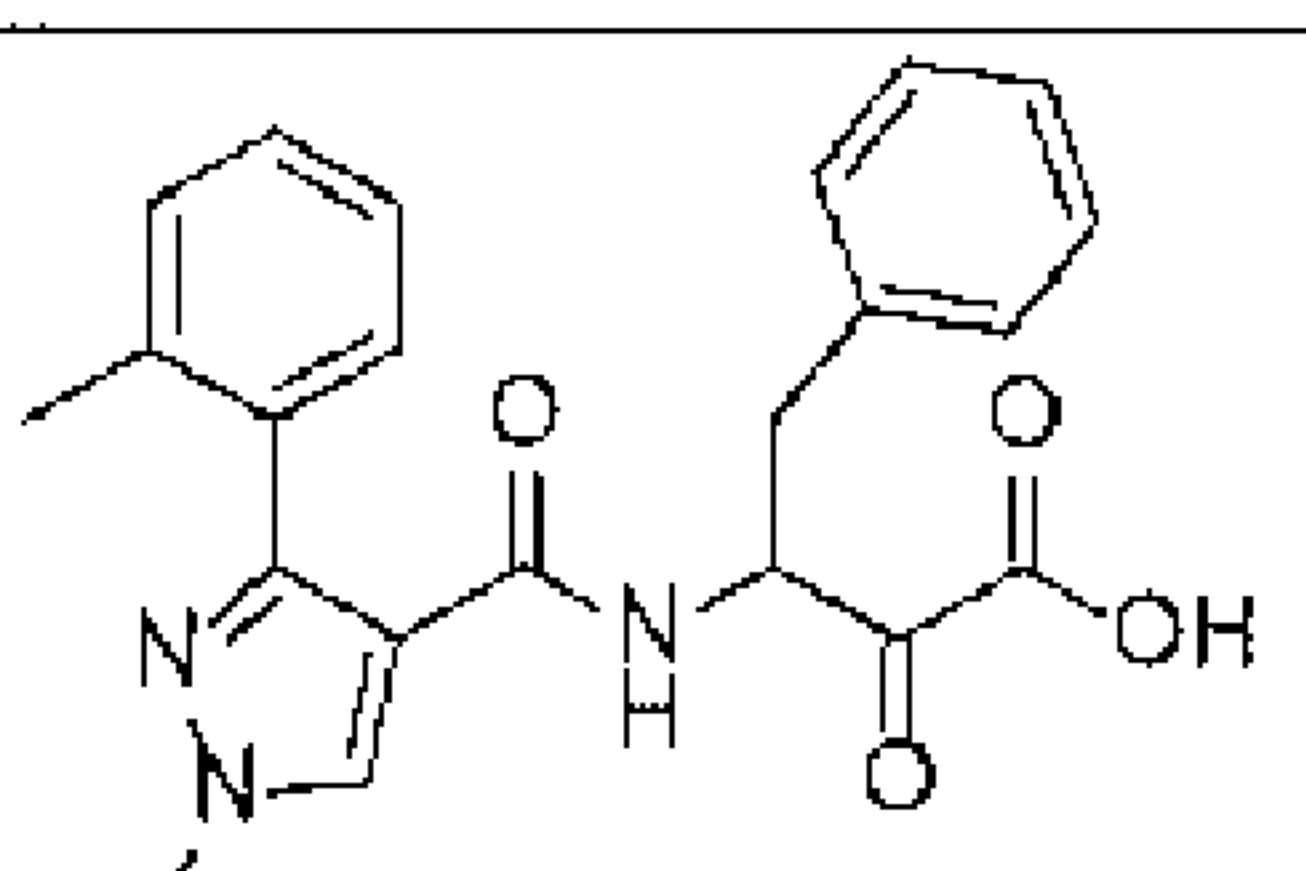
【0108】 一些實施例包括選自由化合物109、110、111、113及其醫藥上可接受之鹽組成之群之化合物，此類化合物描述於本文中。

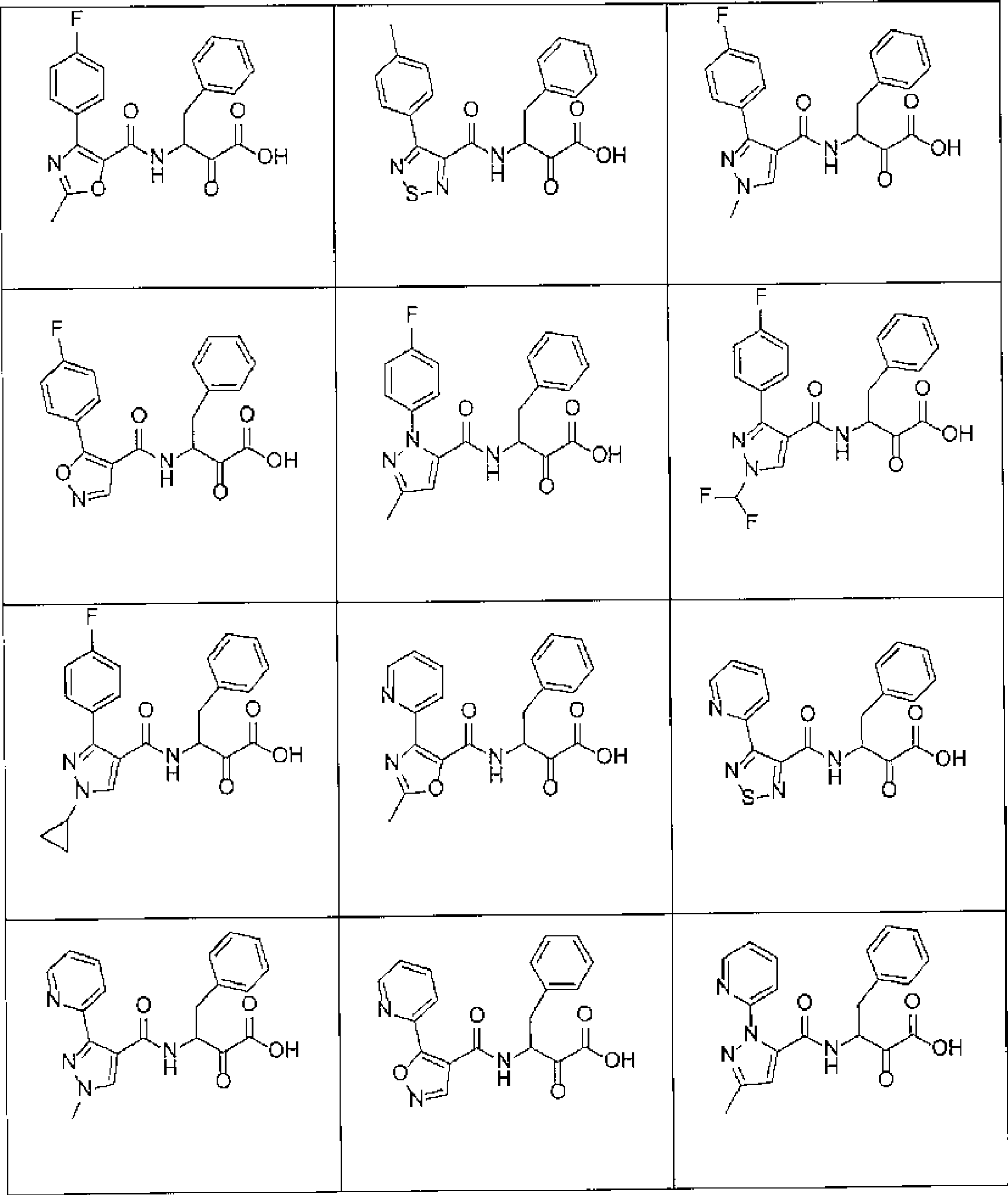
【0109】 一些實施例包括選自由化合物1-14、16-18、22、25、27、29-35、37、39、45、47-51、53-54、58-59、61-63、68-71、73、75-77、80、82-83、85-88、89、91、93-97、99-104、112、112、115及其醫藥上可接受之鹽組成之群之化合物。各種實施例包括上述化合物之S-對映異構體、R-對映異構體或外消旋異構物。

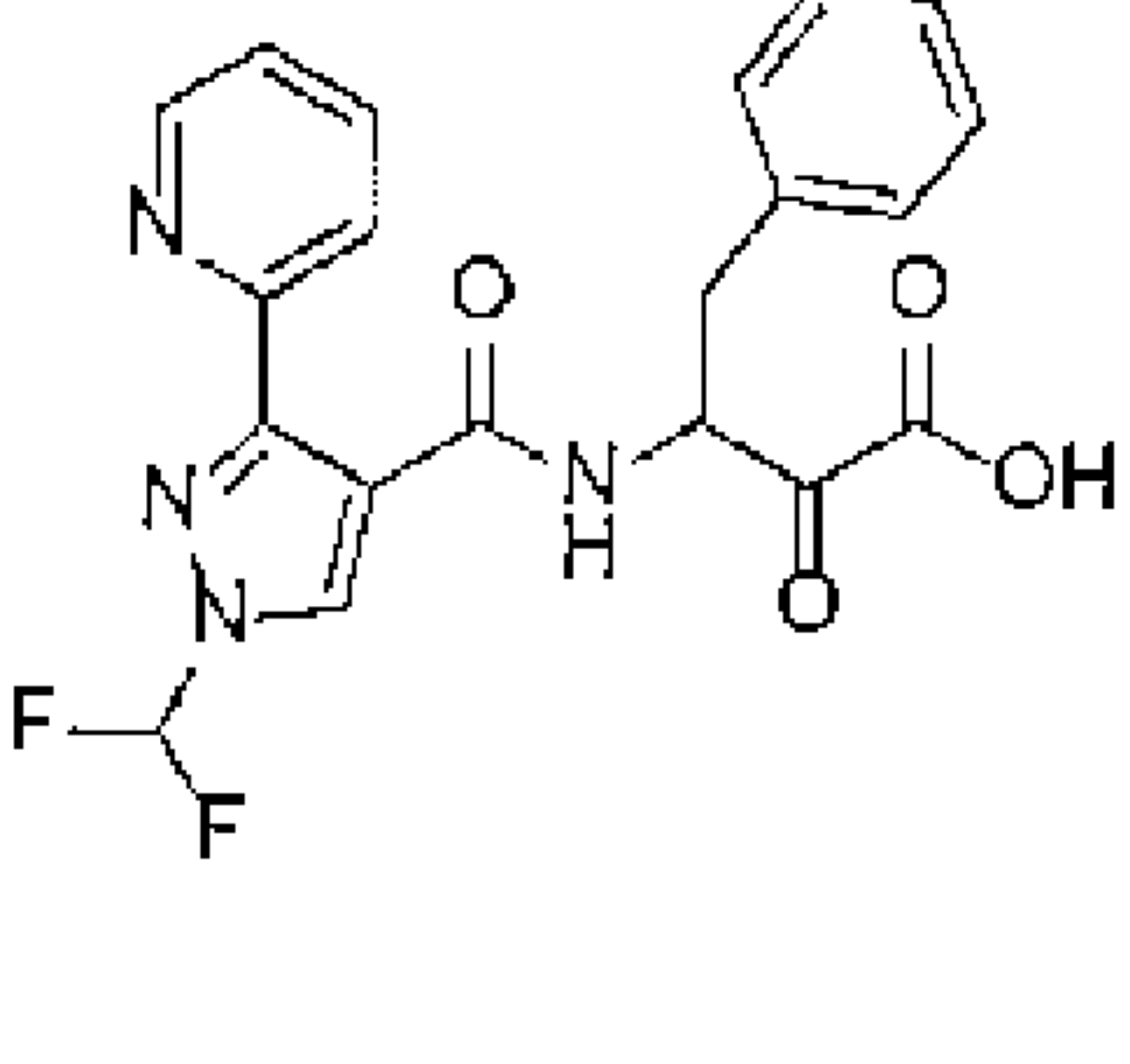
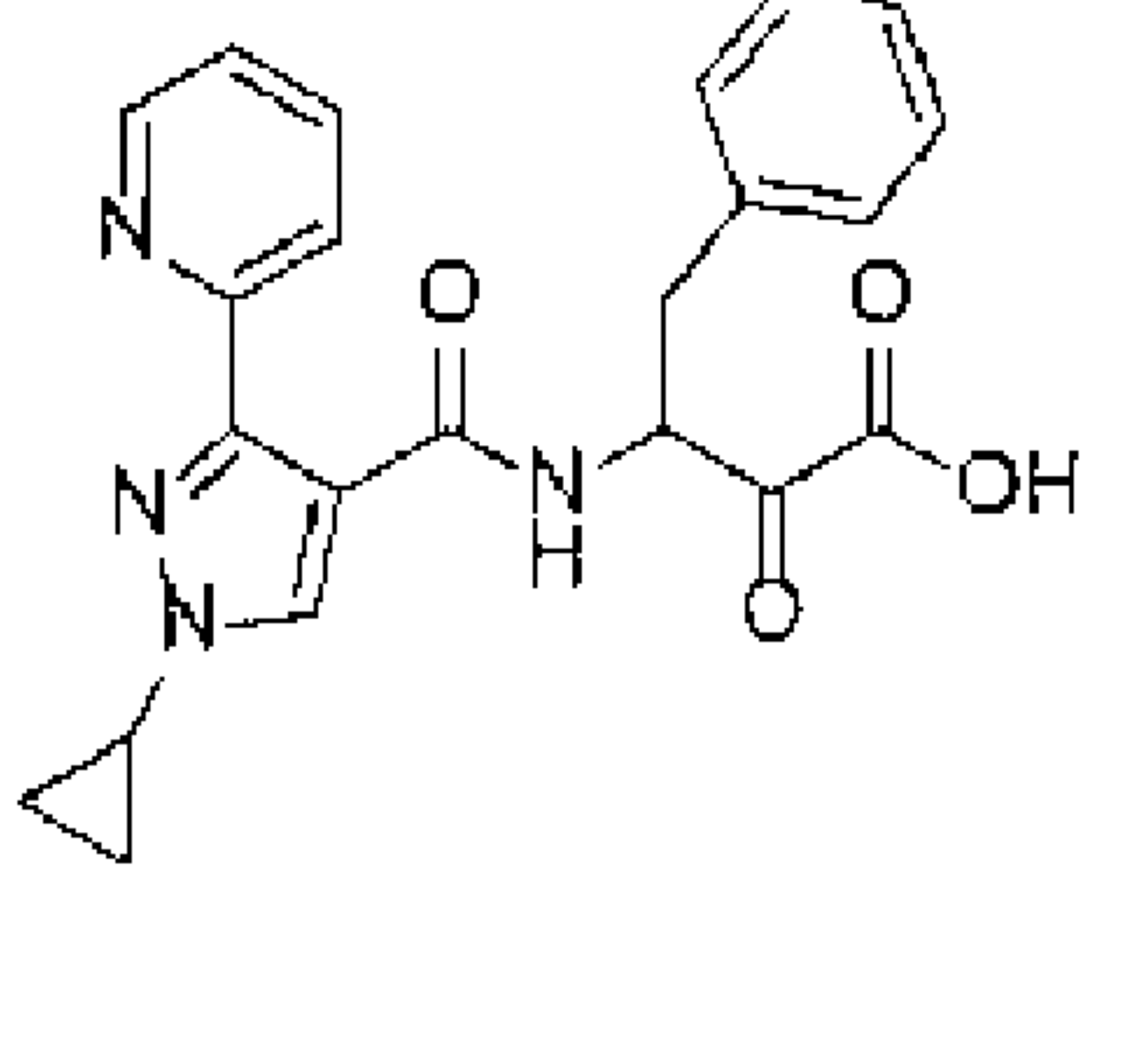
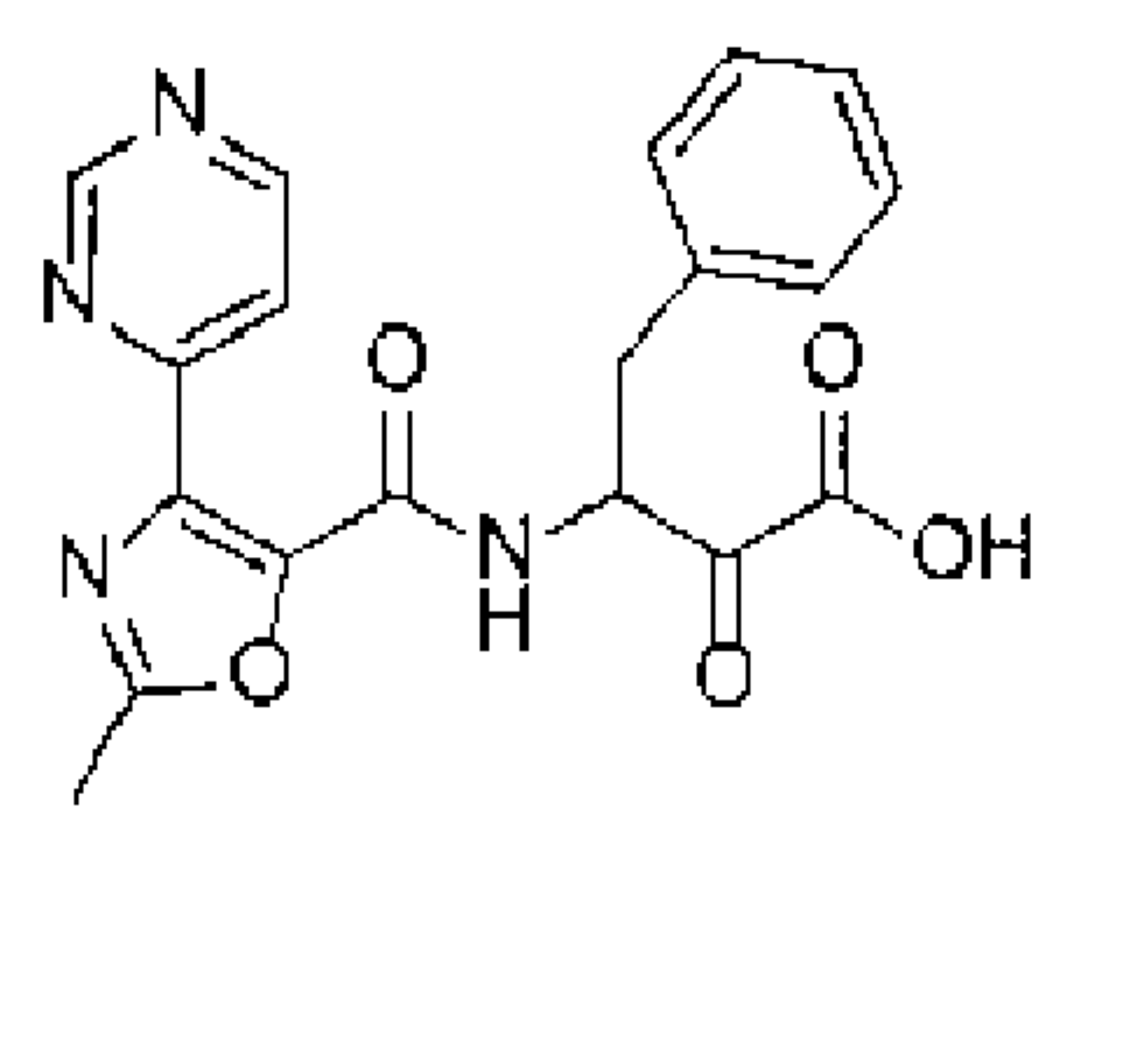
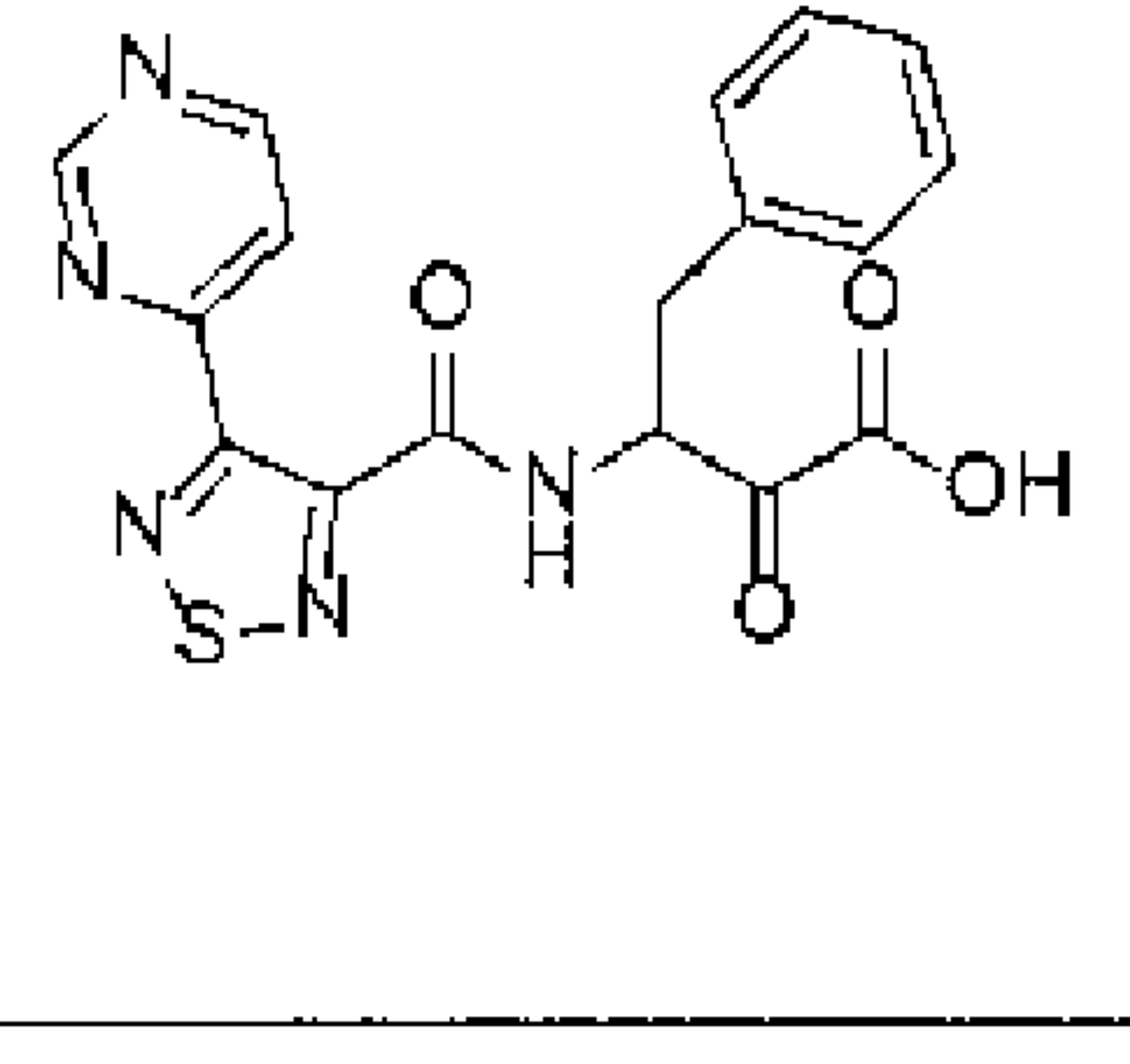
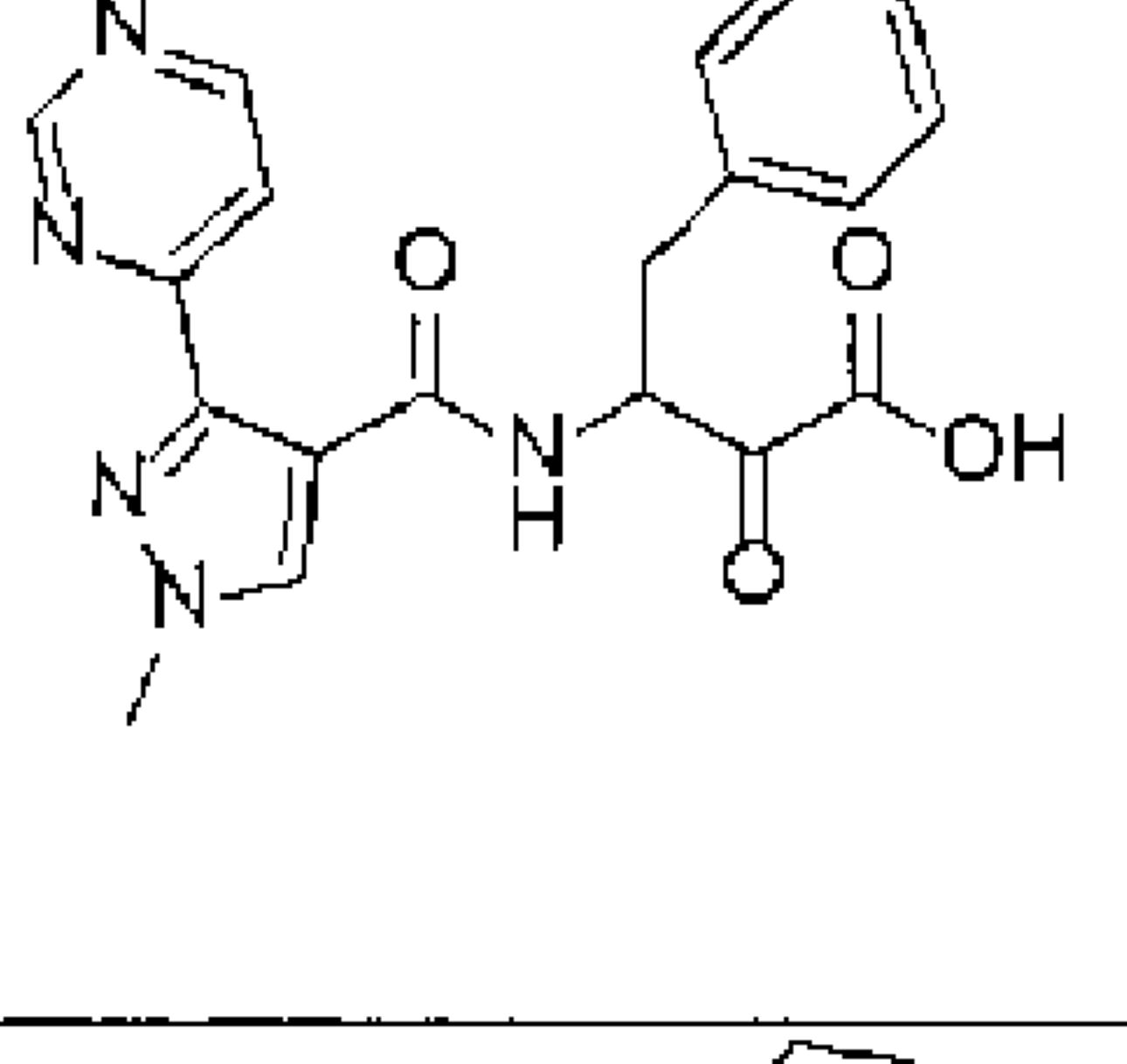
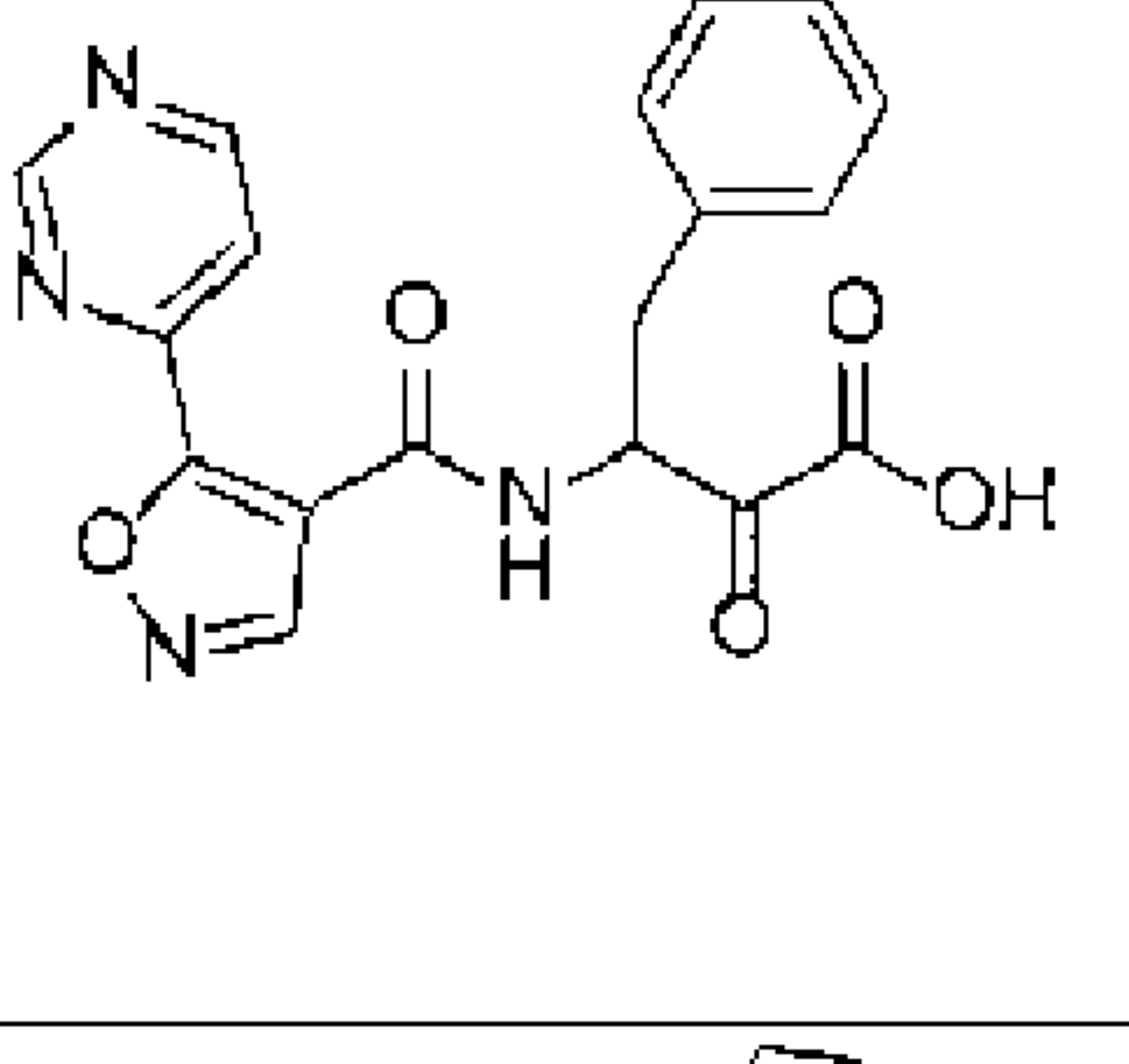
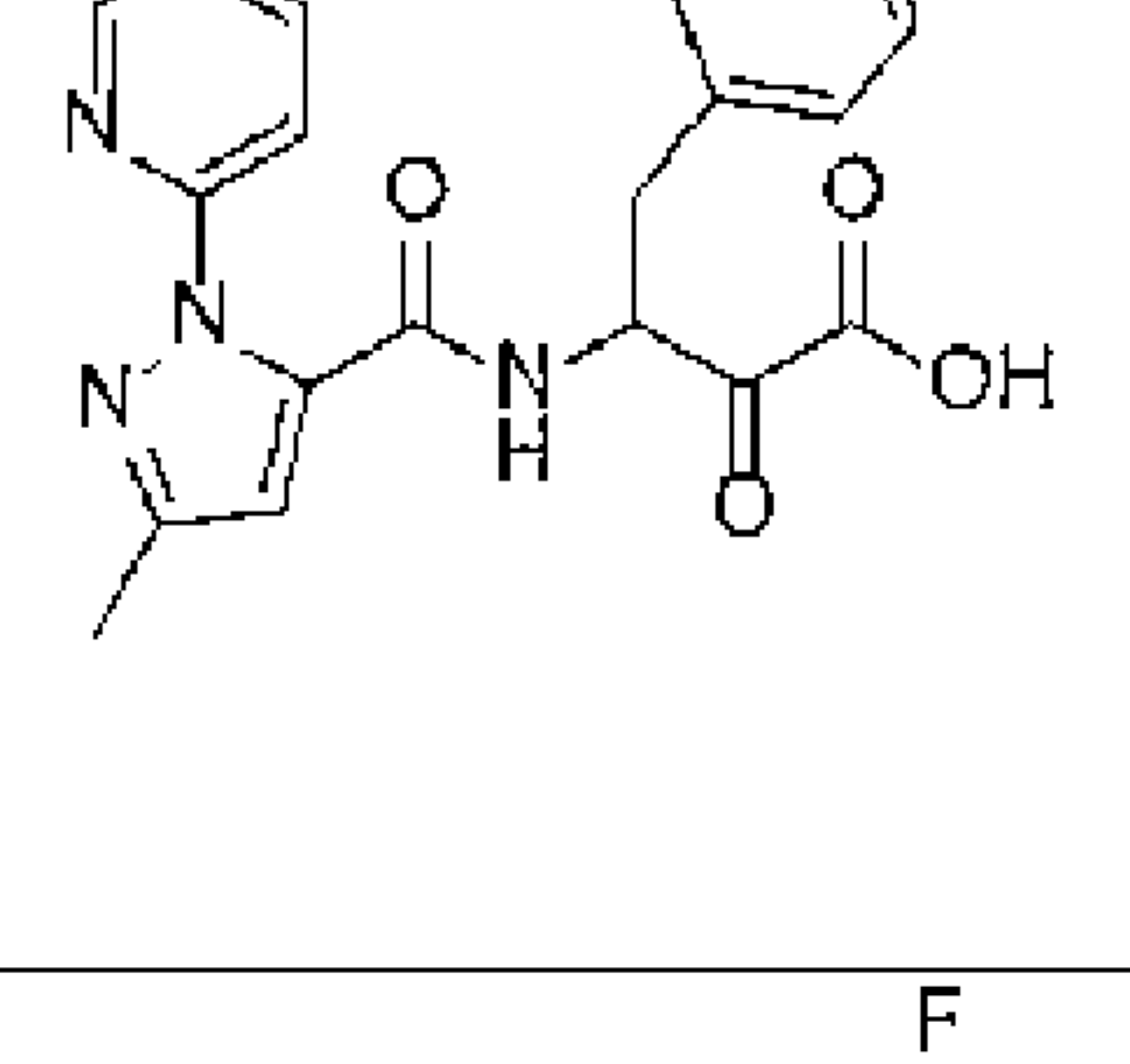
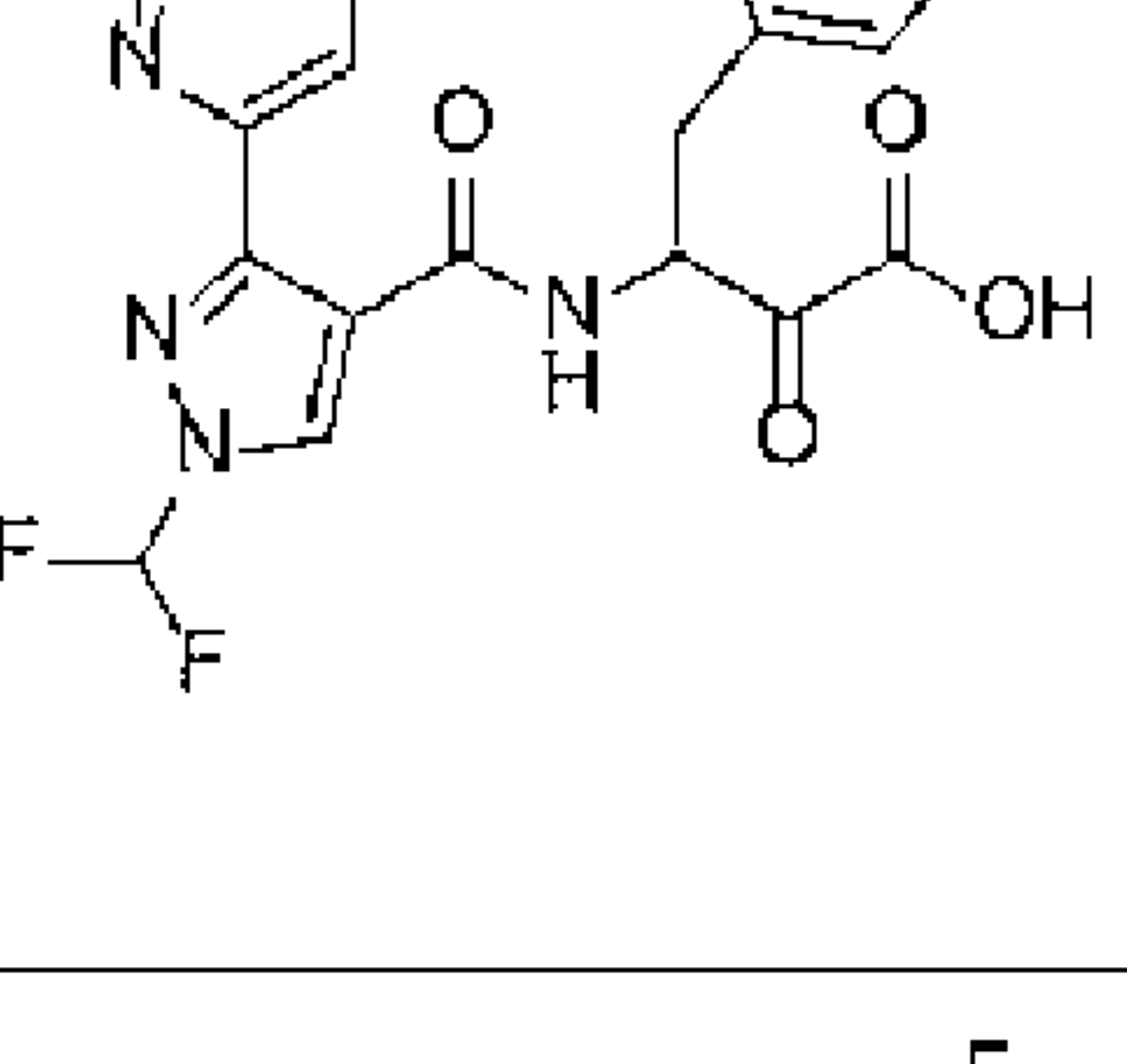
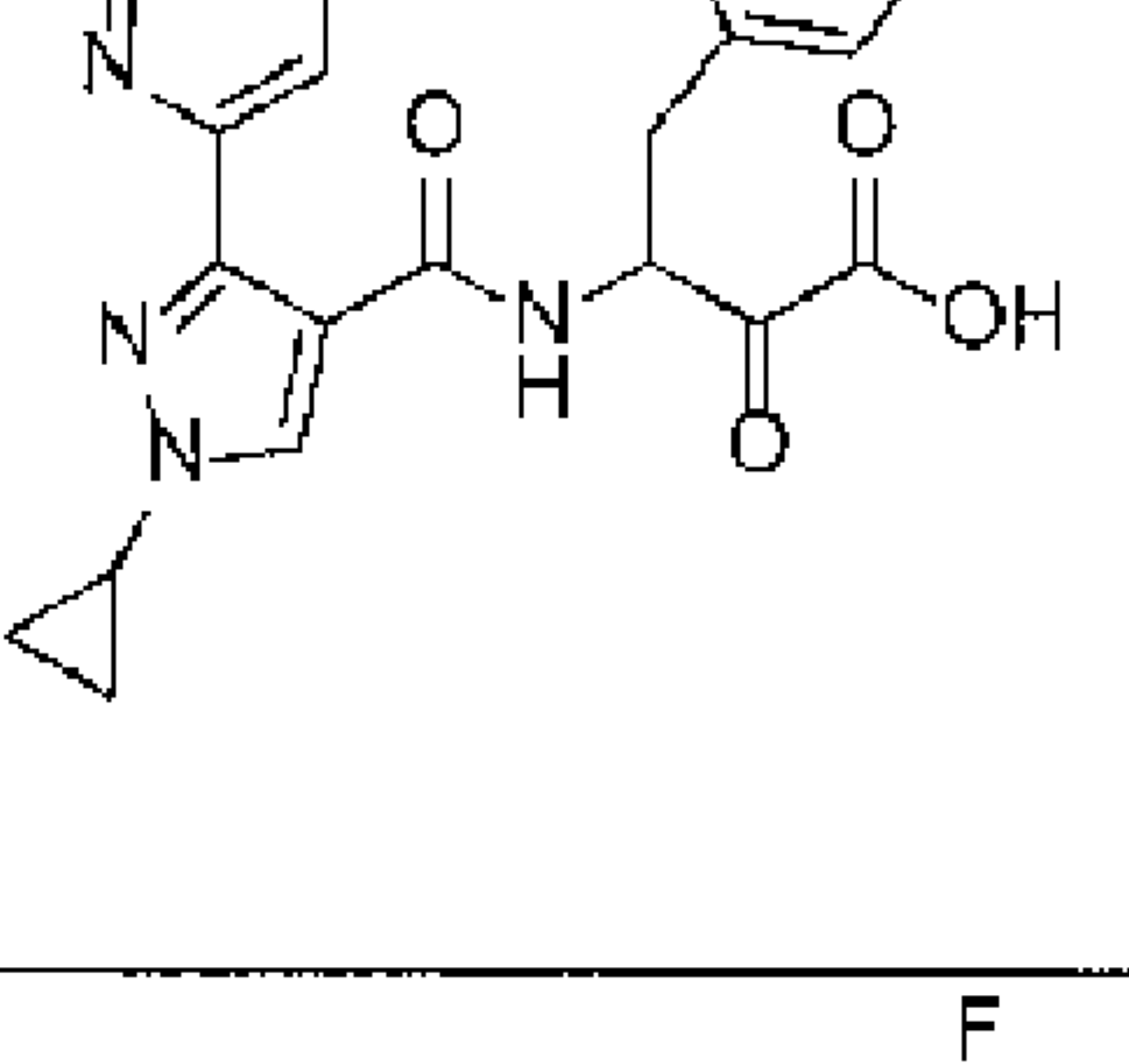
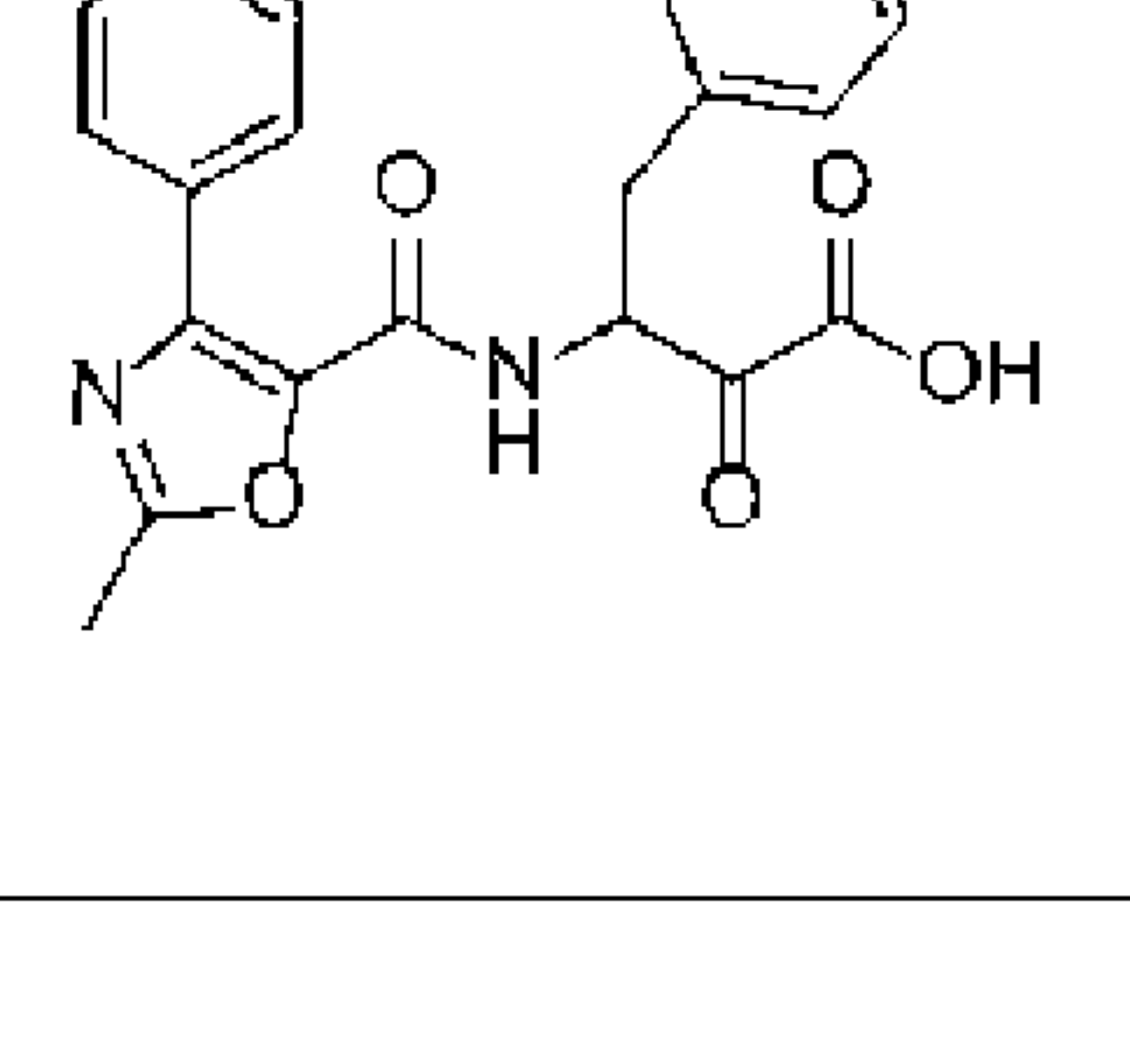
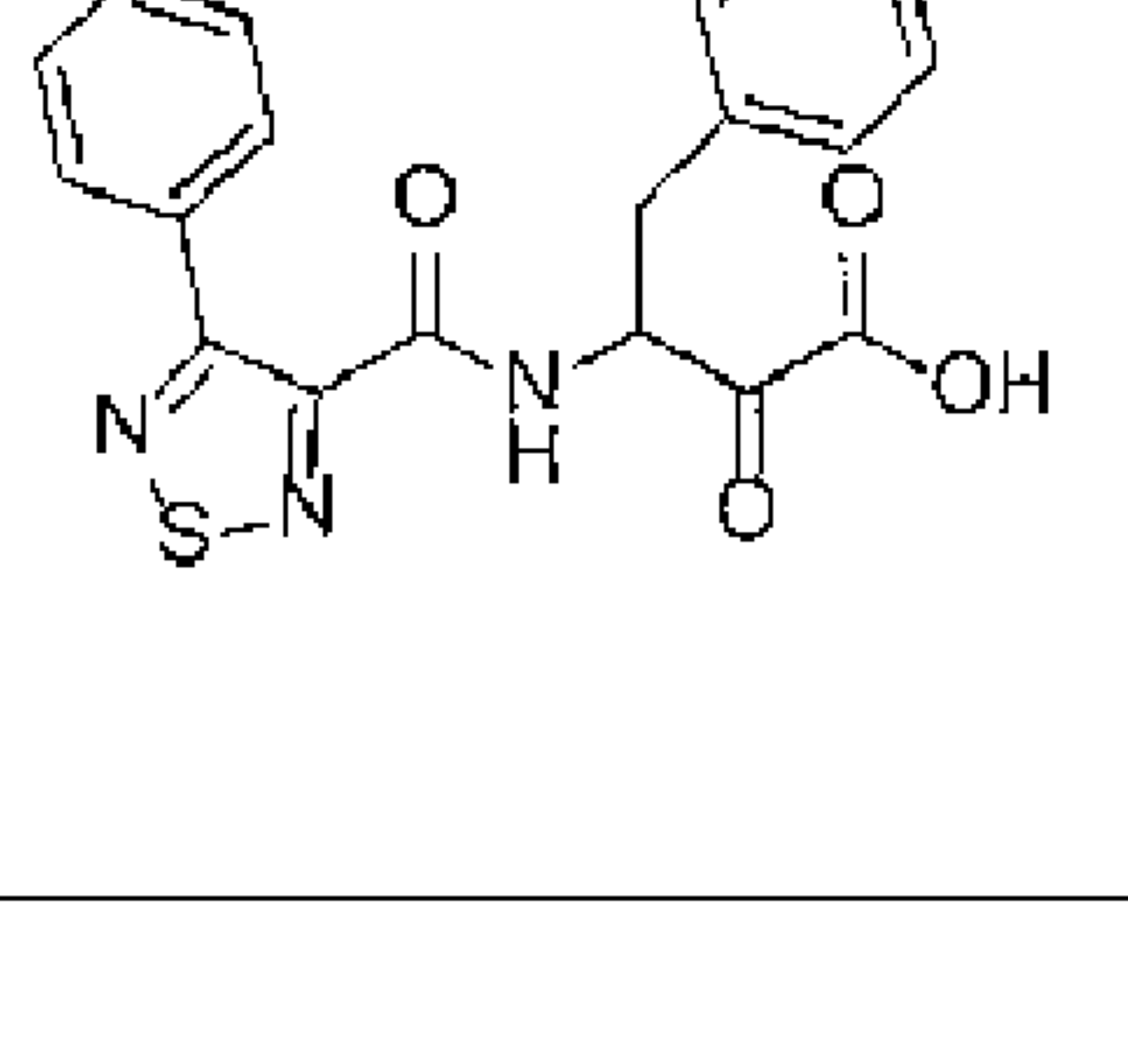
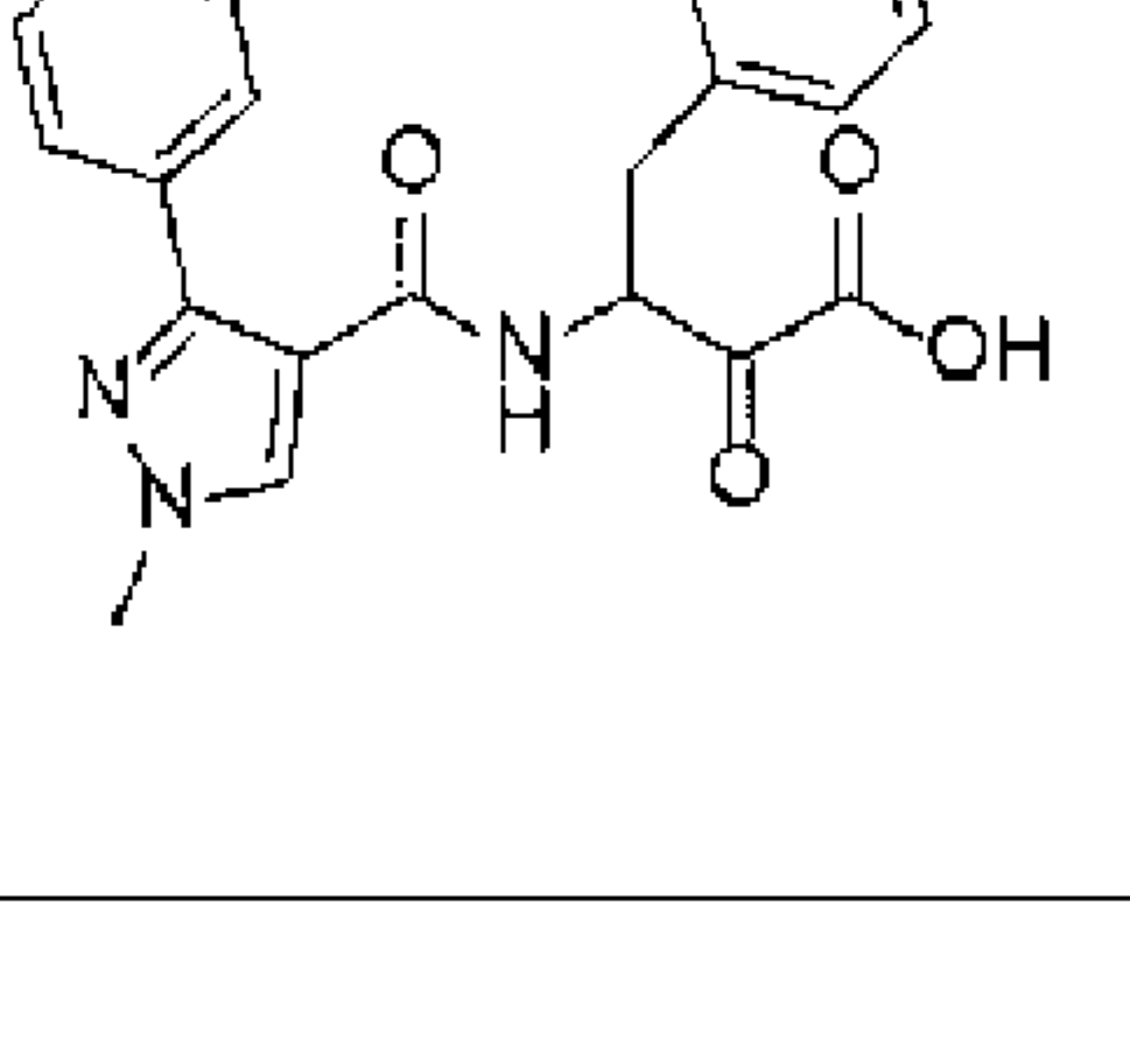
【0110】 適於如本文所述的用途且可藉由使用本文所述的方法製備的其他化合物示於表1中。

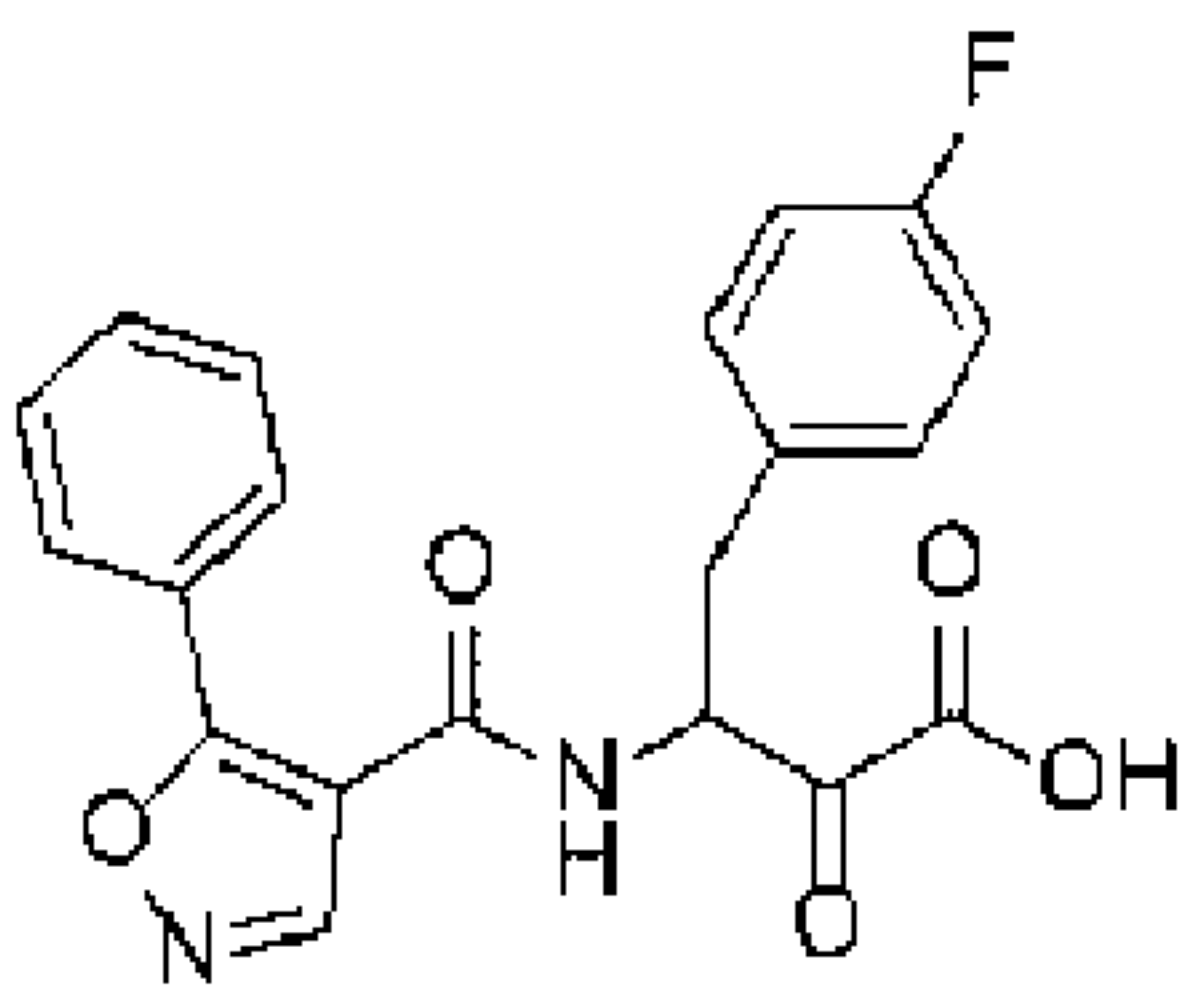
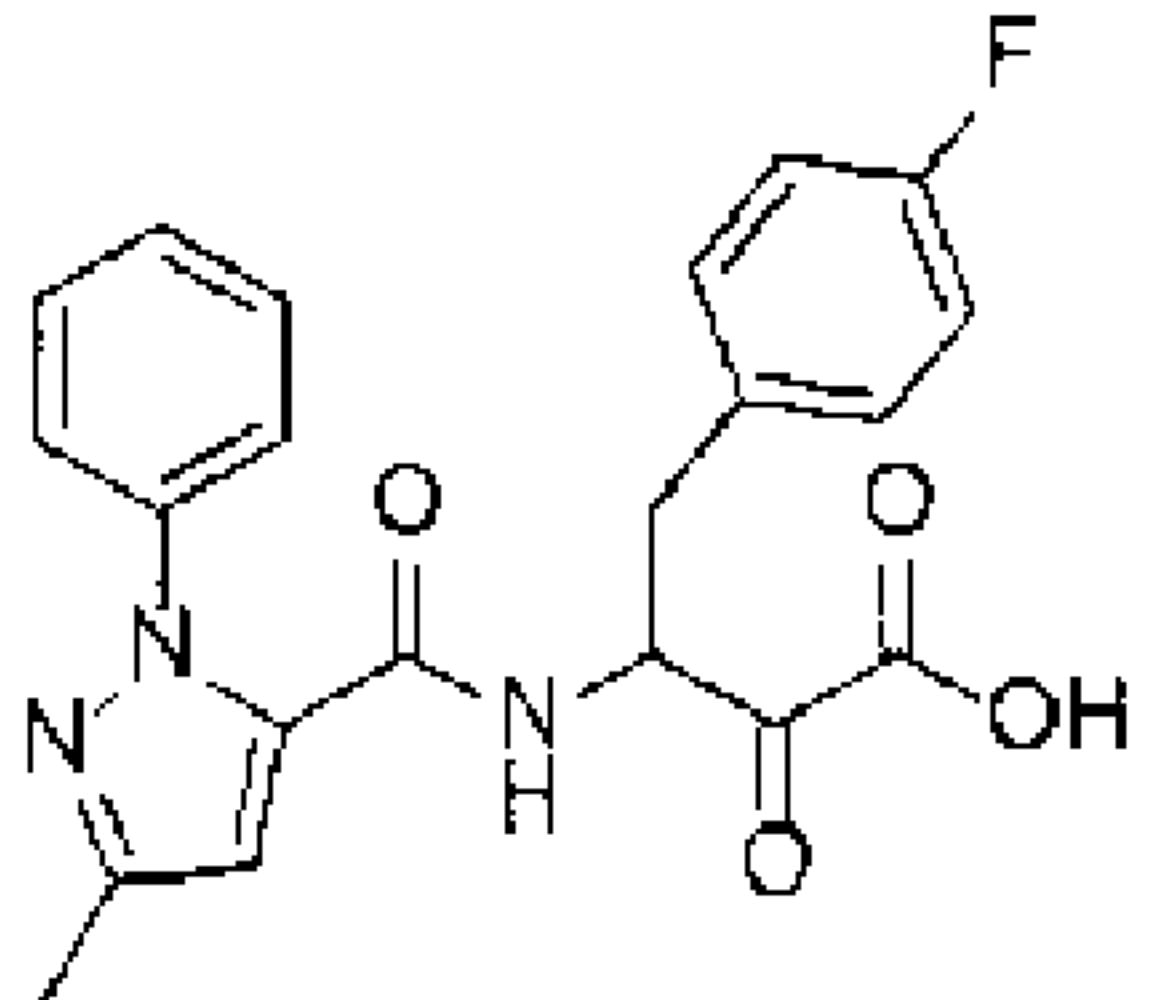
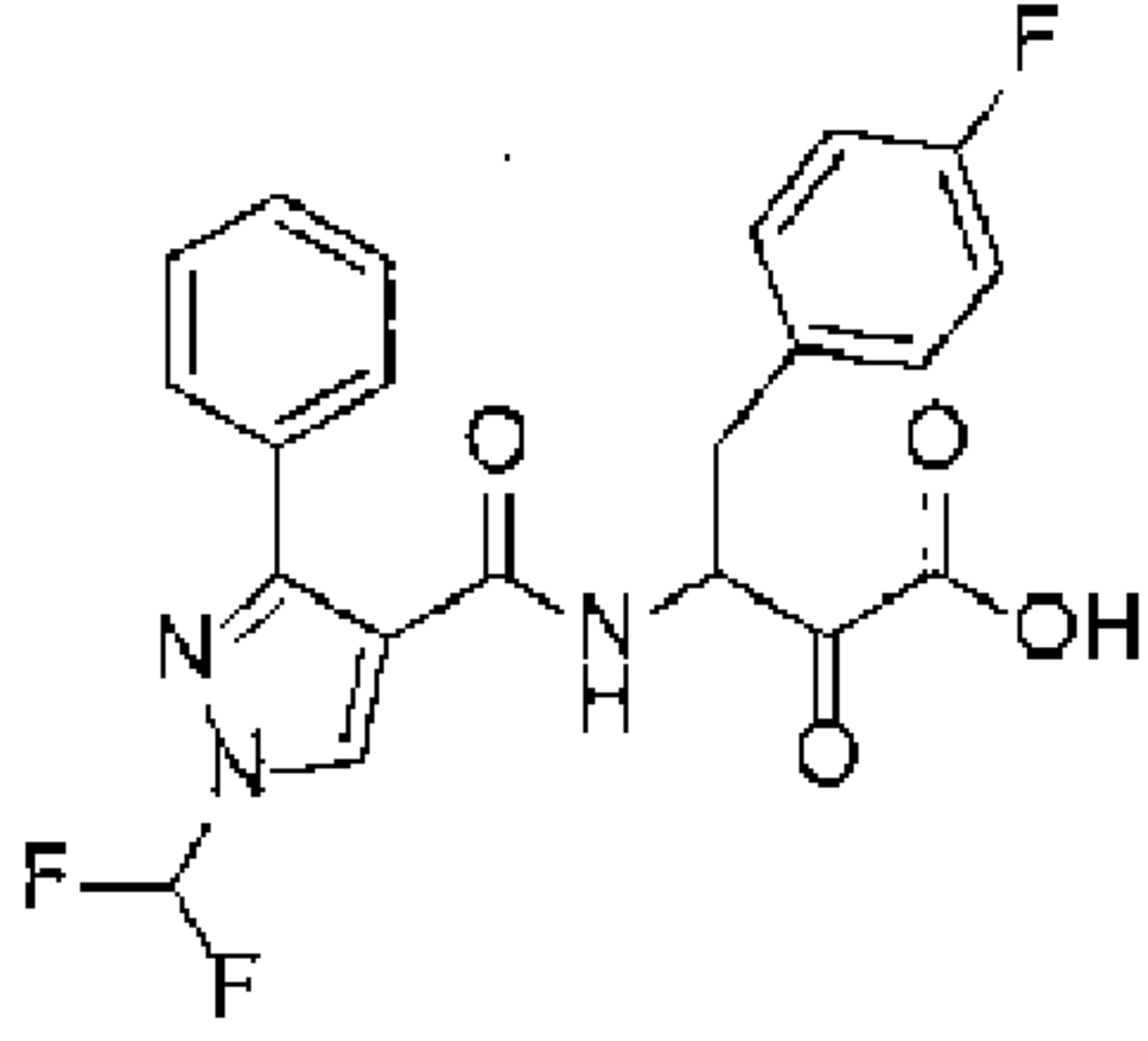
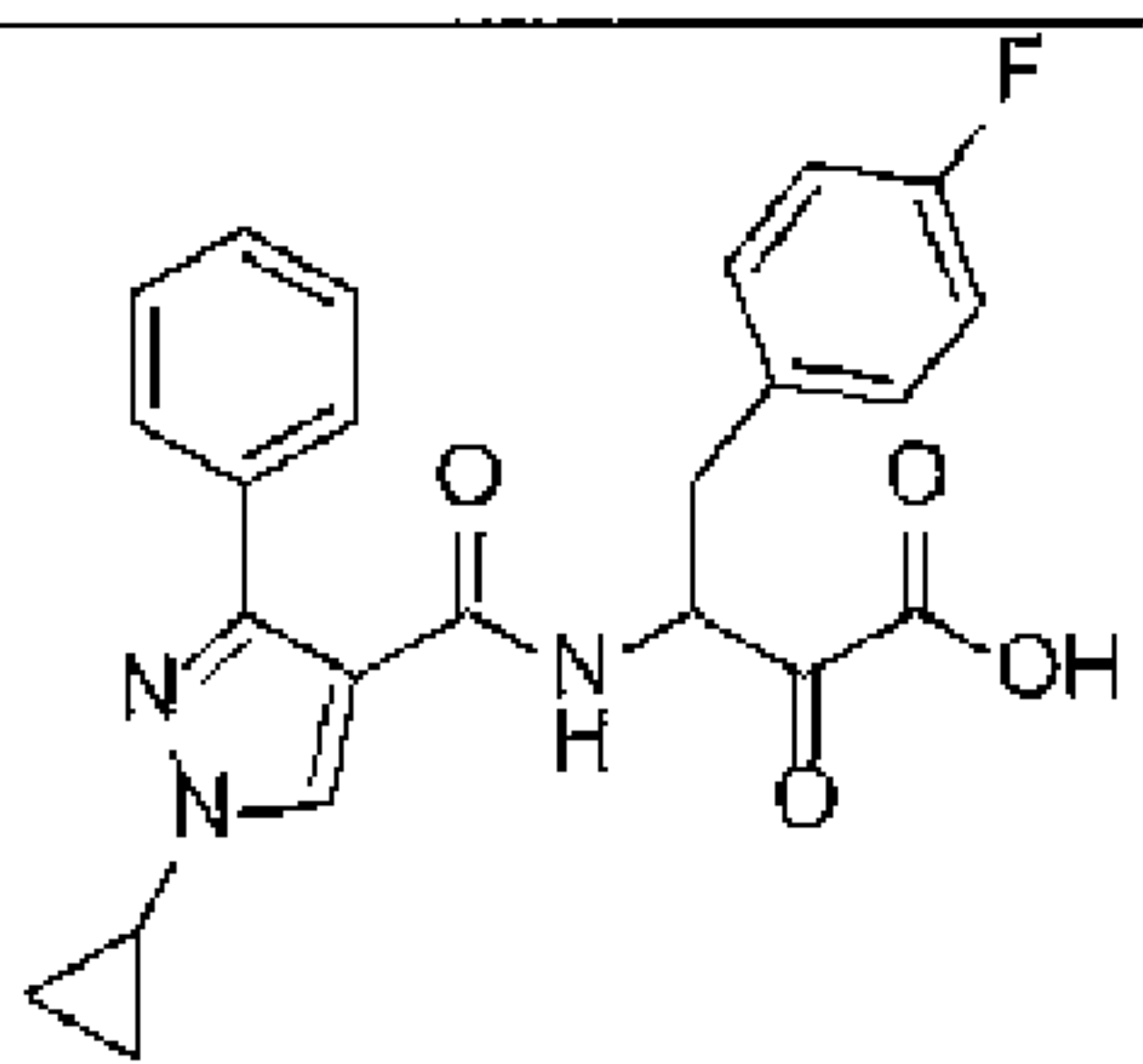
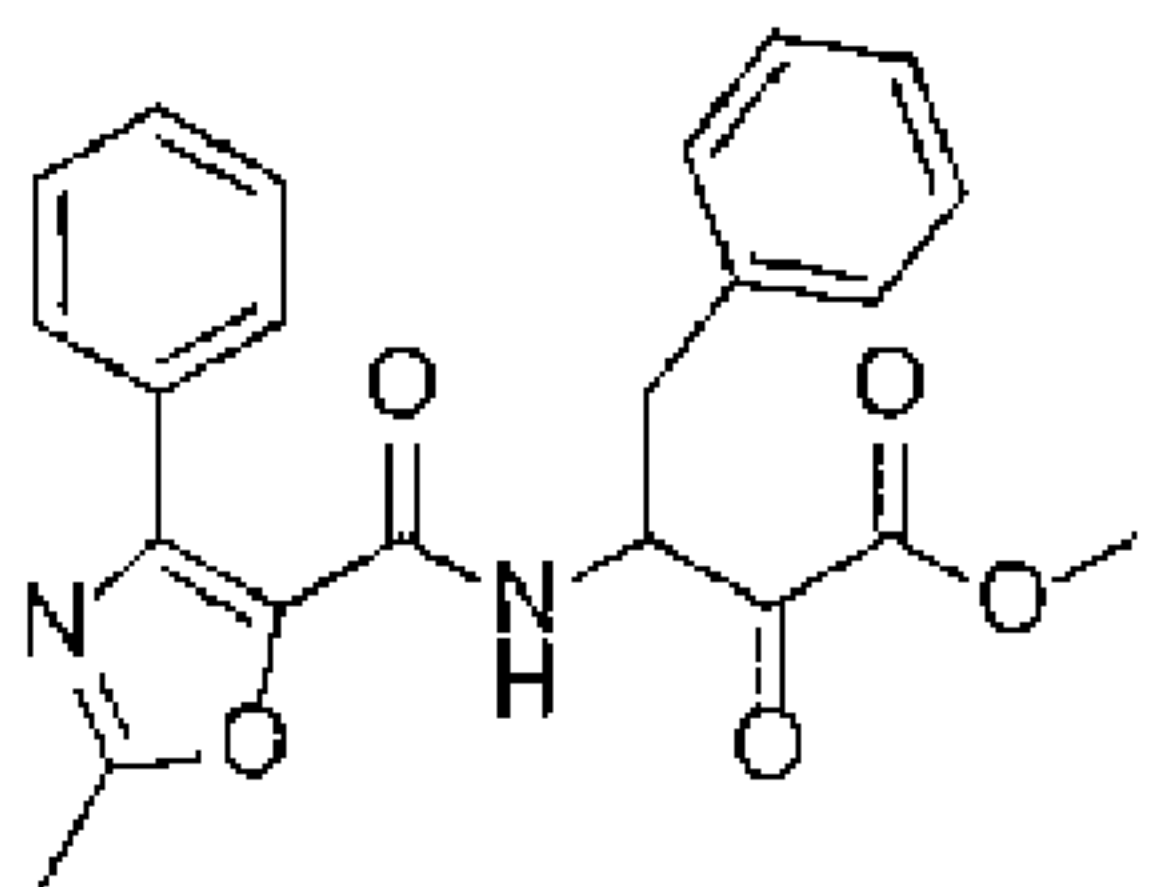
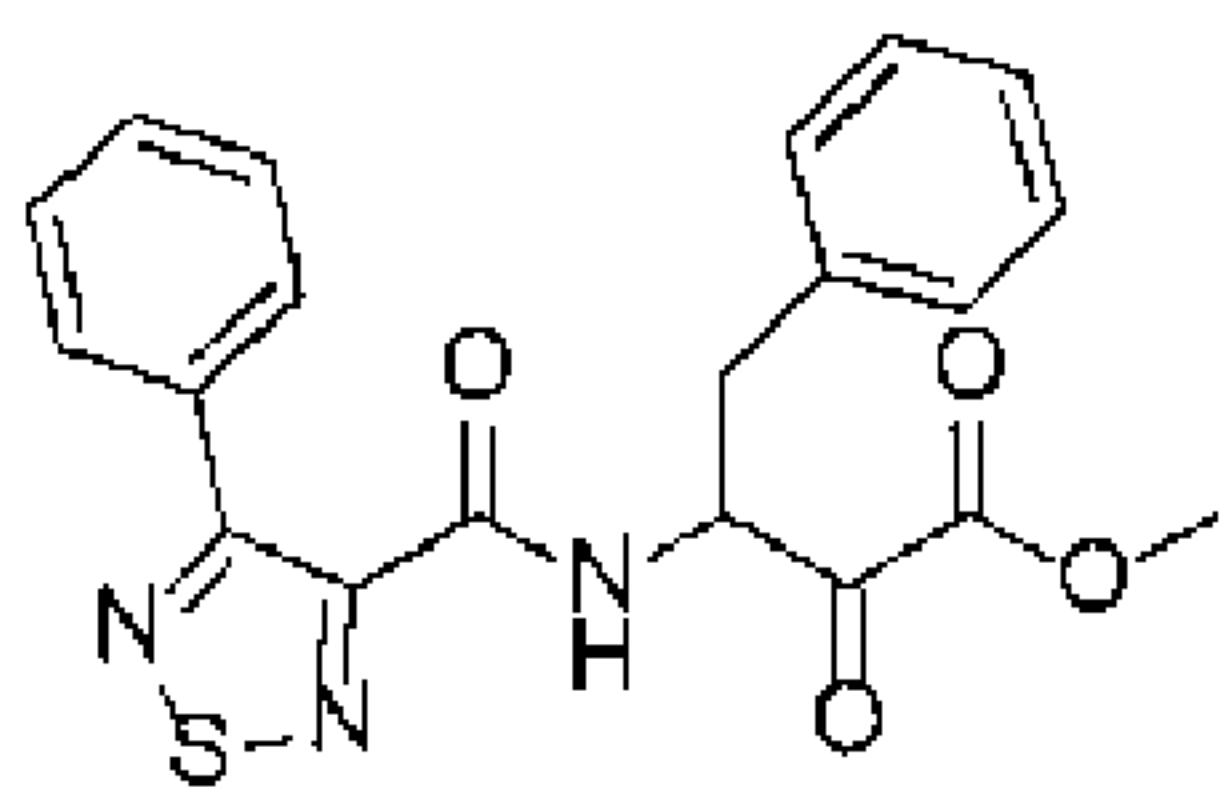
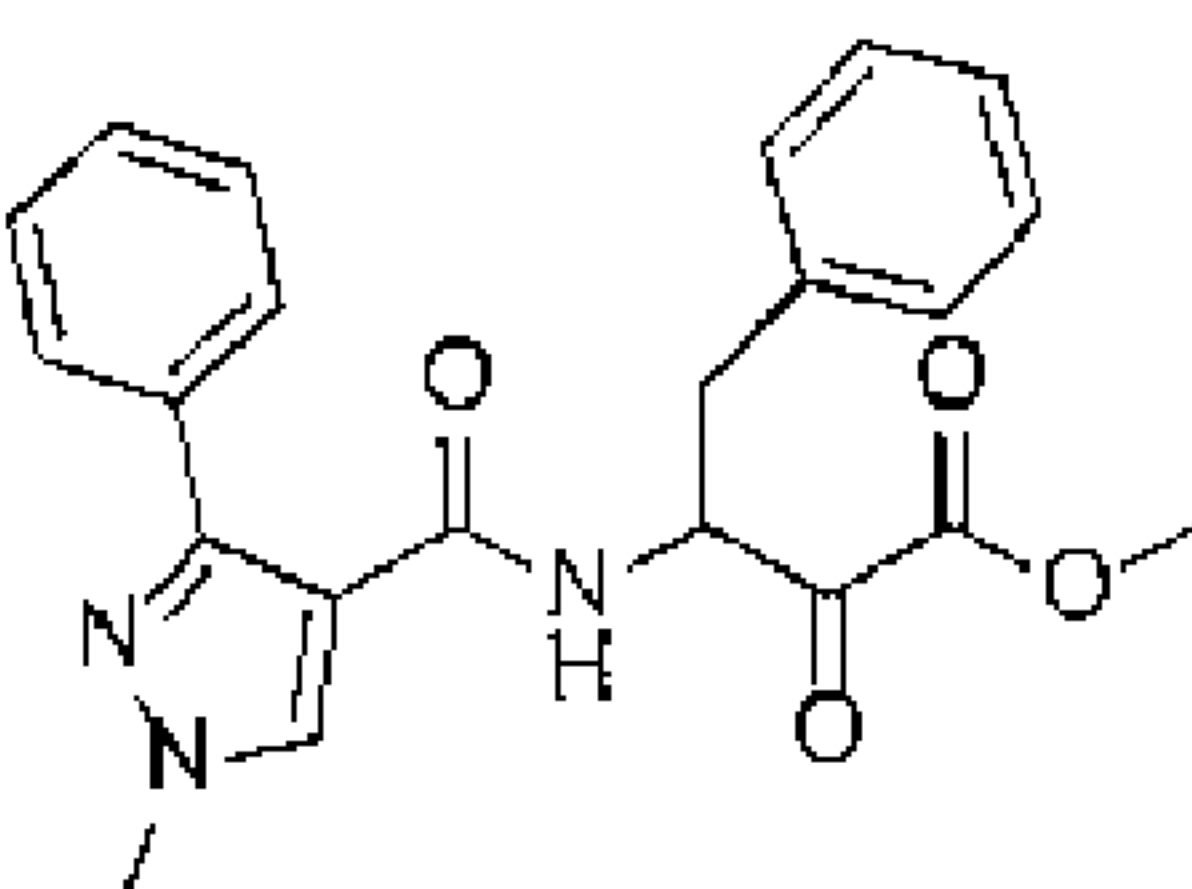
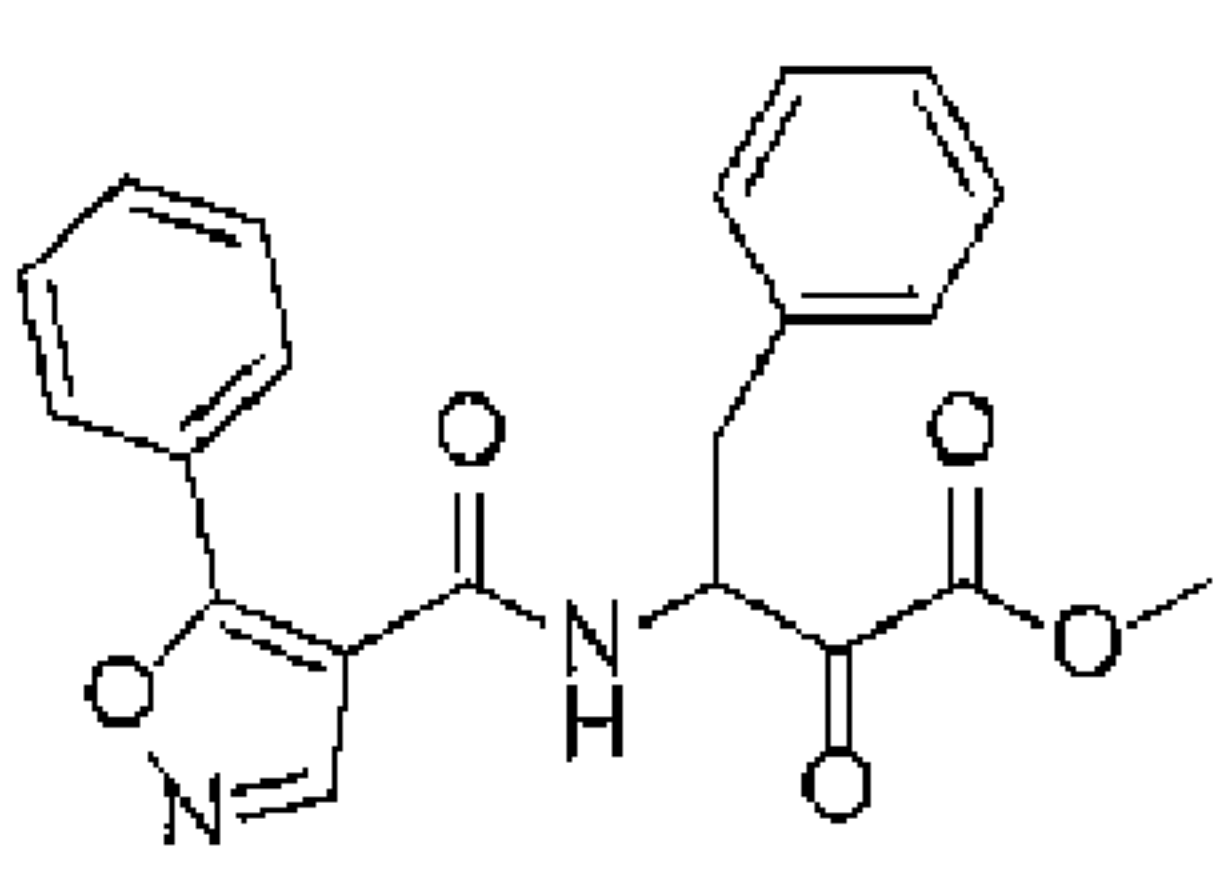
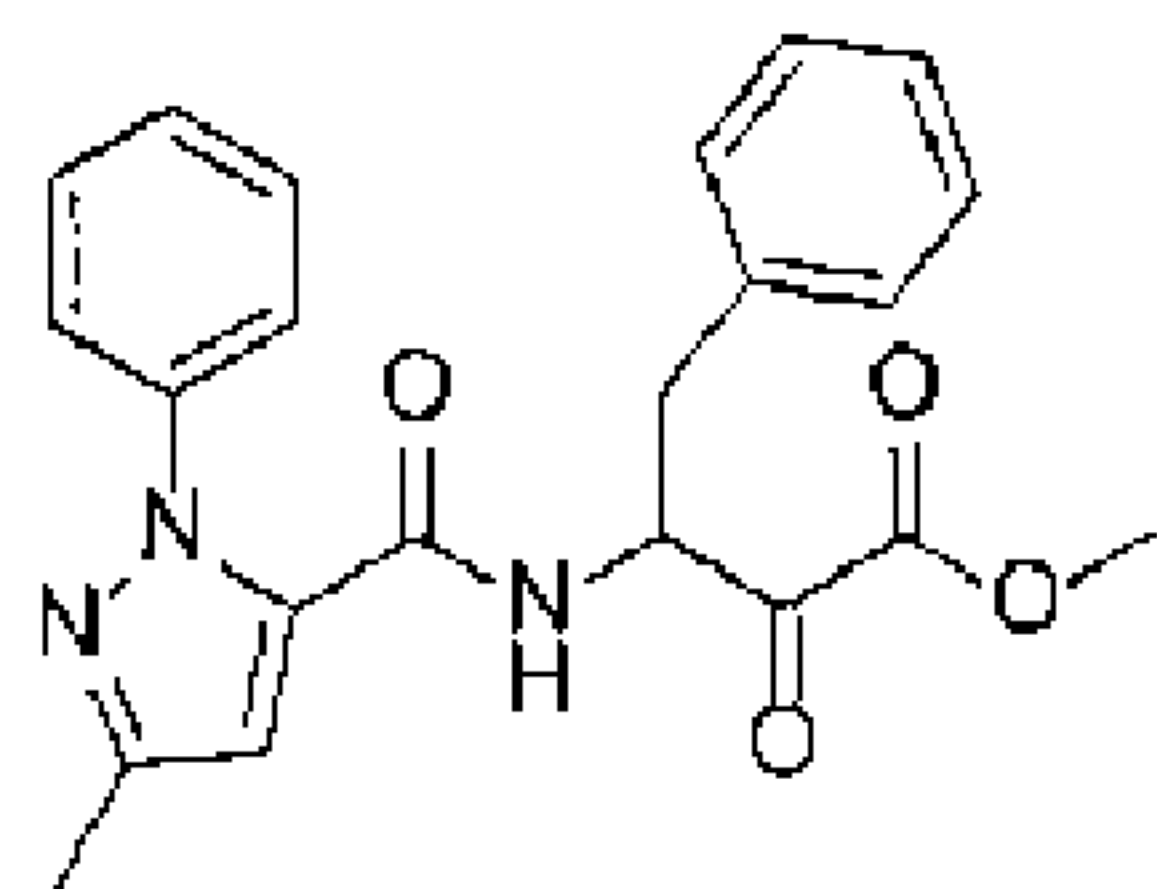
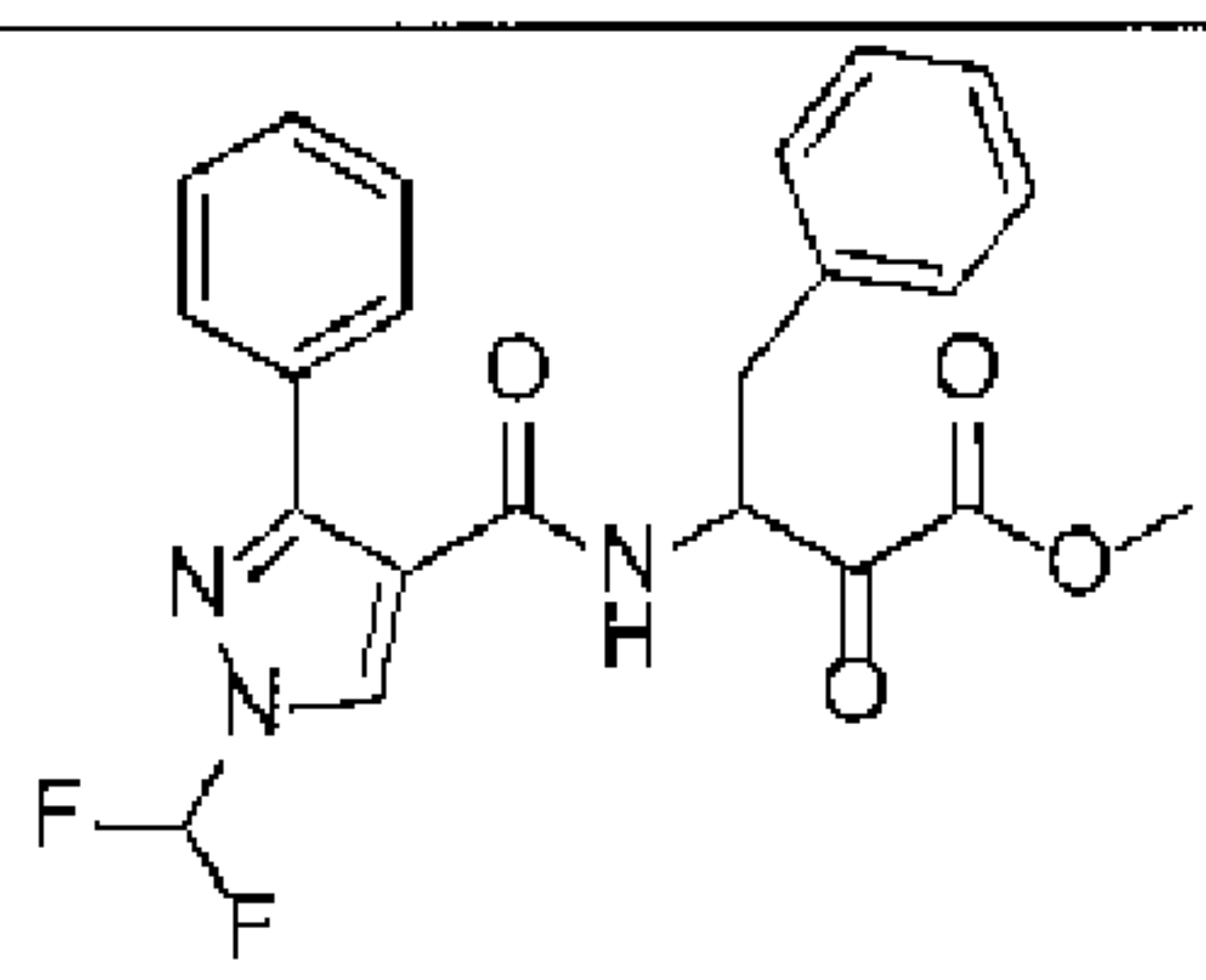
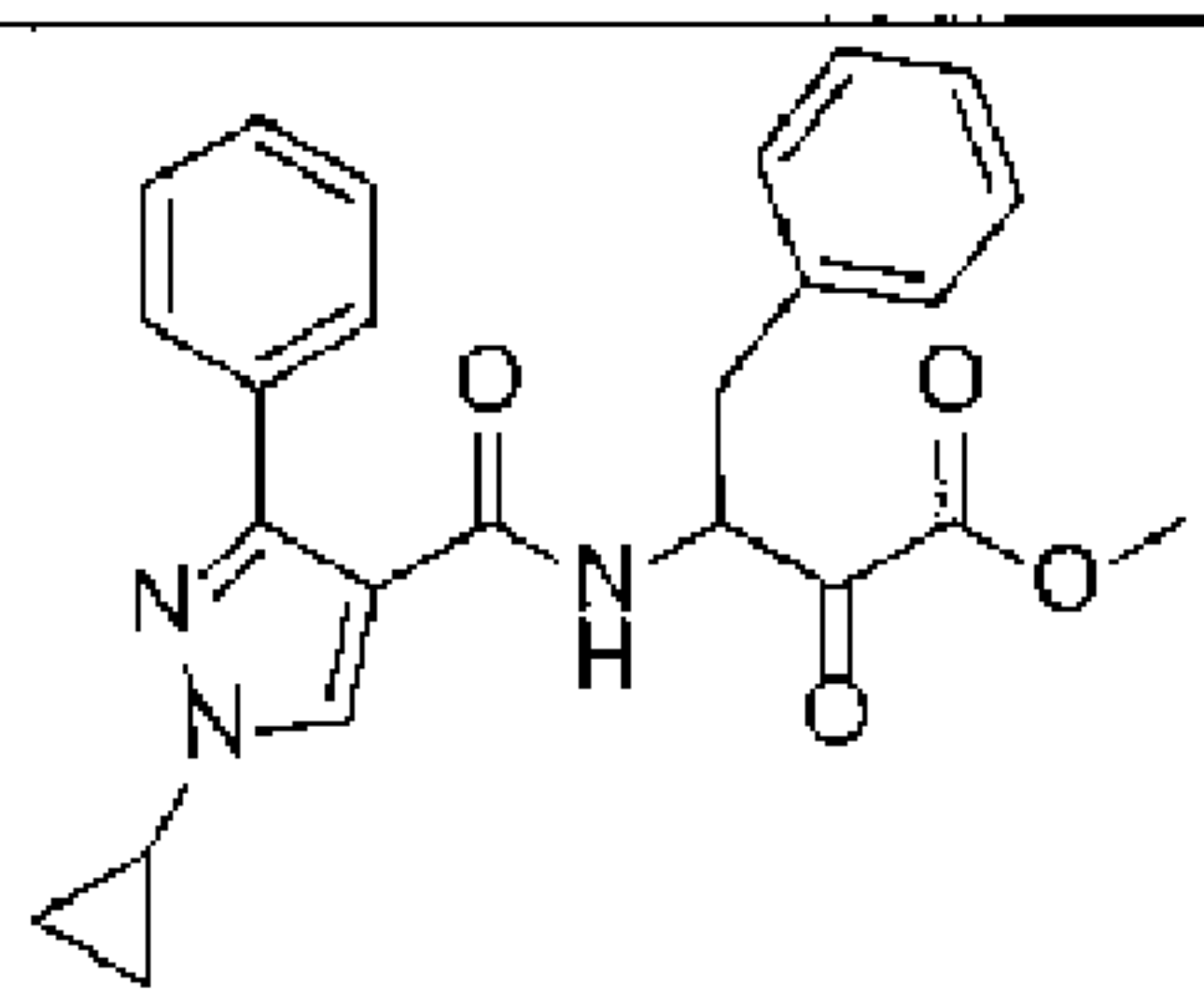
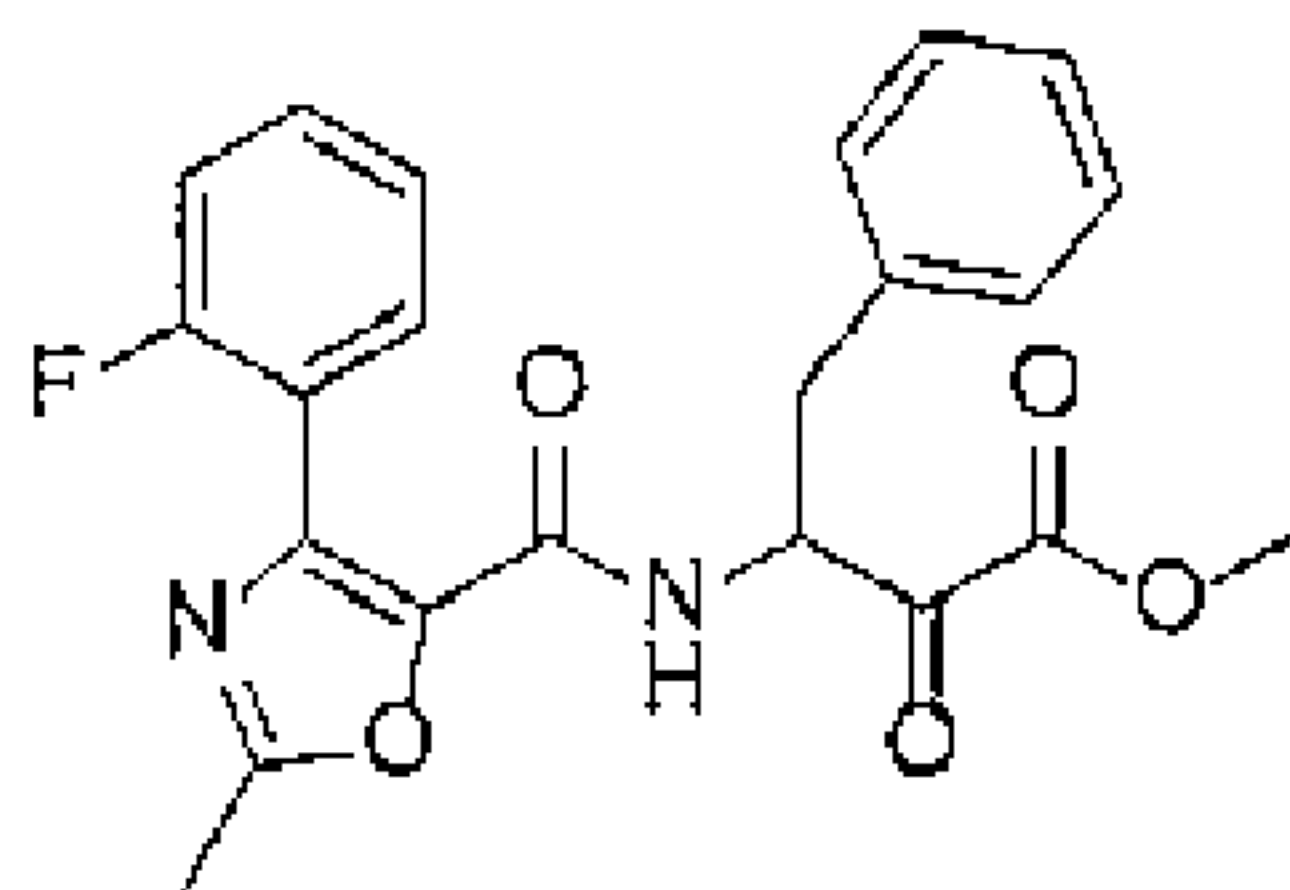
表1

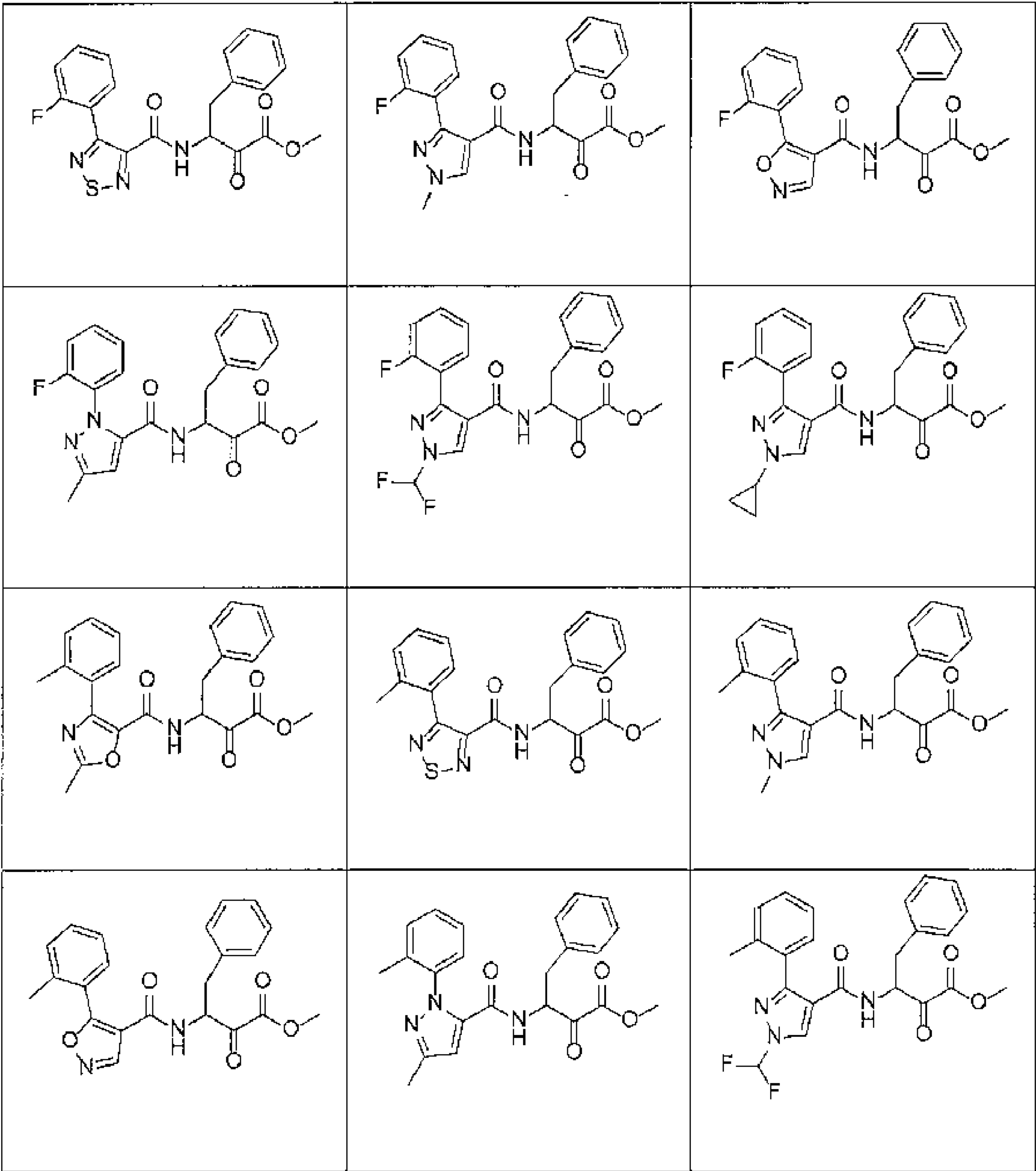
		
		
		

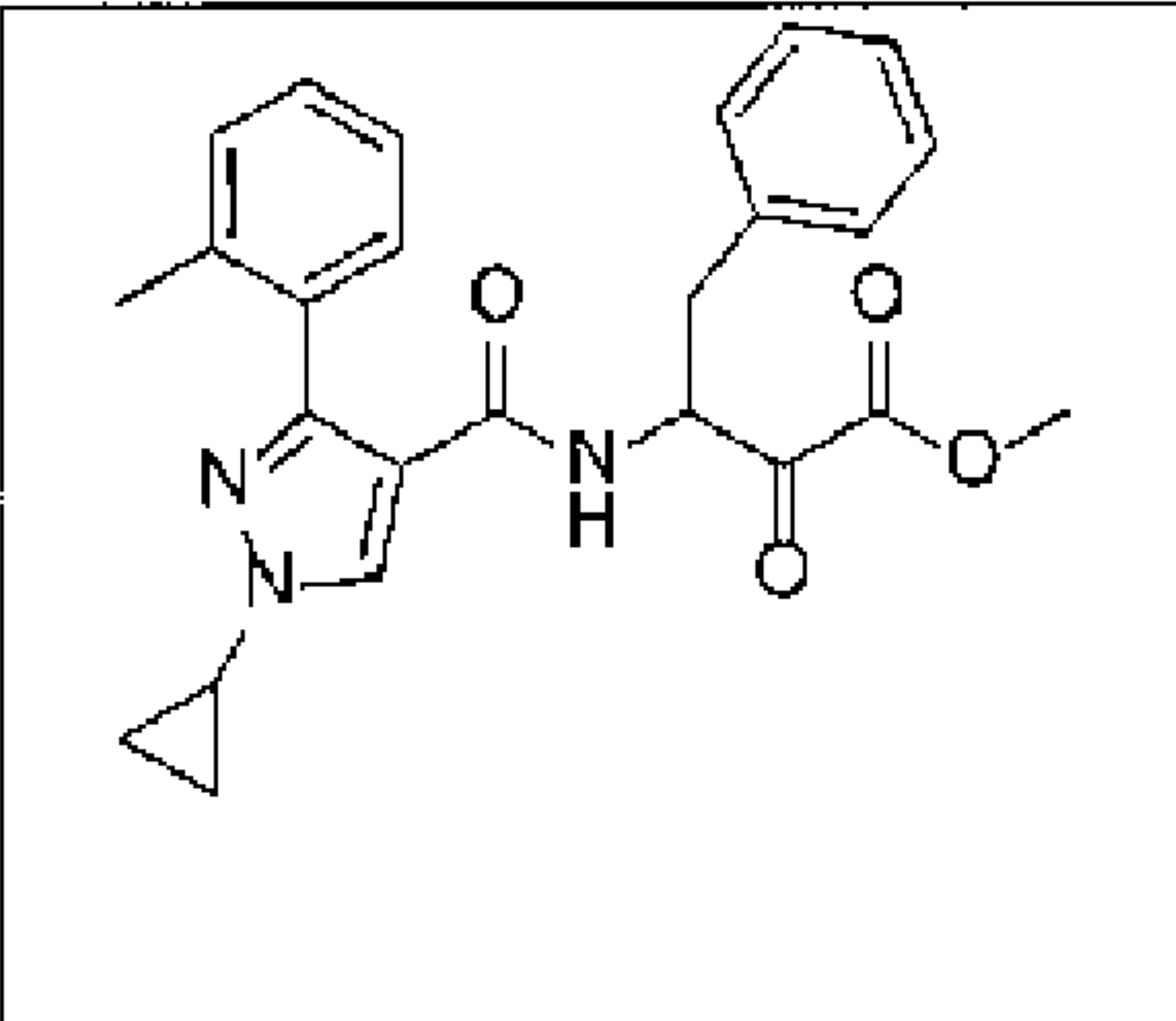
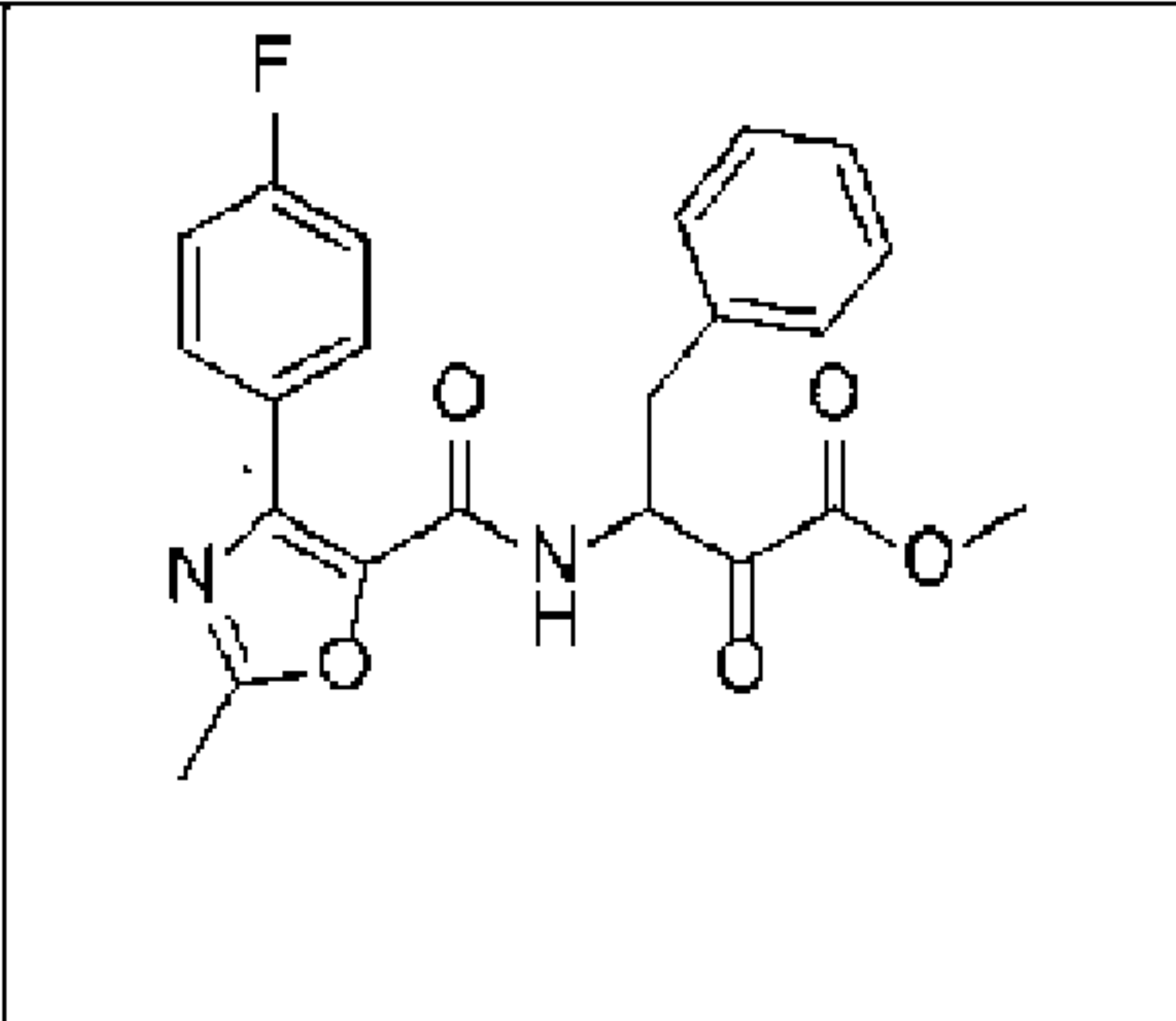
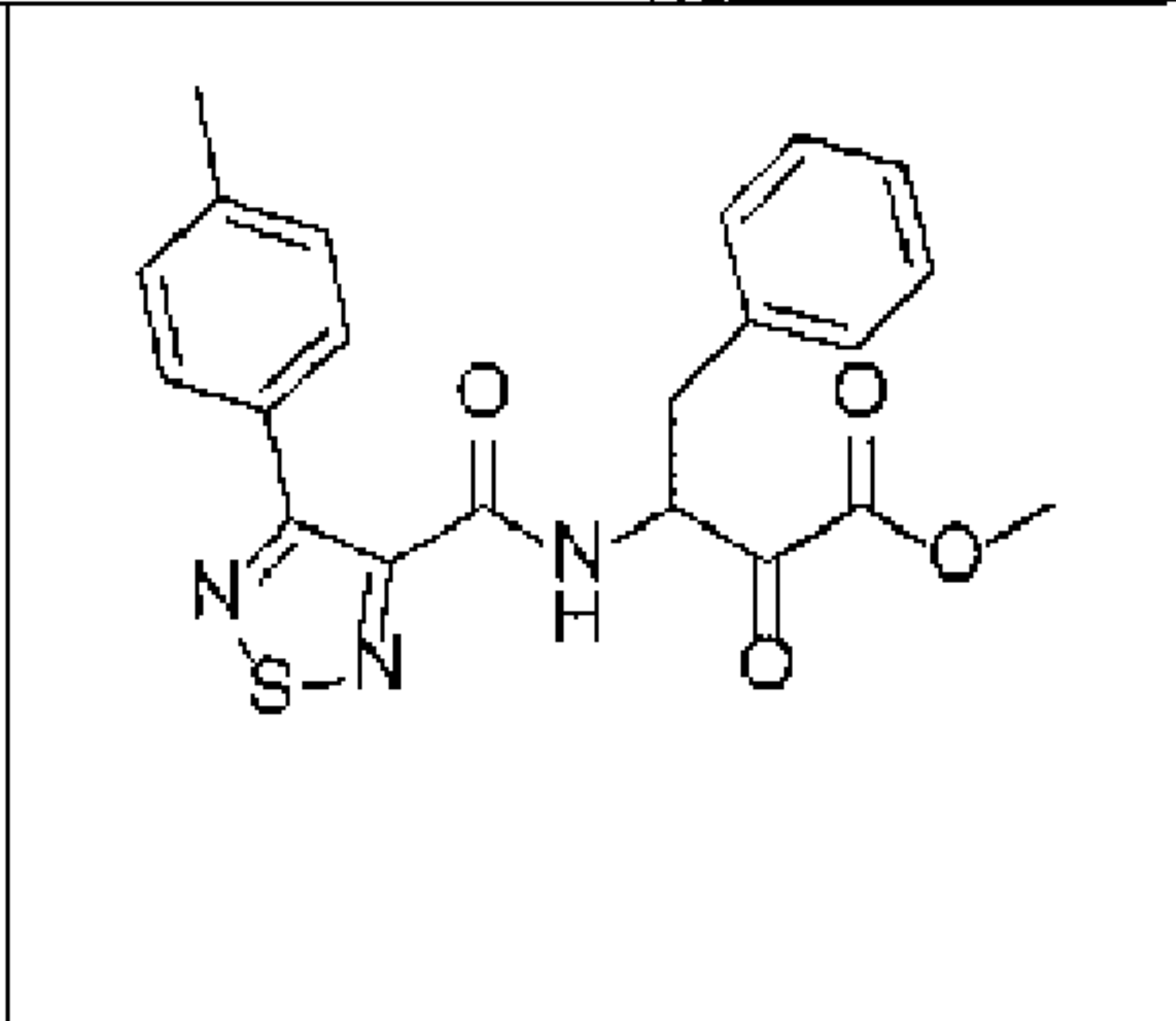
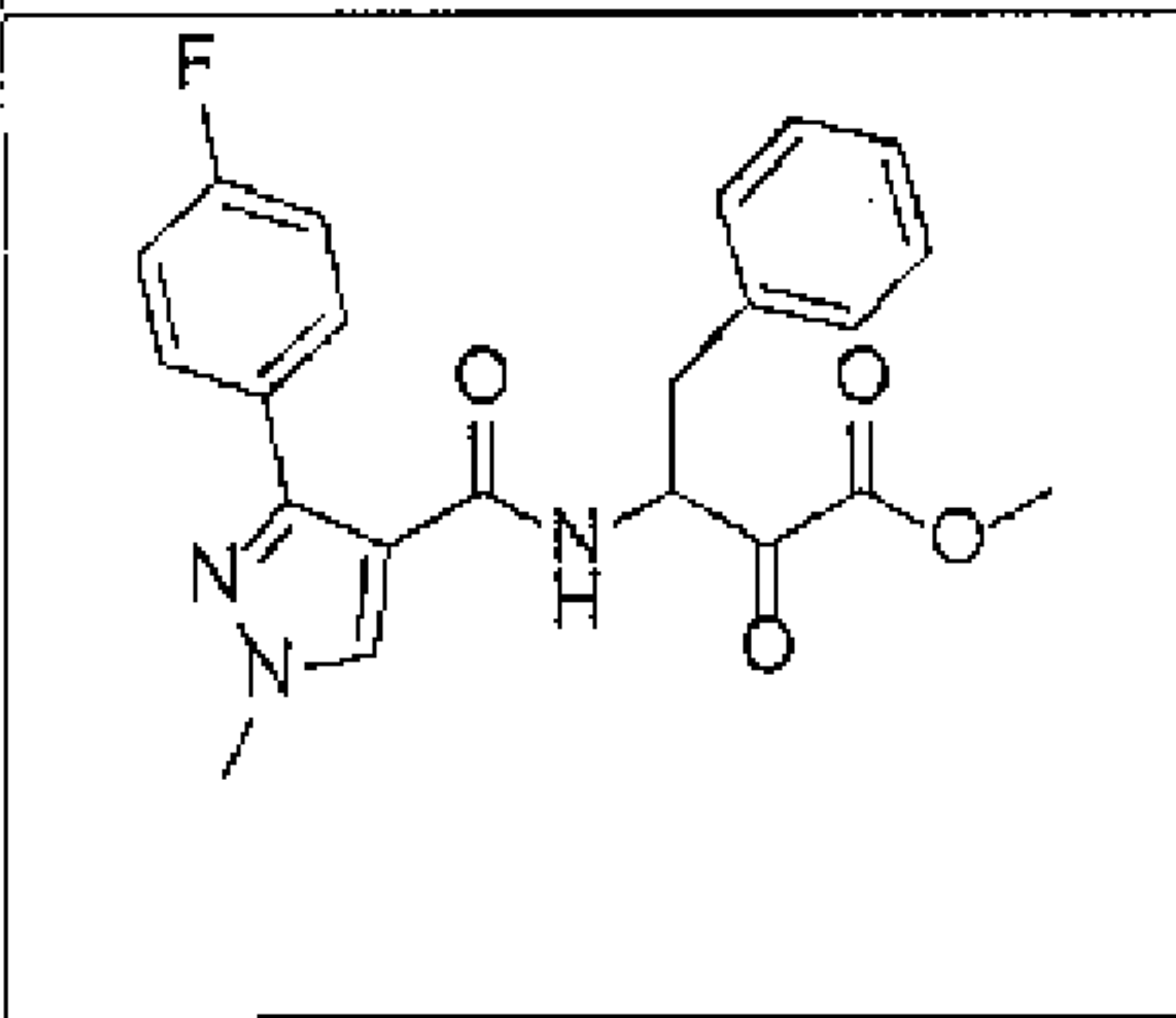
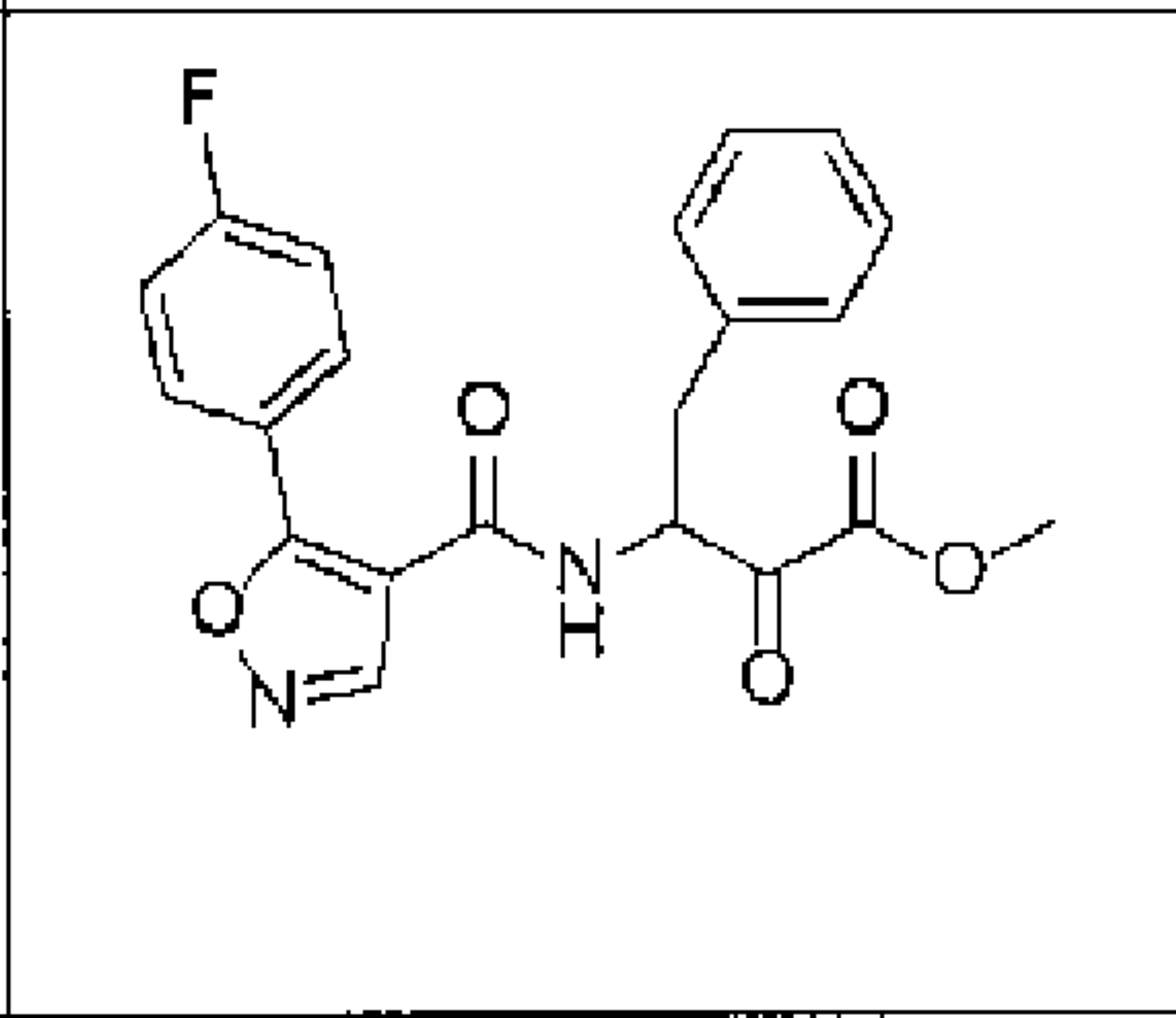
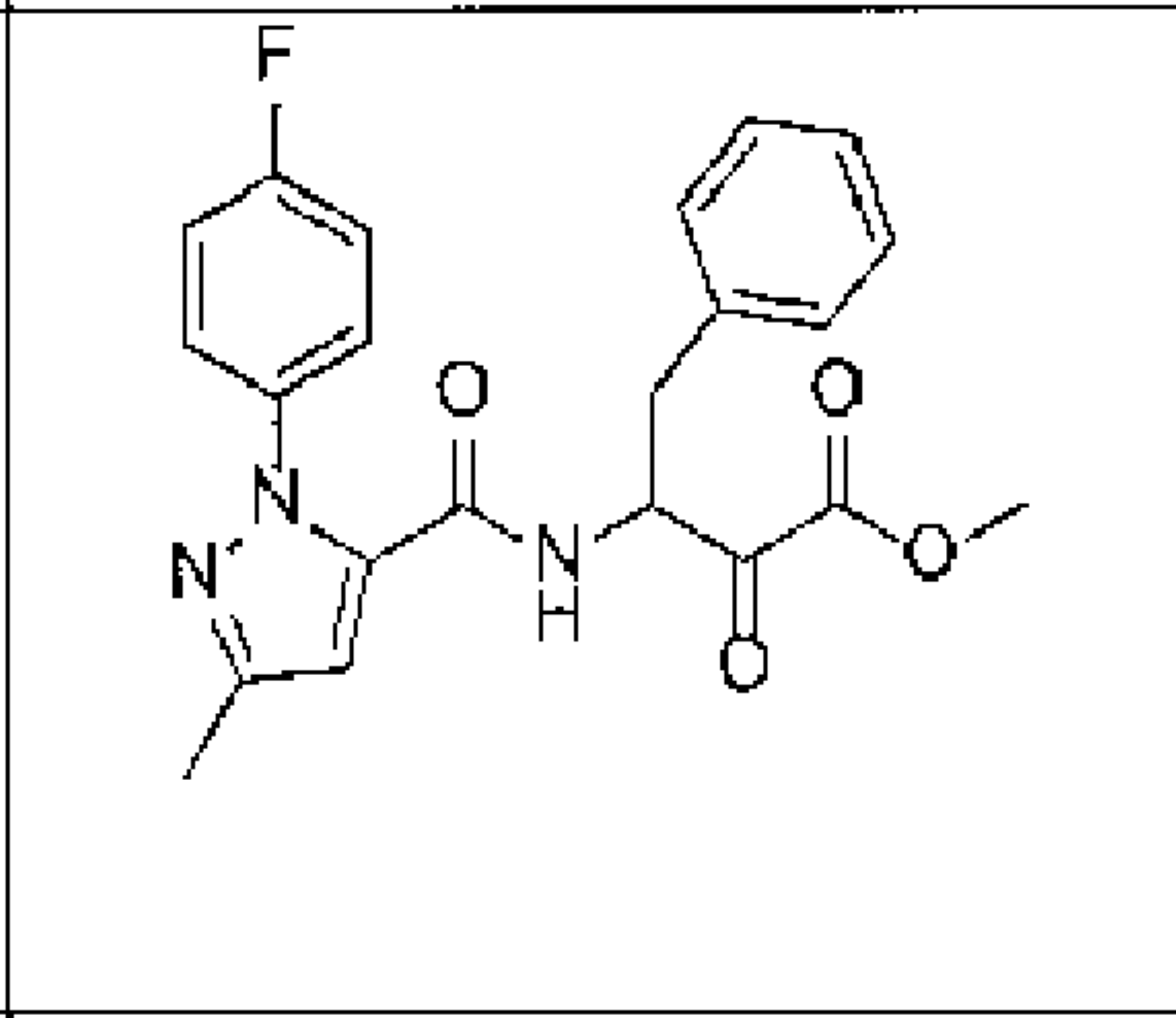
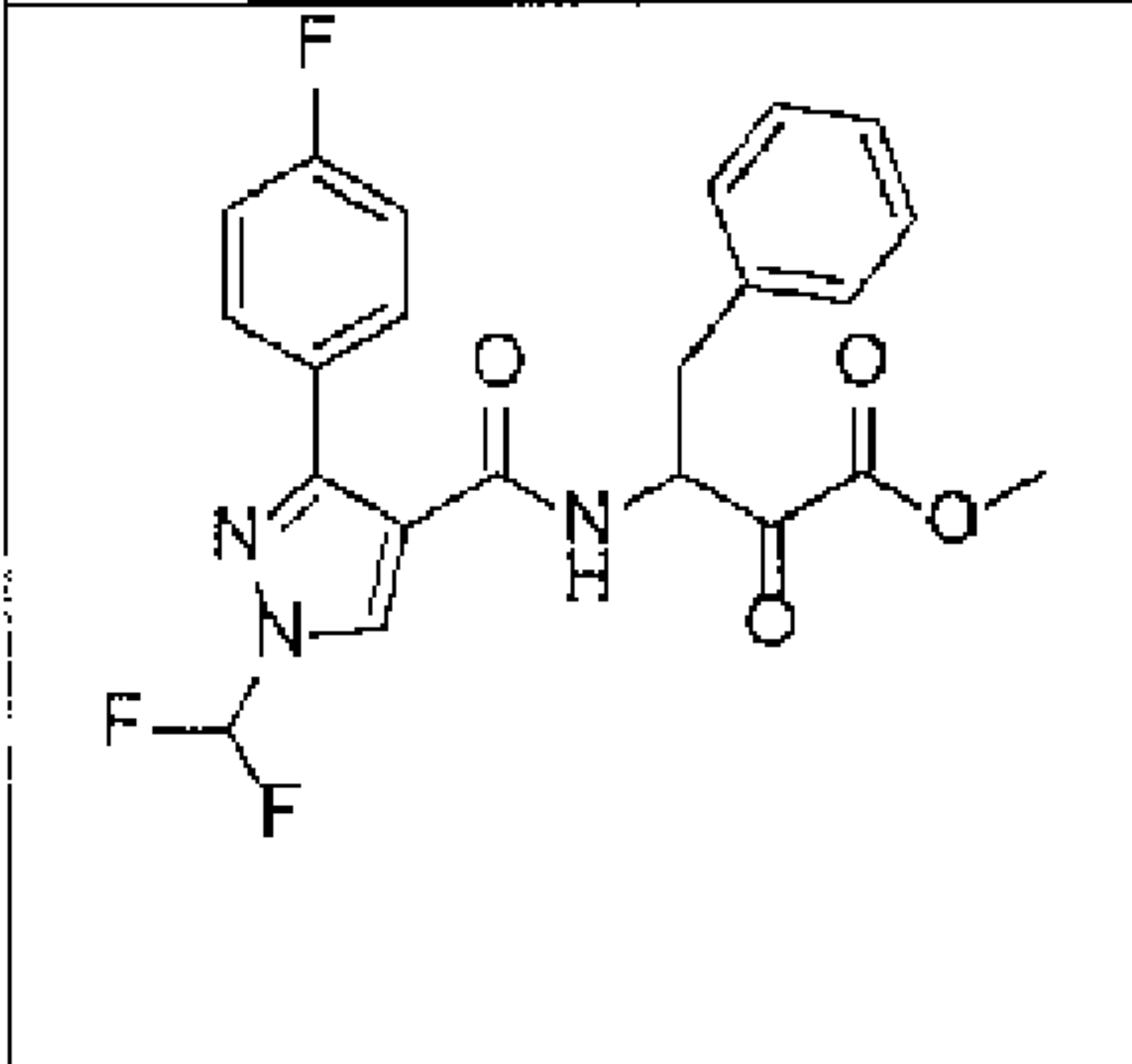
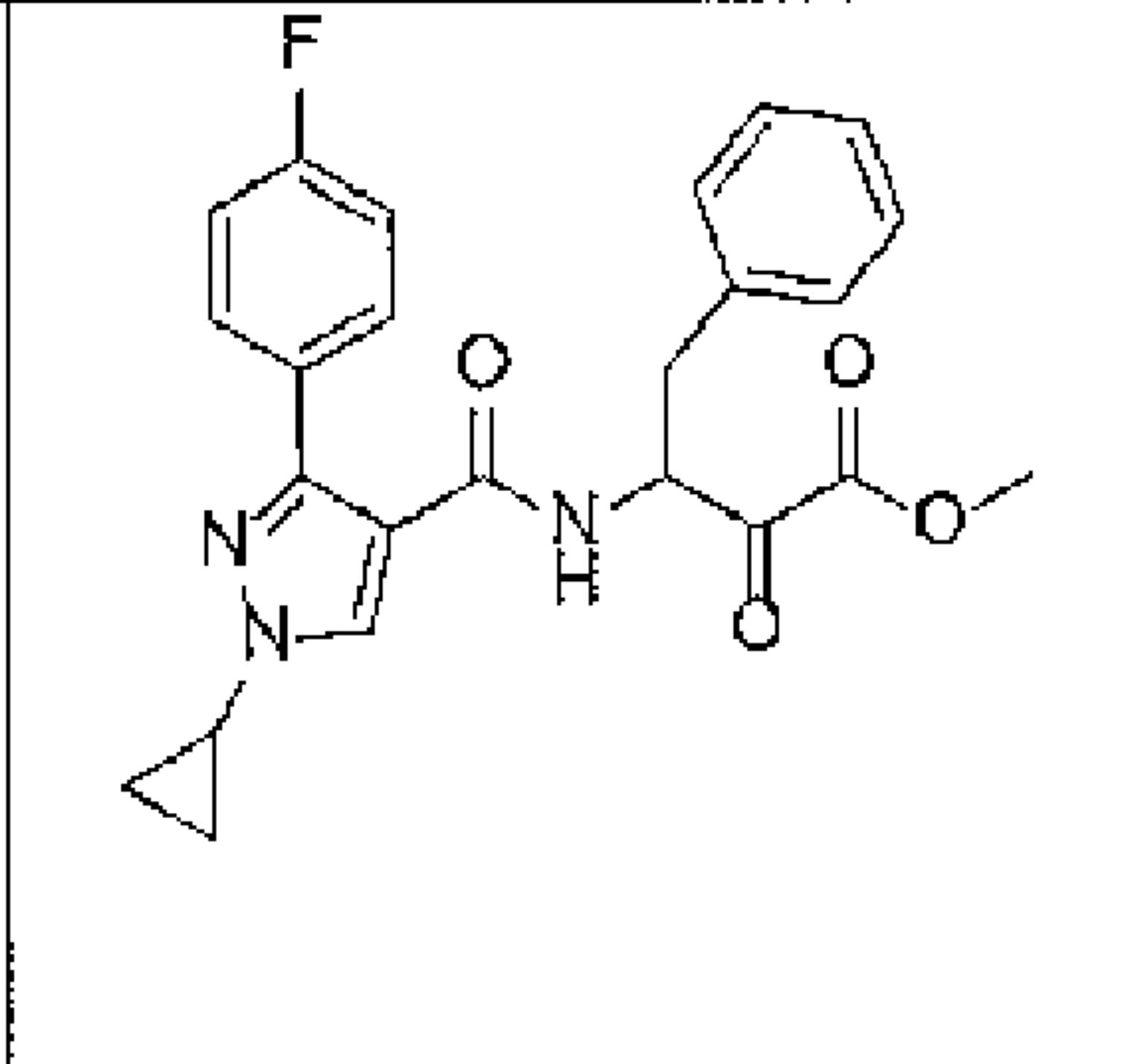
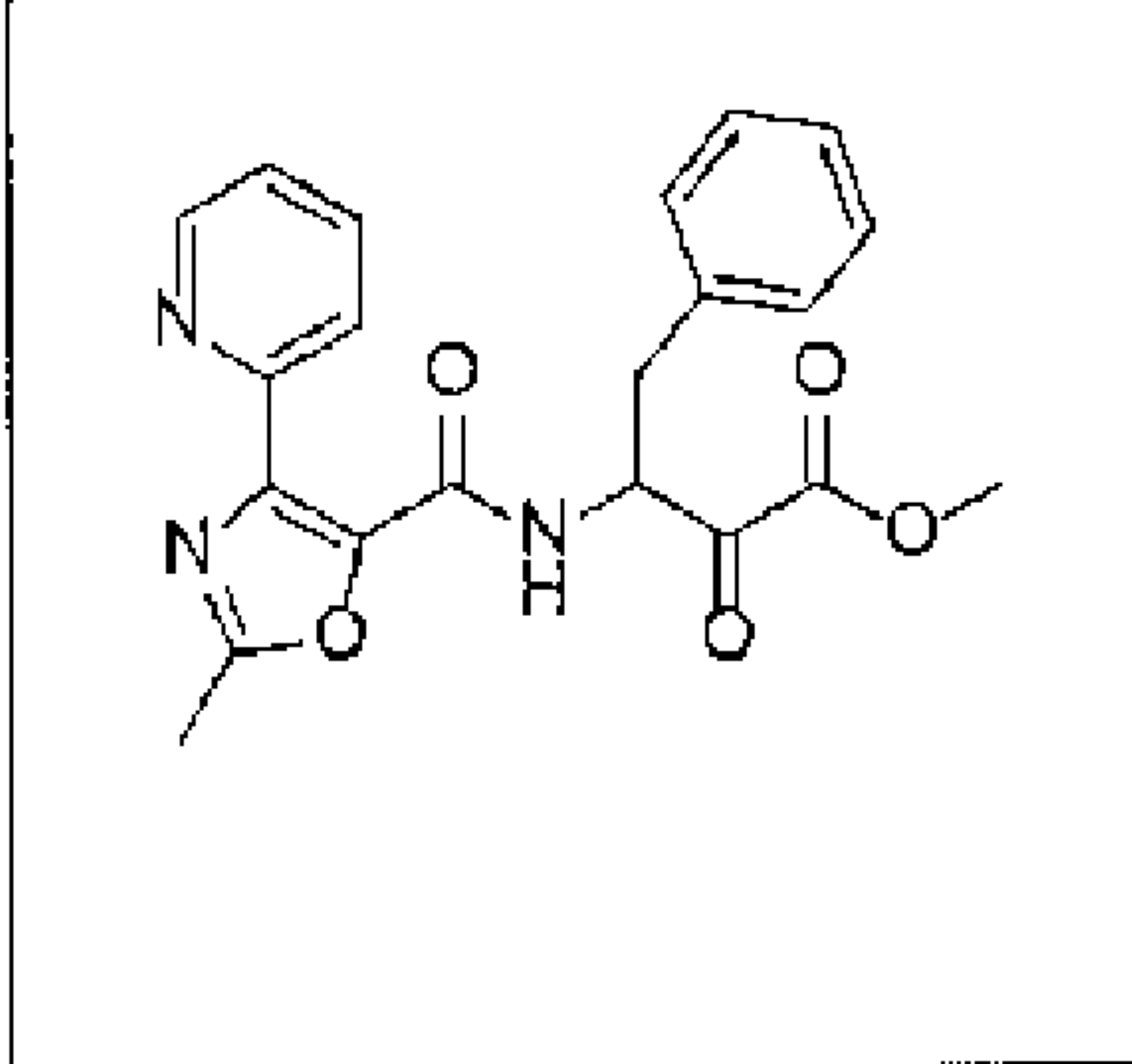
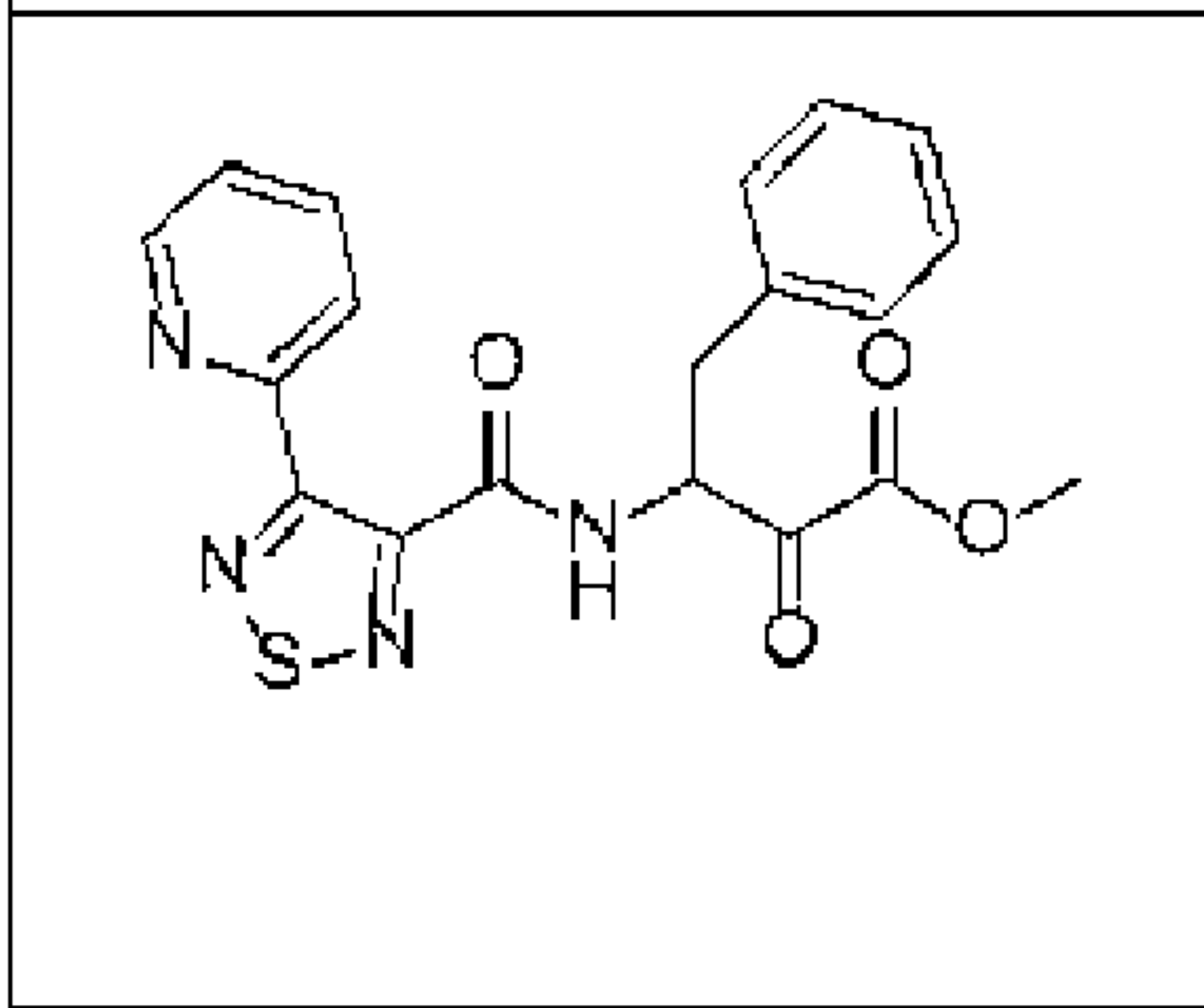
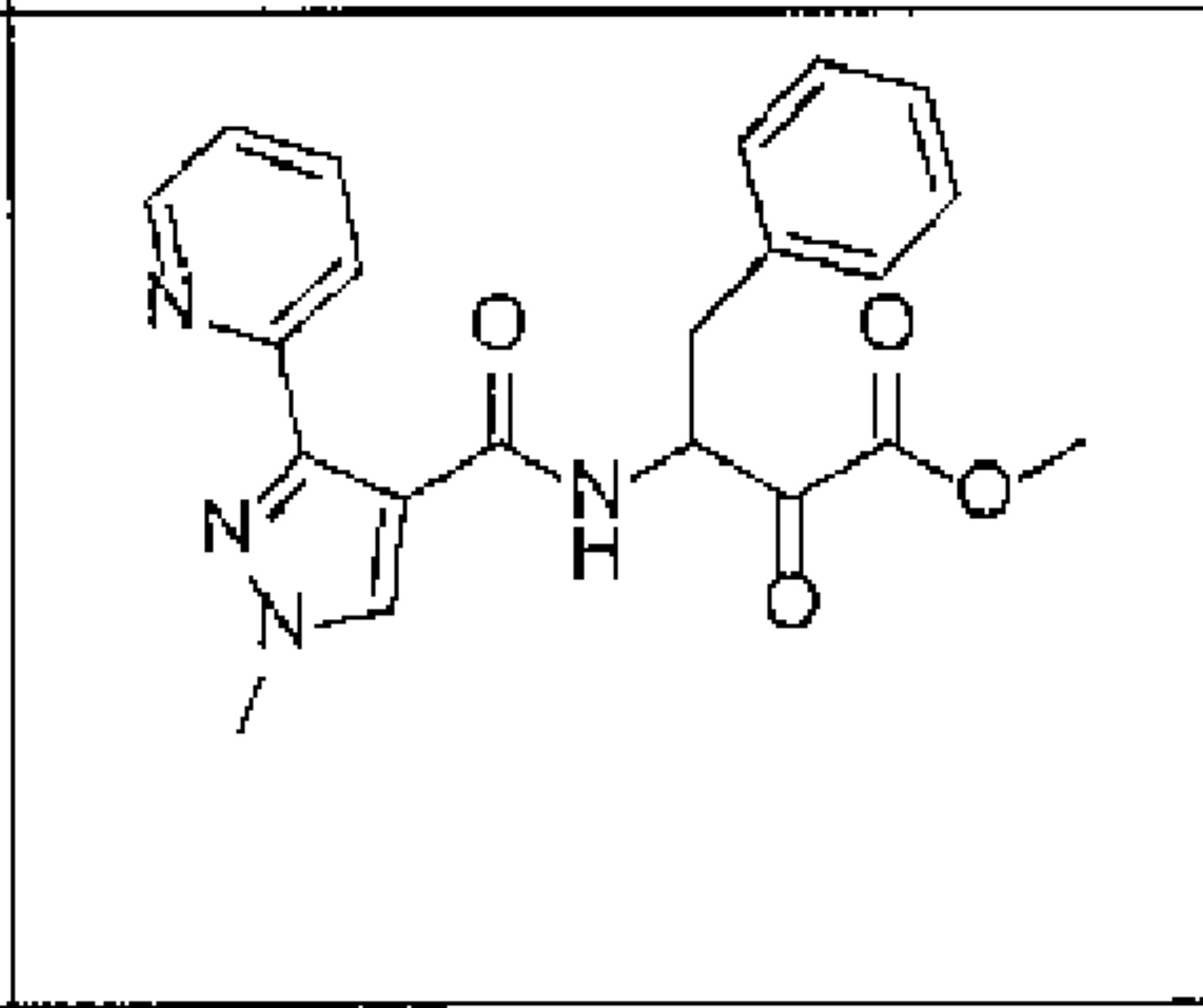
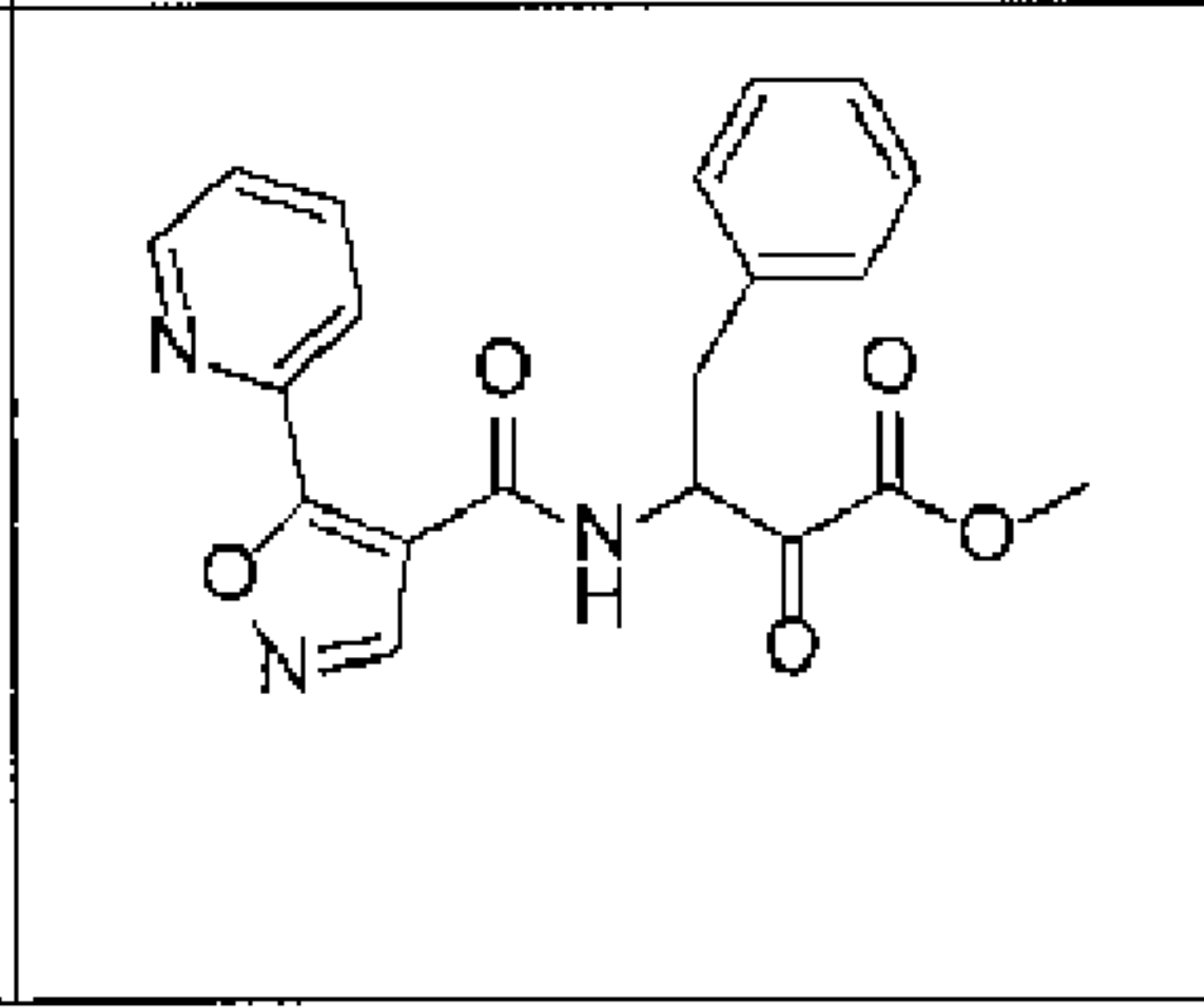
		
		
		
		

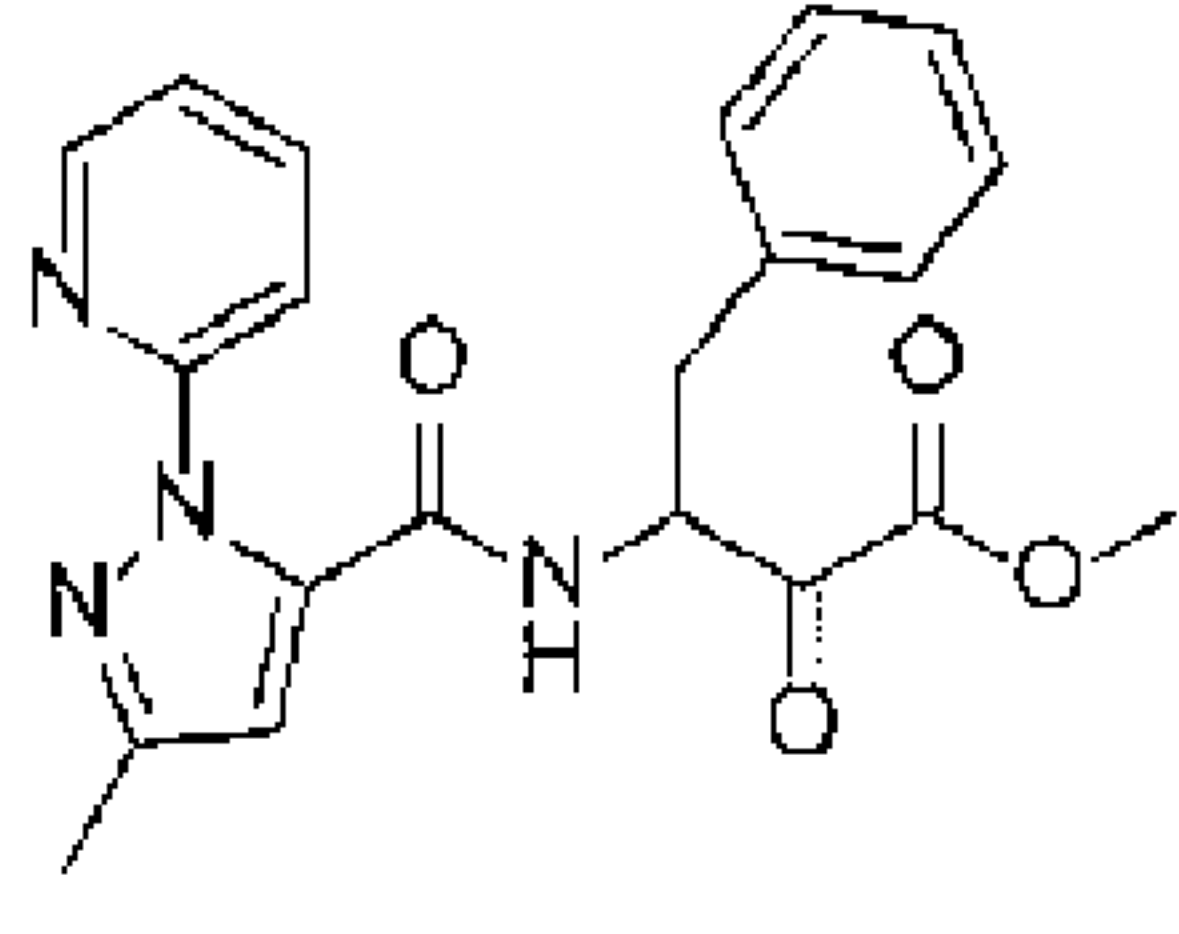
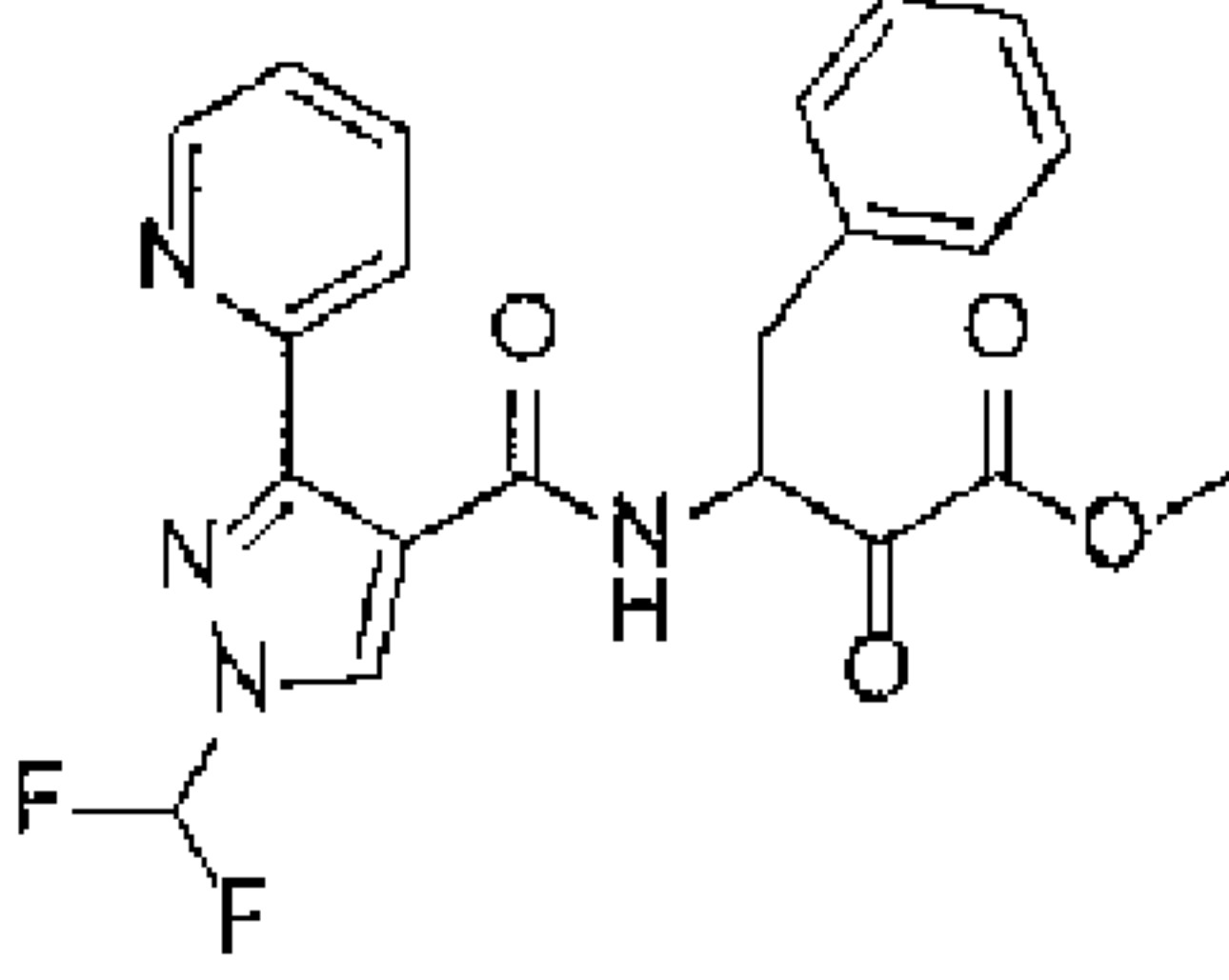
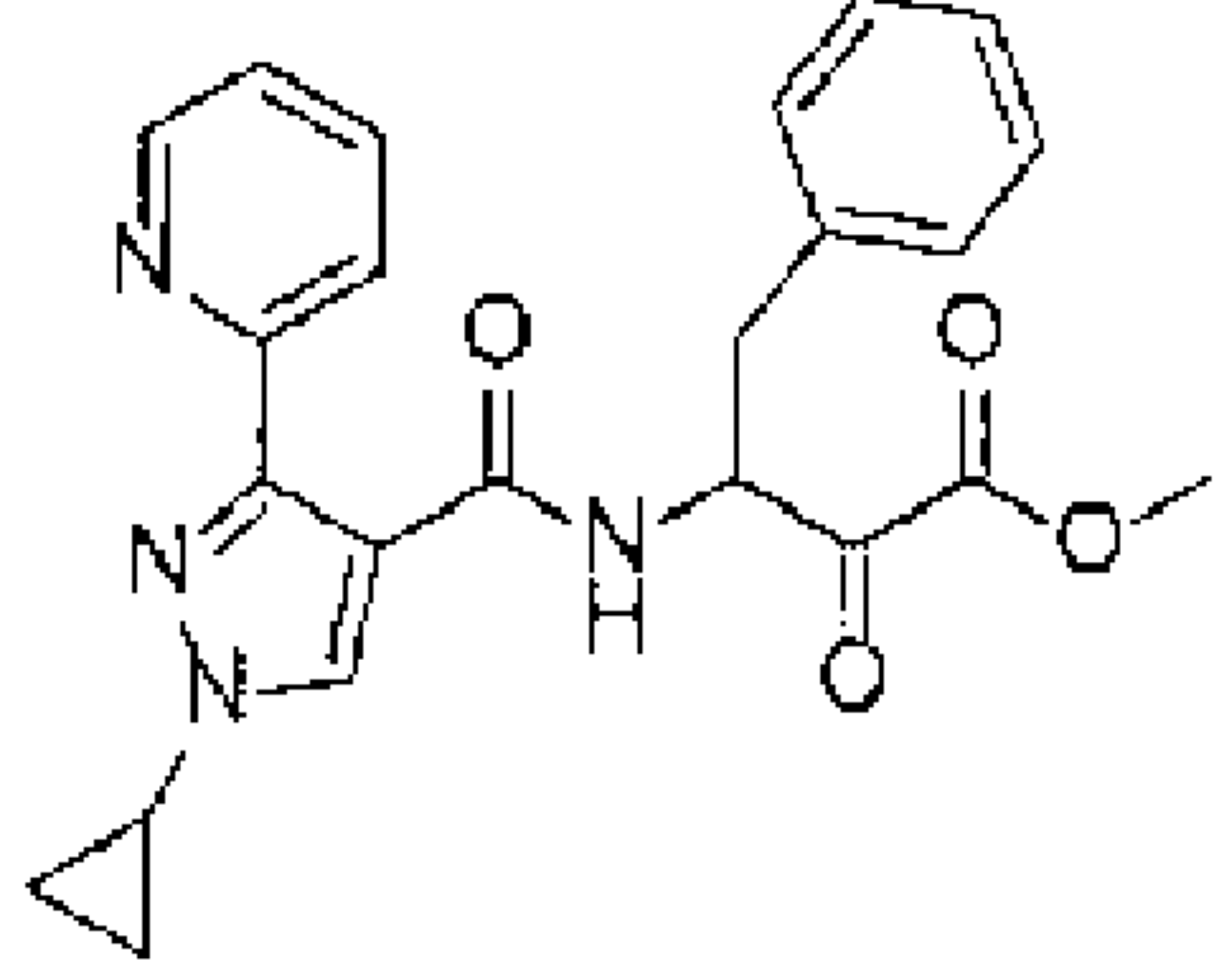
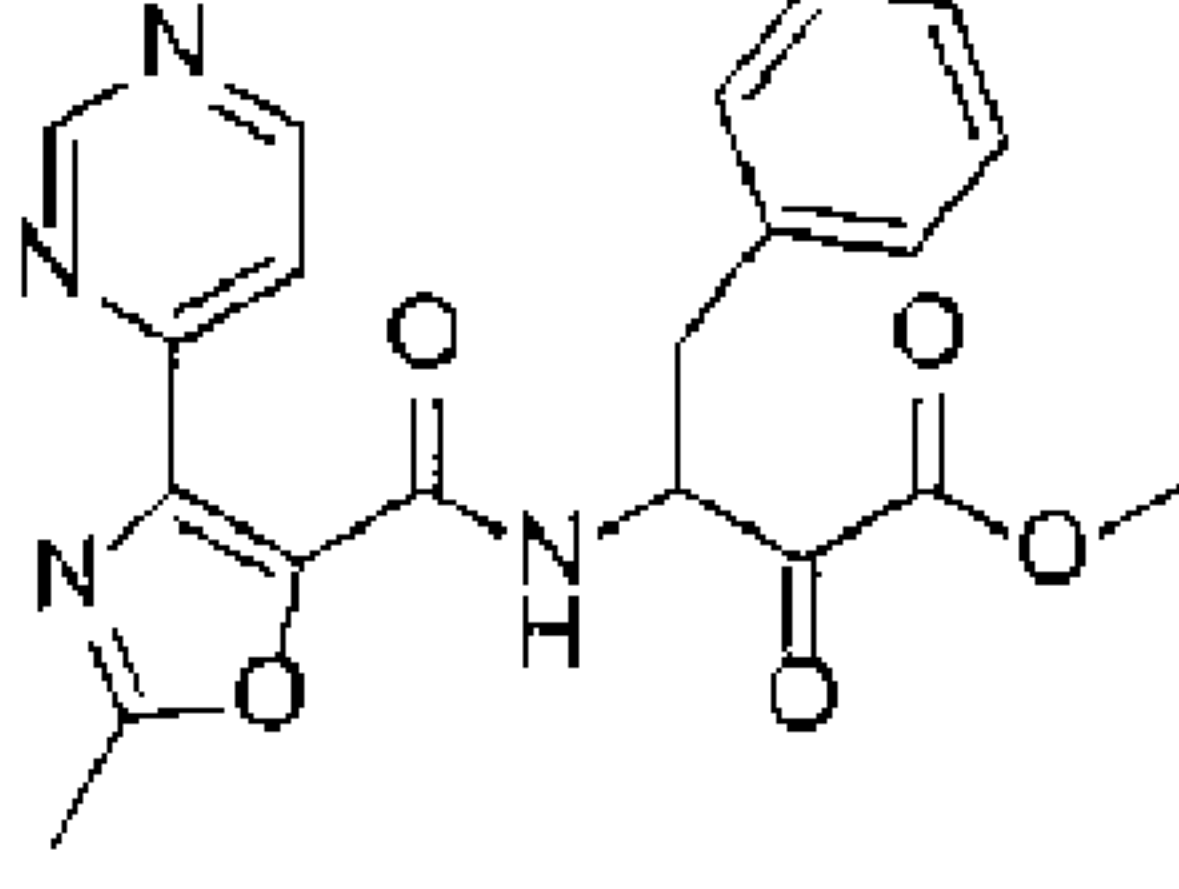
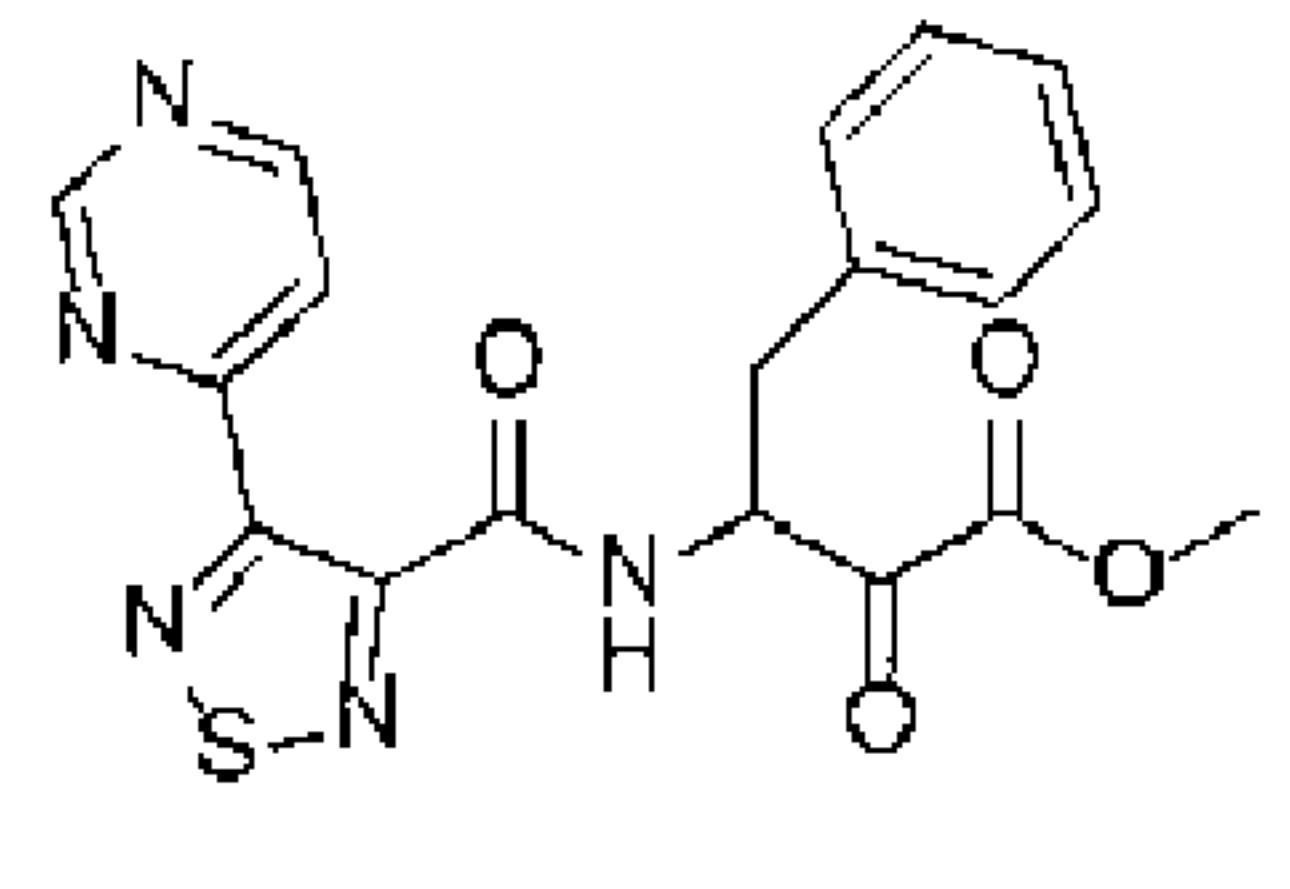
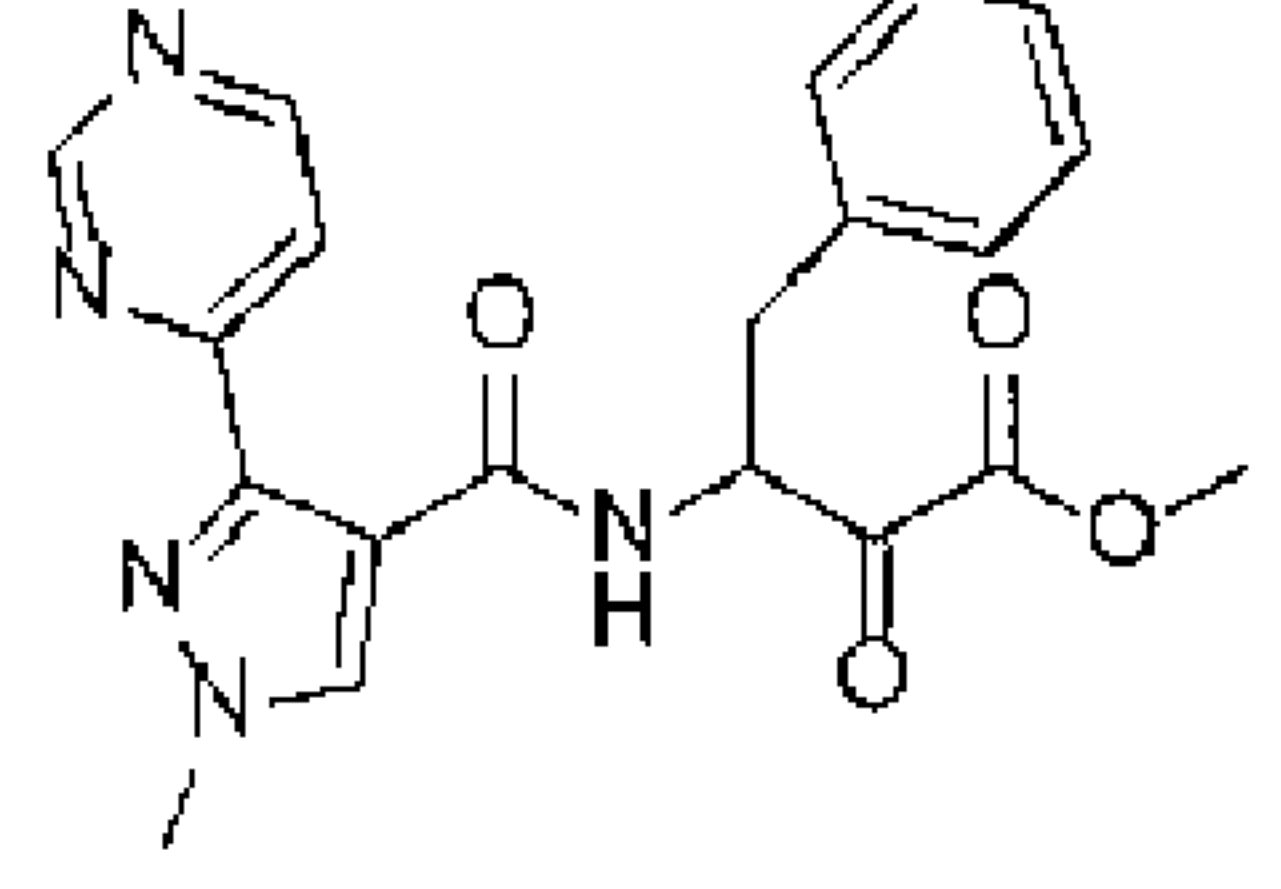
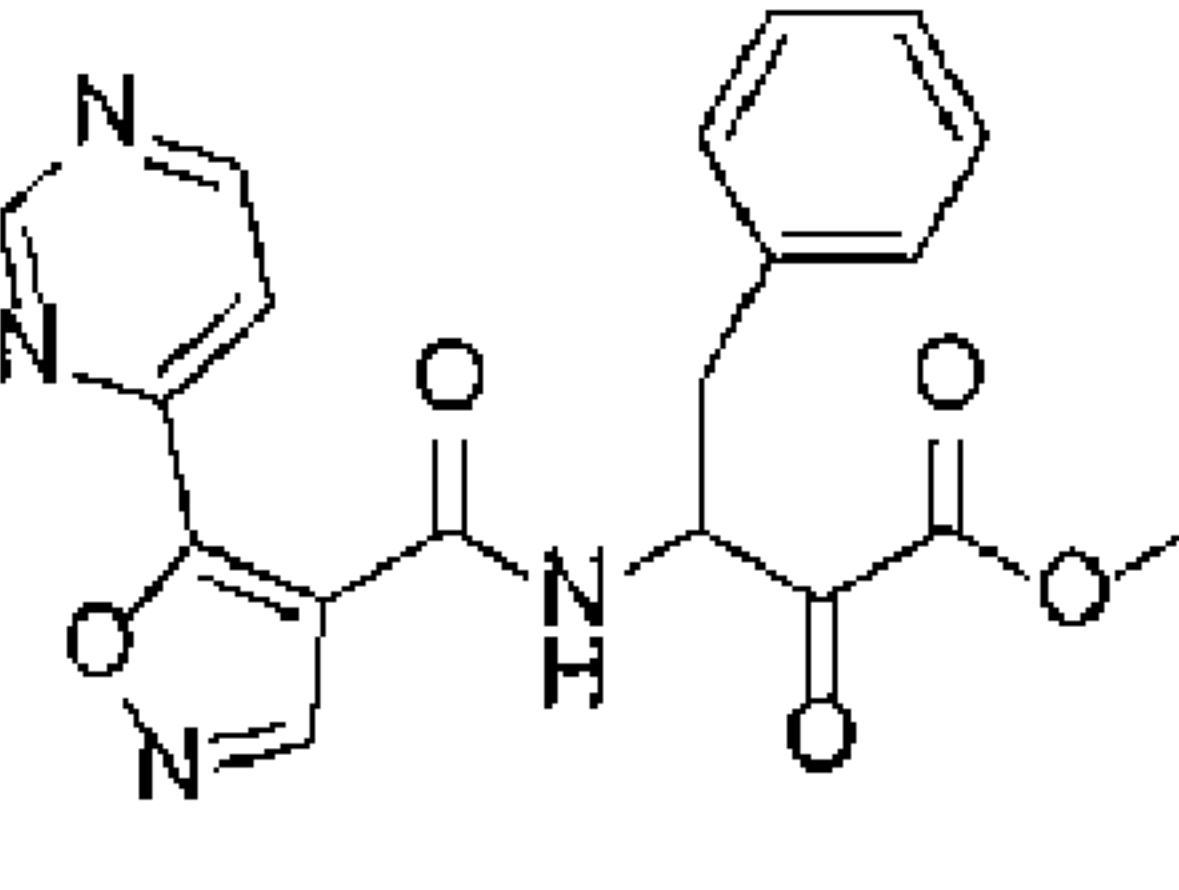
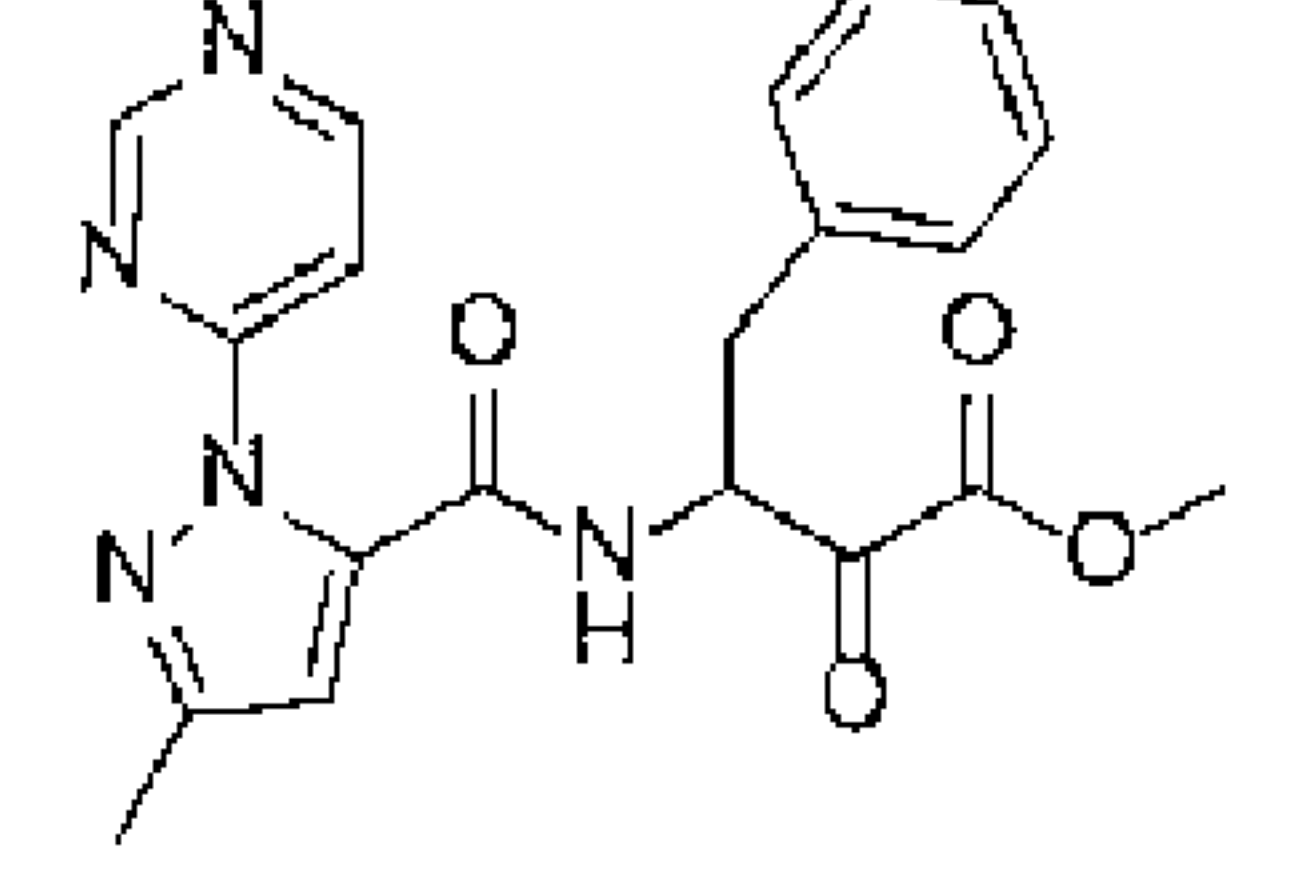
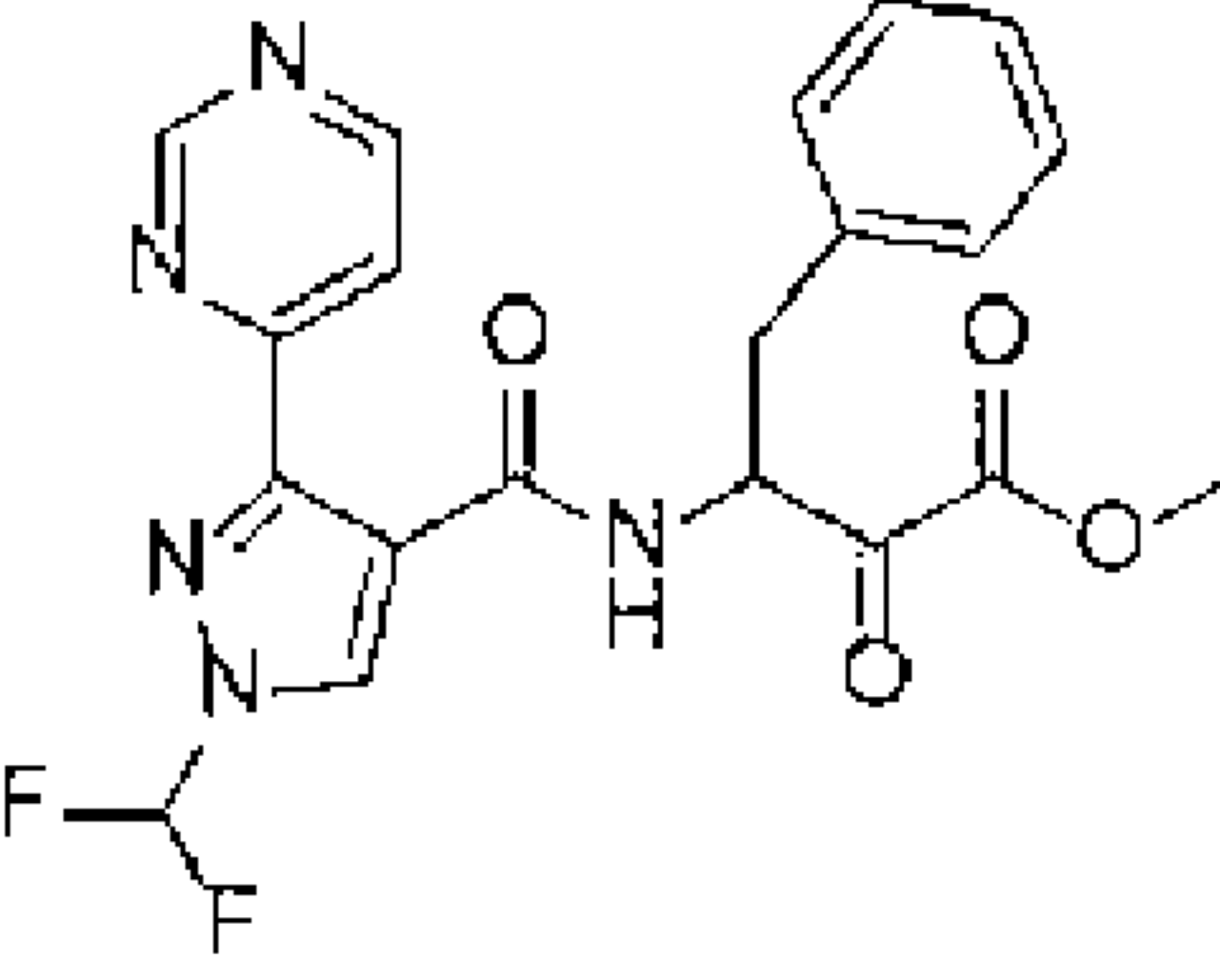
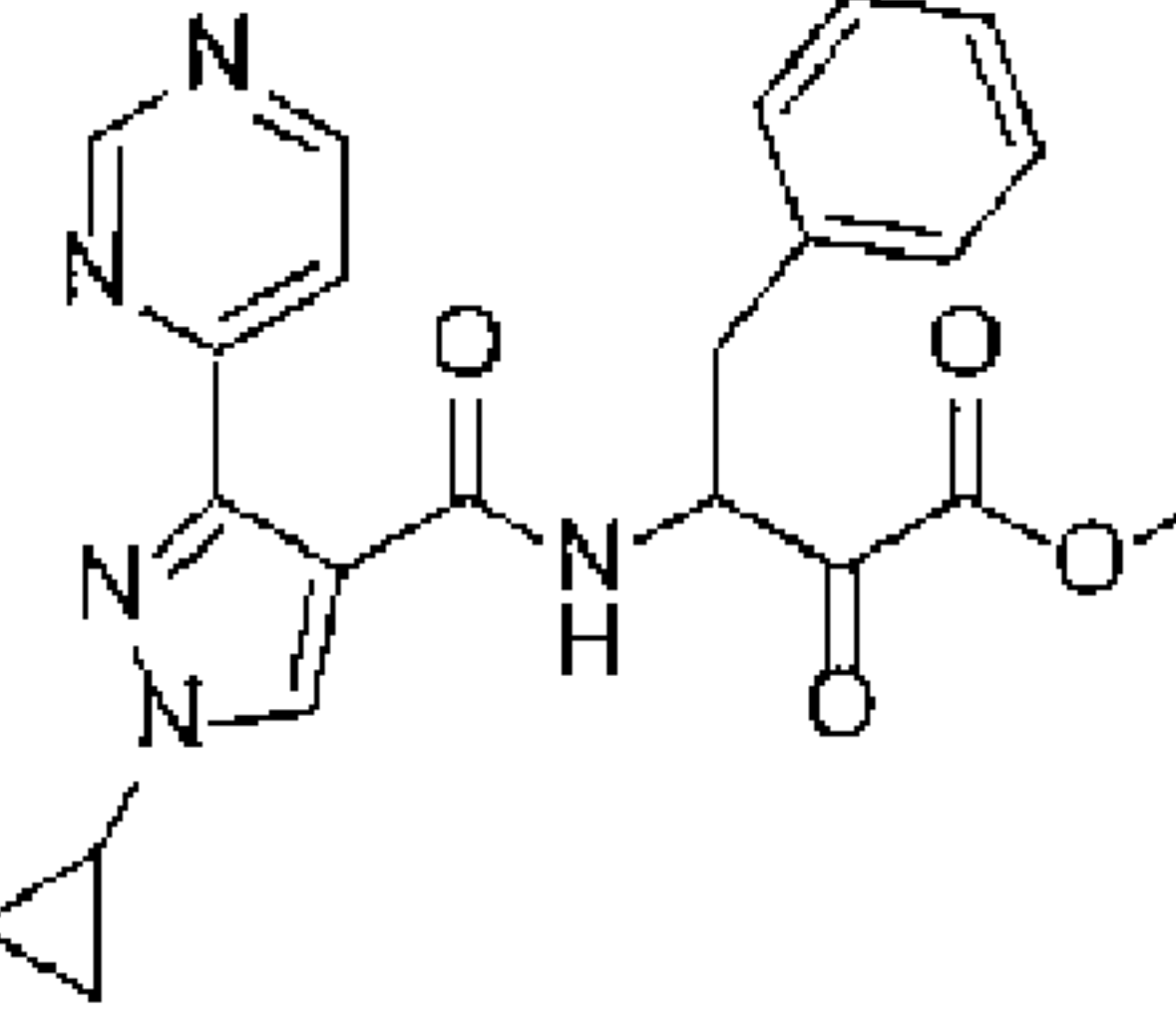
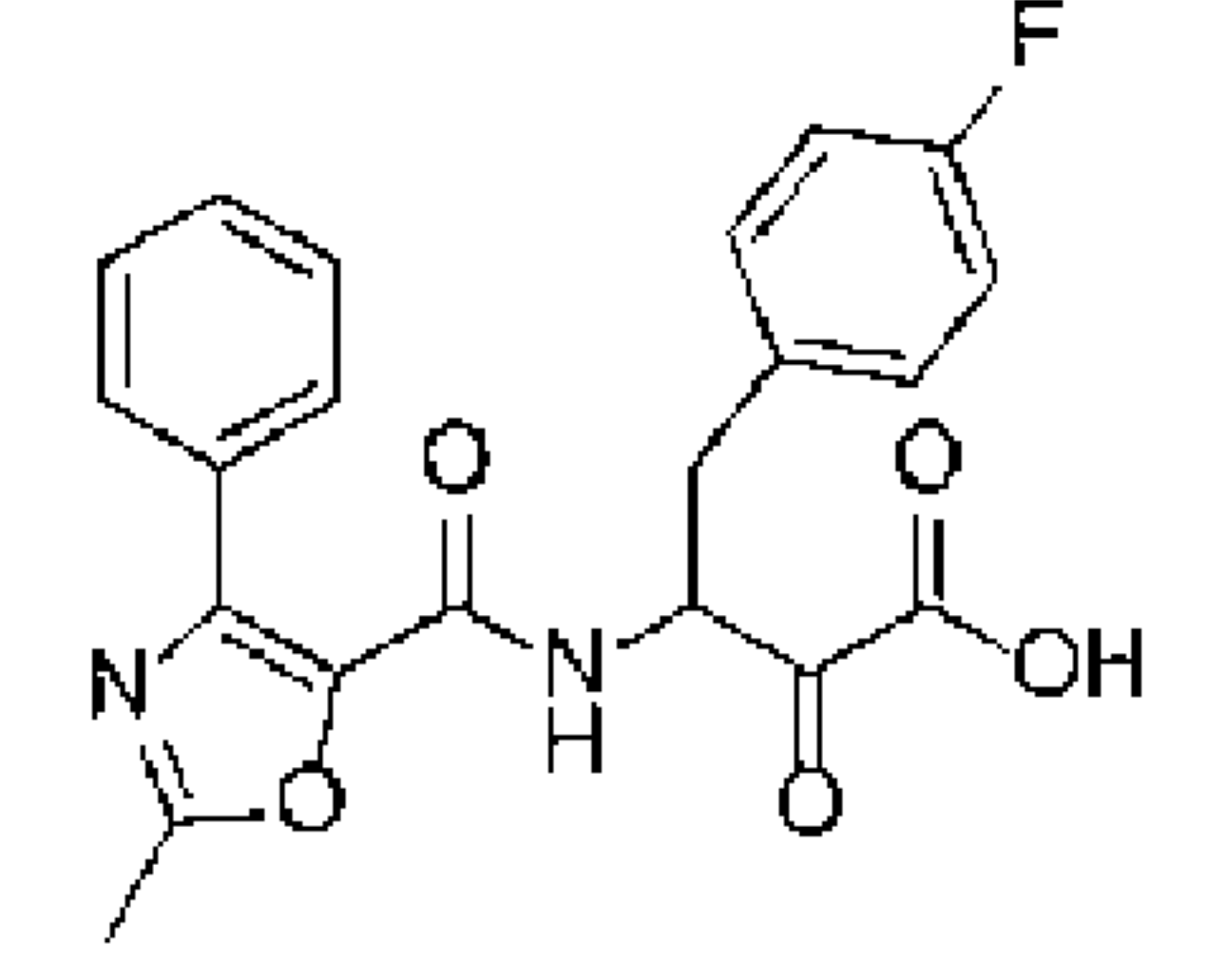
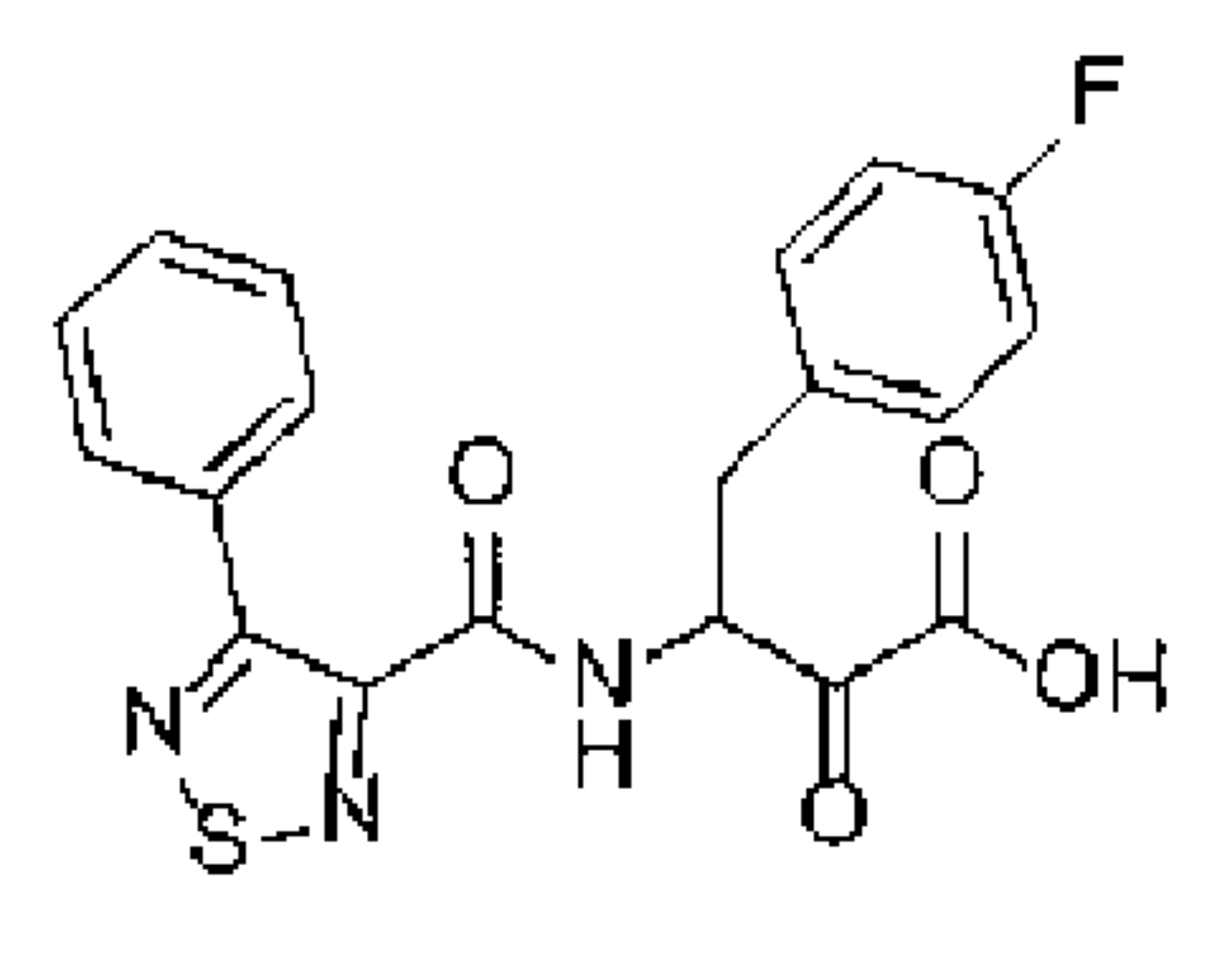


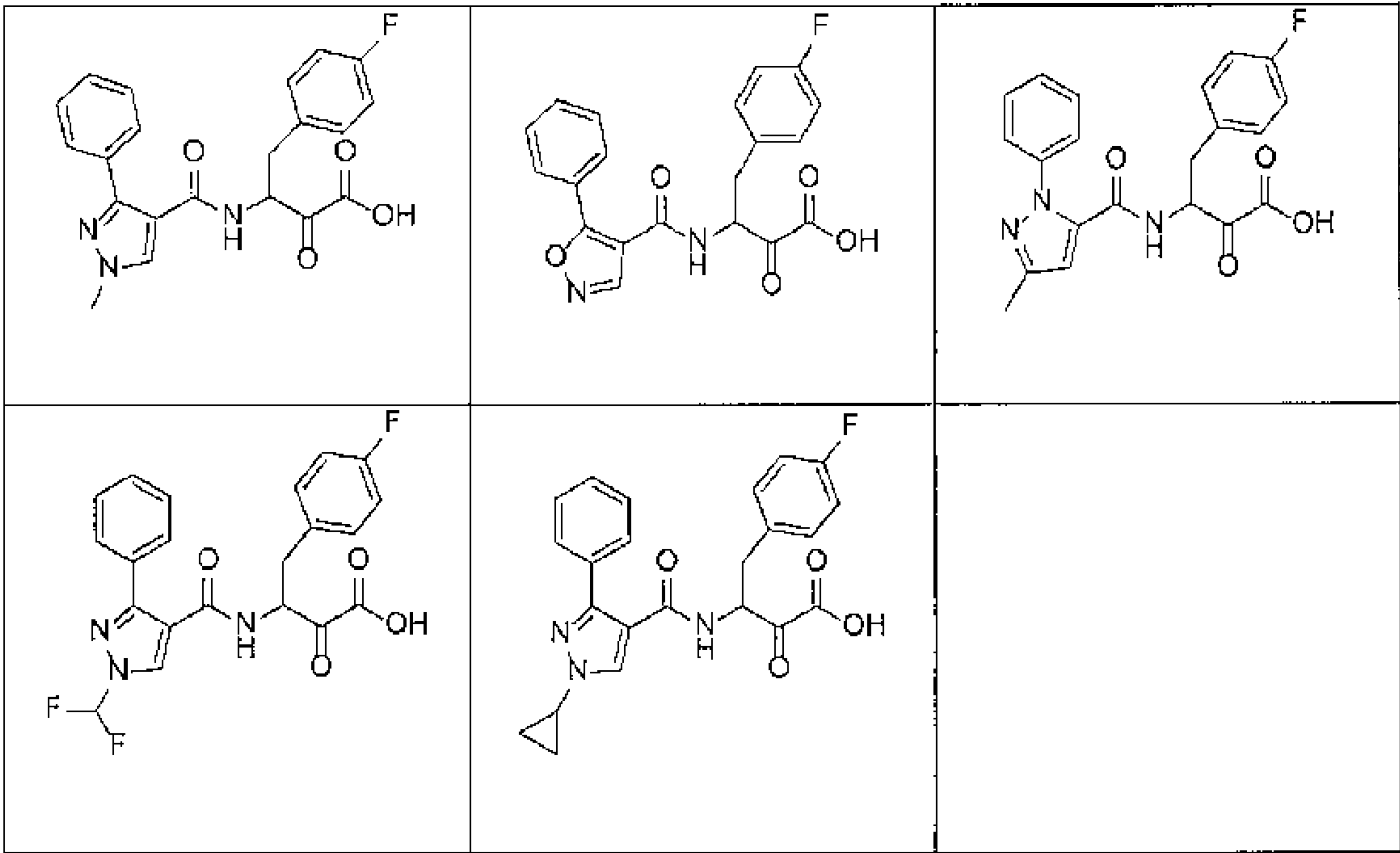
		
		
		
		





【0111】 在本文所揭示的化合物具有至少一個對掌性中心之情況下，其等可呈個別對映異構體及非對映異構體存在或呈此類異構體(包括外消旋異構物)之混合物存在。藉由應用本技術專業人員熟知的各種方法完成個別異構體之分離或個別異構體之選擇性合成。除非另有說明，否則所有此類異構體及其混合物均包括在本文所揭示的化合物之範圍內。此外，本文所揭示的化合物可以一或多種結晶或非晶型形式存在。除非另有說明，否則所有此類形式均包括在本文所揭示的化合物(包括任何多晶型形式)之範圍內。此外，本文所揭示的一些化合物可與水(亦即，水合物)或常見有機溶劑形成溶劑合物。除非另有說明，否則此類溶劑合物包括在本文所揭示的化合物之範圍內。

【0112】 熟習此項技術者將認識到，本文所述的一些結構可係化合物之共振形式或互變異構體，其可由其他化學結構公平地表示，即使在動力學上亦係如此；技術人員認識到此類結構可能僅代表此類化合物之樣品的極小一部分。此類化合物被認為在所描述的結構之範圍內，儘管此類共

振形式或互變異構體在本文中未表示。

同位素標記的化合物

【0113】 同位素可存在於所述的化合物中。如以化合物結構表示的各化學元素可包括該元素之任何同位素。該等同位素可係碳、氯、氟、氫、碘、氮、氧、磷、硫及鐳之同位素，包括 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{36}Cl 、 ^{18}F 、 ^2H 、 ^3H 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 及 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 。例如，在化合物結構中，可明確揭示或理解氫原子存在於化合物中。在化合物之可能存在氫原子之任何位置，氫原子可係氫之任何同位素，包括(但不限於)氫-1 (氕)及氫-2 (氘)。因此，除非本文清楚地另作說明，否則本文提及的化合物包括所有潛在的同位素形式。

本發明實施例之同位素標記的化合物可用於藥物及受質組織分佈及靶標佔據分析。例如，同位素標記的化合物在SPECT(單光子發射電腦斷層掃描)及PET(正電子發射斷層掃描)中特別有用，如本文進一步論述。

定義

【0114】 除非另外定義，否則本文所使用的所有技術及科學術語具有與熟習本發明所屬技術者通常所理解相同的含義。所有專利、申請案、公開申請案及其他公開案均以全文引用的方式併入本文中。假若本文術語存在複數種定義，則除非另有說明，否則以此部分中之其等定義為準。

【0115】 「前藥」係指體內轉化為母體藥物之藥劑。前藥通常係有用的，因為在一些情況中，其等可能比母體藥物更容易投與。例如，前藥可具經口投與之生物可利用性然而母體藥物則不然。前藥亦可具有優於母體藥物之於醫藥組合物中之改良溶解度。前藥之一個實例(但不限於此)為呈酯(「前藥」)投與的化合物，以促進跨細胞膜傳遞，其中水溶解度對流

動性有害但其隨後代謝水解成羧酸(活性實體)，一旦進入細胞內，水溶性係有益的。前藥之另一個實例可係鍵結至酸基之短肽(聚胺基酸)，其中肽係經代謝以顯示活性部分。用於選擇及製備適宜之前藥衍生物的習知程序描述於(例如) *Design of Prodrugs*，(H. Bundgaard編，Elsevier，1985)，該案之全文係以引用的方式併入本文中。

【0116】術語「前藥酯」係指藉由添加在生理條件下水解的幾種酯形成基團中之任何一者而形成的本文所揭示的化合物之衍生物。前藥酯基之實例包括新戊醯氧基甲基、乙醯氧基甲基、酞基(phthalidyl)、二氫茛基及甲氧基甲基、以及本技術已知的其他此類基團，包括(5-R-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基。前藥酯基之其他實例可見於(例如)T. Higuchi及V. Stella，「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」，第14卷，A.C.S. Symposium Series，American Chemical Society (1975)；及「Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application」，E. B. Roche編 Pergamon Press：New York，14-21 (1987) (提供可用作包含羧基之化合物之前藥之酯之實例)。上述參考文獻各以全文引用的方式併入本文中。

【0117】本文所揭示的化合物之「代謝產物」包括在將化合物引入至生物環境中時產生的活性物質。

【0118】「溶劑合物」係指藉由溶劑與本文所述的化合物、代謝產物或其鹽相互作用而形成的化合物。適宜之溶劑合物為醫藥上可接受之溶劑合物，包括水合物。

【0119】術語「醫藥上可接受之鹽」係指保留化合物之生物有效性及性質的鹽，其在生物學上或其他方面不適合用於藥物中。在許多情況

中，由於存在胺基及/或羧基或與其類似的基團，本文的化合物能夠形成酸及/或鹼鹽。可用無機酸及有機酸形成醫藥上可接受之酸加成鹽。可衍生鹽的無機酸包括(例如)鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及類似。可衍生鹽的有機酸包括(例如)乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及類似。可用無機鹼及有機鹼形成醫藥上可接受之鹼加成鹽。可衍生鹽的無機鹼包括(例如)鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽及類似；尤佳係銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽及鎂鹽。可衍生鹽的有機鹼包括(例如)第一、第二及第三胺、經取代之胺，包括天然生成之經取代之胺、環狀胺、鹼性離子交換樹脂及類似，特定言之，諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺及乙醇胺。許多此類鹽係本技術中已知的，如WO 87/05297，Johnston等人，在1987年9月11日公開(其全文係以引用的方式併入本文中)中所述。

【0120】 如本文所用，「C_a至C_b」或「C_{a-b}」(其中「a」及「b」為整數)係指特定基團中碳原子的數量。也就是說，該基團可包含「a」(含)至「b」(含)個碳原子。因此，例如，「C₁至C₄烷基」或「C₁₋₄烷基」係指具有1至4個碳之所有烷基，亦即，CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-及(CH₃)₃C-。

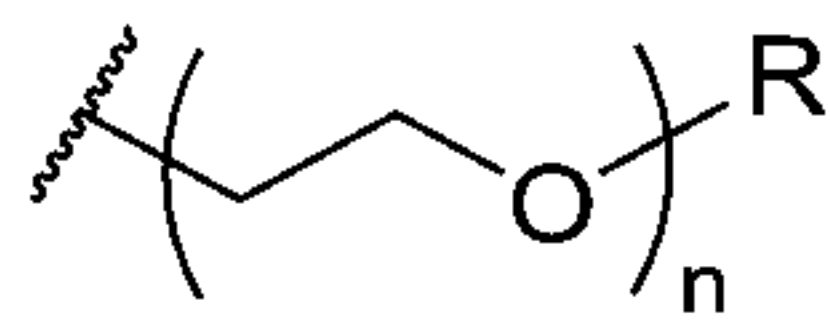
【0121】 如本文所用，術語「鹵素」或「鹵基」意指元素週期表第7列之放射性穩定原子中之任何一者，例如，氟、氯、溴或碘，其中以氟及氯為較佳。

【0122】 如本文所用，「烷基」係指完全飽和(亦即，不含雙鍵或三

鍵)的直鏈或分支鏈烴鏈。烷基可具有1至20個碳原子(無論何時在本文中出現，數值範圍諸如「1至20」係指給定範圍內的每個整數；例如，「1至20個碳原子」意指烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等至(且包含)20個碳原子組成，然而，本發明定義亦涵蓋術語「烷基」(其中未表示數值範圍)之出現)。烷基亦可係具有1至9個碳原子之中等大小的烷基。烷基亦可係具有1至4個碳原子之低碳數烷基。該等化合物之烷基可表示為「C₁₋₄烷基」或類似表示。僅舉例言之，「C₁₋₄烷基」表示烷基鏈中存在一至四個碳原子，亦即，烷基鏈係選自由甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基，異丁基、第二丁基及第三丁基組成之群。典型烷基包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、己基及類似。

【0123】如本文所用，「鹵烷基」係指鏈中具有1至12個碳原子，一或多個氫經鹵素取代之直鏈或分支鏈烷基。鹵烷基之實例包括(但不限於)-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂、-CH₂CH₂F、-CH₂CH₂Cl、-CH₂CF₂CF₃及根據本技術界一般技術及本文所提供的教示將被認為等效於前述實例中之任何一者之其他基團。

【0124】如本文所用，「烷氧基」係指式-OR，其中R為如上文定義的烷基，諸如「C₁₋₉烷氧基」，包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲氧乙氧基(異丙氧基)、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基及類似。

【0125】如本文所用，「聚乙二醇」係指式 ，其中n為大於一個之整數及R為氫或烷基。重複單元數「n」可藉由參考多個成員來表示。因此，例如，「2-至5員聚乙二醇」係指n為選自二至五之整數。在

一些實施例中，R係選自甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(異丙氧基)、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。

【0126】如本文所用，「雜烷基」係指包含一或多個雜原子(亦即，鏈的主鏈中除碳以外的元素，包括(但不限於)氮、氧及硫)的直鏈或分支鏈烴鏈。雜烷基可具有1至20個碳原子，但本發明定義亦涵蓋術語「雜烷基」(其中未表示數值範圍)之出現。雜烷基亦可係具有1至9個碳原子之中等大小的雜烷基。雜烷基亦可係具有1至4個碳原子之低碳數雜烷基。在各種實施例中，雜烷基可具有1至4個雜原子、1至3個雜原子、1或2個雜原子或1個雜原子。該等化合物之雜烷基可表示為「C₁₋₄雜烷基」或類似表示。雜烷基可包含一或多個雜原子。僅舉例而言，「C₁₋₄雜烷基」表示在雜烷基鏈中存在一至四個碳原子且在鏈的主鏈中另外存在一或多個雜原子。

【0127】術語「芳族」係指具有共軛 π 電子系統的環或環系統且包括碳環狀芳族(例如，苯基)及雜環狀芳族基團(例如，吡啶)。該術語包括單環狀或稠合環多環狀(亦即，共有相鄰原子對的環)基團，其限制條件係整個環系統係芳族的。

【0128】如本文所用，「芳基」係指在環主鏈中僅含有碳的芳族環或環系統(亦即，共有兩個相鄰碳原子的兩個或更多個稠合環)。當芳基為環系統時，系統中的每個環均係芳族的。芳基可具有6至18個碳原子，然而，本發明定義亦涵蓋術語「芳基」(其中未表示數值範圍)之出現。在一些實施例中，芳基具有6至10個碳原子。芳基可表示為「C₆₋₁₀芳基」、「C₆或C₁₀芳基」或類似表示。芳基之實例包括(但不限於)苯基、萘基、蒽基及蔥基。

【0129】如本文所用，「芳基氧基」及「芳基硫基」係指RO-及RS-，其中R為如上文所定義的芳基，諸如「C₆₋₁₀芳基氧基」或「C₆₋₁₀芳基硫基」及類似，包括(但不限於)苯基氧基。

【0130】「芳烷基」或「芳基烷基」為作為取代基經由伸烷基連接之芳基，諸如「C₇₋₁₄芳烷基」及類似，包括(但不限於)苄基、2-苯基乙基、3-苯基丙基及萘基烷基。在一些情況中，伸烷基為低碳數伸烷基(亦即，C₁₋₄伸烷基)。

【0131】如本文所用，「雜芳基」係指環主鏈中包含一或多個雜原子(亦即，除碳之外的元素，包括(但不限於)氮、氧及硫)的芳族環或環系統(亦即，共有兩個相鄰原子的兩個或更多個稠合環)。當雜芳基為環系統時，系統中之每個環係芳族的。雜芳基可具有5-18個環成員(亦即，構成環主鏈之原子(包括碳原子及雜原子)的數量)，然而，本發明定義亦涵蓋術語「雜芳基」(其中未表示數值範圍)之出現。在一些實施例中，雜芳基具有5至10個環成員或5至7個環成員。雜芳基可表示為「5-7員雜芳基」、「5-10員雜芳基」或類似表示。在各種實施例中，雜芳基包含1至4個雜原子、1至3個雜原子、1至2個雜原子、或1個雜原子。例如，在各種實施例中，雜芳基包含1至4個氮原子、1至3個氮原子、1至2個氮原子、2個氮原子及1個硫或氧原子、1個氮原子及1個硫或氧原子、或1個硫或氧原子。雜芳基環之實例包括(但不限於)呋喃基、噻吩基、酞嗪基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吲哚基、異吲哚基及苯并噻吩基。

【0132】「雜芳烷基」或「雜芳基烷基」為作為取代基經由伸烷基

連接之雜芳基。實例包括(但不限於)2-噻吩基甲基、3-噻吩基甲基、呋喃基甲基、噻吩基乙基、吡咯基烷基、吡啶基烷基、異噁唑基烷基及咪唑基烷基。在一些情況中，伸烷基為低碳數伸烷基(亦即，C₁₋₄伸烷基)。

【0133】如本文所用，「碳環基」意指環系統主鏈中僅含有碳原子的非芳族環狀環或環系統。當碳環基為環系統時，兩個或更多個環可以稠合、橋聯或螺連接方式連接在一起。假若環系統中之至少一個環不為芳族，則碳環基可具有任何飽和度。因此，碳環基包括環烷基、環烯基及環炔基。碳環基可具有3至20個碳原子，然而，本發明定義亦涵蓋術語「碳環基」(其中未表示數值範圍)之出現。碳環基亦可係具有3至10個碳原子之中等大小的碳環基。碳環基亦可係具有3至6個碳原子之碳環基。碳環基可表示為「C₃₋₆碳環基」或類似表示。碳環基環之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環己烯基、2,3-二氫-茚、雙環[2.2.2]辛基、金剛烷基及螺[4.4]壬基。

【0134】「(碳環基)烷基」為作為取代基經由伸烷基連接的碳環基，諸如「C₄₋₁₀(碳環基)烷基」及類似，包括(但不限於)環丙基甲基、環丁基甲基、環丙基乙基、環丙基丁基、環丁基乙基、環丙基異丙基、環戊基甲基、環戊基乙基、環己基甲基、環己基乙基、環庚基甲基及類似。在一些情況中，伸烷基為低碳數伸烷基。

【0135】如本文所用，「環烷基」意指完全飽和碳環基環或環系統。實例包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

【0136】如本文所用，「環烯基」意指具有至少一個雙鍵之碳環基環或環系統，其中環系統中沒有環係芳族的。一個實例為環己烯基。

【0137】如本文所用，「雜環基」意指環主鏈中含有至少一個雜原

子之非芳族環狀環或環系統。雜環基可以稠合、橋聯或螺連接方式連接在一起。假若環系統中之至少一個環不為芳族，則雜環基可具有任何飽和度。雜原子可存在於環系統中之非芳族或芳族環中。雜環基可具有3至20個環成員(亦即，構成環主鏈之原子(包括碳原子及雜原子)的數量)，然而，本發明定義亦涵蓋術語「雜環基」(其中未表示數值範圍)之出現。雜環基亦可係具有3至10個環成員之中等大小的雜環基。雜環基亦可係具有3至6個環成員之雜環基。雜環基可表示為「3-6員雜環基」或類似表示。

【0138】 在各種實施例中，雜環基包含1至4個雜原子、1至3個雜原子、1至2個雜原子、或1個雜原子。例如，在各種實施例中，雜環基包含1至4個氮原子、1至3個氮原子、1至2個氮原子、2個氮原子及1個硫或氧原子、1個氮原子及1個硫或氧原子、或1個硫或氧原子。在較佳六員單環雜環基中，雜原子係選自O、N或S中之一至三者，及在較佳五員單環雜環基中，雜原子係選自選自O、N或S之一或兩個雜原子。雜環基環之實例包括(但不限於)氮呋基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、二氧雜環戊烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、嗎啉基、環氧乙烷基、氧雜環庚烷基(oxepanyl)、硫雜環庚烷基(thiepanyl)、哌啶基、哌嗪基、二側氧基哌嗪基、吡咯啉基、吡咯啉酮基、吡咯啉二酮基、4-哌啶酮基、吡唑啉基、吡唑啉基、1,3-二氧雜環己烯基、1,3-二噁烷基、1,4-二氧雜環己烯基、1,4-二噁烷基、1,3-氧硫雜環己烷基、1,4-氧硫雜環己基、1,4-氧硫雜環己烷基、2H-1,2-噁嗪基、三噁烷基、六氫-1,3,5-三嗪基、1,3-二氧雜環戊烯基、1,3-二氧雜環戊烷基、1,3-二硫醇基(dithioly1)、1,3-二硫雜環戊基(dithiolanyl)、異噁唑啉基、異噁唑啉基、噁唑啉基、噁唑啉基、噁唑啉酮基、噁唑啉基、噁唑啉基、1,3-氧雜硫雜環戊烷基(oxathiolanyl)、吡啶基、異吡啶基、

四氫呋喃基、四氫吡喃基、四氫噻吩基、四氫噻喃基、四氫-1,4-噻嗪基、噻嗎啉基、二氫苯并呋喃基、苯并咪唑啉基及四氫喹啉。

【0139】 「(雜環基)烷基」為作為取代基經由伸烷基連接的雜環基。實例包括(但不限於)咪唑啉基甲基及吡啶基乙基。

【0140】 如本文所用，「醯基」係指 $-C(=O)R$ ，其中R為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 碳環基、芳基、5-10員雜芳基及5-10員雜環基，如本文所定義。非限制性實例包括甲醯基、乙醯基、丙醯基、苯甲醯基及丙烯基。

【0141】 「O-羧基」基團係指「 $-OC(=O)R$ 」基團，其中R係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 碳環基、芳基、5-10員雜芳基及5-10員雜環基，如本文所定義。

【0142】 「C-羧基」基團係指「 $-C(=O)OR$ 」基團，其中R係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 碳環基、芳基、5-10員雜芳基及5-10員雜環基，如本文所定義。非限制性實例包括羧基(亦即， $-C(=O)OH$)。

【0143】 「氰基」係指「 $-CN$ 」基團。

【0144】 「氰醯基」基團係指「 $-OCN$ 」基團。

【0145】 「異氰醯基」基團係指「 $-NCO$ 」基團。

【0146】 「硫氰醯基」基團係指「 $-SCN$ 」基團。

【0147】 「異硫氰醯基」基團係指「 $-NCS$ 」基團。

【0148】 「亞磺醯基」基團係指「 $-S(=O)R$ 」基團，其中R係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 碳環基、 C_{6-10} 芳基、5-10員雜芳基及5-10員雜環基，如本文所定義。

【0149】「磺醯基」基團係指「 $-\text{SO}_2\text{R}$ 」基團，其中R係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 碳環基、 C_{6-10} 芳基、5-10員雜芳基及5-10員雜環基，如本文所定義。

【0150】「S-磺基醯胺基」基團係指「 $-\text{SO}_2\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 各獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 碳環基、 C_{6-10} 芳基、5-10員雜芳基及5-10員雜環基，如本文所定義。

【0151】「N-磺基醯胺基」基團係指「 $-\text{N}(\text{R}_\text{A})\text{SO}_2\text{R}_\text{B}$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 各獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 碳環基、 C_{6-10} 芳基、5-10員雜芳基及5-10員雜環基，如本文所定義。

【0152】「O-胺甲醯基」基團係指「 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 各獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 碳環基、 C_{6-10} 芳基、5-10員雜芳基及5-10員雜環基，如本文所定義。

【0153】「N-胺甲醯基」基團係指「 $-\text{N}(\text{R}_\text{A})\text{OC}(=\text{O})\text{R}_\text{B}$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 各獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 碳環基、 C_{6-10} 芳基、5-10員雜芳基及5-10員雜環基，如本文所定義。

【0154】「O-硫基胺甲醯基」基團係指「 $-\text{OC}(=\text{S})\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 各獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 碳環基、 C_{6-10} 芳基、5-10員雜芳基及5-10員雜環基，如本文所定義。

【0155】「N-硫基胺甲醯基」基團係指「 $-\text{N}(\text{R}_\text{A})\text{OC}(=\text{S})\text{R}_\text{B}$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 各獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 碳環基、 C_{6-10} 芳基、5-10員雜芳基及5-10員雜環基，如本文所定義。

【0156】「C-醯胺基」基團係指「 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 各獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 碳環基、 C_{6-10}

芳基、5-10員雜芳基及5-10員雜環基，如本文所定義。

【0157】 「N-醯胺基」基團係指「 $-N(R_A)C(=O)R_B$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 各獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 碳環基、 C_{6-10} 芳基、5-10員雜芳基及5-10員雜環基，如本文所定義。

【0158】 「胺基」基團係指「 $-NR_AR_B$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 各獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 碳環基、 C_{6-10} 芳基、5-10員雜芳基及5-10員雜環基，如本文所定義。

【0159】 「胺基烷基」基團係指經由伸烷基連接的胺基。

【0160】 「烷氧基烷基」基團係指經由伸烷基連接的烷氧基，諸如「 C_{2-8} 烷氧基烷基」及類似。

【0161】 如本文所用，「天然胺基酸側鏈」係指天然生成之胺基酸之側鏈取代基。天然生成之胺基酸具有連接至 α -碳之取代基。天然生成之胺基酸包括精胺酸、離胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱胺酸、甲硫胺酸、色胺酸、丙胺酸、異白胺酸、白胺酸、苯丙胺酸、纈胺酸、脯胺酸及甘胺酸。

【0162】 如本文所用，「非天然胺基酸側鏈」係指非天然生成之胺基酸之側鏈取代基。非天然胺基酸包括 β -胺基酸(β^3 及 β^2)、同源胺基酸、脯胺酸及丙酮酸衍生物、3-取代之丙胺酸衍生物、甘胺酸衍生物、環取代之苯丙胺酸及酪胺酸衍生物、線性核心胺基酸及N-甲基胺基酸。示例性非天然胺基酸可自Sigma-Aldridge獲得，在「非天然胺基酸及衍生物」下方列出。亦可參見，Travis S. Young及Peter G. Schultz，「Beyond the Canonical 20 Amino Acids: Expanding the Genetic Lexicon」，J. Biol. Chem. 2010 285: 11039-11044，該案之全文係以引用的方式併入本文

中。

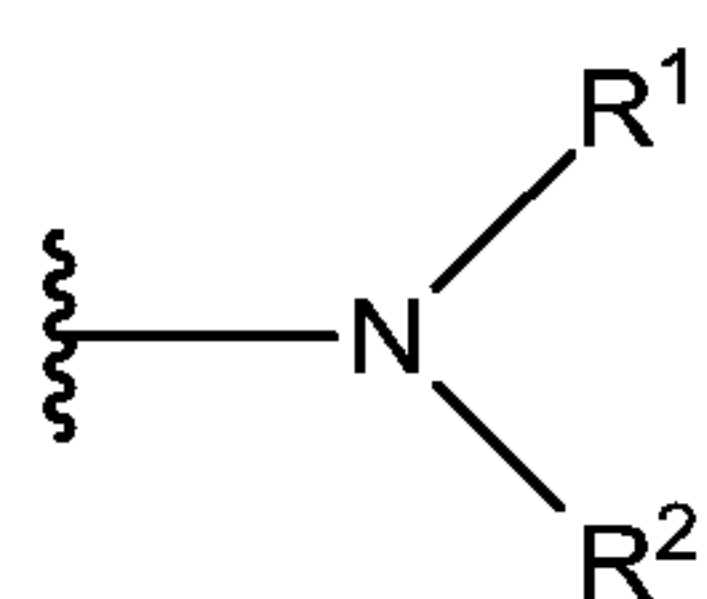
【0163】 如本文所用，經取代之基團係衍生自未經取代之母體基團，其中已經存在一或多個氫原子與另一原子或基團之交換。除非另有說明，否則當認為基團係「經取代」時，意指該基團係獨立地選自C₁-C₆烷基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆炔基、C₁-C₆雜烷基、C₃-C₇碳環基(視需要經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)、C₃-C₇-碳環基-C₁-C₆-烷基(視需要經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)、5-10員雜環基(視需要經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)、5-10員雜環基-C₁-C₆-烷基(視需要經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)、芳基(視需要經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基)、芳基(C₁-C₆)烷基(視需要經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)、5-10員雜芳基(視需要經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)、5-10員雜芳基(C₁-C₆)烷基(視需要經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)、鹵基、氰基、羥基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷氧基(C₁-C₆)烷基(亦即，醚)、芳基氧基、硫氫基(巰基)、鹵基(C₁-C₆)烷基(例如，-CF₃)、鹵基(C₁-C₆)烷氧基(例如，-OCF₃)、C₁-C₆烷基硫基、芳基硫基、胺基、胺基(C₁-C₆)烷基、硝基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-硫基胺甲醯基、N-硫基胺甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、S-磺基醯胺基、N-磺基醯胺基、C-羧基、O-羧基、乙醯基、氰醯基、異氰醯基、硫氰醯基、異硫氰醯基、亞磺醯基、磺醯基及側氧基(=O)之一或多個取代基取代。無論何處將基團描述為「視需要經取代」，該基

團可經上述取代基取代。

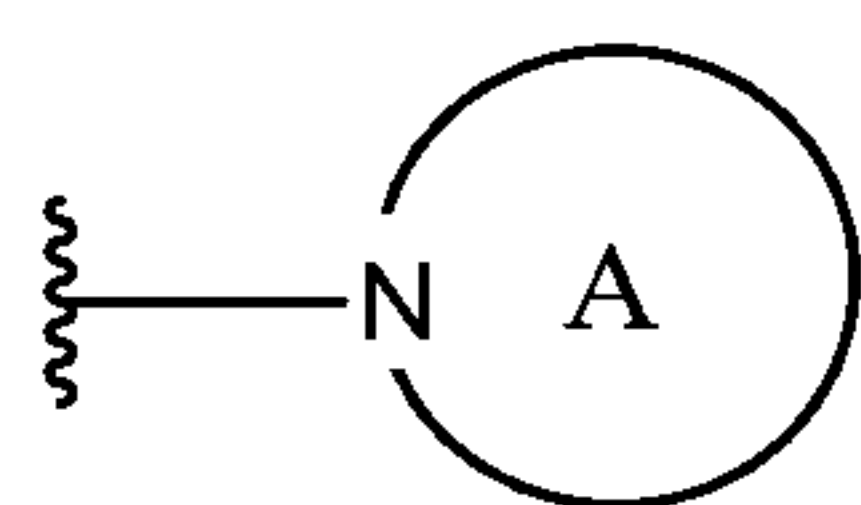
【0164】 在一些實施例中，經取代之基團係經個別地且獨立地選自 C_1 - C_4 烷基、胺基、經基及鹵素之一或多個取代基取代。

【0165】 應明瞭，某些基團命名約定可包括單基團或二基團，此取決於上下文。例如，在取代基需要對分子其餘部分的兩個連接點之情況下，應明瞭該取代基為二基團。例如，經識別為需要兩個連接點的烷基之取代基包括二基團，諸如 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 及類似。其他基團命名約定清楚地指示該基團為二基團，諸如「伸烷基」或「伸烯基」。

【0166】 當兩個 **R** 基團被稱作與其所連接的原子一起形成環(例如，碳環基、雜環基、芳基或雜芳基環)時，意指該原子及兩個 **R** 基團之集體單元為所述環。當單獨採用時，環不受各 **R** 基團定義限制。例如，當存在以下子結構時：

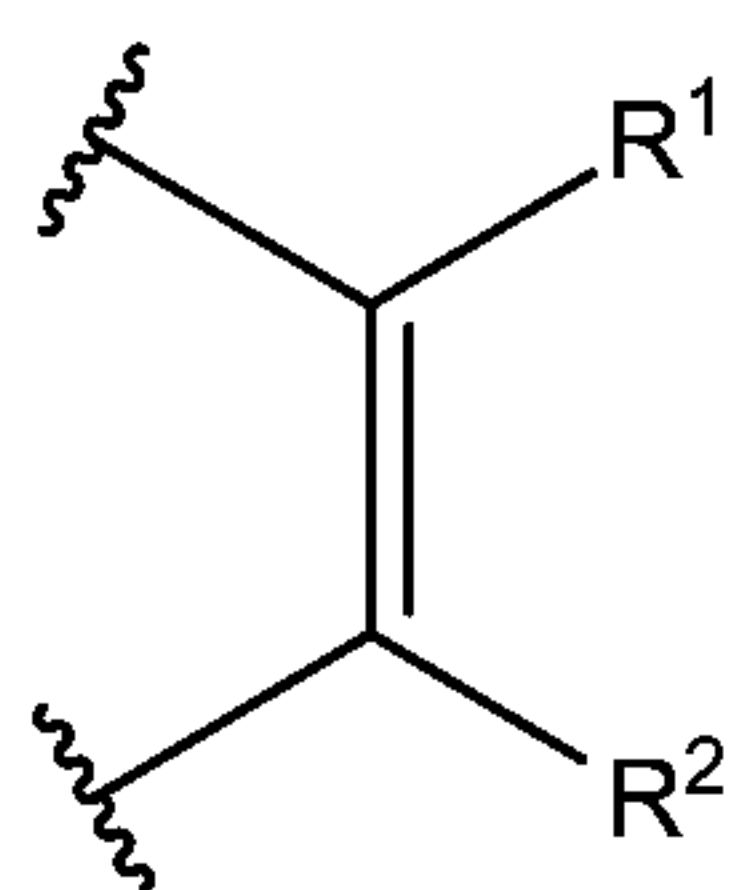


及 R^1 及 R^2 係定義為選自由氫及烷基組成之群，或 R^1 及 R^2 與其所連接的氮一起形成雜環基，意指 R^1 及 R^2 可選自氫或烷基，或替代性地，該子結構具有以下結構：

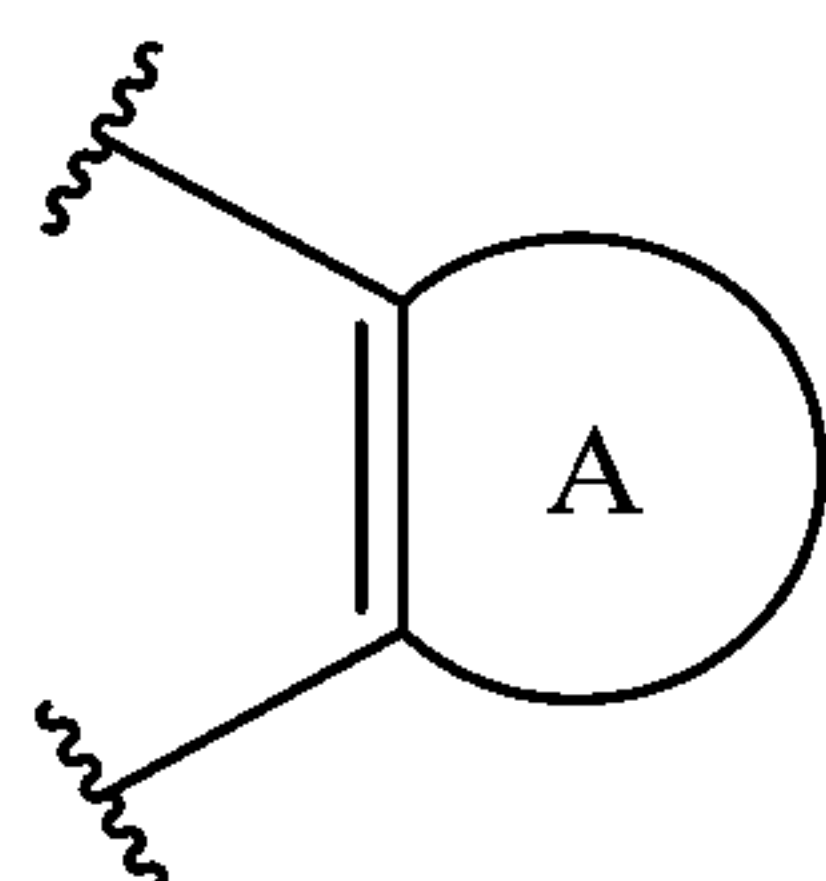


其中環 **A** 為包含所述氮之雜環基環。

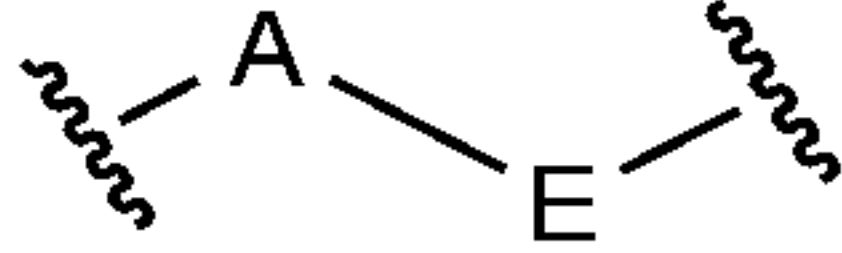
【0167】 類似地，當兩個「相鄰」**R** 基團被稱作「與其所連接的原子一起」形成環時，意指該等原子、插入鍵及兩個 **R** 基團之集體單元為所述環。例如，當存在以下子結構時，



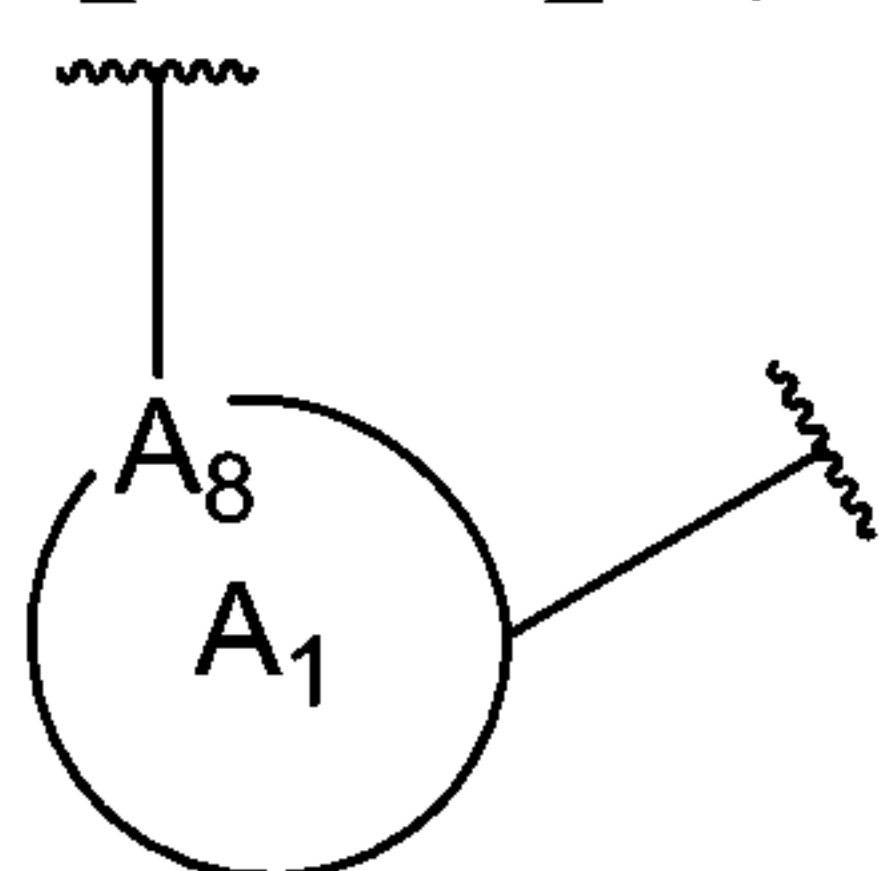
及 R^1 及 R^2 係定義為選自由氫及烷基組成之群，或 R^1 及 R^2 與其所連接的原子一起形成芳基或碳環基，意指 R^1 及 R^2 可選自氫或烷基，或替代性地，該子結構具有以下結構：



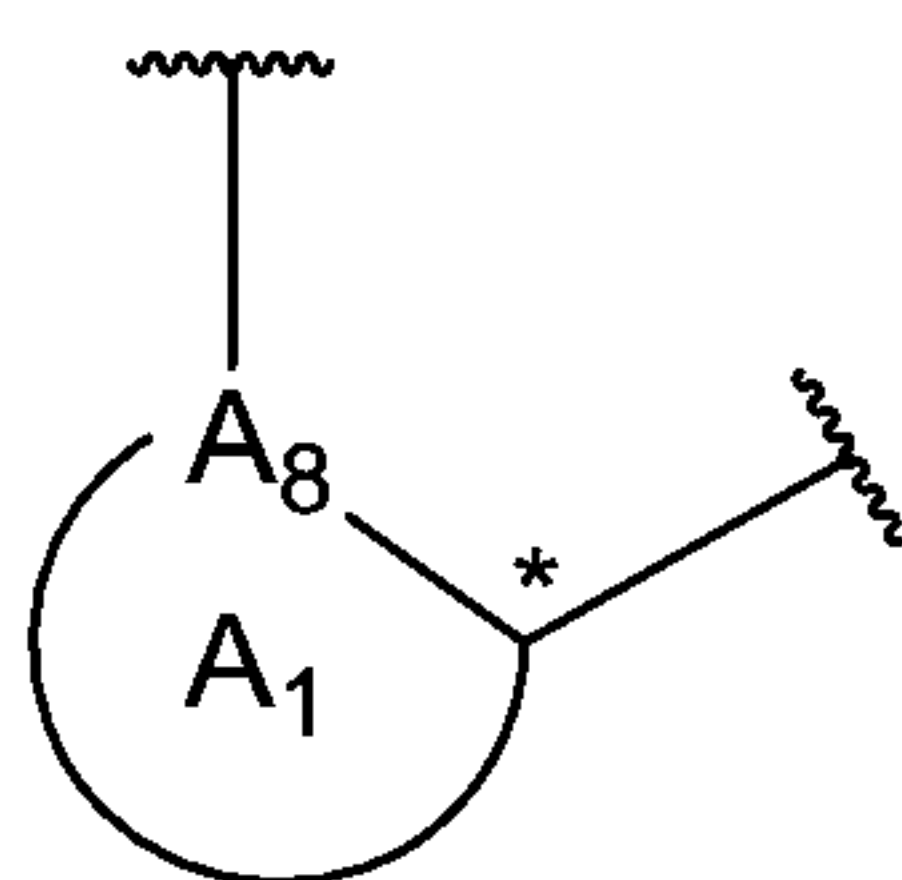
其中A為芳基環或包含所述雙鍵之碳環基。

【0168】 無論何處將取代基描述為二基團(亦即，具有對分子其餘部分的兩個連接點)，應明瞭，該取代基可以任何方向構型連接，除非另作指明。因此，例如，描述作-AE-或  之取代基包括經定向使得A連接在分子的最左側連接點之取代基以及其中A連接在分子的最右側連接點之情況。

【0169】 如本文所用，該子結構：



意指 A_8 原子可係在環或環系統 A_1 內的任何環原子位置。

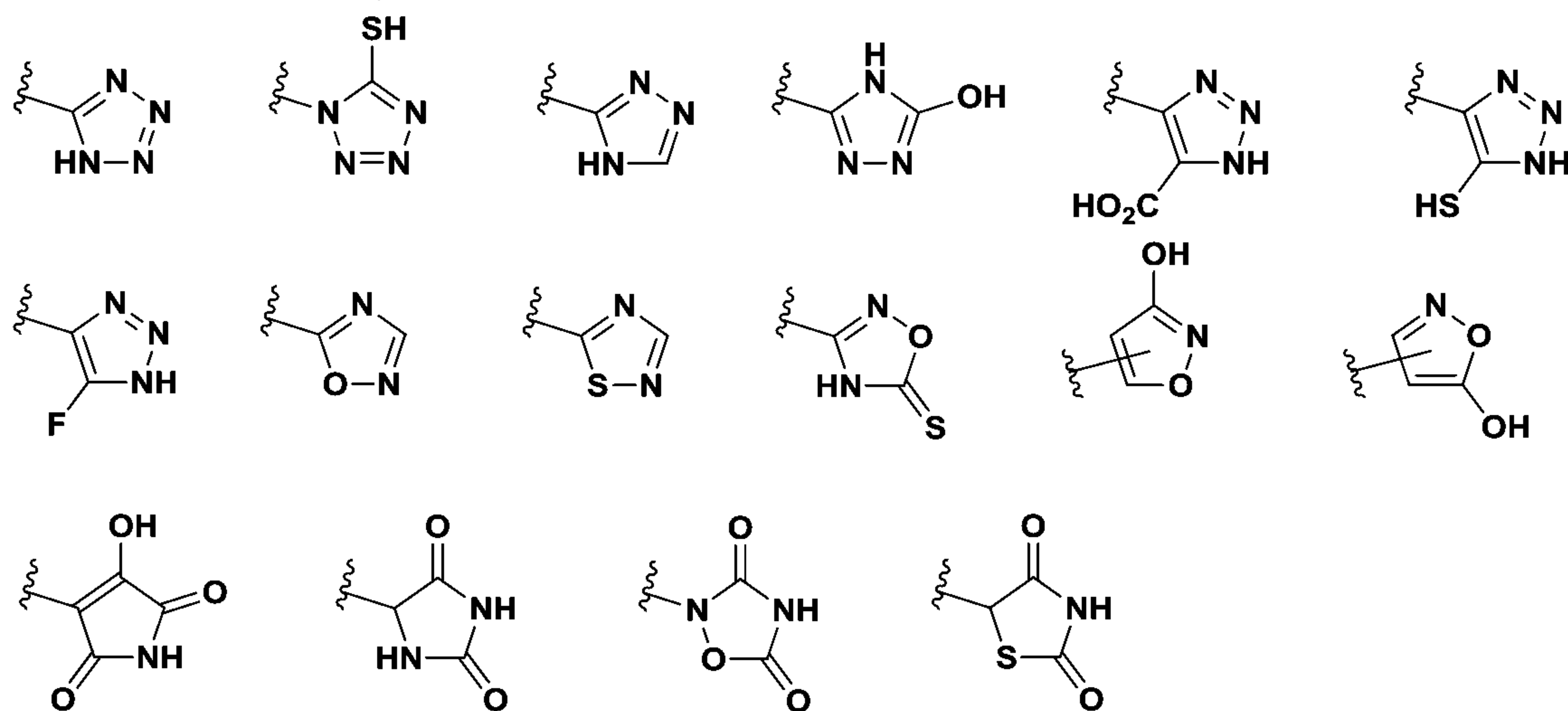


該子結構：

意指 A_8 原子係在與以*表示的連接點毗鄰的環原子位置(亦即， α)。

【0170】 如本文所用，化學基團之「等排體」為展示相同或相似性

質之其他化學基團。例如，四唑為羧酸之等排體，因為其模擬羧酸之性質，即使其等皆具有極不同的分子式。四唑係羧酸之許多可能的等排代換之一。所包涵的其他羧酸等排體包括 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{HNR}$ 、 $-\text{PO}_2(\text{R})_2$ 、 $-\text{PO}_3(\text{R})_2$ 、 $-\text{CONHNHSO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COHNSO}_2\text{R}$ 及 $-\text{CONRCN}$ ，其中R係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 碳環基、 C_{6-10} 芳基、5-10員雜芳基及3-10員雜環基，如本文所定義。此外，羧酸等排體可包括包含任何化學穩定氧化態的 CH_2 、O、S或N之任何組合之5-7員碳環或雜環，其中該環結構之任何原子係視需要在一或多個位置取代。以下結構為預期碳環及雜環等排體之非限制性實例。該環結構之原子可在一或多個位置視需要經如以上所定義的R取代。



【0171】亦考慮到當將化學取代基添加至羧酸等排體時，該化合物保留羧酸等排體之性質。考慮到當羧酸等排體係視需要經選自如以上所定義的R之一或多個部分取代時，則選擇取代及取代位置，使得其不消除化合物之羧酸等排性質。類似地，亦考慮到在碳環或雜環羧酸等排體上放置一或多個R取代基不係在維持化合物之羧酸等排性質或整合至化合物之羧酸等排性質之一或多個原子上之取代，假若此類取代基將破壞化合物之羧酸等排體性質。

【0172】亦考慮到在本說明書中未具體舉例說明的其他羧酸等排體。

【0173】術語「藥劑」或「測試藥劑」包括任何物質、分子、元素、化合物、實體或其組合。其包括(但不限於)(例如)蛋白質、多肽、肽或擬似物、小有機分子、多醣、多核苷酸及類似。其可係天然產物、合成化合物或化合物、或兩種或多種物質之組合。除非另作說明，否則術語「藥劑」、「物質」及「化合物」在本文中可互換使用。

【0174】術語「類似物」在本文中用於指結構上類似於參考分子但藉由用替代取代基置換參照分子之特定取代基而以靶向及受控方式修飾之分子。與參考分子相比，熟習此項技術者可預期類似物展示相同、相似或改良之效用。合成及篩選類似物，以識別具有改良之特徵(諸如對靶分子之更高結合親和力)之各種已知化合物之變異體，係藥物化學中熟知的方法。

【0175】術語「哺乳動物」係在其尋常生物學意義上使用。因此，具體而言，其包括(但不限於)靈長類動物，包括猿猴(黑猩猩、猿、猴)及人類、牛、馬、羊、山羊、豬、兔、狗、貓、大鼠及小鼠，但亦包括許多其他物種。

【0176】術語「微生物感染」係指藉由病原微生物侵入宿主生物體，無論該生物體係脊椎動物、無脊椎動物、魚類、植物、鳥類或哺乳動物。此包括通常存在於哺乳動物或其他生物之體內或體表之微生物之過度生長。更一般而言，微生物感染可係微生物群體之存在對宿主哺乳動物有害之任何情況。因此，當哺乳動物體內或體表存在過量的微生物群體時，或當微生物群體之存在之效應對哺乳動物之細胞或其他組織造成損害時，

該哺乳動物係「罹患」微生物感染。具體而言，該描述適用於細菌感染。應注意，較佳實施例之化合物亦可用於處理微生物生長或細胞培養物或其他培養基、或無生命表面或物體之污染，且本文中的任何內容均不應將較佳實施例僅限於高等生物之處理，除非在申請專利範圍中明確地作如此指明。

【0177】術語「醫藥上可接受之載劑」或「醫藥上可接受之賦形劑」包括任何及所有溶劑、分散介質、包衣、抗細菌劑及抗真菌劑、等滲劑及吸收延遲劑及類似。本技術中熟知此類介質及試劑用於醫藥活性物質之用途。除非任何習知介質或試劑與活性成分不相容，否則考慮其在治療組合物中之用途。另外，可包括(諸如)本技術中常用的各種佐劑。在醫藥組合物中包含各種組分的考慮因素描述於(例如) Gilman 等人(編)(1990)； Goodman 及 Gilman：The Pharmacological Basis of Therapeutics，第8版，Pergamon Press，該案之全文係以引用的方式併入本文中。

【0178】如本文所用，「個體」意指人類或非人類哺乳動物，例如，狗、貓、小鼠、大鼠、牛、羊、豬、山羊、非人類的靈長類動物或鳥類(例如，雞)、以及任何其他脊椎動物或無脊椎動物。

【0179】如本文所用，「有效量」或「治療有效量」係指治療劑在一定程度上有效緩解或降低疾病或病情之症狀中之一或多者發作的可能性之量，且包括治癒疾病或病情。「治愈」意指消除疾病或病情之症狀；然而，即使在獲得治癒後亦可能存在某些長期或永久性效應(諸如廣泛的組織損傷)。

【0180】如本文所用，「治療」係指投與用於預防性及/或治療性目

的之醫藥組合物。術語「預防性治療」係指治療尚未展示疾病或病情之症狀但易感特定疾病或病情或另外處在特定疾病或病情風險之個體，藉此該治療降低患者發展疾病或病情的可能性。。術語「治療性治療」係指對展示疾病或病情之症狀的個體投與治療。

製備方法

【0181】 本文所揭示的化合物可藉由下述方法合成，或藉由此類方法之修改來合成。改良方法之方法尤其包括熟習此項技術者已知的溫度、溶劑、試劑等。通常，在製備本文所揭示的化合物之任何方法中，可能必需及/或需要保護任何有關分子上的敏感性或反應性基團。此可藉助於習知保護基(諸如彼等描述於Protective Groups in Organic Chemistry (J. F. W. McOmie編，Plenum Press，1973)；及P.G.M. Green、T.W. Wutts，Protecting Groups in Organic Synthesis (第3版) Wiley，New York (1999)中者)實現，該等案之全文均以引用的方式併入本文中。可使用本技術已知的方法在習知後續階段除去保護基。可用於合成適用化合物之合成化學轉化係本技術中已知的且包括(例如)彼等描述於R. Larock，Comprehensive Organic Transformations，VCH Publishers，1989、或L. Paquette編，Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis，John Wiley and Sons，1995中者，該等案之全文皆以引用的方式併入本文中。本文所顯示及所描述的途徑僅係說明性的且無意於(亦不應被解釋為)以任何方式限制申請專利範圍。熟習此項技術者將能夠認識到所揭示的合成之修改且基於本文揭示內容設計替代途徑；所有此類修改及替代途徑均在申請專利範圍的範圍內。

【0182】 在以下方案中，選擇氧原子之保護基係因為其與必要的合

成步驟之相容性以及引入及去保護步驟與總體合成方案之相容性(P.G.M. Green、T.W. Wutts, *Protecting Groups in Organic Synthesis* (第3版) Wiley, New York (1999))。

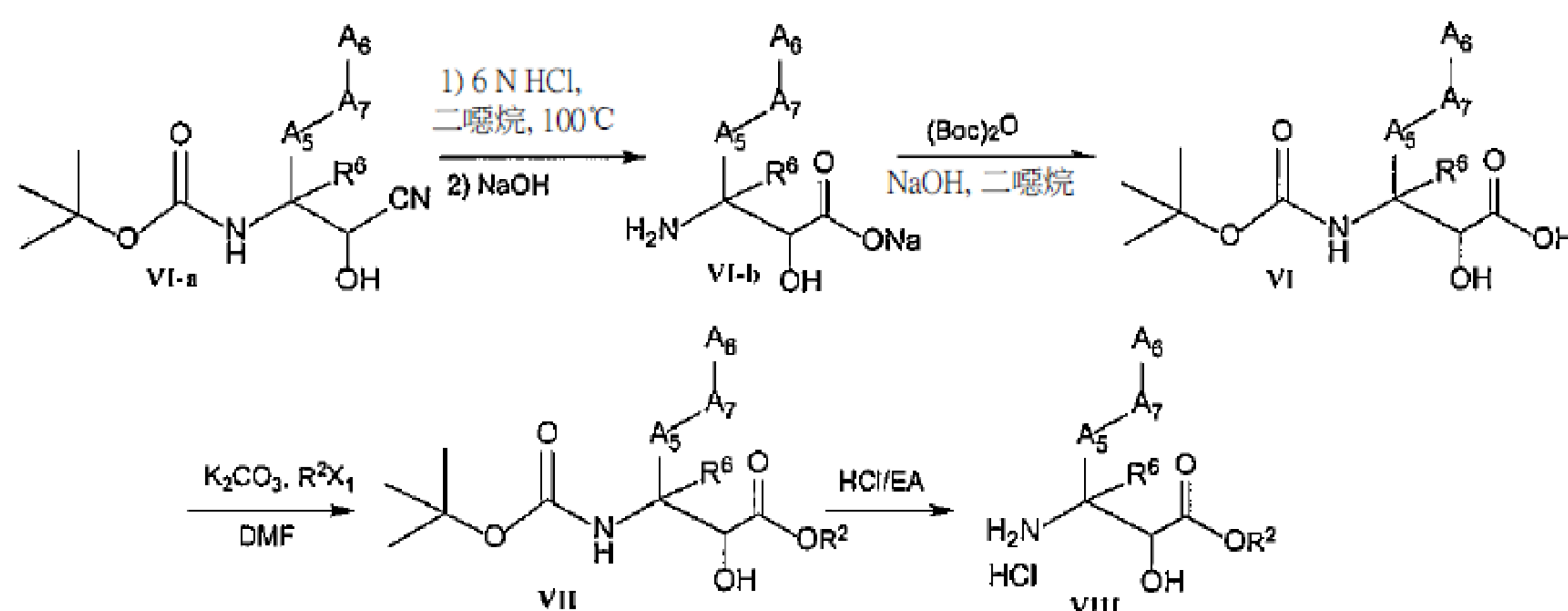
【0183】若本發明技術之化合物包含一或多個對掌性中心，則此類化合物可經製備或分離為純立體異構體，亦即，個別對映異構體或d(l)立體異構體、或富含立體異構體之混合物。除非另有說明，否則所有此類立體異構體(及富含的混合物)均包括在本發明技術之範圍內。純立體異構體(或富含的混合物)可使用(例如)本技術中熟知的光學活性起始物質或立體選擇性試劑來製得。或者，可使用(例如)對掌性管柱層析、對掌性解析劑及類似分離此類化合物之外消旋混合物。

【0184】一般而言，以下反應之起始物質為已知化合物或可藉由已知程序或其明顯修改來製得。例如，許多起始材料可自商業供應商獲得，諸如 Aldrich Chemical Co.(Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem(Torrance, California, USA)、Emka-Chemce 或 Sigma(St. Louis, Missouri, USA)。其他可藉由描述於諸如以下之標準參考文獻中的程序或其明顯修改來製得：Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, 第1-15卷(John Wiley及Sons, 1991)、Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 第1-5卷、及 Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989)、Organic Reactions, 第1-40卷 (John Wiley及Sons, 1991)、March's Advanced Organic Chemistry(John Wiley及Sons, 第5版, 2001)、及 Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)。

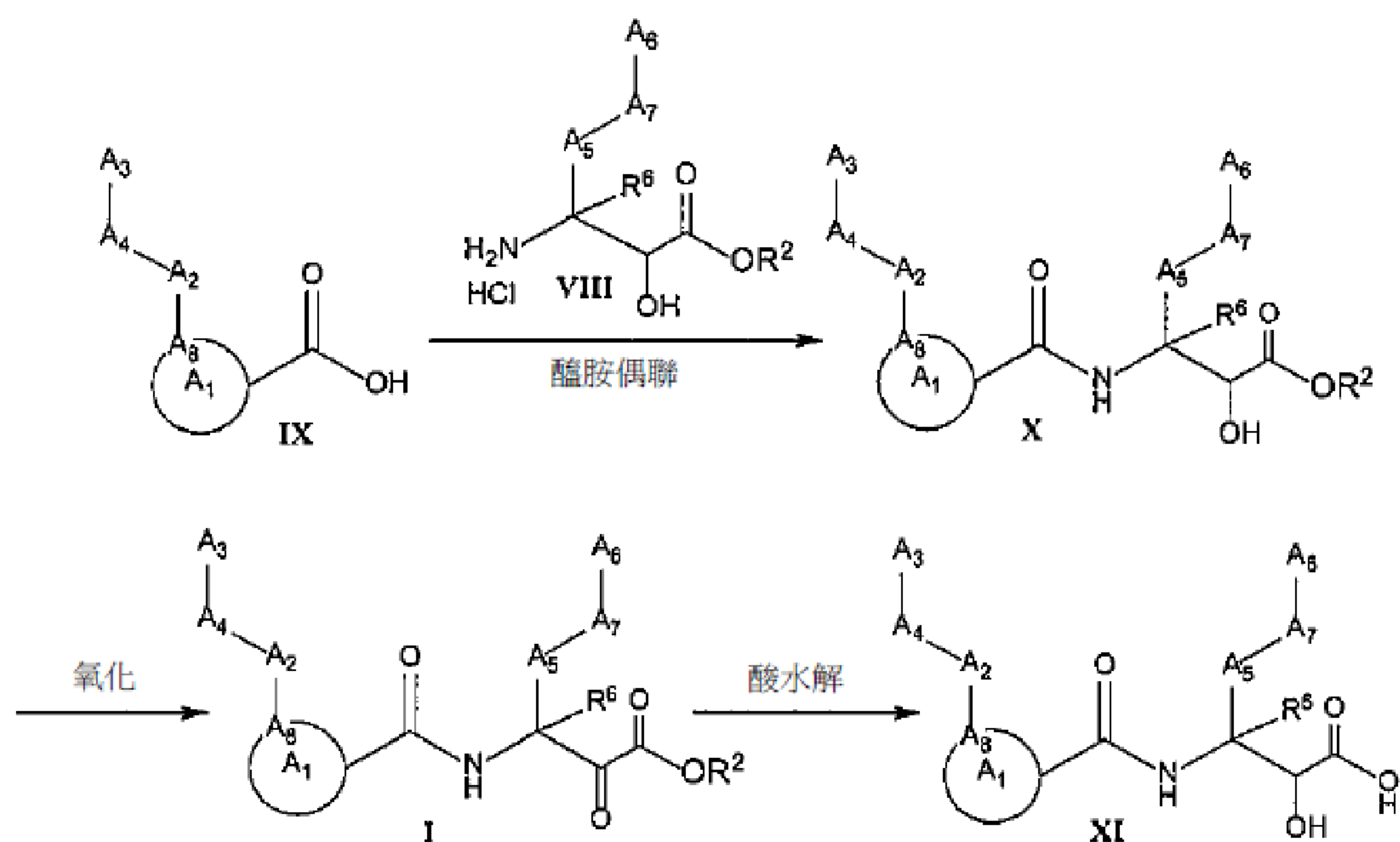
式I化合物之合成

【0185】 在一個實施例中，該方法包括使經適宜取代之中間物(**VI-a**)與腈基在酸性條件下反應，接著用鹼處理，以得到鈉鹽(**VI-b**)。在鹼性條件下用BOC-酸酐處理該中間物，以得到BOC-衍生物(**VI**)，使其經歷酯化條件，以得到中間物(**VII**)。酯中間物在酸性條件下水解，以得到胺(**VIII**)。(方案1). 使胺(**VIII**)與羧酸(**IX**)經歷醯胺偶聯條件，以得到對應之加成物(**X**)。使所得加成物(**X**)經歷氧化條件，利用DMP氧化(用高價碘)或藉由氧化劑(諸如PCC(氯鉻酸吡啶鎂))，以得到 α -酮酯產物(**I**)。或者，使用EDC及二氯乙酸或使用IBX作為氧化劑，使加成物(**X**)經歷氧化條件，以得到 α -酮酯產物(**I**)。另外，中間物(**I**)在酸性條件下水解，以得到羧酸(**XI**)。熟習此項技術者應再次明瞭，存在本揭示內容範圍內的許多其他氧化條件及試劑，以氧化羥基。該合成途徑大致顯示於方案2中。

方案1：

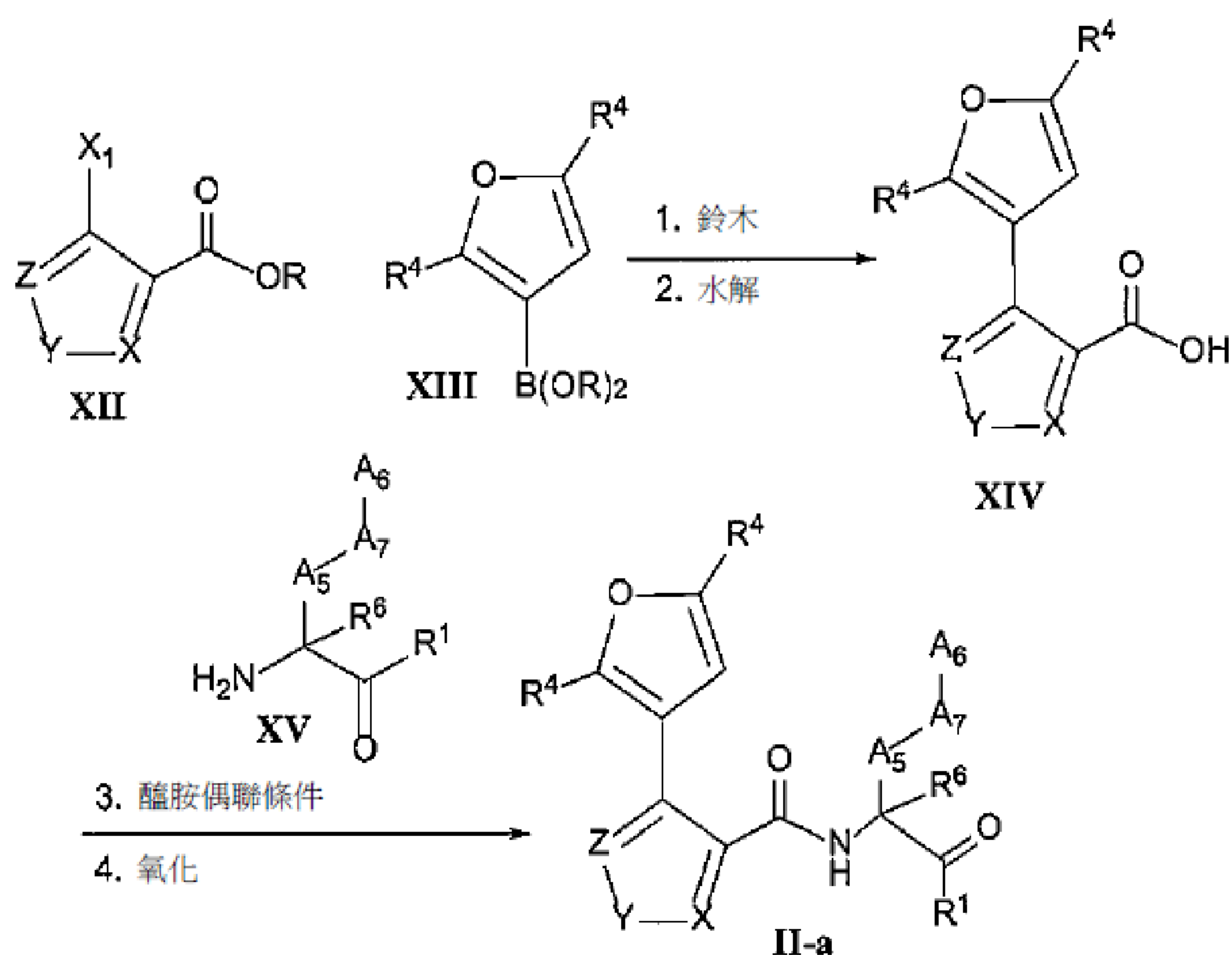


方案2：



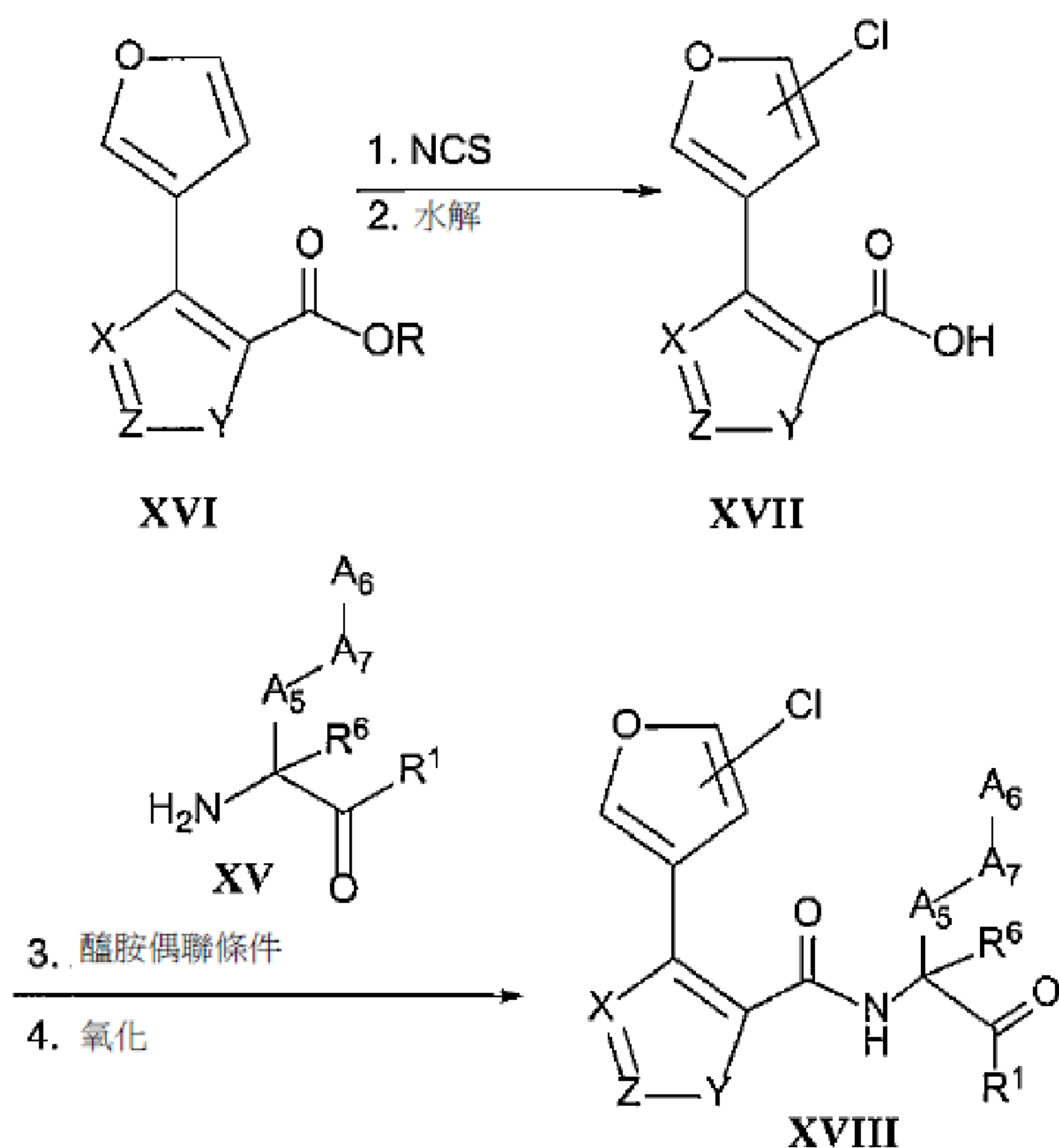
【0186】 在一個實施例中，該方法包括使經適宜取代之中間物(XII)在鈴木(suzuki)偶聯條件下與經取代之二羥基硼酸酯中間物(XIII)反應，以得到產物，將該產物水解以得到酸(XIV)。將該酸與中間物(XV)偶聯且然後經歷氧化條件，利用DMP氧化(用高價碘)或藉由氧化劑(諸如PCC(氯鉻酸吡啶鎘))，以得到α酮醯胺產物(II-a)。該合成途徑大致顯示於方案3中。

方案3：



【0187】 替代性地，使用NCS，使中間物(**XVI**)經歷氯化，接著水解酯，以得到中間物(**XVII**)。將該中間物(**XVII**)與中間物(**XV**)偶聯且然後經歷氧化條件，利用DMP氧化(用高價碘)或藉由氧化劑(諸如PCC(氯鉻酸吡啶鎊))，以得到經氯呋喃取代之 α 酮醯胺產物(**XVIII**)。該合成途徑大致顯示於方案4中。

方案4：



【0188】 提供以上實例方案用於指導讀者，且共同代表用於製備本文所包括的化合物之實例方法。此外，根據以下反應方案及實例，熟習此項技術者將容易明白用於製備本文所述的化合物之其他方法。除非另有說明，否則所有變量係如以上所定義。

同位素標記的化合物之用途

【0189】 一些實施例提供一種使用本發明揭示內容之同位素標記的化合物及前藥於如下之方法：(i)代謝研究(較佳利用¹⁴C)、反應動力學研究(例如(例如)2H或3H)；(ii)偵測或成像技術[諸如正電子發射斷層掃描(PET)或單光子發射電腦斷層掃描(SPECT)]，包括藥物或受質組織分佈分析；或(iii)放射性治療患者。

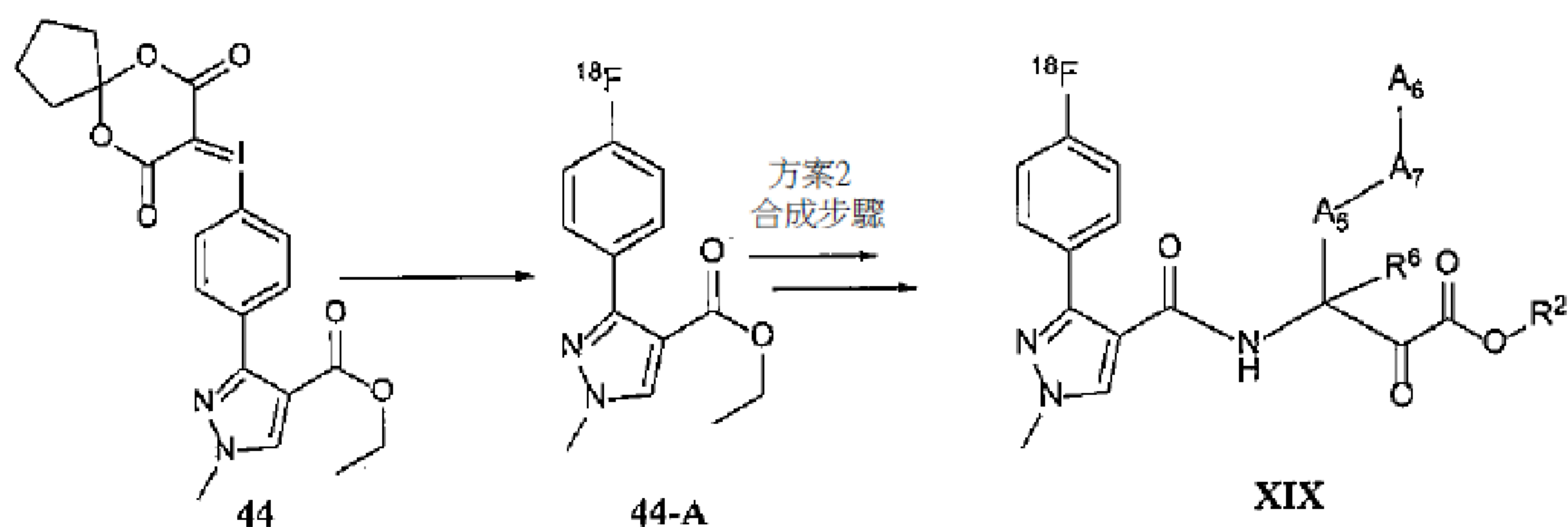
【0190】 一般而言，可藉由進行該等方案或該等實例中所揭示的程序或下文所述的製劑，藉由容易獲得之同位素標記之試劑取代非同位素標

記之試劑，來製備同位素標記的化合物及其實施例之前藥。對於PET， ^{18}F 或 ^{11}C 標記的化合物可係特別佳，及對於SPECT研究， ^{123}I 標記的化合物可係特別佳的。用較重同位素(諸如氘(亦即， ^2H))進一步取代可提供由於更高代謝穩定性所致之某些治療優勢，例如增加的體內半衰期或降低的劑量要求。

同位素標記化的合物之合成

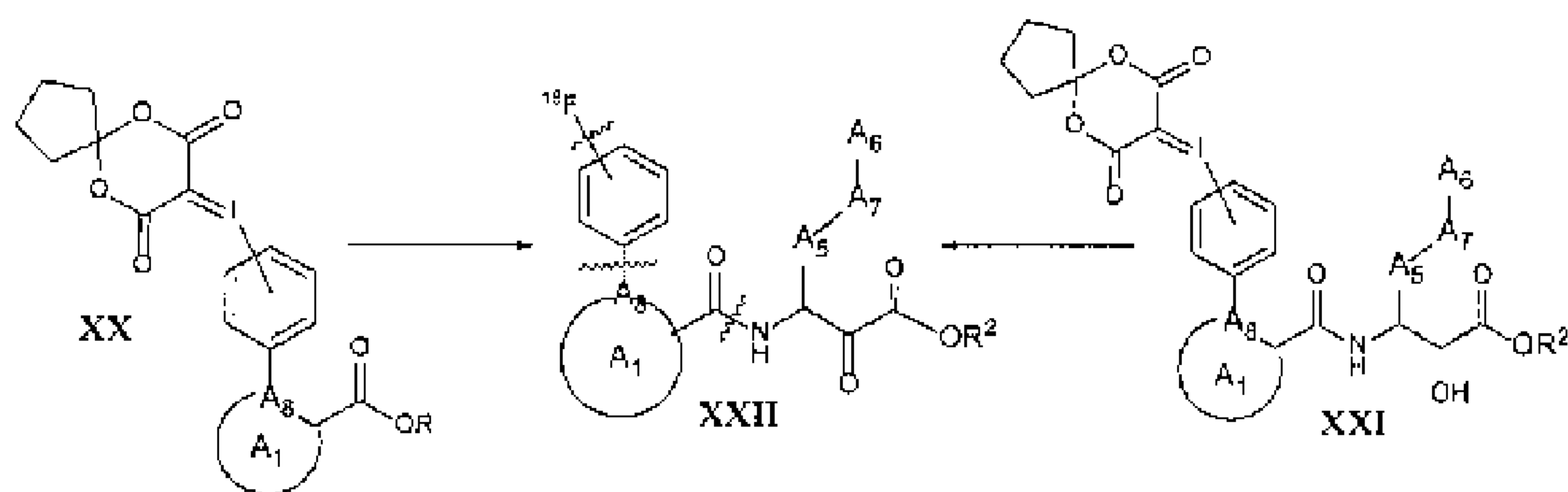
【0191】 如以下方案中所示合成 ^{18}F 標記的化合物。在一個實施例中，該方法包括使中間物44與 ^{18}F -標記試劑反應，使用如Rotstein等人，Spirocyclic hypervalent iodine(III)-mediated radiofluorination of non-activated and hindered aromatics，Nature Communications，2014，第5卷，4365-4371 及 Rotstein 等人，Mechanistic Studies and Radiofluorination of Structurally Diverse Pharmaceuticals with Spirocyclic Iodonium(III) Ylides，Chemical Science，2016，第7卷，4407-4417(該等案之全文皆以引用的方式併入本文中)中所述的條件，以得到 ^{18}F 標記的中間物3-(4-(氟- ^{18}F)苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(44-A)，然後將其轉化為最終 α -酮酯或 α -酮酸產物，其以一般結構XIX表示(方案5)。

方案5：



【0192】或者，如反應圖6中所示來合成 ^{18}F 標記的化合物XXII。在一個實施例中，具有利用如Rotstein等人，Spirocyclic hypervalent iodine(III)-mediated radiofluorination of non-activated and hindered aromatics，Nature Communications，2014，第5卷，4365-4371及Rotstein等人，Mechanistic Studies and Radiofluorination of Structurally Diverse Pharmaceuticals with Spirocyclic Iodonium(III) Ylides，Chemical Science，2016，第7卷，4407-4417中所述的條件引入的 ^{18}F 標記之亞碘烷基(iodanylidene)中間物XX係經轉化以得到標記的 α -酮酯或 α -酮酸產物XXII。在另一個實施例中，碘伸烷基中間物(XXI)為(方案6)，其引入 ^{18}F -標記，接著經歷氧化條件，利用DMP氧化(用高價碘)或藉由氧化劑(諸如PCC(氯鉻酸吡啶鎘))，以得到 α -酮酯或 α -酮酸產物(XXII)。

方案6：



投藥及醫藥組合物

【0193】化合物係以治療有效劑量投與。雖然人類劑量水平尚未針對本文所述的化合物最佳化，但一般而言，每日劑量可為約0.25 mg/kg至約120 mg/kg或更大體重、約0.5 mg/kg或小至約70 mg/kg、約1.0 mg/kg至約50 mg/kg體重、或約1.5 mg/kg至約10 mg/kg體重。因此，對於70 kg人之投藥，劑量範圍為約17 mg/天至約8000 mg/天、約35 mg/天或少至約7000 mg/天或更多、約70 mg/天至約6000 mg/天、約100 mg/天至約5000

mg/天、或約200 mg至約3000 mg/天。當然，所投與的活性化合物的量將係取決於所治療的個體及疾病狀態、病痛之嚴重度、投藥之方式及時程表及開立處方醫師之判斷。

【0194】 本文所揭示的化合物或其醫藥上可接受之鹽之投與可藉由用於具有類似效用之藥劑之任何可接受的投藥模式，包括(但不限於)經口、經皮下、經靜脈內、經鼻內、經局部、經皮、經腹膜內、經肌肉內、經肺內、經陰道、經直腸或經眼內。經口及非經腸投與通常用於治療為較佳實施例之標的之適應症。

【0195】 可將如上所述的有用的化合物調配成用於治療此等病情之醫藥組合物。使用標準醫藥調配技術，諸如彼等揭示於Remington之The Science and Practice of Pharmacy，第21版，Lippincott Williams & Wilkins (2005) (該案之全文係以引用的方式併入)中者。因此，一些實施例包括醫藥組合物，其包含：(a)安全且治療有效量之本文所述的化合物(包括其對映異構體、非對映異構體、互變異構體、多晶型物及溶劑合物)或其醫藥上可接受之鹽；及(b)醫藥上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合。

【0196】 除了如上所述有用的所選化合物之外，一些實施例亦包括包含醫藥上可接受之載劑之組合物。術語「醫藥上可接受之載劑」或「醫藥上可接受之賦形劑」包括任何及所有溶劑、分散介質、包衣、抗細菌劑及抗真菌劑、等滲劑及吸收延遲劑及類似。本技術中熟知此類介質及試劑用於醫藥活性物質之用途。除非任何習知介質或試劑與活性成分不相容，否則考慮其在治療組合物中之用途。另外，可包括(諸如)本技術中常用的各種佐劑。在醫藥組合物中包含各種組分的考慮因素描述於(例如)

Gilman 等人 (編) (1990) ; Goodman 及 Gilman : The Pharmacological Basis of Therapeutics , 第8版 , Pergamon Press , 該案之全文係以引用的方式併入本文中。

【0197】 可用作醫藥上可接受之載劑或其組分的物質之一些實例為糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及甲基纖維素；粉狀黃耆膠；麥芽；明膠；滑石；固體潤滑劑，諸如硬脂酸及硬脂酸鎂；硫酸鈣；植物油，諸如花生油、棉籽油、芝麻油、橄欖油、玉米油及可可油；多元醇，諸如丙二醇、甘油、山梨糖醇、甘露醇及聚乙二醇；海藻酸；乳化劑，諸如TWEEN；潤濕劑，諸如月桂基硫酸鈉；著色劑；矯味劑；製錠劑、穩定劑；抗氧化劑；防腐劑；無熱原水；等滲鹽水；及磷酸鹽緩衝溶液。

【0198】 與標的化合物結合使用的醫藥上可接受之載劑的選擇係基本上由化合物的投藥方式決定。

【0199】 本文所述的組合物較佳以單位劑型提供。如本文所用，「單位劑型」為根據良好的醫學實務，包含一定量之化合物之組合物，該化合物係適於以單劑量投與動物，較佳係哺乳動物個體。然而，單一或單位劑型之製備並不意指劑型係每天一次或每個治療過程一次投與。預期此類劑型係每天一次、兩次、三次或更多次投與且可以在一段時間內(例如，約30分鐘至約2-6小時)輸注投與，或以連續輸注投與，及可在治療過程中給予不止一次，然而，沒有特別排除單次投藥。熟習此項技術者將認識到該調配沒有特別考慮整個治療過程及此等決定留給熟習治療技術者而不係熟習調配技術者。

【0200】 如上所述的有用的組合物可係呈用於各種投藥途徑(例如，口腔、鼻、直腸、局部(包括經皮)、眼、腦內、顱內、鞘內、動脈內、靜脈內、肌肉內或其他母體投藥途徑)之任何多種適宜形式。熟習此項技術者將明瞭，口腔及鼻組合物包括藉由吸入投藥的組合物，且使用可用的方法來製備。根據所需的特定投藥途徑，可使用本技術中熟知的各種醫藥上可接受之載劑。醫藥上可接受之載劑包括(例如)固體或液體填充劑、稀釋劑、助溶劑、表面活性劑及囊封物質。可包括可選之醫藥活性材料，其實質上不干擾化合物之抑制活性。與化合物結合使用的載劑的量係足以提供每單位劑量化合物投與之實際量的材料。用於製備可用於本文所述的方法之劑型之技術及組合物描述於以下參考文獻中，該等參考文獻均以引用的方式併入本文中：Modern Pharmaceuticals，第4版，第9及10章(Banker及Rhodes 編，2002)；Lieberman 等人，Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989)；及Ansel，Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 第8版(2004)。

【0201】 可使用各種口服劑型，包括諸如錠劑、膠囊、顆粒及散裝粉末之此等固體形式。錠劑可係壓製、錠劑研磨劑、腸溶包衣、糖衣、薄膜包衣或複壓，其包含適宜之黏合劑、潤滑劑、稀釋劑、崩解劑、著色劑、矯味劑、流動誘導劑及熔化劑。液體口服劑型包括水溶液、乳液、懸浮液、溶液及/或自非泡騰顆粒復水之懸浮液、及自泡騰顆粒復水之泡騰製劑，其包含適宜之溶劑、防腐劑、乳化劑、懸浮劑、稀釋劑、甜味劑、熔化劑、著色劑及矯味劑。

【0202】 適於製備用於口服投與的單位劑型之醫藥上可接受之載劑係本技術中熟知的。錠劑通常包含習知的醫藥上相容之佐劑作為惰性稀釋

劑，諸如碳酸鈣、碳酸鈉、甘露醇、乳糖及纖維素；黏合劑，諸如澱粉、明膠及蔗糖；崩解劑，諸如澱粉、海藻酸及交聯羧甲基纖維素(croscarmellose)；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸及滑石。滑動劑(諸如二氧化矽)可用於改良粉末混合物之流動特性。對於外觀，可添加著色劑，諸如FD&C染料。甜味劑及矯味劑(例如阿斯巴甜(aspartame)、醣精、薄荷醇、薄荷及水果香料)係用於可咀嚼之錠劑之有用的佐劑。膠囊通常包含上文所揭示的一或多種固體稀釋劑。載劑組分之選擇取決於次要考慮因素，例如味道、成本及儲存穩定性，該等考慮因素並不重要，且可由熟習此項技術者輕易地製得。

【0203】 口服組合物亦包括液體溶液、乳液、懸浮液及類似。適於製備此類組合物的醫藥上可接受之載劑係本技術中熟知的。用於糖漿、酏劑、乳液及懸浮液之載體之典型組分包括乙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇、液體蔗糖、山梨糖醇及水。對於懸浮液，典型懸浮劑包括甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、AVICEL RC-591、黃蓍膠及海藻酸鈉；典型潤濕劑包括卵磷脂及聚山梨醇酯80；及典型防腐劑包括對羥基苯甲酸甲酯及苯甲酸鈉。口服液體組合物亦可包含一或多種組分，諸如以上所揭示的甜味劑、矯味劑及著色劑。

【0204】 此類組合物亦可藉由習知方法包衣，通常利用pH或時間依賴性包衣，使得標的化合物在胃腸道中在所需局部應用附近釋放，或在不同時間釋放以延長所需作用。此類劑型通常包括(但不限於)乙酸鄰苯二甲酸纖維素、聚鄰苯二甲酸乙基乙酸酯、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、乙基纖維素、尤特奇(Eudragit)包衣、蠟及蟲膠中之一或多者。

【0205】 本文所述的組合物可視需要包含其他藥物活性。

【0206】 用於實現標的化合物之全身遞送的其他組合物包括舌下、口腔及鼻劑型。此類組合物通常包含一或多種可溶性填充劑物質，諸如蔗糖、山梨糖醇及甘露醇；及黏合劑，諸如阿拉伯膠(acacia)、微晶纖維素、羧甲基纖維素及羧丙基甲基纖維素。亦可包括上文所揭示的滑動劑、潤滑劑、甜味劑、著色劑、抗氧化劑及矯味劑。

【0207】 經調配用於局部眼科用途的液體組合物係經調配成使其可局部投與眼。應盡可能地使舒適度最大化，然而，有時調配考慮因素(例如藥物穩定性)可能需要不太理想的舒適度。在不能最大化舒適度之情況下，應調配液體使得該液體對於患者之局部眼科使用係可耐受的。另外，眼科上可接受之液體應包裝成一次性使用，或包含防腐劑以防止在多次使用中污染。

【0208】 對於眼科應用，通常使用生理鹽水溶液作為主要媒劑製備溶液或藥物。眼科溶液應較佳藉由適宜之緩衝系統保持在舒適之pH。調配物亦可包含習知的醫藥上可接受之防腐劑、穩定劑及表面活性劑。

【0209】 可用於本文所揭示的醫藥組合物中的防腐劑包括(但不限於)氯化苄二甲烴銨、PHMB、氯丁醇、硫柳汞、苯基汞、乙酸鹽及硝酸苯汞。有用的表面活性劑為(例如)吐溫80。同樣地，各種有用的媒劑可用於本文所揭示的眼用製劑中。此等媒劑包括(但不限於)聚乙烯醇、聚維酮、羧丙基甲基纖維素、泊洛沙姆(poloxamer)、羧甲基纖維素、羧乙基纖維素及純水。

【0210】 可根據需要或方便地添加滲透性調整劑。其等包括(但不限於)鹽，特定言之氯化鈉、氯化鉀、甘露醇及甘油、或任何其他適宜之眼科上可接受之滲透性調整劑。

【0211】 可使用各種緩沖劑及用於調整pH之手段，只要所得製劑係眼科上可接受的即可。對於許多組合物，pH將在4與9之間。因此，緩衝液包括乙酸鹽緩衝液、檸檬酸鹽緩衝液、磷酸鹽緩衝液及硼酸鹽緩衝液。根據需要，可使用酸或鹼來調整此等調配物之pH。

【0212】 類似地，眼科上可接受之抗氧化劑包括(但不限於)偏亞硫酸氫鈉、硫代硫酸鈉、乙醯基半胱胺酸、丁基化羥基苯甲醚及丁基化羥基甲苯。

【0213】 可包括在眼科製劑中的其他賦形劑組分為螯合劑。有用的螯合劑為乙二胺四乙酸二鈉，但亦可改用其他螯合劑或與其結合使用。

【0214】 對於局部使用，使用包含本文所揭示的化合物之霜劑、軟膏、凝膠、溶液或懸浮液等。局部調配物通常可包含醫藥載劑、共溶劑、乳化劑、滲透增強劑、防腐系統及柔軟劑(emollient)。

【0215】 對於靜脈內投與，可將本文所述的化合物及組合物溶解或分散在醫藥上可接受之稀釋劑(諸如鹽水或葡萄糖溶液)中。可包含適宜之賦形劑以達到所需的pH，包括(但不限於)NaOH、碳酸鈉、乙酸鈉、HCl及檸檬酸。在各種實施例中，最終組合物之pH在2至8、或較佳4至7的範圍內。抗氧化劑賦形劑可包括亞硫酸氫鈉、丙酮亞硫酸氫鈉、甲醛鈉、次硫酸鈉、硫脲及EDTA。在最終靜脈內組合物中發現的適宜賦形劑之其他非限制性實例可包括磷酸鈉或磷酸鉀、檸檬酸、酒石酸、明膠及碳水化合物(諸如葡萄糖、甘露醇及葡聚糖)。其他可接受之賦形劑描述於Powell等人，Compendium of Excipients for Parenteral Formulations，PDA J Pharm Sci and Tech 1998，52 238-311及Nema等人，Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future

Directions, PDA J Pharm Sci and Tech 2011, 65 287-332, 該等案之全文皆以引用的方式併入本文中。亦可包含抗微生物劑以獲得細菌抑制或真菌抑制溶液, 包括(但不限於)硝酸苯汞、硫柳汞、氯化本索寧、氯化苄二甲胺、苯酚、甲酚及氯丁醇。

【0216】 用於靜脈內投與的組合物可呈一或多種固體之形式提供給護理人員, 該一或多種固體在投與前不久用適宜之稀釋劑(諸如無菌水、鹽水或葡萄糖)在水中復水。在其他實施例中, 組合物係呈溶液形式提供, 準備非經腸給藥。又在其他實施例中, 組合物係呈在投藥前進一步稀釋之溶液提供。在包括投與本文所述的化合物及另一種藥劑之組合之實施例中, 該組合可呈混合物提供給護理人員, 或護理人員可在投與前將該兩種藥劑混合, 或可分開地投與該兩種藥劑。

【0217】 本文所述的活性化合物的實際劑量取決於特定化合物及欲治療的病情; 適當劑量之選擇完全在熟習此項技術者的知識範圍內。

【0218】 若需要, 本文所述的化合物及組合物可存在於包含含有活性成分之一或多種單位劑型之包裝或分配器裝置中。此種包裝或裝置可(例如)包括金屬或塑料箔(諸如泡殼包裝)或玻璃、及橡膠塞(諸如小瓶)。包裝或分配器裝置可附有投藥說明書。亦可製備調配於相容之醫藥載劑中之本文所述的化合物及組合物, 置於適宜之容器中, 且標記以用於治療所指示的病情。

【0219】 調配物中化合物的量可在熟習此項技術者使用的全部範圍內變化。通常, 基於總調配物, 調配物將以重量百分比(wt%)包含約0.01至99.99重量%之本技術化合物, 其餘為一或多種適宜醫藥賦形劑。較佳地, 化合物係以約1至80重量%的含量存在。代表性醫藥調配物描述如下。

調配物實例

【0220】 以下為包含式I化合物之代表性醫藥調配物。

調配物實例1——錠劑調配物

【0221】 將以下成分均勻混合且壓製成單面刻痕錠劑。

每個錠劑中之

成分	量，mg
本文所揭示的化合物	400
玉米澱粉	50
交聯羧甲基纖維素鈉	25
乳糖	120
硬脂酸鎂	5

調配物實例2——膠囊調配物

【0222】 將以下成分均勻混合且裝入至硬殼明膠膠囊中。

每個膠囊中的

成分	量，mg
本文所揭示的化合物	200
乳糖，經噴霧-乾燥	148
硬脂酸鎂	2

調配物實例3——懸浮液調配物

【0223】 將以下成分混合以形成用於經口投與之懸浮液。

成分	量
本文所揭示的化合物	1.0 g
富馬酸	0.5 g

氯化鈉	2.0 g
對羥基苯甲酸甲酯	0.15 g
對羥基苯甲酸丙酯	0.05 g
砂糖	25.0 g
山梨糖醇(70%溶液)	13.00 g
矽酸鎂鋁K (Vanderbilt Co.)	1.0 g
矯味劑	0.035 mL
著色劑	0.5 mg
蒸餾水	補充至100 mL

調配物實例4——可注射之調配物

【0224】 將以下成分混合以形成可注射之調配物。

成分	量
本文所揭示的化合物	0.2 mg-20 mg
乙酸鈉緩衝溶液，0.4M	2.0 mL
HCl (1N)或NaOH (1N)	補充至適宜之pH
水(蒸餾無菌水)	補充至20 mL

調配物實例5——栓劑調配物

【0225】 藉由將本發明技術之化合物與Witepsol® H-15 (飽和植物脂肪酸之三酸甘油酯；Riches-Nelson, Inc.，New York)混合，製備總量2.5 g且具有以下組成的栓劑：

成分	量
本文所揭示的化合物	500 mg
Witepsol® H-15	其餘

治療方法

【0226】 本文所揭示的化合物或其互變異構體及/或其醫藥上可接受之鹽可有效地充當CAPN1、CAPN2及/或CAPN9抑制劑且治療至少部分受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之病情。一些實施例提供醫藥組合物，其包含本文所揭示的一或多種化合物及藥學上可接受之賦形劑。一些實施例提供一種用有效量之如本文所揭示的一或多種化合物治療纖維化疾病之方法。

【0227】 在一些實施例中，個體為人類。

【0228】 其他實施例包括對有此需要的個體投與化合物之組合。組合可包括本文所述的化合物、組合物、醫藥組合物與一額外藥物。

【0229】 一些實施例包括與一額外藥物共同投與本文所述的化合物、組合物及/或醫藥組合物。「共同施用」意指可在患者血流中同時發現兩種或更多種藥劑，而不論其等實際上何時或如何投與。在一個實施例中，該等藥劑係同時投與。在此一實施例中，以組合方式投與係藉由將藥劑組合成單一劑型來完成。在另一個實施例中，依序投與該等藥劑。在一個實施例中，該等藥劑藉由相同途徑(諸如口服)投與。在另一個實施例中，該等藥劑藉由不同途徑投與，諸如一種藥劑經口投與及另一種藥劑i.v投與。

【0230】 一些實施例包括本文所述的化合物、組合物或醫藥組合物與批准用於治療纖維化或肌纖維母細胞分化相關疾病或病症的任何其他醫藥化合物之組合。

【0231】 一些實施例提供一種用於抑制CAPN1、CAPN2及/或CAPN9之方法及/或一種用有效量之如本文所揭示的一或多種化合物治療

至少部分地受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之疾病之方法。

【0232】 本文所揭示的化合物可用於抑制CAPN1、CAPN2及/或CAPN9酵素及/或治療與纖維化或肌纖維母細胞分化有關之病症。

【0233】 一些實施例提供一種用於抑制CAPN1、CAPN2及/或CAPN9之方法，該方法包括使細胞(包括神經元/微神經膠質細胞/侵入巨噬細胞)與有效量之如本文所揭示的一或多種化合物接觸。

【0234】 一些實施例提供一種用於治療纖維化疾病之方法，該方法包括對個體投與有效量之一或多種化合物或本文所揭示的包含醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物。

【0235】 一些實施例提供一種用於治療至少部分地受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之疾病之方法，該方法包括對個體投與有效量之一或多種化合物或本文所揭示的包含醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物。

【0236】 一些實施例提供一種用於抑制CAPN1、CAPN2及/或CAPN9之方法，其中該方法包括使細胞與有效量之本文所揭示的一或多種化合物接觸。在一些實施例中，用於抑制CAPN1、CAPN2及/或CAPN9之方法在體外或體內進行。

【0237】 鈣蛋白酶亦在除神經元、微神經膠質細胞及入侵巨噬細胞之外的細胞中表現。特定言之，其等在骨骼肌中係重要的且本文中鈣蛋白酶之抑制亦指在此等細胞中之抑制。

選擇性抑制

【0238】 一些實施例提供一種與鈣蛋白酶抑素(calpastatin) (CAST)競爭性結合之方法，該方法包括使本文所揭示的化合物與存在於個體體內

的CAPN1、CAPN2及/或CAPN9酵素接觸。在此一方法中，該化合物特異性地抑制選自由如下組成之群之酵素中之一或多者：CAPN1、CAPN2及CAPN9至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少10倍、至少15倍、至少20倍、至少50倍、至少100倍、至少150倍、至少200倍、至少400倍、或至少500倍。

【0239】 一些實施例提供一種在CAPN2及CAPN9之存在下選擇性抑制CAPN1之方法，其包括使細胞(包括神經元/微神經膠質細胞/侵入巨噬細胞)與有效量之本文所揭示的一或多種化合物接觸。

【0240】 一些實施例提供一種在CAPN1及CAPN9之存在下選擇性抑制CAPN2之方法，其包括使細胞(包括神經元/微神經膠質細胞/侵入巨噬細胞)與有效量之本文所揭示的一或多種化合物接觸。

【0241】 一些實施例提供一種在CAPN2及CAPN1之存在下選擇性抑制CAPN9之方法，其包括使細胞(包括神經元/微神經膠質細胞/侵入巨噬細胞)與有效量之本文所揭示的一或多種化合物接觸。

【0242】 一些實施例提供一種在CAPN9之存在下選擇性抑制CAPN1及CAPN2之方法，其包括使細胞(包括神經元/微神經膠質細胞/侵入巨噬細胞)與有效量之本文所揭示的一或多種化合物接觸。

【0243】 一些實施例提供一種在CAPN2之存在下選擇性抑制CAPN1及CAPN9之方法，其包括使細胞(包括神經元/微神經膠質細胞/侵入巨噬細胞)與有效量之本文所揭示的一或多種化合物接觸。

【0244】 一些實施例提供一種在CAPN1之存在下選擇性抑制CAPN2及CAPN9之方法，其包括使細胞(包括神經元/微神經膠質細胞/侵入巨噬細胞)與有效量之本文所揭示的一或多種化合物接觸。

【0245】 一些實施例提供一種用於治療纖維化疾病之方法，該方法包括對個體投與有效量之特異性抑制CAPN1、CAPN2及/或CAPN9之一或多種化合物，該等化合物或醫藥組合物包含本文所揭示的一或多種化合物及醫藥上可接受之賦形劑。

【0246】 一些實施例提供一種用於治療至少部分地受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之疾病之方法，該方法包括對個體投與有效量之特異性抑制CAPN1、CAPN2及/或CAPN9之一或多種化合物，該等化合物係選自本文所揭示的化合物或包含本文所揭示的一或多種化合物及醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物。

【0247】 一些實施例提供一種用於治療纖維化疾病之方法，該方法包括對個體投與有效量之選擇性抑制CAPN1、CAPN2及/或CAPN9之一或多種化合物，該等化合物係選自本文所揭示的化合物或包含本文所揭示的一或多種化合物及醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物。

【0248】 一些實施例提供一種用於治療至少部分地受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之疾病之方法，該方法包括對個體投與有效量之選擇性抑制CAPN1、CAPN2及/或CAPN9之一或多種化合物，該等化合物係選自本文所揭示的化合物或包含本文所揭示的一或多種化合物及醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物。

【0249】 一些實施例提供一種用於治療纖維化疾病之方法，該方法包括對個體投與有效量之一或多種化合物，其特異性抑制選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群之兩種或更多種酵素，其比例為至少1:1:5。

【0250】 一些實施例提供一種用於治療纖維化疾病之方法，該方法

包括對個體投與有效量之一或多種化合物，其特異性抑制選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群之兩種或更多種酵素，其比例為至少1:1:10。

【0251】 一些實施例提供一種用於治療纖維化疾病之方法，該方法包括對個體投與有效量之一或多種化合物，其特異性抑制選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群之兩種或更多種酵素，其比例為至少1:1:20。

【0252】 一些實施例提供一種用於治療纖維化疾病之方法，該方法包括對個體投與有效量之一或多種化合物，其特異性抑制選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群之兩種或更多種酵素，其比例為至少1:1:50。

【0253】 一些實施例提供一種用於治療纖維化疾病之方法，該方法包括對個體投與有效量之一或多種化合物，其特異性抑制選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群之兩種或更多種酵素，其比例為至少1:1:100。

【0254】 一些實施例提供一種用於治療纖維化疾病之方法，該方法包括對個體投與有效量之一或多種化合物，其特異性抑制選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群之兩種或更多種酵素，其比例為至少1:1:200。

【0255】 一些實施例提供一種用於治療纖維化疾病之方法，該方法包括對個體投與有效量之一或多種化合物，其特異性抑制選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群之兩種或更多種酵素，其比例為至少1:1:250。

【0256】 一些實施例提供一種用於治療纖維化疾病之方法，該方法包括對個體投與有效量之一或多種化合物，其特異性抑制選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群之兩種或更多種酵素，其比例為至少1:1:500。

【0257】 一些實施例提供一種治療纖維化疾病之方法，該方法包括對個體投與有效量之一或多種化合物，其選擇性抑制選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群之兩種或更多種酵素，其比例為至少1:1:5。

【0258】 一些實施例提供一種用於治療纖維化疾病之方法，該方法包括對個體投與有效量之一或多種化合物，其選擇性抑制選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群之兩種或更多種酵素，其比例為至少1:1:10。

【0259】 一些實施例提供一種用於治療纖維化疾病之方法，該方法包括對個體投與有效量之一或多種化合物，其選擇性抑制選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群之兩種或更多種酵素，其比例為至少1:1:20。

【0260】 一些實施例提供一種用於治療纖維化疾病之方法，該方法包括對個體投與有效量之一或多種化合物，其選擇性抑制選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群之兩種或更多種酵素，其比例為至少1:1:50。

【0261】 一些實施例提供一種用於治療纖維化疾病之方法，該方法包括對個體投與有效量之一或多種化合物，其選擇性抑制選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群之兩種或更多種酵素，其比例為至少1:1:100。

【0262】 一些實施例提供一種用於治療纖維化疾病之方法，該方法包括對個體投與有效量之一或多種化合物，其選擇性抑制選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群之兩種或更多種酵素，其比例為至少1:1:200。

【0263】 一些實施例提供一種用於治療纖維化疾病之方法，該方法包括對個體投與有效量之一或多種化合物，其選擇性抑制選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群之兩種或更多種酵素，其比例為至少1:1:250。

【0264】 一些實施例提供一種用於治療纖維化疾病之方法，該方法包括對個體投與有效量之一或多種化合物，其選擇性抑制選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群之兩種或更多種酵素，其比例為至少1:1:500。

【0265】 一些實施例提供一種用於治療至少部分地受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之方法，該方法包括對個體投與有效量之一或多種化合物，其特異性抑制選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群之兩種或更多種酵素，其比例為至少1:1:5。

【0266】 一些實施例提供一種用於治療至少部分地受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之方法，該方法包括對個體投與有效量之一或多種化合物，其特異性抑制選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群之兩種或更多種酵素，其比例為至少1:1:10。

【0267】 一些實施例提供一種用於治療至少部分地受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之方法，該方法包括對個體投與有效量之一或多種化合物，其特異性抑制選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群之兩

種或更多種酵素，其比例為至少1:1:20。

【0268】 一些實施例提供一種用於治療至少部分地受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之方法，該方法包括對個體投與有效量之一或多種化合物，其特異性抑制選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群之兩種或更多種酵素，其比例為至少1:1:50。

【0269】 一些實施例提供一種用於治療至少部分地受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之方法，該方法包括對個體投與有效量之一或多種化合物，其特異性抑制選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群之兩種或更多種酵素，其比例為至少1:1:100。

【0270】 一些實施例提供一種用於治療至少部分地受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之方法，該方法包括對個體投與有效量之一或多種化合物，其特異性抑制選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群之兩種或更多種酵素，其比例為至少1:1:200。

【0271】 一些實施例提供一種用於治療至少部分地受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之方法，該方法包括對個體投與有效量之一或多種化合物，其特異性抑制選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群之兩種或更多種酵素，其比例為至少1:1:250。

【0272】 一些實施例提供一種用於治療至少部分地受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之方法，該方法包括對個體投與有效量之一或多種化合物，其特異性抑制選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群之兩種或更多種酵素，其比例為至少1:1:500。

【0273】 一些實施例提供一種用於治療至少部分地受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之方法，該方法包括對個體投與有效量之一或多

種化合物，其選擇性抑制選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群之兩種或更多種酵素，其比例為至少1:1:5。

【0274】 一些實施例提供一種用於治療至少部分地受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之方法，該方法包括對個體投與有效量之一或多種化合物，其選擇性抑制選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群之兩種或更多種酵素，其比例為至少1:1:10。

【0275】 一些實施例提供一種用於治療至少部分地受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之方法，該方法包括對個體投與有效量之一或多種化合物，其選擇性抑制選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群之兩種或更多種酵素，其比例為至少1:1:20。

【0276】 一些實施例提供一種用於治療至少部分地受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之方法，該方法包括對個體投與有效量之一或多種化合物，其選擇性抑制選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群之兩種或更多種酵素，其比例為至少1:1:50。

【0277】 一些實施例提供一種用於治療至少部分地受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之方法，該方法包括對個體投與有效量之一或多種化合物，其選擇性抑制選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群之兩種或更多種酵素，其比例為至少1:1:100。

【0278】 一些實施例提供一種用於治療至少部分地受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之方法，該方法包括對個體投與有效量之一或多種化合物，其選擇性抑制選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群之兩種或更多種酵素，其比例為至少1:1:200。

【0279】 一些實施例提供一種用於治療至少部分地受CAPN1、

CAPN2及/或CAPN9影響之方法，該方法包括對個體投與有效量之一或多種化合物，其選擇性抑制選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群之兩種或更多種酵素，其比例為至少1:1:250。

【0280】一些實施例提供一種用於治療至少部分地受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之方法，該方法包括對個體投與有效量之一或多種化合物，其選擇性抑制選自由CAPN1、CAPN2及CAPN9組成之群之兩種或更多種酵素，其比例為至少1:1:500。

【0281】一些實施例提供一種用於預防性治療或治療具有纖維化病症的個體之方法，其中該方法包括對有此需要的個體投與有效量之本文所揭示的一或多種化合物。

【0282】一些實施例提供一種用於預防性治療或治療具有受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之病症的個體之方法，其中該方法包括對有此需要的個體投與有效量之本文所揭示的一或多種化合物。

【0283】一些實施例提供一種用於抑制肌纖維母細胞分化(例如，上皮/內皮-間質轉化(EpMT/EnMT))之方法，其中該方法包括使細胞與有效量之本文所揭示的一或多種化合物接觸。在一個態樣中，在體外或體內進行用於抑制肌纖維母細胞分化(例如，上皮/內皮-間質轉化(EpMT/EnMT))之方法。

【0284】一些實施例提供一種用於治療選自由如下組成之群或產生選自由如下組成之群之症狀之疾病或病情之方法：肝纖維化、腎纖維化、肺纖維化、過敏性肺炎、間質纖維化、全身性硬皮病、黃斑變性、胰臟纖維化、脾纖維化、心臟纖維化、縱隔纖維化、骨髓纖維化、心內膜心肌纖維化、腹膜後纖維化、進行性大塊纖維化、腎源性全身性纖維化、外科手

術的纖維化併發症、慢性同種移植物血管病變及/或移植器官之慢性排斥、缺血性再灌注損傷相關纖維化、注射纖維化、肝硬化、瀰漫性實質性肺病、輸精管結紮術後疼痛症候群及類風濕性關節炎疾病，其中該方法包括對有此需要的個體投與有效量之本文所揭示的一或多種化合物。

【0285】 一些實施例提供一種用於治療肝纖維化之方法。

【0286】 一些實施例提供一種用於治療心臟纖維化之方法。

【0287】 一些實施例提供一種用於治療類風濕性關節炎疾病中之纖維化之方法。

【0288】 一些實施例提供一種用於治療受CAPN1、CAPN2及/或CAPN9影響之病情之方法，其對於個體而言均係治療性及預防性的。兩種方法均包括對有此需要的個體投與本文所揭示的一或多種化合物。

【0289】 一些實施例提供一種用於治療僵硬性皮膚症候群之方法。

【0290】 較佳實施例包括本文所述的化合物、組合物或醫藥組合物與其他CAPN1、CAPN2及/或CAPN9抑制劑(諸如抗-CAPN1、CAPN2及/或CAPN9抗體或抗體片段、CAPN1、CAPN2及/或CAPN9反義iRNA或其他小分子CAPN1、CAPN2及/或CAPN9抑制劑)之組合。

【0291】 一些實施例包括組合本文所述的化合物、組合物或醫藥組合物以抑制肌纖維母細胞分化(例如，上皮/內皮-間質轉化(EpMT/EnMT))。

【0292】 一些實施例包括此等化合物中之一或多者之組合，該等化合物為一或多種(或全部三種) CAPN1、CAPN2及/或CAPN9之抑制劑，單獨或與其他TGFβ信號傳導抑制劑組合，可用於治療或預防或減輕纖維化、硬化或發炎後疾病或病情之症狀，該症狀包括：肝纖維化、腎纖維

化、肺纖維化、過敏性肺炎、間質纖維化、全身性硬皮病、黃斑變性、胰臟纖維化、脾纖維化、心臟纖維化、縱隔纖維化、骨髓纖維化、心內膜心肌纖維化、腹膜後纖維化、進行性大塊纖維化、腎源性全身性纖維化、外科手術的纖維化併發症、慢性同種移植物血管病變及/或移植器官之慢性排斥、缺血性再灌注損傷相關纖維化、注射纖維化、肝硬化、瀰漫性實質性肺病、輸精管結紮術後疼痛症候群及類風濕性關節炎。

【0293】 一些實施例包括本文所述的化合物、組合物及/或醫藥組合物與諸如以下之一額外藥劑之組合：抗炎藥(包括糖皮質激素、鎮痛藥(例如布洛芬(ibuprofen))、阿斯匹靈、及調節Th2-免疫反應之藥劑)、免疫抑制劑(包括甲胺喋呤、麥考酚酸鹽、環磷醯胺、環孢黴素、沙利度胺(thalidomide)、泊馬度胺(pomalidomide)、來氟米特(leflunomide)、羥氯喹(hydroxychloroquine)、硫唑嘌呤(azathioprine)、可溶性牛軟骨)、血管擴張劑(包括內皮素受體拮抗劑、前列腺環素類似物、硝苯地平(nifedipine)及西地那非(sildenafil))、IL-6受體拮抗劑、選擇性及非選擇性酪胺酸激酶抑制劑、Wnt-路徑調節劑、PPAR活化劑、凋亡蛋白酶-3抑制劑、LPA受體拮抗劑、B細胞耗竭劑、CCR2拮抗劑、吡非尼酮(pirfenidone)、大麻受體促效劑、ROCK抑制劑、miRNA靶向劑、toll樣受體拮抗劑、CTGF靶向劑、NADPH氧化酶抑制劑、類胰蛋白酶抑制劑、TGFD抑制劑、鬆弛素受體促效劑及自體脂肪衍生之再生細胞。

適應症

【0294】 在一些實施例中，化合物及包含本文所述的化合物之組合物可用於治療由纖維化或發炎引起的一系列病情，且特別包括彼等與肌纖維母細胞分化相關聯者。實例條件包括肝纖維化(酒精性、病毒性、自身

免疫性、代謝性及遺傳性慢性疾病)、腎纖維化(例如,由慢性發炎、感染或II型糖尿病引起)、肺纖維化(特發性的或由環境損害引起的,包括毒性顆粒、類肉瘤病、石棉沉滯症(asbestosis)、過敏性肺炎、細菌感染(包括結核病)、藥物等)、間質纖維化、全身性硬皮病(其中許多器官變成纖維化的自身免疫疾病)、黃斑變性(眼部纖維化疾病)、胰臟纖維化(由(例如)酒精濫用及胰臟之慢性發炎性疾病引起)、脾纖維化(來自鎌狀細胞性貧血、其他血液疾病)、心臟纖維化(由感染、發炎及肥大引起)、縱隔纖維化、骨髓纖維化、心內膜心肌纖維化、腹膜後纖維化、進行性大塊纖維化、腎源性全身性纖維化、手術之纖維化併發症、慢性同種異體移植血管病變及/或移植器官中之慢性排斥、缺血性再灌注損傷相關纖維化、注射纖維化、肝硬化、瀰漫性實質細胞肺病、輸精管切除術後疼痛症候群及類風濕性關節炎疾病或病症。

【0295】為進一步說明本發明,包括以下實例。當然,該等實例不應被解釋為具體限制本發明。在申請專利範圍之範圍內的此等實例之變化係在熟習此項技術者之知識範圍內且被認為落在本文所述及所主張之本發明範圍內。讀者將認識到,具有本發明揭示內容及本技術中之技術之熟習此項技術者能夠在沒有詳盡實例之情況下製備及使用本發明。以下實例將進一步描述本發明,且僅用於說明之目的,不應視為限制。

實例

一般程序

【0296】對於熟習此項技術者顯而易見的是,用於製備前驅物及與本文所主張的化合物有關之官能度之方法通常描述於文獻中。在此等反應中,亦可使用本身為熟習此項技術者已知的變異體,但並未更詳細地提

及。熟習此項技術者給出文獻及本揭示內容可很好地製備任何該等化合物。

【0297】 應認識到，熟習有機化學技術者可在沒有進一步指導下容易地實施操作，亦即，實施此等操作完全在熟習此項技術者之範疇及實務之範圍內。該等操作包括將羰基化合物還原成其對應之醇、氧化、醯化、芳族取代、親電及親核、醚化、酯化及皂化及類似。該等操作論述於標準文本中，諸如 **March Advanced Organic Chemistry (Wiley)**，**Carey 及 Sundberg, Advanced Organic Chemistry** (其全文以引用的方式併入本文中)及類似。除非另有說明，否則本發明之所有中間物化合物無需進一步純化即可使用。

【0298】 熟習此項技術者將容易明瞭，當在分子中掩蔽或保護其他官能度時，最好實施某些反應，藉此避免任何非所欲副反應及/或增加反應之產率。通常，熟習此項技術者利用保護基來實現此種增加的產率或避免非所欲反應。此等反應可在文獻中找到且亦在熟習此項技術者之知識範圍內。許多該等操作之實例可在(例如) **T. Greene 及 P. Wuts Protecting Groups in Organic Synthesis**，第4版，**John Wiley & Sons (2007)**中找到，其全文係以引用的方式併入本文中。

【0299】 以下實例方案係提供用於指導讀者，及代表用於製造本文所列舉的化合物之較佳方法。該等方法不為限制性，及顯然可採用其他途徑來製備該等化合物。具體而言，該等方法包括基於固相之化學，包括組合化學。熟習此項技術者完全具備藉由文獻及本揭示內容給出的其等方法製備該等化合物。以下描述的合成方案中所使用的化合物編號僅用於其等特定方案，且不應解釋為本申請案之其他部分中的相同編號或係與本申請

案之其他部分中的相同編號混淆。

【0300】 本文所用的商標僅係實例且反映在本發明時使用的說明性材料。熟習此項技術者將認識到預期批次、製造製程及類似之變化。因此，實例及其中使用的商標係非限制性的，且其不旨在限制，而僅僅係熟習此項技術者如何選擇執行本發明之實施例中之一或多者的說明。

【0301】 以下縮寫具有指示的含義：

- DCM = 二氯甲烷
- DIEA = N,N-二異丙基乙胺
- DIPEA = N,N-二異丙基乙胺
- DMF = N,N-二甲基甲醯胺
- DMP = 戴斯馬丁(Dess Martin)過碘烷
- DN = 二硝基磺醯基
- ESBL = 廣譜β-內醯胺酶
- EtOAc = 乙酸乙酯
- EA = 乙酸乙酯
- FCC = 急驟管柱層析
- HATU = 2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎢六氟磷酸鹽
- MeCN = 乙腈
- NMR = 核磁共振
- PE = 石油醚
- Prep = 預備
- Py = 吡啶

Sat. = 飽和水溶液

TBDMSCl = 第三丁基二甲基矽基氯

TBS = 第三丁基二甲基矽基

TFA = 三氟乙酸

THF = 四氫呋喃

TLC = 薄層層析

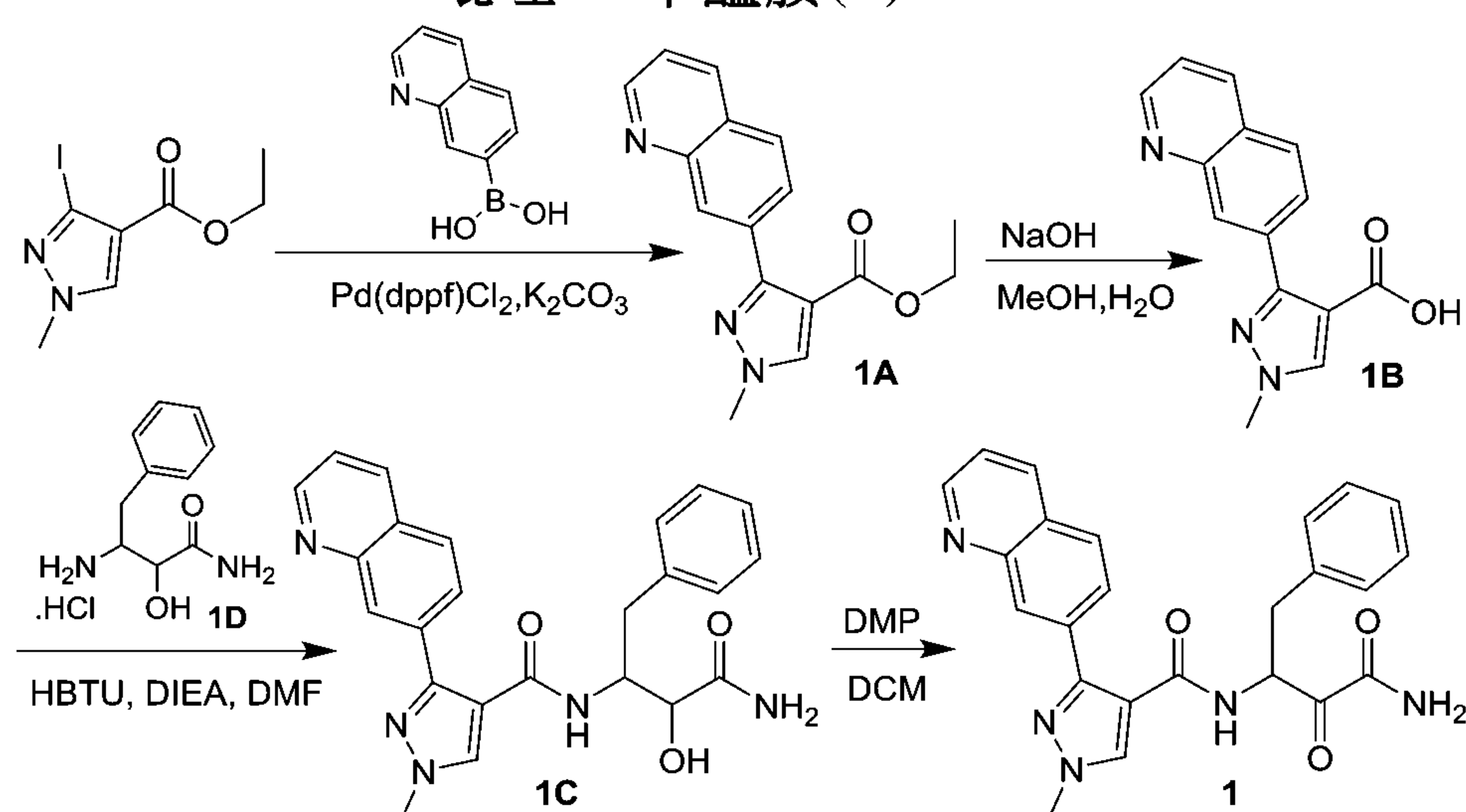
【0302】 以下實例方案係提供用於指導讀者，及共同代表用於製造本文所提供的化合物之實例方法。此外，熟習此項技術者根據以下反應方案及實例當可輕易地明瞭用於製備本文所述的化合物之其他方法。除非另有說明，否則所有變量係如以上所定義。

實例1

化合物1、12、14、18、22、28、54、94、99、100、101及102

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(喹啉-7-基)-1H-

吡唑-4-甲醯胺(1)



【0303】 將K₂CO₃ (494 mg, 3.57 mmol)添加至3-碘-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(0.5 g, 1.79 mmol)及7-喹啉基二羥基硼酸(463 mg, 2.68 mmol)含在二噁烷(15 mL)及H₂O (1 mL)中之溶液，然後在N₂氛圍下添加

Pd(dppf)Cl_2 (261 mg, 357.06 μmol), 在 N_2 氛圍下在 80°C 下攪拌該混合物17小時。濃縮反應混合物以除去溶劑, 然後用EA (30 mL)稀釋並過濾, 用EA (30 mL $\times$ 2)洗滌, 濃縮濾液, 以得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(ISCO[®]; 4g SepaFlash[®]矽膠急驟管柱, 0~70%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑, 在20 mL/min下)純化殘餘物。獲得呈黃色油之化合物**1A** (0.48 g, 產率: 91.4%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.94 (dd, $J = 1.8, 4.2$ Hz, 1H), 8.56 - 8.49 (m, 1H), 8.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.04 - 7.94 (m, 2H), 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 1.30 - 1.24 (m, 3H)。MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$)+282.2。

【0304】將NaOH (341 mg, 8.53 mmol)含在 H_2O (2 mL)中之溶液添加至化合物**1A** (0.48 g, 1.71 mmol)含在MeOH (10 mL)中之溶液, 在 50°C 下攪拌該混合物18小時。濃縮反應混合物以除去MeOH, 用水(10 mL)稀釋, 以EA (20 mL)萃取, 用1N HCl酸化水相至pH~3, 形成沉澱, 過濾固體並凍乾。獲得呈黃色固體之化合物**1B** (0.22 g, 產率: 50.9%), 其無需進一步純化即可用於下一步驟。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (dd, $J = 1.4, 4.7$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.23 - 8.11 (m, 2H), 7.81 (dd, $J = 4.6, 8.4$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H)。MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 254.2。

【0305】將DIEA (4.13 mmol, 720 μL)添加至化合物**1B** (210 mg, 829.20 μmol)、中間物**1D** (230 mg, 997.01 μmol , HCl)在DMF (6 mL)中之混合物, 及然後添加HBTU (377 mg, 994.09 μmol)。在 25°C 下攪拌該混合物1.5小時。將反應混合物加入 H_2O (40 mL, 0°C)中, 形成一定量的黃色沉澱, 然後在 0°C 下攪拌15分鐘。用 H_2O (10 mL $\times$ 2)洗滌固體並凍

乾。將殘餘物在DCM (3 mL)及PE (20 mL)中研磨，然後過濾。獲得呈黃色固體之化合物**1C** (190 mg，產率：50.8%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (s, 1H), 8.39 - 8.30 (m, 2H), 8.19 - 8.07 (m, 1H), 7.95 - 7.83 (m, 2H), 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.41 - 7.11 (m, 7H), 5.92 - 5.74 (m, 1H), 4.58 - 4.41 (m, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (br d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.19 - 2.74 (m, 2H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 430.2。

【0306】將DMP (751 mg，1.77 mmol)添加至化合物**1C** (0.19 g，442.41 μmol)含在DMSO (10 mL)及DCM (60 mL)中之溶液，在25℃下攪拌該混合物1.5小時。用DCM (20 mL)稀釋反應混合物，然後用飽和Na₂S₂O₃ (60 mL)及飽和NaHCO₃ (60 mL)淬滅，以DCM (50 mL x 2)萃取，用水(100 mL x 2)及鹽水(100 mL x 2)洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以得到殘餘物。將殘餘物在CH₃CN (3 mL)及異丙醚(3 mL)中研磨，然後過濾並凍乾。獲得呈淡黃色固體之化合物**1** (30 mg，產率：15.5%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (br s, 1H), 8.42 - 8.26 (m, 2H), 8.12 (br s, 1H), 8.00 - 7.43 (m, 5H), 7.33 - 6.76 (m, 6H), 5.43 - 4.51 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.21 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.96 - 2.84 (m, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 428.1。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(2,3-二甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲醯胺(12)

【0307】如實例1中分別使用對應之二羥基硼酸或二羥基硼酸酯製得化合物**12**、**14**、**18**、**22**、**28**、**54**、**94**、**99**、**100**、**101**及**102**。獲得呈淡黃色固體之化合物**12** (88 mg，產率：66.5%)：¹H NMR (400MHz,

DMSO- d_6) δ 8.15 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 2H), 7.30 - 7.11 (m, 5H), 7.09 - 6.98 (m, 2H), 6.72 (dd, J = 1.5, 7.3 Hz, 1H), 5.42 - 5.15 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.10 (dd, J = 3.5, 14.1 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 9.5, 13.6 Hz, 1H) 。 MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 437.2 。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(喹啉-8-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(14)

【0308】 獲得呈白色固體之化合物**14** (90 mg , 產率 : 53.7%) : ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (dd, J = 1.9, 4.1 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 1.5, 8.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 4.1, 8.3 Hz, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 3H), 6.92 (dd, J = 2.0, 7.3 Hz, 2H), 5.13 - 5.05 (m, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 3H), 2.94 (dd, J = 4.0, 13.9 Hz, 1H), 2.59 - 2.50 (m, 1H) 。 MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 428.2 。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(喹啉-8-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(18)

【0309】 獲得呈白色固體之化合物**18** (80 mg , 產率 : 54.7%) : ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 - 8.60 (m, 1H), 8.56 (dd, J = 1.8, 4.2 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.38 - 8.33 (m, 1H), 8.03 (dd, J = 1.3, 8.4 Hz, 1H), 7.95 - 7.77 (m, 2H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.46 (dd, J = 4.2, 8.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 3H), 7.10 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.22 - 5.05 (m, 1H), 3.02 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 9.7, 13.9 Hz, 1H) 。 MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 464.1 。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(異喹啉-8-

基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(22)

【0310】 獲得呈白色固體之化合物**22** (90 mg, 產率: 53.1%): ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 - 9.06 (m, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.29 (br s, 1H), 8.09 - 7.79 (m, 3H), 7.76 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 5H), 5.36 - 5.07 (m, 1H), 3.16 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 9.2, 13.9$ Hz, 1H)。MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 464.1。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(2-甲基呋喃-3-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(28)

【0311】 獲得呈白色固體之化合物**28** (170 mg, 產率: 85.5%): ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 - 7.99 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 5H), 6.48 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.38 - 5.13 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.12 (dd, $J = 3.9, 13.8$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 9.7, 13.9$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H)。MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 381.1。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(異喹啉-8-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲醯胺(54)

【0312】 獲得呈白色固體之化合物**54** (15 mg, 產率: 14.5%): ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 - 9.03 (m, 1H), 8.44 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.94 - 7.92 (m, 1H), 7.82 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.82 - 7.79 (m, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 2H), 7.46 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 6.97 (m, 6H), 5.16 - 5.11 (m, 0.5H), 4.47 - 4.31 (m, 0.5H), 3.99 - 3.92 (m, 3H), 3.19 - 2.70 (m, 2H)。MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 428.1。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-2-(二氟甲基)-4-(1H-呋喃-

7-基)噁唑-5-甲醯胺(94)

【0313】使中間物衍生物7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶及1-(二氟甲基)-3-碘-1H-吡啶-4-甲酸乙酯經歷如針對化合物**12**所述的條件以得到化合物**94**。獲得呈淺黃色固體之化合物**94** (63 mg, 產率: 40.9%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.94 (br s, 1H), 8.91 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 2H), 8.01 - 7.84 (m, 2H), 7.81 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 4.3$ Hz, 4H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.10 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.42 - 5.34 (m, 1H), 3.21 (dd, $J = 3.9, 13.9$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 9.9, 13.9$ Hz, 1H)。MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+ = 453.1$ 。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(2-甲基-2H-吡啶-

7-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(99)

【0314】使中間物衍生物(2-甲基-2H-吡啶-7-基)二羥基硼酸及3-碘-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸乙酯經歷如針對化合物**12**所述的條件以得到化合物**99**。獲得呈白色固體之化合物**99** (70 mg, 產率: 23.4%) : ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 2H), 7.18 - 7.05 (m, 5H), 6.82 - 6.78 (m, 2H), 5.25 - 5.18 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.92 - 3.87 (m, 3H), 3.01 - 2.95 (m, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H)。MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+ 431.1$ 。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(1-異丙基-1H-吡啶-4-

基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲醯胺(100)

【0315】使中間物衍生物1-異丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶及1-(二氟甲基)-3-碘-1H-吡啶-4-甲酸乙酯經歷

如針對化合物**12**所述的條件以得到化合物**100**。獲得呈白色固體之化合物**100** (60 mg, 產率: 48.41%)。MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 459.2。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.09 - 8.05 (m, 2H), 8.04 (br. s, 1H), 7.79 (br. s, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 7H), 5.31 - 5.20 (m, 1H), 5.03 - 4.91 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.16 - 3.04 (m, 1H), 2.83 - 2.71 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(苯并[b]噻吩-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲醯胺(101)

【0316】 獲得呈白色固體之化合物**101** (50 mg, 產率: 11.58%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 1.1, 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 3H), 7.00 (dd, J = 2.9, 6.7 Hz, 2H), 6.97 - 6.92 (m, 1H), 6.58 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.20 (br s, 1H), 5.37 (ddd, J = 4.8, 7.0, 8.5 Hz, 1H), 3.99 - 3.93 (m, 3H), 3.17 (dd, J = 4.9, 13.9 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 8.7, 13.9 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 433.1。

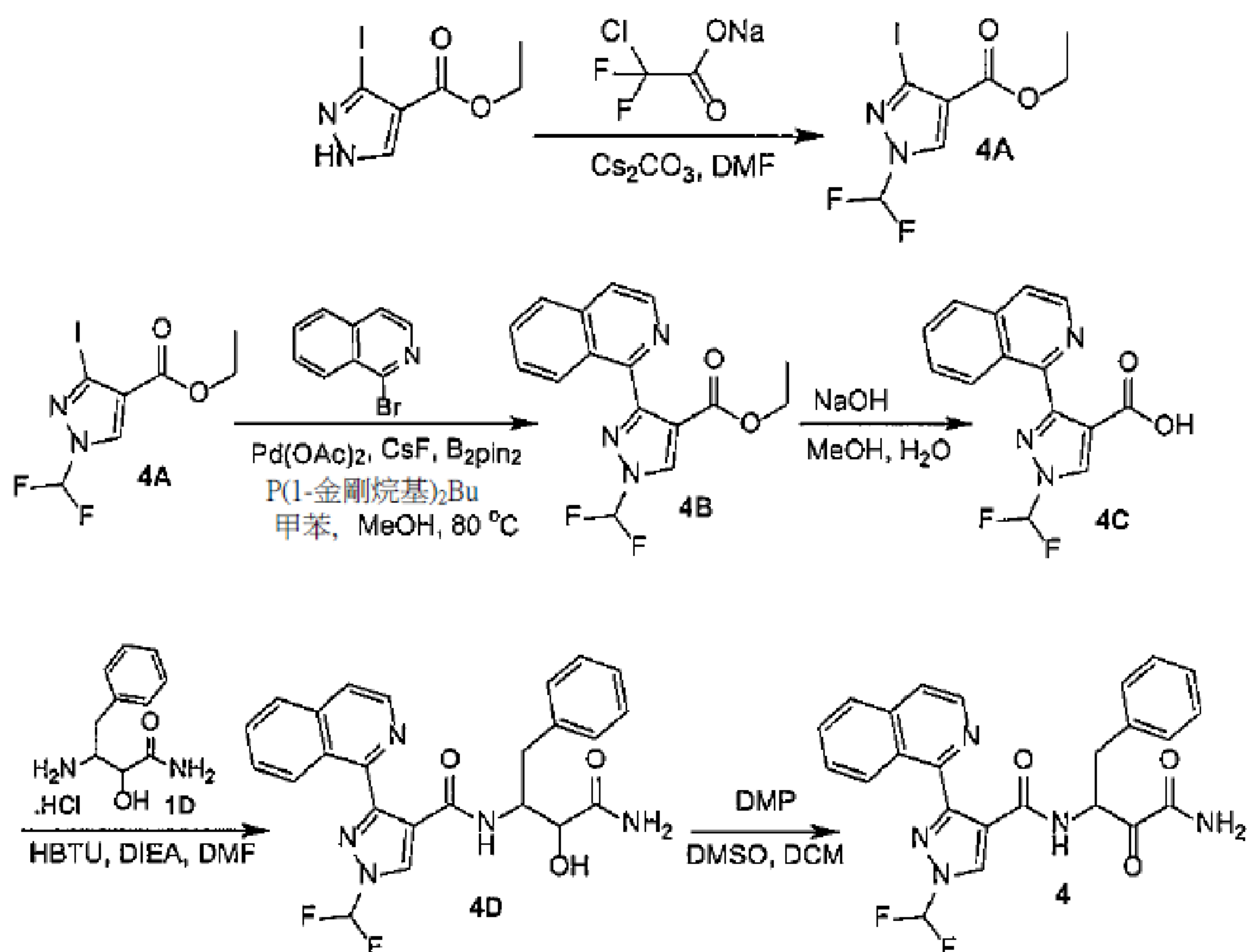
N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(苯并[b]噻吩-4-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲醯胺(102)

【0317】 獲得呈白色固體之化合物**102** (100 mg, 產率: 71.0%)：¹H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz)： δ 8.19 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.15 (m, 8H), 5.31 - 5.14 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.11 (dd, J = 3.8, 13.8 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 9.7, 13.9 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ = 433.1。

實例2

化合物4、10、13、25、37、49及63

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(異喹啉-1-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(3)



【0318】 將2-氯-2,2-二氟乙酸鈉(22.92 g , 150.36 mmol)及 Cs_2CO_3 (48.99 g , 150.36 mmol)添加至3-碘-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(20 g , 75.18 mmol)含在DMF (100 mL)中之溶液。在100℃下攪拌該混合物16小時。濃縮反應混合物，用 H_2O (200 mL)稀釋殘餘物且以EtOAc (100 mL×3)萃取。用鹽水(200 mL)洗滌合併的有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析法(ISCO[®]；X g SepaFlash[®]矽膠急驟管柱，0%~10%~20%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑)純化殘餘物。獲得呈白色固體之化合物 **4A** (9.1 g , 產率：38.30%)。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.47 - 7.95 (m, 1H), 7.44 - 6.95 (m, 1H), 4.53 - 4.17

(m, 2H), 1.54 - 1.17 (m, 3H)。

【0319】 在N₂氛圍下，將Pd(OAc)₂ (35.52 mg，158.21 μmol)及P(1-金剛烷基)₂Bu (57 mg，158.98 μmol)以一次添加全量至化合物**4A** (500 mg，1.58 mmol)、1-溴異喹啉(329 mg，1.58 mmol)、CsF (480 mg，3.16 mmol)及B₂pin₂ (603 mg，2.37 mmol)含在甲苯(8 mL)及MeOH (8 mL)中之溶液。在N₂氛圍於80℃下攪拌該混合物16小時。過濾反應混合物並濃縮，用H₂O (10 mL)稀釋殘餘物並以EA (10 mL × 3)萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮，以得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(PE:EA=5:1至2:1)純化殘餘物。獲得呈黃色固體之化合物**4B** (80 mg，產率：12.1%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.64 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.55 (ddd, J = 1.1, 7.0, 8.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.29 (m, 1H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺317.9。

【0320】 將NaOH (40 mg，1.00 mmol)添加至化合物**4B** (80 mg，252.14 μmol)含在MeOH (10 mL)及H₂O (3 mL)中之溶液。在50℃下攪拌該混合物16小時。濃縮反應混合物，用水(10 mL)稀釋，以MTBE (10 mL)萃取，然後用2N HCl酸化水相至pH~2-3，並凍乾。然後將殘餘物在溶液(DCM:MeOH=10:1)中攪拌，過濾並濃縮，以得到殘餘物。獲得呈棕色固體之化合物**4C** (39 mg，產率：53.5%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.98 - 7.85 (m, 2H), 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.62 (t, J = 7.7 Hz, 1H)。

【0321】 將HBTU (101 mg，266.32 μmol)添加至化合物**4C** (64 mg，221.27 μmol)及中間物**1D** (56 mg，242.75 μmol，HCl)含在DMF

(10 mL)中之溶液，然後添加DIEA (114 mg, 882.06 μmol , 153.64 μL)並在25℃下攪拌2小時。用水(40 mL)稀釋反應混合物，以EA (30 mL $\times$ 3)萃取，濃縮有機層，以得到殘餘物。將殘餘物在PE:EA (10:1, 20 mL)中研磨並藉由過濾收集。獲得呈淺黃色固體之化合物**4D** (80 mg, 產率: 76.8%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.71 - 9.27 (m, 1H), 8.84 - 8.54 (m, 2H), 8.41 - 7.57 (m, 6H), 7.30 (br s, 1H), 7.16 - 6.62 (m, 6H), 6.17 - 5.76 (m, 1H), 4.52 - 4.23 (m, 1H), 3.93 - 3.75 (m, 1H), 2.85 - 2.67 (m, 2H)。MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 466.1。

【0322】將DMP (292 mg, 688.45 μmol)添加至化合物**4D** (80 mg, 171.88 μmol)含在DMSO (10 mL)及DCM (50 mL)中之溶液。在25℃下攪拌該混合物3小時。用DCM (20 mL)稀釋反應混合物，用飽和NaHCO₃ (25 mL)及飽和Na₂S₂O₃ (25 mL)淬滅，攪拌該混合物10分鐘。用水(40 mL $\times$ 2)、鹽水(40 mL $\times$ 2)洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，然後過濾並濃縮，以得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(PE:EA=1:1至0:1)純化殘餘物。獲得呈淺黃色固體之化合物**4** (25 mg, 產率: 29.9%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.81 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.14 - 7.97 (m, 3H), 7.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.83 (br d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.06 - 6.92 (m, 5H), 5.46 - 5.36 (m, 1H), 3.15 (br dd, J = 4.5, 14.0 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 8.7, 14.0 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 464.1。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(異喹啉-1-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲醯胺(10)

【0323】如實例2中分別使用對應之羧酸製得化合物**10**、**13**、**25**、

37、49及63。3-碘-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸乙酯係用於獲得呈淺黃色固體之化合物**10** (55 mg，產率：61.2%)：¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 2H), 7.90 - 7.80 (m, 3H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 - 6.88 (m, 5H), 5.47 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.17 (dd, J = 4.7, 13.8 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 7.3, 14.3 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 428.2。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(喹噁啉-2-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(13)

【0324】3-碘-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸乙酯係用於獲得呈白色固體之化合物**13** (20 mg，產率：76.2%)：¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 2H), 7.77 (dt, J = 1.3, 7.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 4H), 6.90 - 6.79 (m, 1H), 5.79 - 5.74 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.29 - 3.18 (m, 2H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 429.1。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(喹噁啉-2-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(25)

【0325】獲得呈白色固體之化合物**25** (20 mg，產率：52.2%)：¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.23 - 7.82 (m, 5H), 7.78 (dt, J = 1.3, 7.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.01 - 6.89 (m, 4H), 6.88 - 6.82 (m, 1H), 5.77 - 5.67 (m, 1H), 3.24 - 3.12 (m, 2H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 465.1。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲醯胺(37)

【0326】 獲得呈淺黃色固體之化合物**37** (15 mg, 產率: 47.2%) :

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.35 - 8.23 (m, 1H), 7.71 (br d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 5H), 7.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.27 - 5.18 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.16 - 3.21 (m, 1H), 2.75 - 2.81 (m, 1H) 。 MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 488.2 。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(喹啉-4-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(49)

【0327】 3-碘-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸乙酯係用於獲得呈白色固體之化合物**49** (62 mg, 產率: 61.3%) : ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 1H), 7.01 (s, 5H), 5.61 - 5.35 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.18 (dd, $J = 5.0, 14.2$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J = 7.6, 14.0$ Hz, 1H) 。 MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 429.1 。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(喹啉-4-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(63)

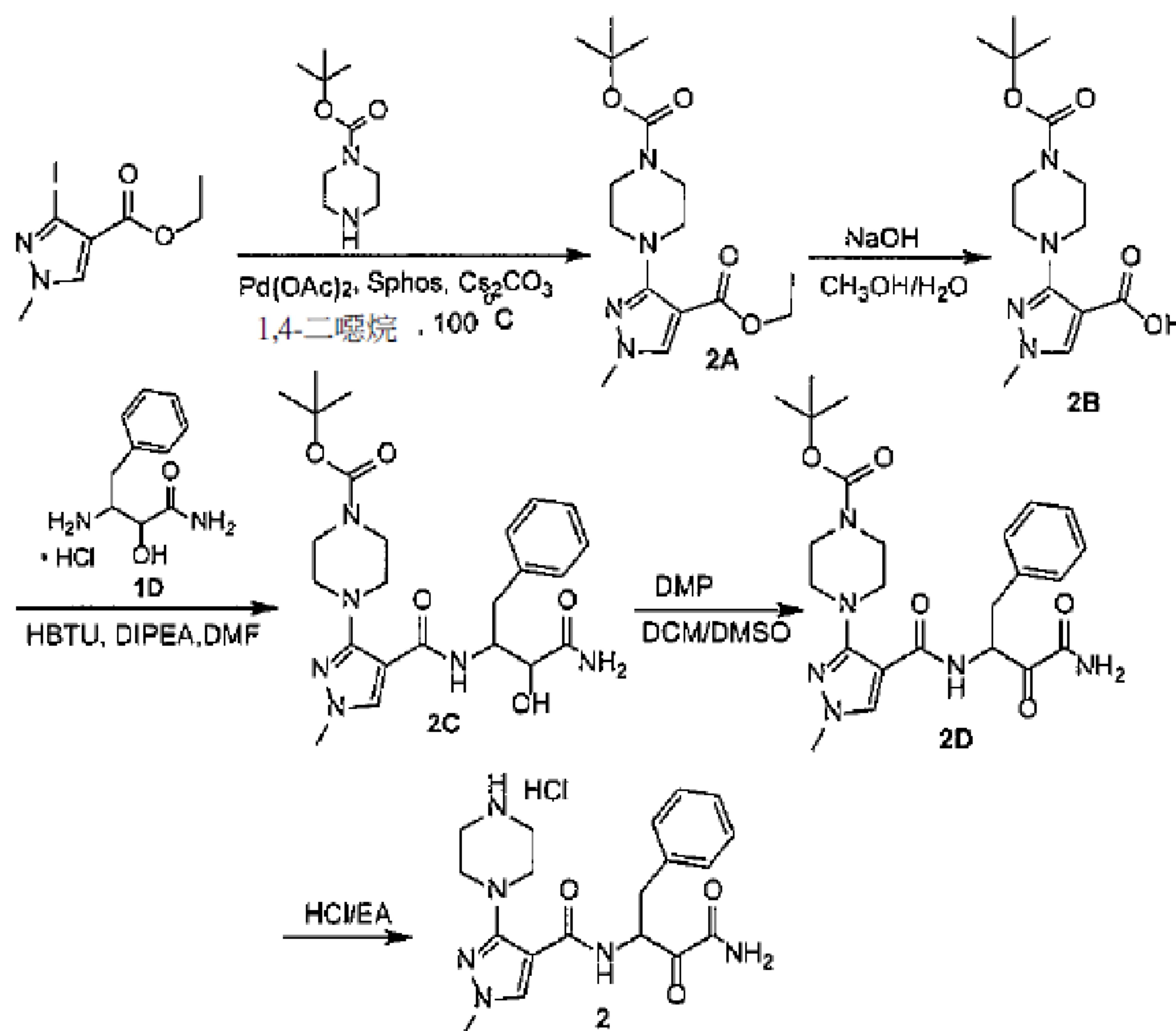
【0328】 獲得呈淺黃色固體之化合物**63** (28 mg, 產率: 73.3%) :

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.51 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.18 - 7.99 (m, 4H), 7.90 - 7.80 (m, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 5H), 5.36 (dt, $J = 4.6, 7.9$

Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 4.2, 13.9$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 8.5, 14.0$ Hz, 1H)。MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ 465.1。

實例3

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(吡嗪-1-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺鹽酸鹽(2)



【0329】 將S-Phos (147 mg, 357.06 μ mol)及Cs₂CO₃ (1.16 g, 3.57 mmol)添加至3-碘-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(0.5 g, 1.79 mmol)及吡嗪-1-甲酸第三丁酯(665 mg, 3.57 mmol)含在二噁烷(20 mL)中之溶液，然後在N₂氛圍下添加Pd(OAc)₂ (40 mg, 178.53 μ mol)。在100℃下攪拌該反應17小時。過濾反應混合物，用EA (30 mL $\times$ 2)洗滌，濃縮濾液，以得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(ISCO®；4g SepaFlash® 矽膠急驟管柱，0~10%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑，在20 mL/min下)純化殘餘物。獲得呈淡黃色油之化合物**2A** (0.15 g, 產率：22.8%)。¹H NMR (400MHz,

CDCl_3) δ 7.75 (s, 1H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.61 - 3.54 (m, 4H), 3.30 - 3.20 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。 MS (ESI) m/z $(\text{M}+\text{H})^+$ 339.1。

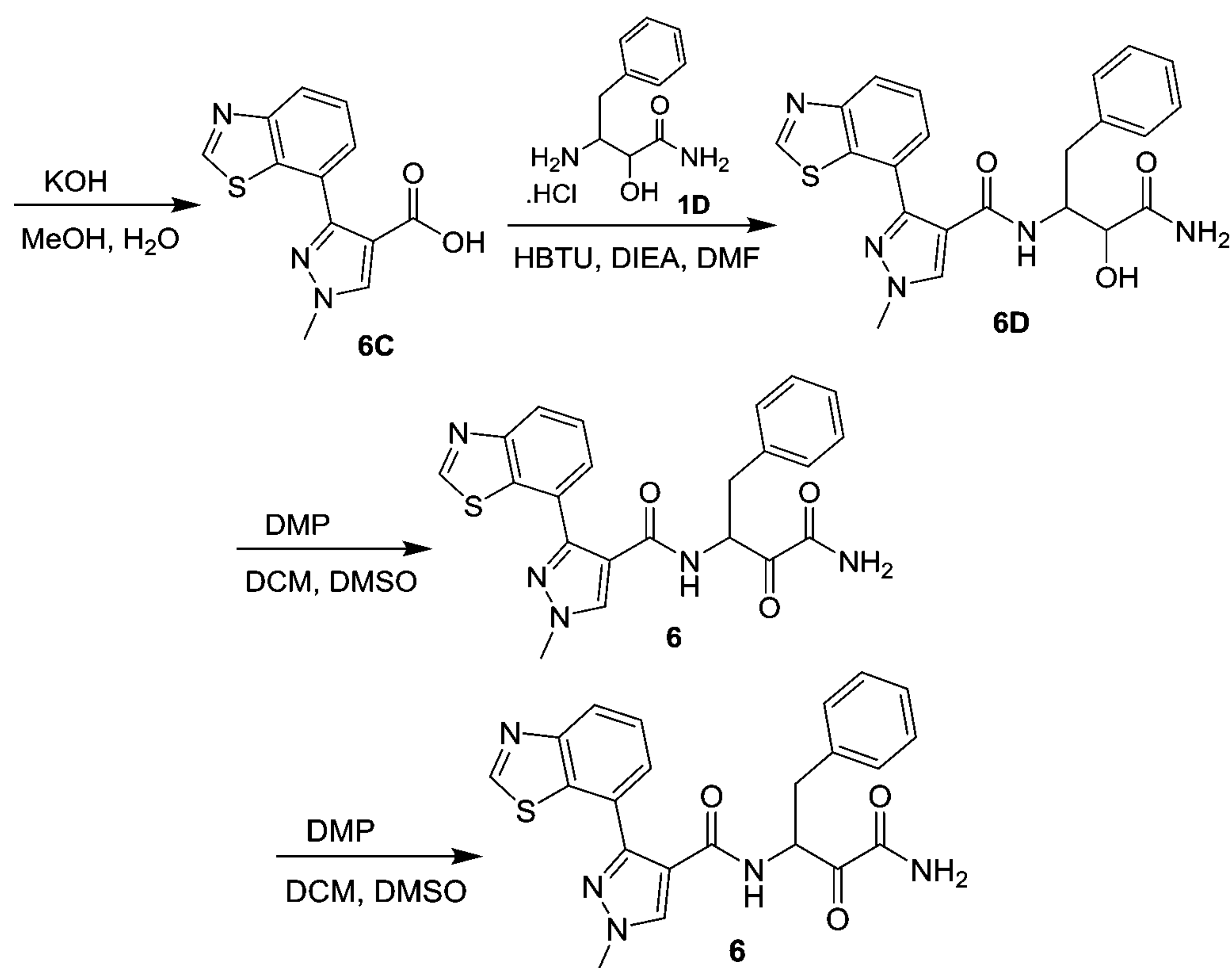
【0330】如實例1中所示將化合物將化合物**2A**轉化為化合物**2D**。獲得呈黃色固體之化合物**2D** (0.10 g，產率：72.2%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 - 7.84 (m, 4H), 7.30 - 7.17 (m, 3H), 7.07 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.57 - 5.44 (m, 1H), 3.76 - 3.67 (m, 3H), 3.28 - 3.08 (m, 6H), 2.86 - 2.70 (m, 4H), 1.43 - 1.38 (m, 9H)。 MS (ESI) m/z $(\text{M}+\text{H})^+$ 485.3。

【0331】將 HCl/EtOAc (4M，4 mL)添加至化合物**2D** (100 mg，206.38 μmol)含在 EtOAc (2 mL)中之溶液，在 25°C 下攪拌該混合物4小時。濃縮反應混合物以得到殘餘物。將殘餘物在 CH_3CN (10 mL $\times 2$)中研磨，及然後濃縮，以得到殘餘物。獲得呈黃色固體之化合物**2** (75 mg，產率：94.3%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (br s, 2H), 8.17 - 8.06 (m, 2H), 7.87 (br s, 1H), 7.32 - 7.12 (m, 5H), 5.53 - 5.29 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.28 - 2.86 (m, 10H)。 MS (ESI) m/z $(\text{M}+\text{H})^+$ 385.2。

實例4

化合物6-7

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(苯并[D]噻唑-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲醯胺(7)



【0332】 將KOAc (843 mg, 8.5 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (1.07 g, 4.2 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (307 mg, 420 μmol)添加至7-溴苯并[d]噻唑(900 mg, 4.2 mmol)含在二噁烷(20 mL)中之溶液。然後在N₂氛圍於90℃下攪拌該混合物12小時。將反應冷卻至室溫並過濾該反應。在減壓下濃縮過濾的液體以除去溶劑。將H₂O (20 mL)添加至殘餘物，以EA (20 mL ×3)萃取該混合物。用鹽水(20 mL)洗滌合併的有機層，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以得到呈黑色油之化合物**6A** (1.0 g, 粗製物)，其係直接用於下一步驟。

【0333】 使用如實例1中所述的程序將化合物**6A**轉化為化合物**6**。獲得呈白色固體之化合物**6** (50 mg, 產率：33%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz)：δ 9.36 (s, 1H), 8.60 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 4H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 5.41 - 5.22 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.18 (dd, J = 3.8, 14.1 Hz, 1H), 2.83 (dd, J =

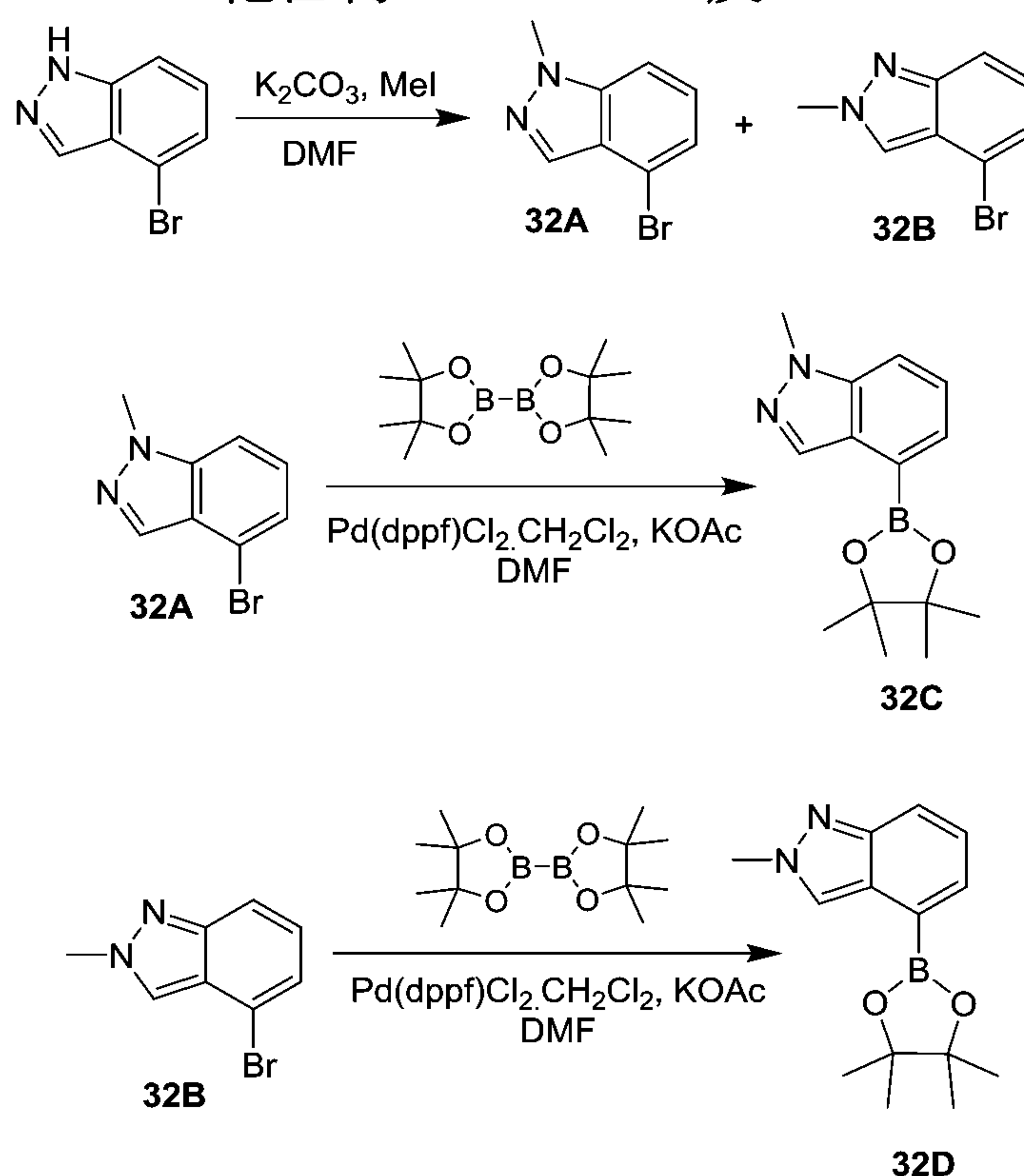
10.2, 13.9 Hz, 1H) 。 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 434.1 。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(苯并[D]噻唑-7-基)-1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(7)

【0334】 使用如實例1中所述的程序將化合物**6A**及**4A**轉化為化合物**7**。獲得呈黃色固體之化合物**7** (60 mg，產率：51.6%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9.41 (s, 1H), 8.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 2H), 8.02 - 7.83 (m, 2H), 7.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 4H), 7.24 (br s, 1H), 5.42-5.32 (m, 1H), 3.21 (br dd, J = 3.3, 13.9 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 10.1, 13.5 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 470.1 。

實例5

化合物32、62、69及61



【0335】 將K₂CO₃ (5.26 g，38.06 mmol)添加至4-溴-1H-吡啶(5

g, 25.38 mmol) 含在 DMF (50 mL) 中之混合物。30 分鐘後，添加 MeI (18.2 g, 128.22 mmol, 8.0 mL) 且在 25°C 下攪拌該混合物 3 小時。用 H₂O (150 mL) 及 EA (50 mL) 處理該混合物。分離有機層且以 EA (50 mL × 2) 萃取水層。用鹽水 (50 mL × 2) 洗滌合併的有機層，經 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟管柱層析在矽膠 (PE/EA=10/1 至 5/1) 上純化殘餘物以得到異構體對。

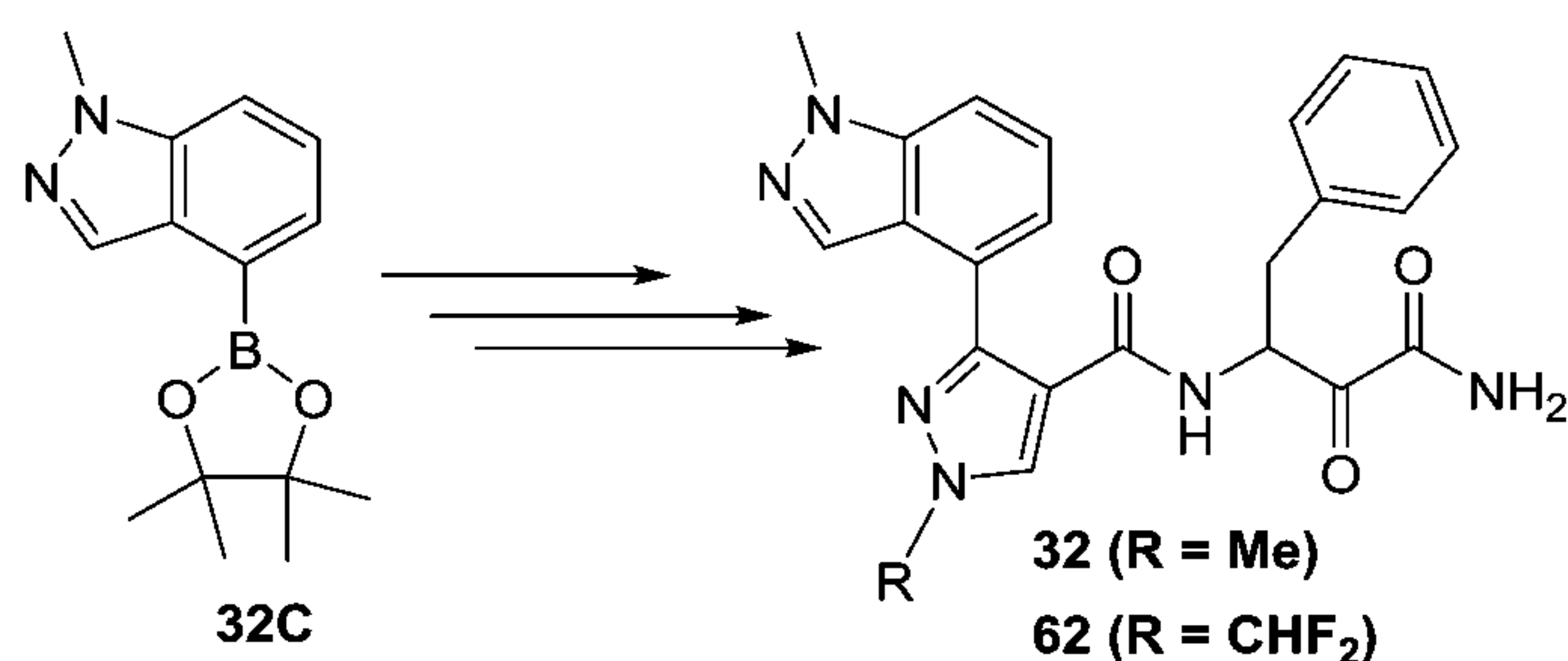
【0336】 異構體 1 (化合物 **32A**, $R_f=0.54$, PE/EA=5/1): 獲得呈白色固體之 4-溴-1-甲基-吡啶 (3.2 g, 59.8% 產率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.98 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.67 - 7.65 (m, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 4.04 (s, 3H)。

【0337】 異構體 2 (化合物 **32B**, $R_f=0.24$, PE/EA=5/1): 獲得呈無色黏性油之 4-溴-2-甲基-吡啶 (1.3 g, 24.3% 產率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.37 (s, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.13 (dd, $J=7.3, 8.6$ Hz, 1H), 4.16 (s, 3H)。

【0338】 將 KOAc (1.12 g, 11.37 mmol) 添加至化合物 **32A** (1.2 g, 5.69 mmol) 及 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (2.17 g, 8.53 mmol) 含在 DMF (25 mL) 中之混合物，接著添加 Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (232 mg, 284.09 μ mol)。然後將氮氣鼓泡通過該混合物。將該混合物加熱至 85°C 並攪拌 12 小時。用 EA (75 mL) 及鹽水 (100 mL) 處理該混合物。使該混合物濾過矽藻土。將濾液轉移至分液漏斗。分離有機層，經 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析 (石油醚/乙酸乙酯=10/1 至 5/1) 純化殘餘物以得到呈無色黏性油之化合物 **32C** (1.5 g, 87.9% 產率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.15 (d, $J = 0.8$ Hz,

1H), 7.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.41 (dd, $J = 6.8, 8.5$ Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 1.35 (s, 12H)。

【0339】將KOAc (1.2 g, 12.3 mmol)添加至化合物**32B** (1.3 g, 6.2 mmol)及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (2.4 g, 9.3 mmol)含在DMF (20 mL)中之混合物。將N₂氣體鼓泡通過該混合物。然後添加Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (253 mg, 309.8 μmol)。在氮氣氛圍於85℃下攪拌該混合物12小時。用EA (50 mL)及鹽水(50 mL)稀釋該混合物。使該混合物濾過矽藻土。將濾液轉移至分液漏斗。分離有機層且以EA (15 mL ×2)萃取水層。用鹽水(35 mL)洗滌合併的有機層，經MgSO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟管柱層析在矽膠(PE/EA=5/1至2/1)上純化殘餘物以得到呈白色固體之化合物**32D** (1.5 g, 產率94.4%)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 259.2。



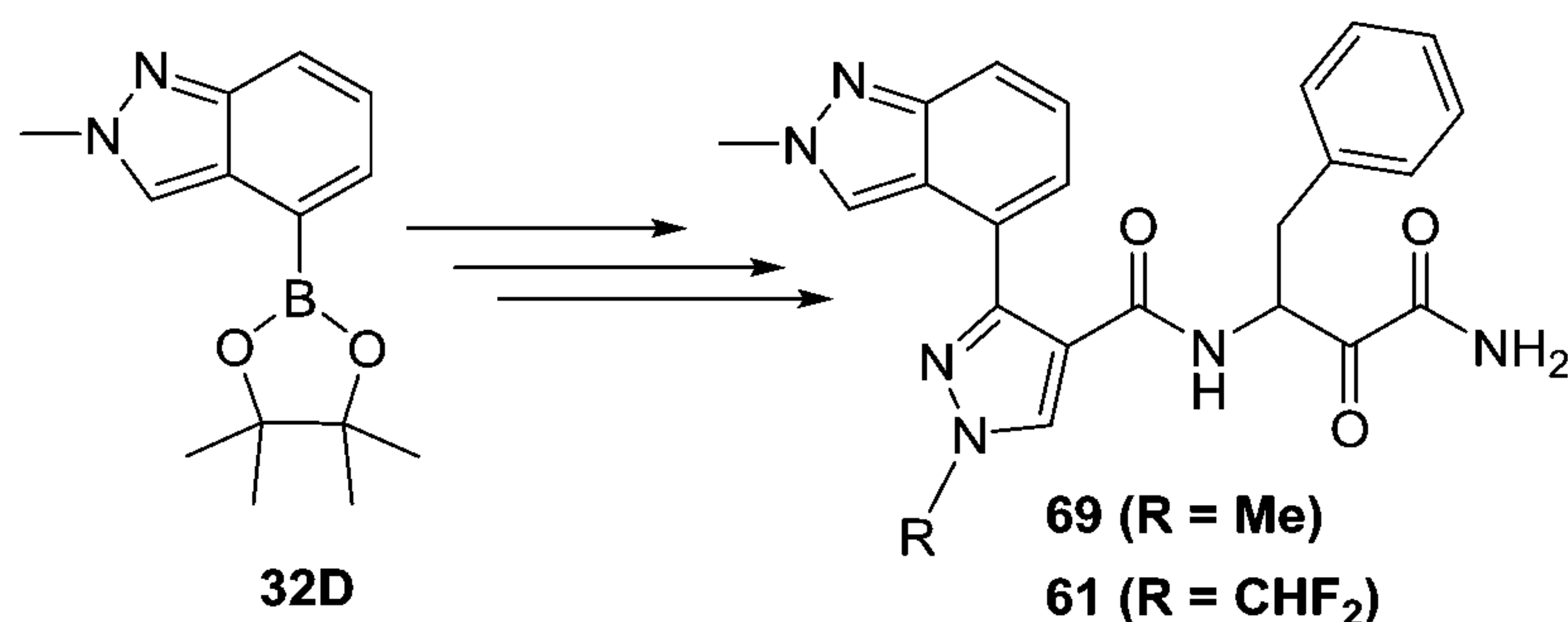
N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(32)

【0340】使用如實例1中所述的程序將化合物**32C**及3-碘-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸乙酯轉化為化合物**32**。獲得呈淺黃色固體之化合物**32** (60 mg, 產率：60.0%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.38 (br d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.09 (br d, $J = 9.5$ Hz, 3H), 7.82 (br s, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 7.35 - 7.19 (m, 7H), 5.38 - 5.25 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.15 (br dd, $J = 3.4, 13.7$ Hz, 1H), 2.81 (br dd, $J = 10.2, 13.4$ Hz, 1H)。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 431.1。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(62)

【0341】 使用如實例1中所述的程序將化合物**32C**及中間物**4A**轉化為化合物**62**。獲得呈白色固體之化合物**62** (96 mg，產率：48.9%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz)：δ 8.52 (s, 1H), 8.46 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.18 - 7.70 (m, 3H), 7.69 - 7.51 (m, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.31 - 7.19 (m, 5H), 5.45 - 5.28 (m, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 3H), 3.21 (dd, J = 4.4, 14.2 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 9.4, 14.2 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 467.1。



N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(2-甲基-2H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(69)

【0342】 使用如實例1中所述的程序將化合物**32D**及3-碘-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸乙酯轉化為化合物**69**。獲得呈白色固體之化合物**69** (230 mg，產率：69.7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 6H), 7.15 (dd, J = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 5.33 - 5.28 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.16 (dd, J = 3.9, 13.9 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 431.1。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(2-甲基-

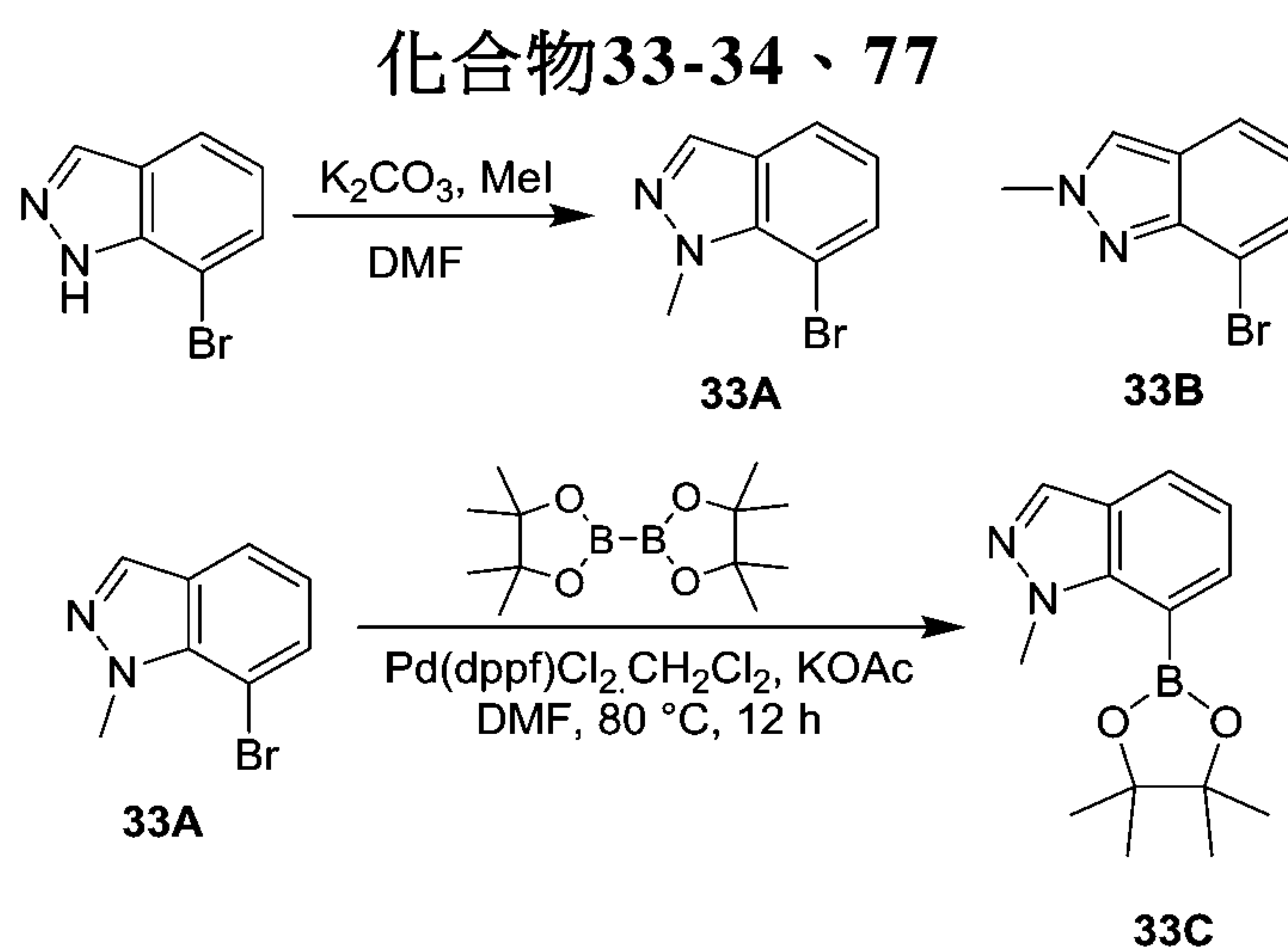
2H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(61)

【0343】 使用如實例1中所述的程序將化合物**32D**及中間物**4A**轉化為化合物**61**。獲得呈淺黃色固體之化合物**61** (250 mg，產率：85.9%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 1H), 7.98 - 7.82 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 6H), 7.19 (dd, J = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 5.40 - 5.32 (m, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 3H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H)。

MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ = 467.2。

實例6



【0344】 將 K_2CO_3 (3.51 g，25.38 mmol)添加至7-溴-1H-吡啶(5 g，25.38 mmol)含在DMF (50 mL)中之混合物。30分鐘後，添加MeI (18.05 g，7.92 mL，127.17 mmol)且在25 $^\circ\text{C}$ 下攪拌該混合物3小時。藉由過濾器除去不溶性物質。在真空中濃縮濾液。用 H_2O (50 mL)及EA (50 mL)處理殘餘物。分離有機層，用鹽水(15 mL $\times$ 2)洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠層析(PE/EA=10/1至3/1)純化殘餘物以得到異構體對。

【0345】 異構體1 (化合物**33A**， R_f =0.54，PE/EA=5/1)：獲得呈無

色油之7-溴-1-甲基-1H-吡啶(2.85 g, 53.2%產率)，其在靜置後變為白色固體。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.09 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 0.9, 7.9 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 0.8, 7.4 Hz, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 1H), 4.28 (s, 3H)。

【0346】異構體2 (化合物**33B**, R_f=0.18, PE/EA=5/1): 獲得呈白色固體之7-溴-2-甲基-2H-吡啶(1.85 g, 34.5%產率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.47 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 0.7, 8.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 6.91 (dd, J = 7.3, 8.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H)。

【0347】將KOAc (1.35 g, 13.74 mmol)添加至化合物**33A** (1.45 g, 6.87 mmol)及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (2.62 g, 10.31 mmol)含在DMF (25 mL)中之混合物。將氮氣鼓泡通過該混合物並添加Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (280 mg, 342.87 μmol)。然後將該混合物加熱至85℃並攪拌12小時。用EA (75 mL)及鹽水(100 mL)處理該混合物。使該混合物濾過矽藻土。將濾液轉移至分液漏斗。分離有機層，經MgSO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=10/1至5/1)純化殘餘物以得到呈白色固體之化合物**33C** (1.7 g, 90.1%產率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.99 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 1.0, 7.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 1.3, 8.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.0, 8.0 Hz, 1H), 4.31 (s, 3H), 1.41 (s, 12H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 259.2。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(1-甲基-1H-吡啶-7-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(**33**)

【0348】使用如實例1中所述的程序將化合物**33C**及3-碘-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸乙酯轉化為化合物**33**。獲得呈淺黃色固體之化合物**33** (70

mg，產率：43.6%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ 8.37 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 - 7.70 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 3H), 7.13 - 7.06 (m, 4H), 5.26 - 5.17 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.10 (br dd, J = 3.4, 13.9 Hz, 1H), 2.69 (br dd, J = 9.8, 13.8 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 431.2。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-7-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(34)

【0349】 使用如實例1中所述的程序將化合物**33C**及中間物**4A**轉化為化合物**34**。獲得呈白色固體之化合物**34** (30 mg，產率：27.0%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.10 - 8.00 (m, 2H), 7.92 - 7.43 (m, 4H), 7.22 - 7.07 (m, 7H), 5.30 - 5.22 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.15 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 9.4, 13.9 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 467.2), 4.21 - 4.09 (m, 3H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ = 467.2。

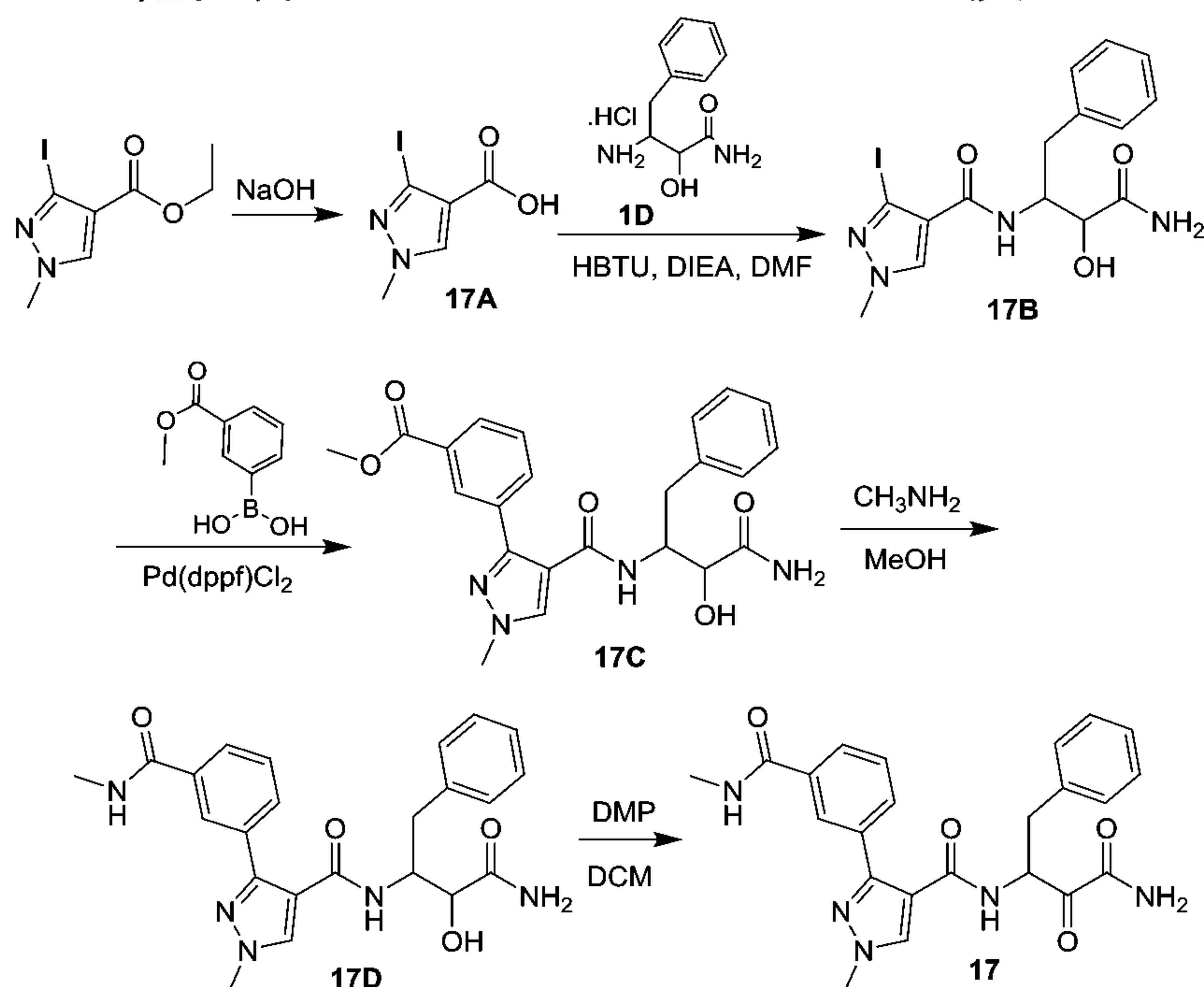
N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(2-甲基-2H-吡啶-7-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(77)

【0350】 使用如實例1中所述的程序將化合物2-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-2H-吡啶(使用如**33C**之相同程序自中間物**33B**製備)及中間物**4A**轉化為化合物**77**。獲得呈白色固體之化合物**77** (30 mg，產率：42.6%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.40 - 8.35 (m, 2H), 8.05 - 7.88 (m, 2H), 7.77 - 7.73 (m, 2H), 7.22 - 7.11 (m, 4H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 2H), 5.25 - 5.18 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.06 - 2.99 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H)。MS (ESI) m/z

$(M+H)^+$ 467.2。

實例7

化合物17、31、51、70、24、26及55



【0351】 將NaOH (714 mg, 17.85 mmol)含在H₂O (2 mL)中之溶液添加至3-碘-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(1 g, 3.57 mmol)含在MeOH (15 mL)中之溶液，在50℃下攪拌該混合物1小時。濃縮反應混合物以除去MeOH，然後用水(30 mL)稀釋，用1N HCl酸化至pH~3，形成沉澱，過濾固體並在真空中乾燥。殘餘物無需進一步純化即可用於下一步驟中。獲得呈白色固體之化合物**17A** (850 mg, 產率：94.5%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.45 (s, 1H), 8.31 - 8.08 (m, 1H), 3.96 - 3.76 (m, 3H)。

【0352】 將HBTU (1.53 g, 4.05 mmol)及DIEA (13.49 mmol, 2.35 mL)添加至化合物**17A** (0.85 g, 3.37 mmol)及中間物**1D** (856 mg, 3.71 mmol, HCl)含在DMF (20 mL)中之溶液，在25℃下攪拌該混合物1小時。在0℃下用水(50 mL)稀釋反應混合物，形成沉澱，且過濾固體並在真空中乾燥。殘餘物無需進一步純化即可用於下一步驟中。獲得呈白色固

體之化合物**17B** (1.2 g, 產率: 83.0%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.29 - 7.17 (m, 4H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 5.87 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.56 - 4.36 (m, 1H), 4.01 (dd, J = 3.3, 5.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.89 - 2.62 (m, 2H)。 MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 429.0。

【0353】 將 K_2CO_3 (775 mg, 5.60 mmol)添加至化合物**17B** (1.2 g, 2.80 mmol)及(3-甲氧基羰基苯基)二羥基硼酸(756 mg, 4.20 mmol)含在二噁烷(30 mL)及 H_2O (3 mL)中之溶液, 然後在 N_2 氛圍下添加 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (205 mg, 280.23 μmol), 在 80°C 下攪拌該混合物18小時。濃縮反應混合物以除去溶劑, 用EA (50 mL)稀釋, 過濾並用EA (20 mL $\times$ 2)洗滌, 用水(50 mL $\times$ 2)洗滌濾液, 然後經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並濃縮, 以得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(ISCO $^{\text{®}}$; 12 g SepaFlash $^{\text{®}}$ 矽膠急驟管柱, 0~100%乙酸乙酯/石油醚梯度至EA:MeOH=10:1之洗脫劑, 在30 mL/min下)純化殘餘物。獲得呈黃色固體之化合物**17C** (0.4 g, 產率: 32.7%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 2H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.34 - 7.11 (m, 7H), 5.82 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.58 - 4.40 (m, 1H), 4.02 (dd, J = 3.5, 5.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.87 - 2.66 (m, 2H)。

【0354】 將 CH_3NH_2 (549.88 μmol , 8 mL)添加至化合物**17C** (120 mg, 274.94 μmol)含在MeOH (3 mL)中之溶液, 然後在 45°C 下攪拌該混合物40小時。濃縮反應混合物以除去溶劑, 用DCM (20 mL)稀釋並過濾, 收集固體。藉由製備型HPLC (管柱: YMC-Actus Triart C18 100*30

mm*5 um；流動相：[水(0.05% HCl)-ACN]；B%：10%-66%，8.5分鐘) 純化殘餘物。獲得呈白色固體之化合物**17D** (60 mg，產率49.8%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (br d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 18.1 Hz, 2H), 7.75 (dd, J = 8.6, 11.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.11 (m, 8H), 4.47 (br s, 1H), 4.02 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.82 - 2.65 (m, 5H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺436.1。

【0355】將DMP (234 mg，551.12 umol)添加至化合物**17D** (60 mg，137.78 umol)含在DMSO (3 mL)及DCM (50 mL)中之溶液，在25℃下攪拌該混合物1小時。用DCM (20 mL)稀釋反應混合物並藉由添加Na₂S₂O₃(飽和，30 mL)及NaHCO₃(飽和 30 mL)淬滅，以DCM (30 mL ×2)萃取該混合物。用H₂O (50 mL)洗滌合併的有機層，然後用鹽水(50 mL ×2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以得到殘餘物。將殘餘物在CH₃CN中研磨，過濾並將固體在真空中乾燥。獲得呈白色固體之化合物**17** (15 mg，產率：22.8%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 - 8.35 (m, 2H), 8.15 - 8.07 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (td, J = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.64 (td, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 5H), 5.30 - 5.24 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.15 (dd, J = 4.0, 13.9 Hz, 1H), 2.89 - 2.74 (m, 4H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺434.2。

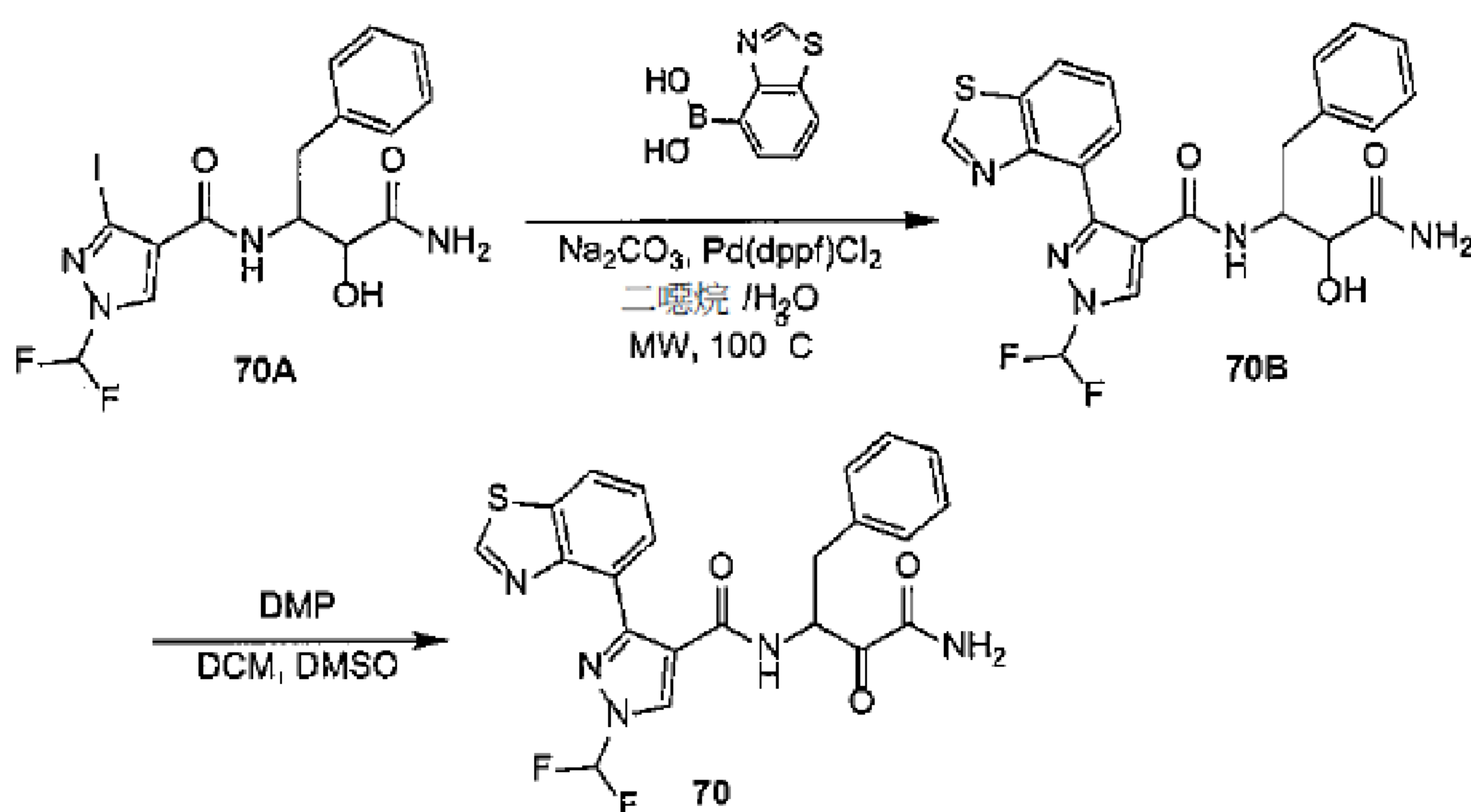
N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(苯并[D]噁唑-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺(31)

【0356】使用如實例1中所述的程序將化合物7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯并[d]噁唑(使用如**33C**之相同程序自7-溴

苯并[d]噻唑製得)及中間物**17B**轉化為化合物**31**。獲得呈白色固體之化合物**31** (60 mg, 產率: 60.2%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 2H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.39 - 7.20 (m, 6H), 5.26 - 5.19 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.17 - 3.10 (m, 1H), 2.86 - 2.79 (m, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺418.1。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(苯并[D]噻唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺(51)

【0357】 使用如實例1中所述的程序將化合物苯并[d]噻唑-4-基二羥基硼酸(使用如**33C**之相同程序自4-溴苯并[d]噻唑製得)及中間物**17B**轉化為化合物**51**。獲得呈淺黃色固體之化合物**51** (75 mg, 產率: 69.6%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9.19 (s, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 2H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.27 - 7.15 (m, 3H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 5.22 - 5.06 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.11 - 2.94 (m, 1H), 2.80 - 2.63 (m, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 434.1。



N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(苯并[D]噻唑-4-基)-1-

(二氟甲基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(70)

【0358】 使用如實例1中所述的程序將化合物苯并[d]噻啶-4-基二羥基硼酸(使用如**33C**之相同程序自4-溴苯并[d]噻啶製得)及中間物**70A** (使用如**17B**之相同程序自**4A**製得)轉化為化合物**70**。獲得呈淺黃色固體之化合物**70** (50 mg, 產率: 48.5%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9.14 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.52 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.20 - 8.16 (m, 1H), 8.11 - 7.87 (m, 2H), 7.79 - 7.69 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.27 - 7.13 (m, 5H), 5.16 - 5.07 (m, 1H), 3.04 (dd, J = 3.7, 13.9 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 9.7, 13.9 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 470.1。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(2,5-二甲基呋喃-3-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(24)

【0359】 使用如實例1中所述的程序，將化合物2-(2,5-二甲基呋喃-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷及中間物**70A** (使用如**17B**之相同程序自**4A**製得)轉化為化合物**24**。獲得呈淡黃色固體之化合物**24** (140 mg, 產率: 79.8%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 - 8.56 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 - 7.67 (m, 2H), 7.35 - 7.16 (m, 5H), 6.09 (s, 1H), 5.35 - 5.29 (m, 1H), 3.18 (dd, J = 4.0, 14.1 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1H), 2.20 (d, J = 12.1 Hz, 6H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 431.1。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(2-甲基呋喃-3-基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(26)

【0360】 使用如實例1中所述的程序將化合物4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基呋喃-3-基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷及中間物**70A** (使用如**17B**之相同

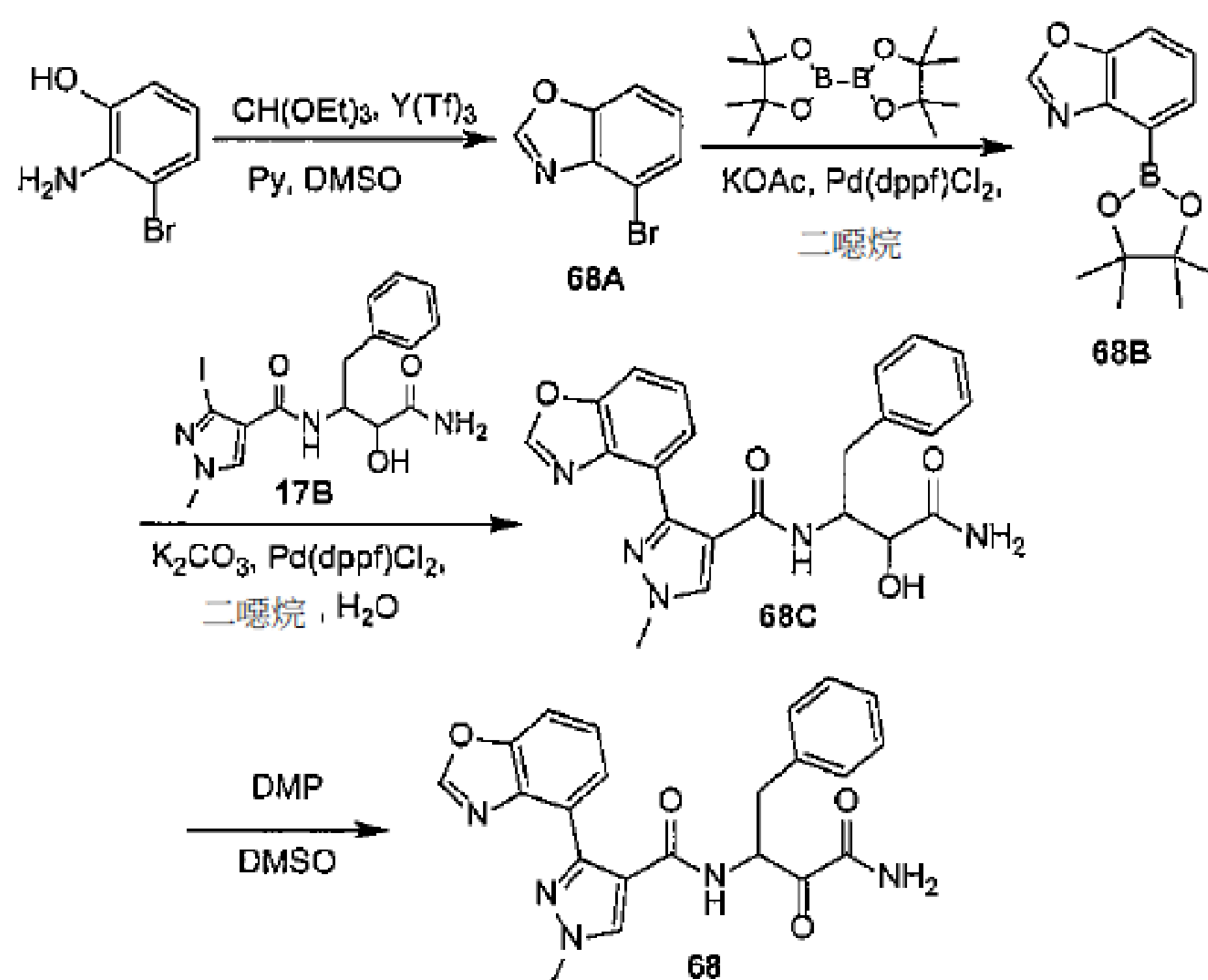
程序自4A製得)轉化為化合物**26**。獲得呈白色固體之化合物**26** (128 mg，產率：95.87%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.11 - 7.67 (m, 3H), 7.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 4H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 6.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.37 - 5.23 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.79 (br dd, J = 10.1, 13.9 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺417.1。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(2,5-二甲基呋喃-3-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲醯胺(55)

【0361】 使用如**實例1**中所述的程序將化合物2-(2,5-二甲基呋喃-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷及中間物**17B**轉化為化合物**55**。獲得呈白色固體之化合物**55** (22 mg，產率：26.5%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 - 8.03 (m, 2H), 8.01 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 3H), 6.13 - 6.02 (s, 1H), 5.28 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.15 (dd, J = 4.0, 13.9 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 9.7, 13.9 Hz, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 6H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺395.2。

實例8

化合物68及71



【0362】 將參(三氟甲磺酸)鉕(249 mg, 0.5 mmol)及原甲酸三乙酯(15 mL, 93.1 mmol)組合。將2-胺基-3-溴苯酚(1.8 g, 9.31 mmol)含在DMSO (20 mL)及吡啶(1.5 mL, 18.6 mmol)中之溶液添加至該混合物。在加熱塊中於60℃下攪拌反應混合物18小時。將H₂O (200 mL)加入該混合物並以EA (50 mL)萃取。用鹽水(20 mL)洗滌有機相，且經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮。藉由FCC (0-50% EA/PE)純化產物以得到呈紅色固體之化合物**68A** (1 g, 產率51.7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 198.0。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(苯并[D]噁唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺(68)

【0363】 使用如實例1中所述的程序，將化合物4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯并[d]噁唑(**68B**) (使用如**33C**之相同程序自**68A**製得)及中間物**17B**轉化為化合物**68**。獲得呈白色固體之化合物**68**

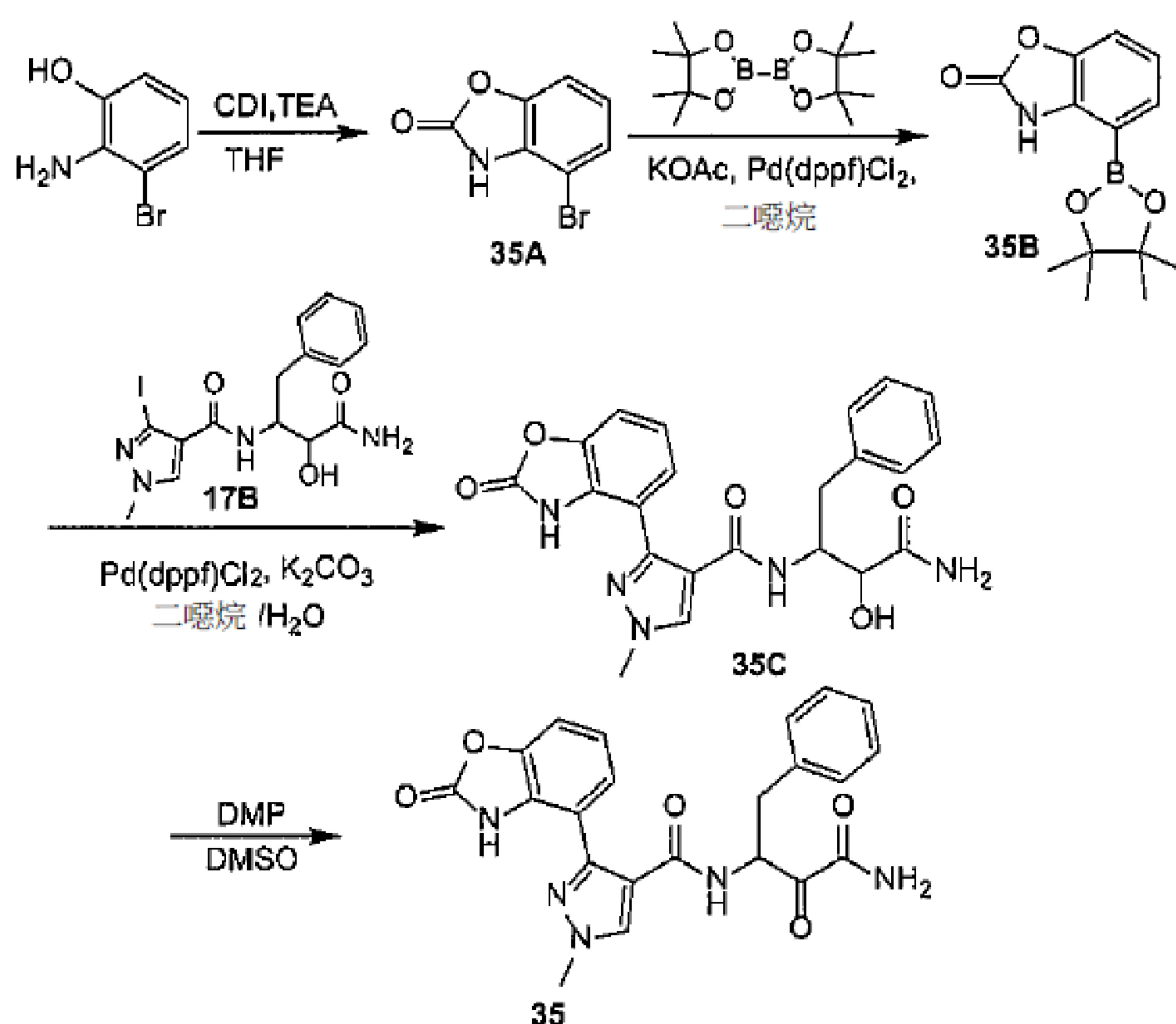
(10 mg, 產率: 6.7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 1.6, 7.7 Hz, 1H), 7.69 - 7.46 (m, 3H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 3H), 7.08 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 5.26 - 5.21 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 2.83 (dd, J = 8.5, 14.1 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 418.1。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(苯并[D]噁唑-4-基)-1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-甲醯胺(71)

【0364】 使用如實例1中之相同程序將化合物**68B**及中間物**70A** (使用如**17B**之相同程序自**4A**製得)轉化為化合物**71**。獲得呈淺黃色固體之化合物**71** (124 mg, 產率: 77.99%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 - 7.88 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 2.9, 6.4 Hz, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.30 - 7.14 (m, 5H), 5.30 - 5.21 (m, 1H), 3.17 - 3.12 (m, 1H), 2.87 (dd, J = 8.9, 14.2 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 454.1。

實例9

化合物35及50



【0365】 將TEA (1.5 mL, 10.64 mmol)添加至2-氨基-3-溴苯酚(1 g, 5.32 mmol)及CDI (1.72 g, 10.64 mmol)含在THF (20 mL)中之混合物。在60℃下攪拌該混合物18小時。蒸發反應混合物並用二氯甲烷(60 mL)稀釋。用1M鹽酸(2 × 30mL)及水(30 mL)洗滌有機層。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空下濃縮。獲得呈紅色固體之化合物**35A** (1.1 g, 96.64%產率)，其係直接用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.19 (br s, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.08 - 7.01 (m, 1H)。

N-(4-氨基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-甲基-3-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[D]噁唑-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(35)

【0366】 使用如實例1中所述的程序，將化合物4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(**35B**) (使用如**33C**之相同程序自**35A**製得)及中間物**17B**轉化為化合物**35**。獲得呈黃色固體之化合物**35** (18 mg, 產率：29.62%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.47

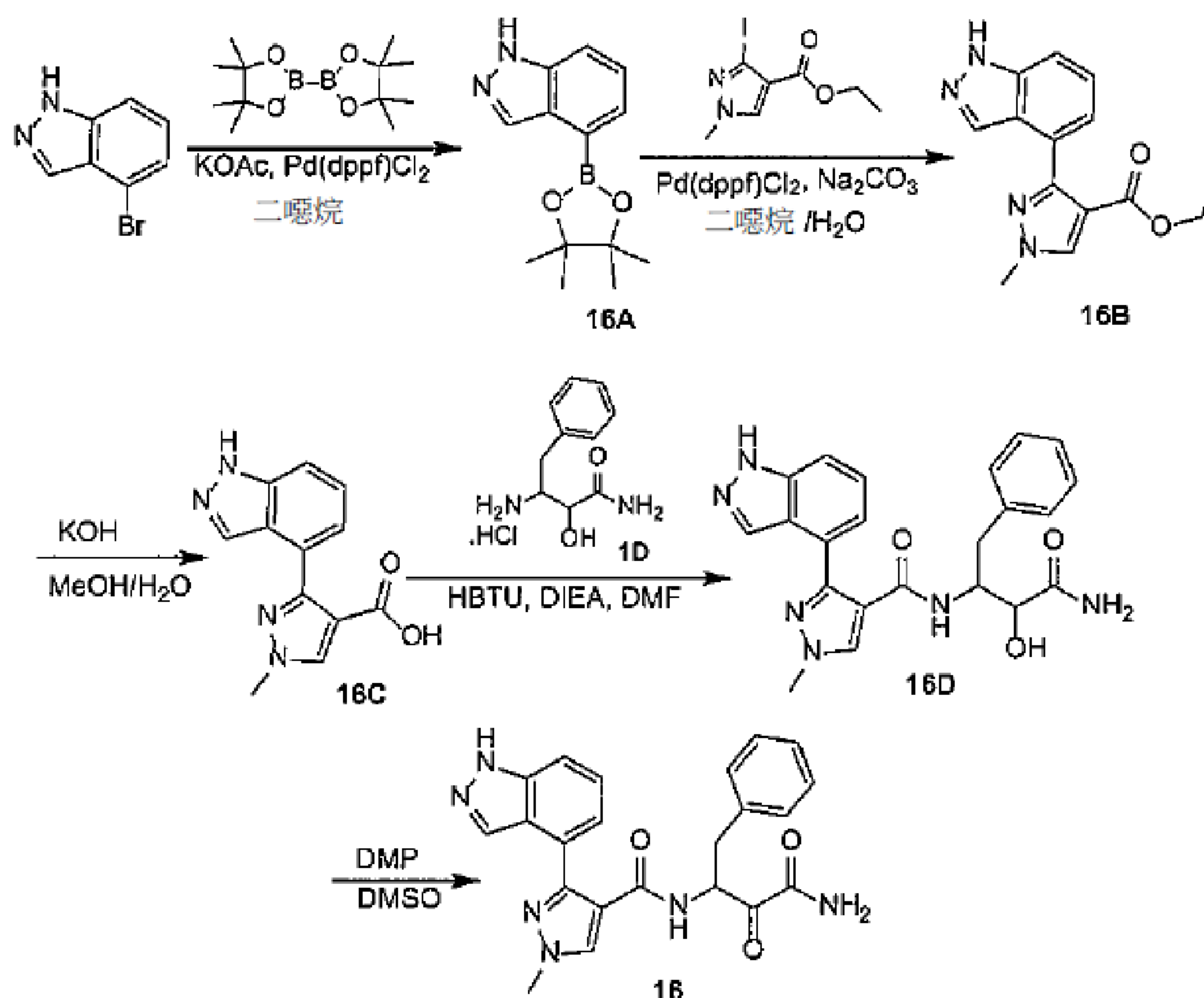
(br s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.36 - 7.21 (m, 5H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.06 (br t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.96 (br d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.25 (br s, 1H), 5.49 - 5.40 (m, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 3H), 3.30 (dd, $J = 4.8, 14.1$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J = 9.0, 14.1$ Hz, 1H) 。 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 434.2 。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-1-(二氟甲基)-3-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[D]噁唑-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(50)

【0367】 使用如實例1中所述的程序將化合物**35B**及中間物**70A** (使用如**17B**之相同程序自**4A**製得)轉化為化合物**50**。獲得呈白色固體之化合物**50** (20 mg, 產率: 22.8%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.27 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.12 - 7.90 (m, 1H), 7.83 - 7.58 (m, 2H), 7.23 - 6.59 (m, 9H), 5.24 (s, 1H), 2.99 - 2.97 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H) 。 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 470.1 。

實例10

化合物16

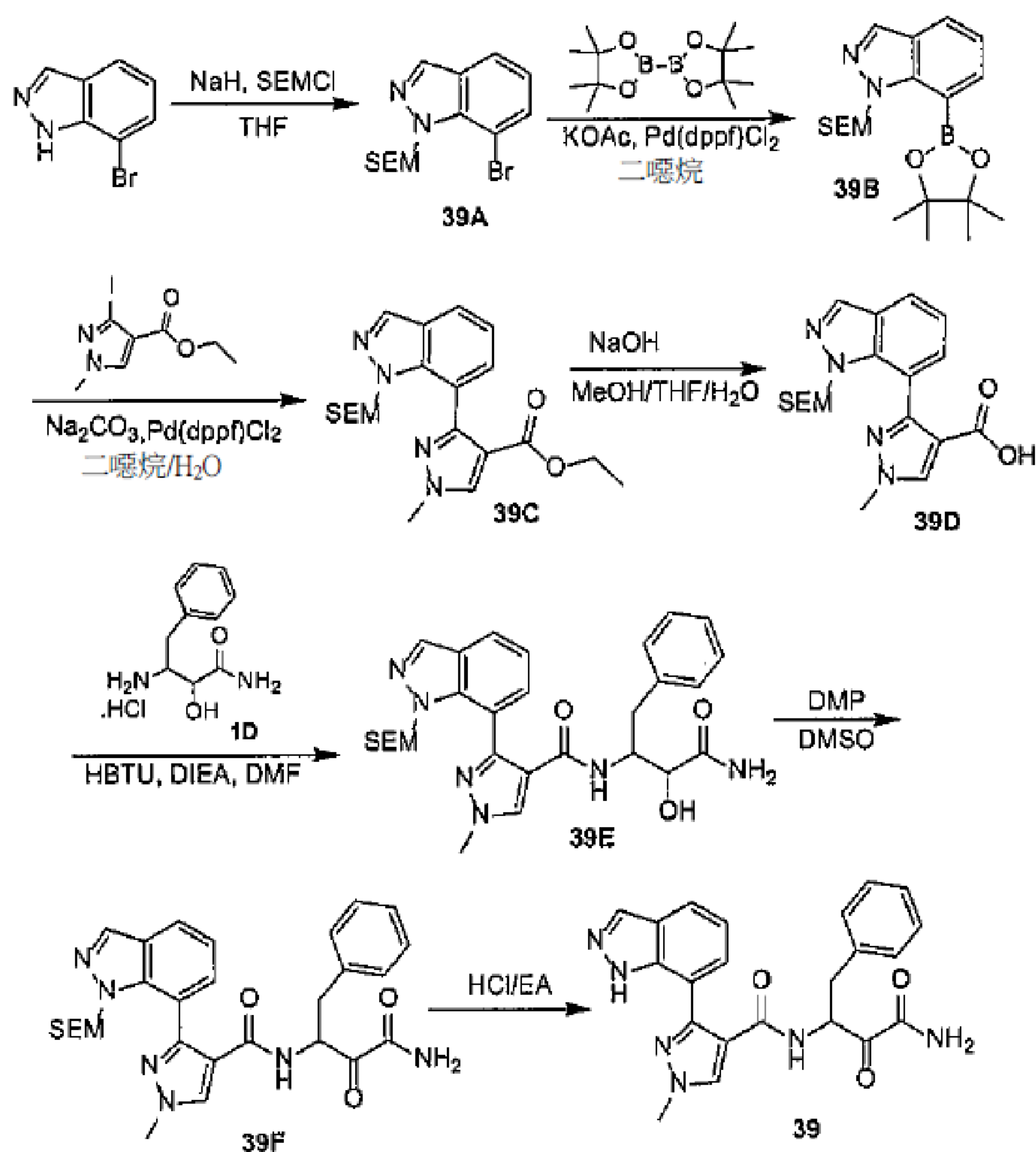


N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(1H-吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲醯胺(16)

【0368】 使用如實例1中所述的程序，將化合物4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶(**16A**) (使用如**33C**之相同程序自4-溴-1H-吡啶製得)及3-碘-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸乙酯轉化為化合物**16**。獲得呈白色固體之化合物**16** (60 mg，產率：77.4%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz)：δ 13.05 (br s, 1H), 8.34 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 7H), 5.34 - 5.24 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.14 (dd, J = 3.8, 14.1 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 417.1。

實例11

化合物39



N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(1H-吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲醯胺(39)

【0369】 在0℃下，將NaH (406 mg，10.2 mmol，60%純度)添加至7-溴-1H-吡啶(1 g，5.1 mmol)含在THF (15 mL)中之混合物。在0℃下攪拌該混合物1小時，然後添加SEM-Cl (1.35 mL，7.62 mmol)。添加後，使反應溫度慢慢地升至室溫(22℃)並在22℃下攪拌該混合物15小時。藉由添加飽和NH₄Cl (30 mL)淬滅該混合物。然後以EA (3 × 25mL)萃取該混合物。用鹽水(20 mL)洗滌合併的有機層，經無水MgSO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至8/1)純化殘餘物以得到呈黃色油之化合物**39A** (1.1 g，產率66.2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 0.9, 7.9 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 0.9, 7.5

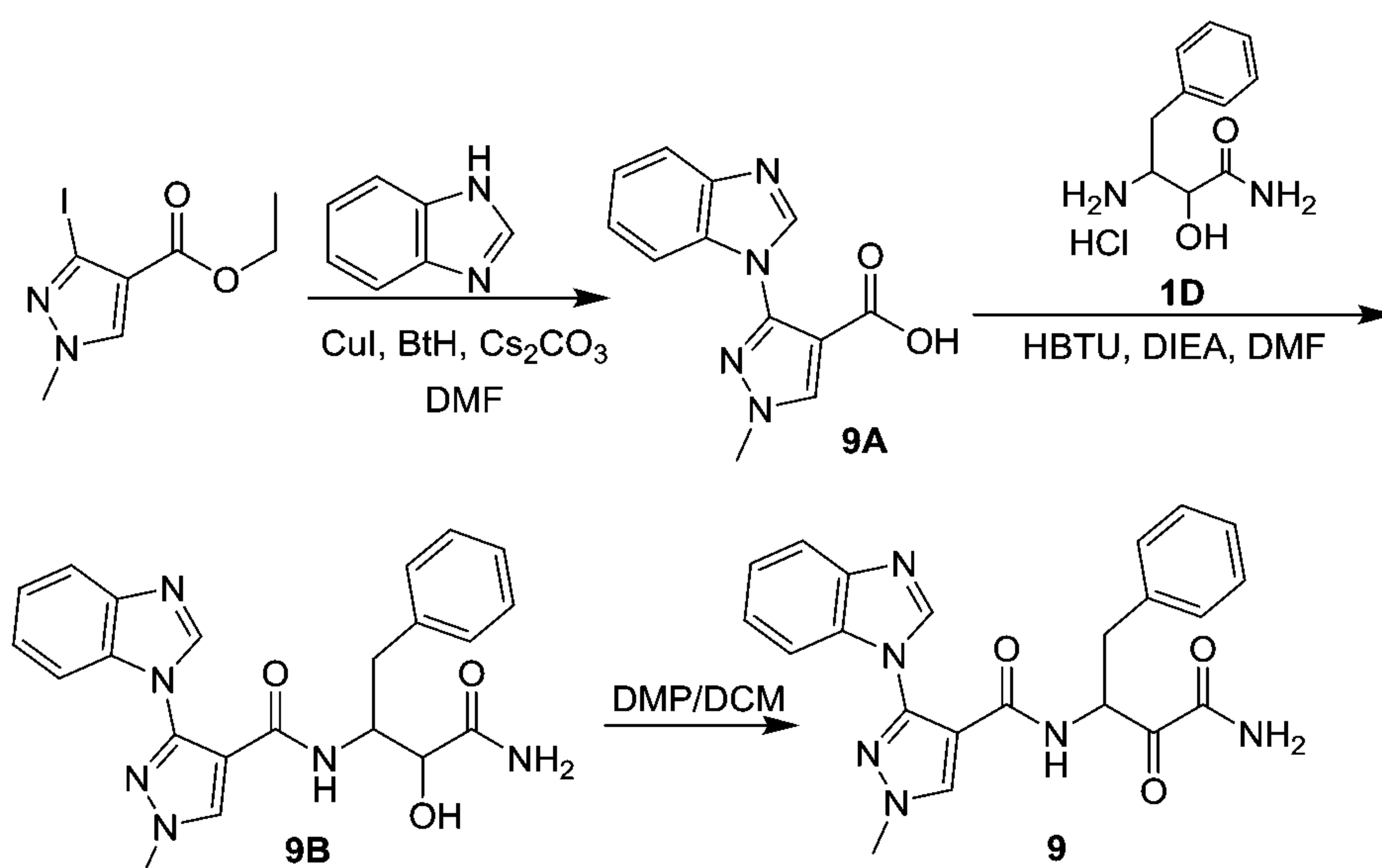
Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.52 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 0.78 (t, J = 7.8 Hz, 2H), -0.13 (s, 9H)。

【0370】 使用如實例1中所述的程序，將化合物7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶(39B) (使用如33C之相同程序自39A製得)及3-碘-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸乙酯轉化為化合物39F。獲得呈黃色固體之化合物39F (203 mg，產率：70.49%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (s, 1H), 8.19 - 8.16 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.71 - 7.50 (m, 2H), 7.25 - 7.13 (m, 6H), 7.01 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.28 - 5.19 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.74 (dd, J = 8.5, 14.1 Hz, 1H), 0.90 - 0.83 (m, 3H), 0.57 (t, J = 8.0 Hz, 2H), -0.14 (s, 9H)。

【0371】 將HCl/EtOAc (4M，4 mL)添加至化合物39F (160 mg，0.3 mmol)之混合物。在30℃下攪拌該混合物3小時。過濾該混合物並在真空下濃縮濾餅。獲得呈白色固體之化合物39 (66 mg，54.1%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.74 (s, 1H), 8.44 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.11 - 8.04 (m, 3H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 4H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 7.02 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.33 - 5.26 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.14 (dd, J = 3.9, 14.0 Hz, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺=417.1。

實例12

化合物9、47及48

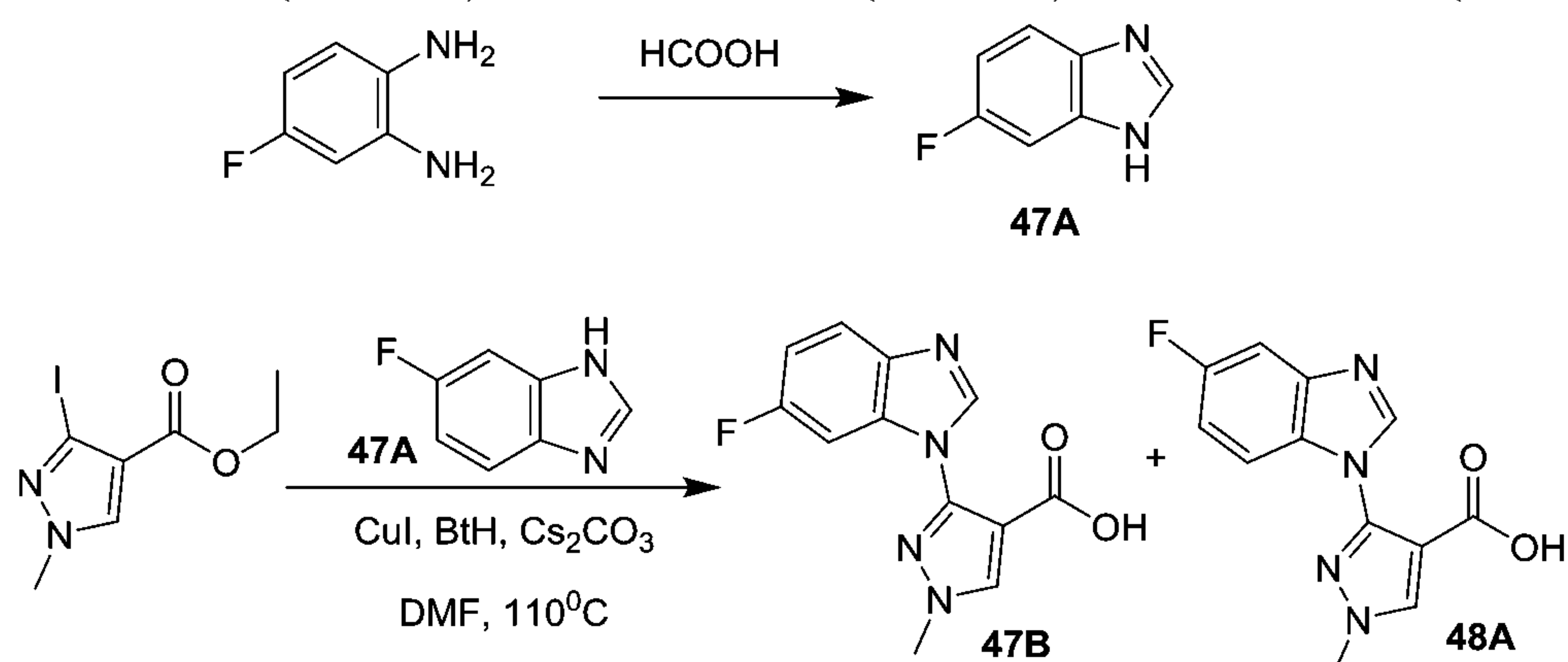


【0372】 將 Cs_2CO_3 (9.31 g , 28.57 mmol)、1H-苯并三唑 (340 mg , 2.86 mmol) 及 CuI (272 mg , 1.43 mmol) 添加至 3-碘-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (4 g , 14.28 mmol) 及 1H-苯并[d]咪唑 (2 g , 16.93 mmol) 含在 DMF (40 mL) 中之溶液。在 N_2 於 110°C 下攪拌該混合物 48 小時。用 H_2O (100 mL) 稀釋該混合物，用 EtOAc (150 mL) 洗滌。收集水相，用 1N HCl 調整至 pH ~ 4，用 EtOAc (300 mL) 洗滌。收集水相並在真空中濃縮。用 MeOH (40 mL) 研磨殘餘物。濾出固體。收集濾液並濃縮。藉由製備型 HPLC (HCl) 純化殘餘物以得到呈白色固體之化合物 **9A** (380 mg，產率：10.74%)。MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺242.9。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(1H-苯并[D]咪唑-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺(9)

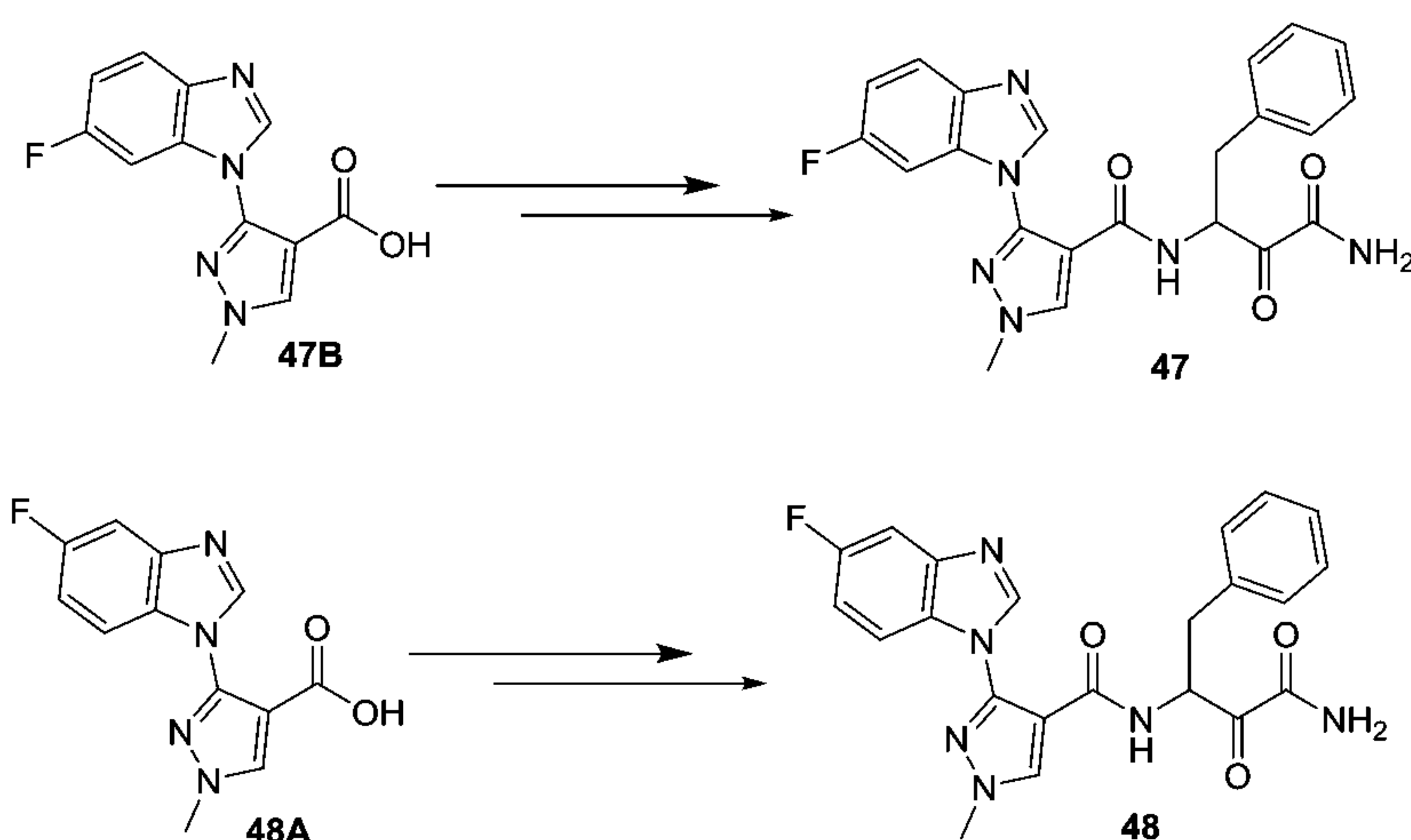
【0373】 使用如實例 1 中所述的程序，將化合物 **49A** 及中間物 **1D** 轉化為化合物 **9**。獲得呈白色固體之化合物 **9** (70 mg，產率：46.85%)。MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺417.1。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.02 (br. s, 1H), 7.77 (br. s, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.30 - 7.16 (m, 7H), 5.29 - 5.20

(m, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 3H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H)。



【0374】在 90 °C 下攪拌 4- 氟 苯 -1,2- 二 胺 (1 g , 7.93 mmol) 及 HCOOH (10 mL) 之混合物 2 小時。用 5N NaOH 將溶液調整至 pH ~ 7。以 EtOAc (50 mL × 3) 萃取該混合物。收集有機物，用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮以得到呈棕色固體之化合物 **47A** (1 g , 粗製物)，其無需進一步純化即可直接用於下一步驟。

【0375】使 3- 碘 -1- 甲基 -1H- 吡 唑 -4- 甲酸 乙 酯 及 中 間 物 **47A** 經 歷 如 針 對 中 間 物 **9A** 所 述 的 反 應 條 件 且 該 反 應 產 生 產 物 **47B** 及 **48A**。藉由製備型 HPLC (HCl) 純化產物以得到 400 mg 呈棕色固體之混合物，其藉由 SFC (管柱：AD (250 mm * 30 mm , 5 um)；流動相：[0.1% NH₃H₂O MEOH]；B%：25%-25% , min) 再純化以得到呈白色固體之化合物 **47B** (100 mg , 產率：2.61%)；呈白色固體之化合物 **48A** (100 mg , 產率：2.61%)，其藉由 SFC 再純化以得到 **48A** (90 mg)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 260.9。



N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(6-氟-1H-苯并[D]咪唑-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺(47)

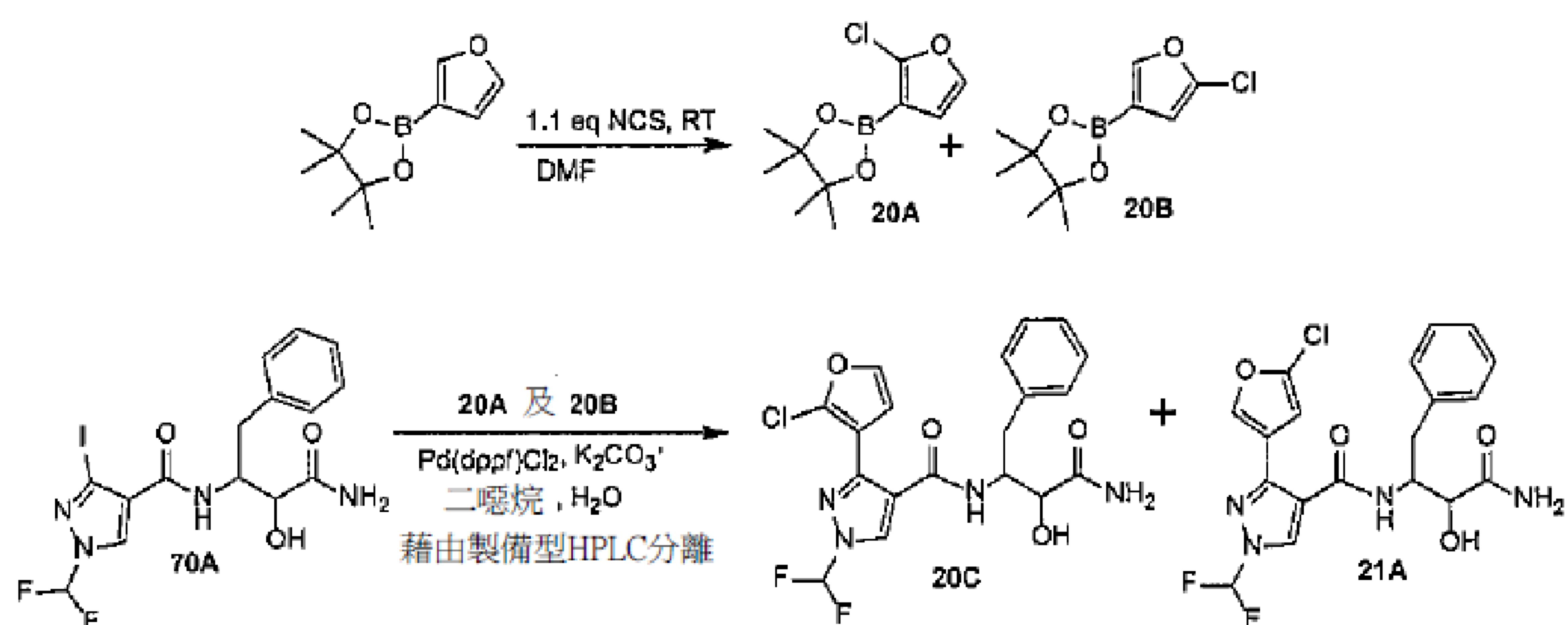
【0376】 使用如實例1中所述的程序，將化合物**47B**及中間物**1D**轉化為化合物**47**。獲得呈白色固體之化合物**47** (50 mg，產率：48.0%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.33 - 8.27 (m, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.58 - 7.44 (m, 3H), 7.32 - 7.17 (m, 5H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 5.34 - 5.26 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.24 - 3.17 (m, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 435.2。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(5-氟-1H-苯并[D]咪唑-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺(48)

【0377】 使用如實例1中所述的程序將化合物**48A**及中間物**1D**轉化為化合物**48**。獲得呈白色固體之化合物**48** (40 mg，產率：28.2%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 - 8.21 (m, 3H), 7.80 - 7.41 (m, 3H), 7.38 - 7.04 (m, 7H), 5.31 (br. s, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 3H), 3.27 - 3.16 (m, 1H), 2.95 - 2.83 (m, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 435.2。

實例13

化合物20及21



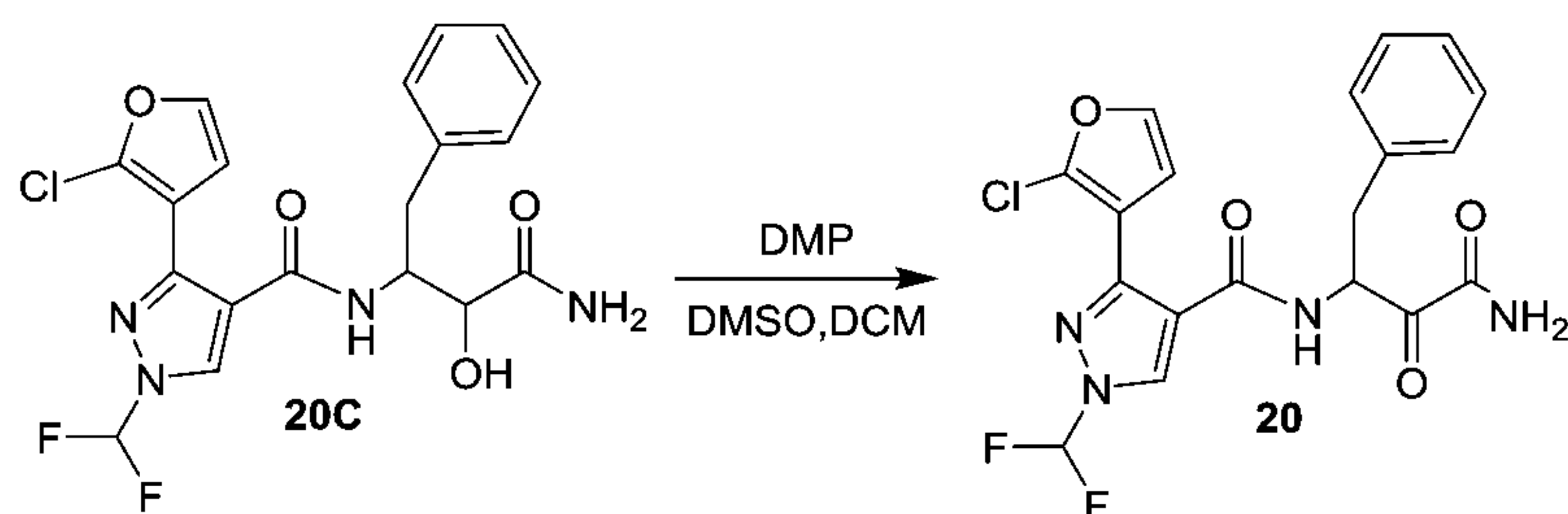
【0378】將NCS (723 mg, 5.41 mmol)添加至2-(呋喃-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(1 g, 5.15 mmol)含在DMF (15 mL)中之溶液。在25℃下攪拌該混合物4小時。用10% Na₂S₂O₃水溶液(50 mL)處理所得溶液並以MTBE (50 mL x 3)萃取。用鹽水(100mL)洗滌合併的有機相並經Na₂SO₄乾燥。在減壓下除去溶劑後，藉由急驟矽膠層析(ISCO®；12 g SepaFlash®矽膠急驟管柱，0~10%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑，在25 mL/min下)純化殘餘物。獲得呈無色油之化合物**20A** (0.37 g, 產率：31.4%)。獲得呈無色油之化合物**20B** (0.13 g, 產率：11.0%)。化合物**20A**及化合物**20B**之混合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.92 (s, 1H), 7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺254.9。

【0379】在N₂下，將Pd(dppf)Cl₂ (70 mg, 95.67 μmol)及K₂CO₃ (300 mg, 2.17 mmol)添加至化合物**70A** (400 mg, 861.69 μmol)及化合物**20A** (216 mg, 945.38 μmol)及化合物**20B** (80 mg, 350.14 μmol)含在二噁烷(20 mL)及H₂O (2 mL)中之溶液，且在N₂氛圍於90℃下攪拌該混合物16小時。濃縮反應混合物並用EA (30 mL)及H₂O (40 mL)稀釋殘餘物，過濾，以EA (20 mL x 2)萃取濾液，及然後有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾

並濃縮，以得到殘餘物。藉由製備型TLC (SiO₂，PE:EA=1:2.5)純化殘餘物。然後藉由**製備型**HPLC (HCl條件；管柱：YMC-Actus Triart C18 100*30 mm * 5 um；流動相：[水(0.05% HCl)-ACN]；B%：30%-60%，10分鐘)純化殘餘物。獲得呈白色固體之化合物**20C** (120 mg，產率：31.6%)。獲得呈白色固體之化合物**21A** (45 mg，產率：11.8%)。

【0380】 化合物**20C**：¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (s, 0.3H), 8.54 (s, 0.7H), 8.21 - 7.71 (m, 2H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.09 (m, 6H), 6.65 - 6.57 (m, 1H), 5.86 (d, J = 5.7 Hz, 0.7H), 5.75 (d, J = 5.7 Hz, 0.3H), 4.50 - 4.36 (m, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 0.7H), 3.87-3.83 (m, 0.3H), 2.91 - 2.69 (m, 2H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺439.0。

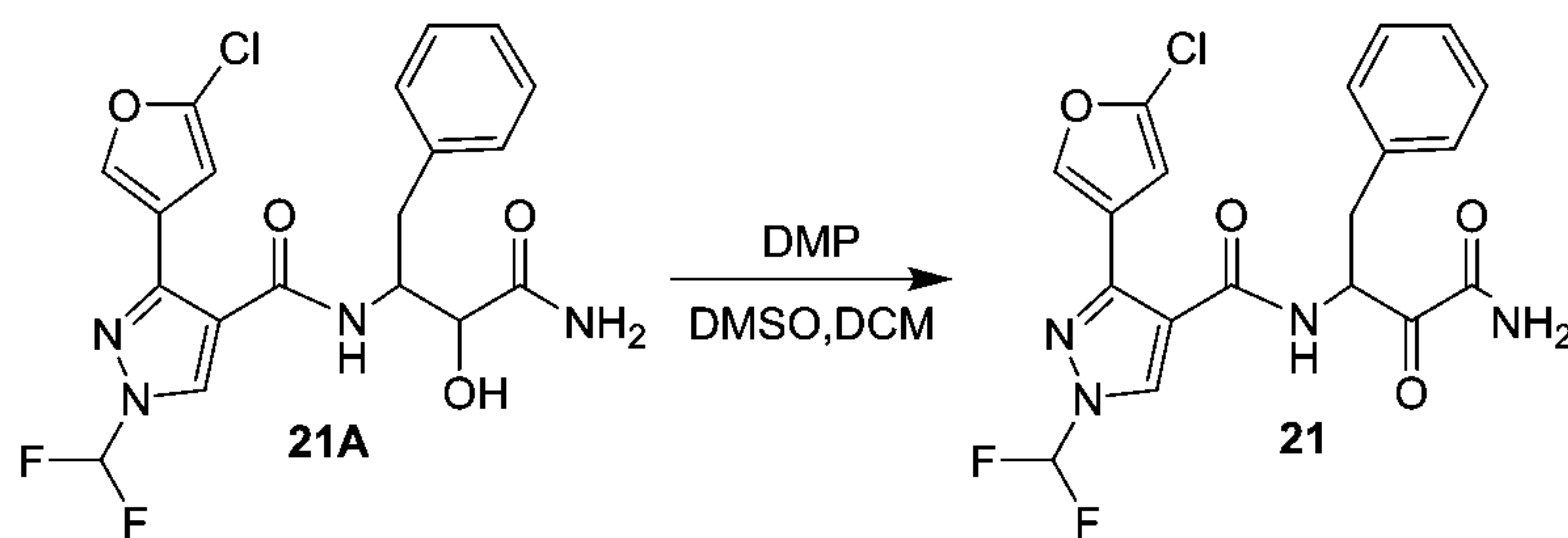
【0381】 化合物**21A**：¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (s, 0.2H), 8.62 (s, 0.8H), 8.23 - 7.69 (m, 3H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 - 7.08 (m, 6H), 6.71 - 6.66 (m, 1H), 5.86 (d, J = 5.7 Hz, 0.8H), 5.74 (d, J = 6.0 Hz, 0.2H), 4.54 - 4.41 (m, 1H), 4.01 (dd, J = 3.5, 5.7 Hz, 0.8H), 3.88 (d, J = 5.3 Hz, 0.2H), 2.92 - 2.67 (m, 2H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺439.0。



N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(2-氯呋喃-3-基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(20)

【0382】 使用如實例1中所述的程序，將化合物**20C**轉化為化合物

20。獲得呈白色固體之化合物**20** (90 mg，產率：70.6%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.13 - 7.71 (m, 3H), 7.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 4H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 6.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.38 - 5.21 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 3.7, 13.9 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 10.0, 13.8 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺437.0。

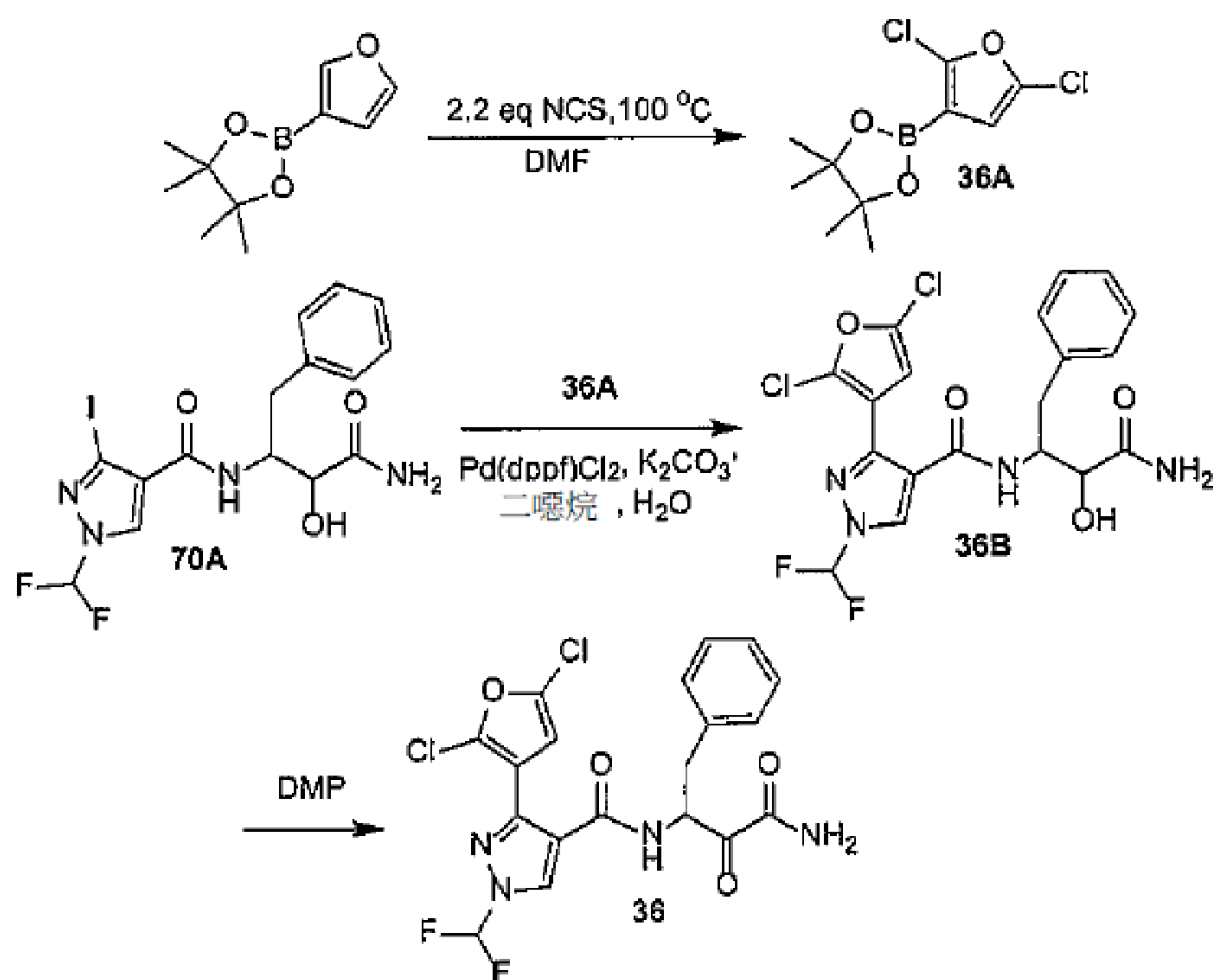


N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(5-氯呋喃-3-基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(21)

【0383】 使用如實例1中所述的程序，將化合物**21A**轉化為化合物**21**。獲得呈白色固體之化合物**21** (30 mg，產率：65.7%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.16 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 - 7.71 (m, 2H), 7.26 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 6.74 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.36 - 5.23 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 3.9, 14.0 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 10.3, 14.0 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺437.1。

實例14

化合物36



【0384】 將 NCS (1.50 g , 11.21 mmol) 添加至 2-(呋喃-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(1 g , 5.10 mmol)含在 DMF (15 mL) 中之溶液。在 100 °C 下攪拌該混合物 2 小時。用飽和 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 mL) 處理所得溶液並以 MTBE (50 mL x 3) 萃取。用鹽水 (100 mL) 洗滌合併的有機相並經 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下除去溶劑後，藉由急驟矽膠層析 (ISCO[®] ; 12 g SepaFlash[®] 矽膠急驟管柱，0~10% 乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑，在 20 mL/min 下) 純化殘餘物。獲得呈黃色固體之化合物 **36A** (0.5 g , 產率：37.0%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.45 - 6.23 (m, 1H), 1.31 (s, 12H)。

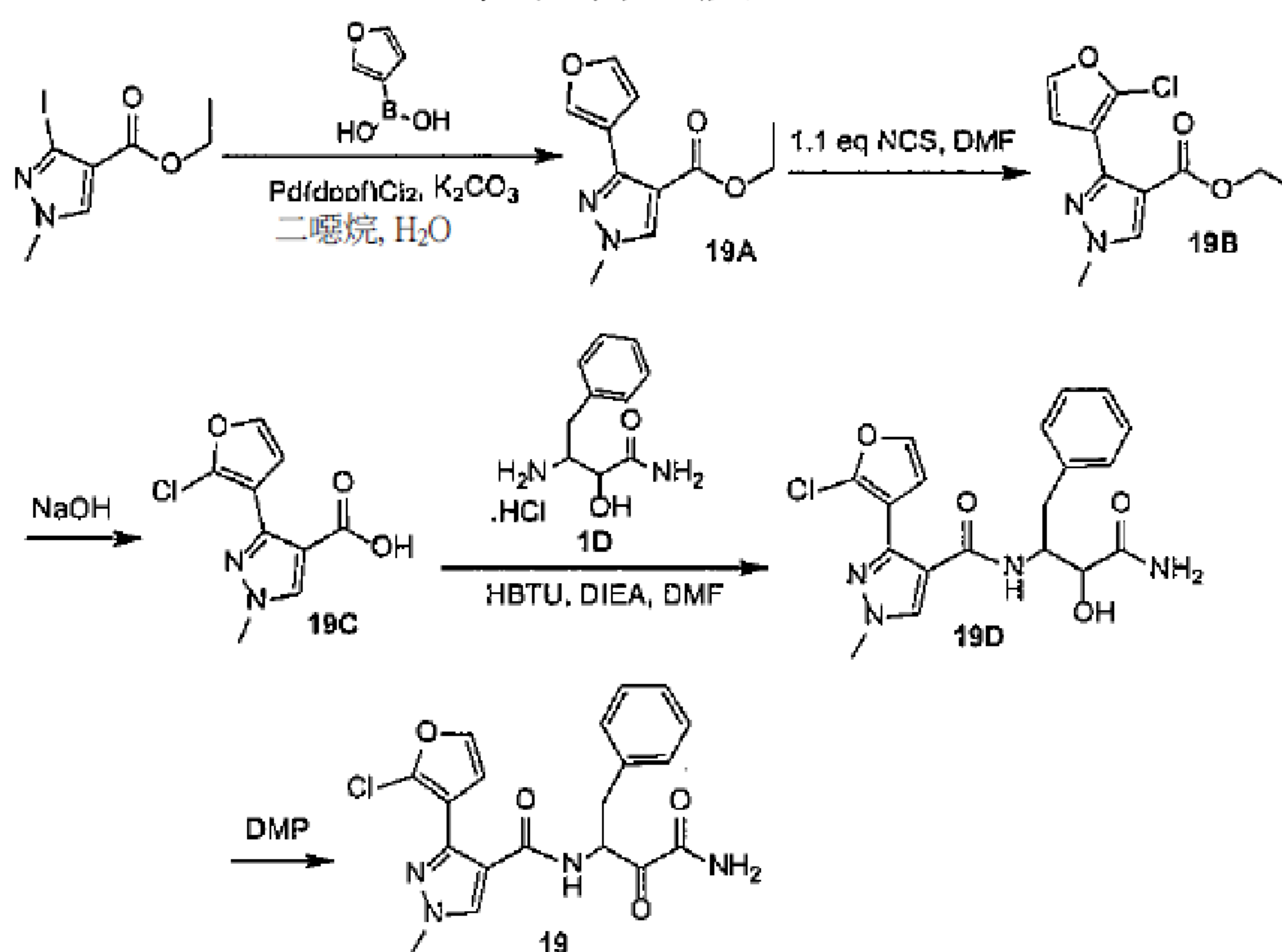
N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(2,5-二氯呋喃-3-基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺(36)

【0385】 使用如實例 1 中所述的程序，將化合物 **36A** 及中間物 **70A** (使用如 **17B** 之相同程序自 **4A** 製得) 轉化為化合物 **36**。獲得呈白色固體之化合物 **36** (100 mg , 產率：71.7%)。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.78

(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.16 - 7.72 (m, 3H), 7.32 - 7.22 (m, 4H), 7.21 - 7.12 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.47 - 5.19 (m, 1H), 3.15 (dd, $J = 3.6, 13.8$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J = 10.1, 13.9$ Hz, 1H) 。 MS (ESI) m/z (M+H)⁺471.0 。

實例15

化合物19及15



【0386】 在N₂下，將K₂CO₃ (620 mg，4.49 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (131 mg，179.03 μmol)添加至2-(呋喃-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(500 mg，1.79 mmol)及3-呋喃基二羥基硼酸(250 mg，2.23 mmol)含在二噁烷(20 mL)及H₂O (1 mL)中之溶液。在N₂於80℃下攪拌該混合物16小時。濃縮反應混合物並用EA (30 mL)及H₂O (30 mL)稀釋殘餘物，過濾。以EA (20 mL)萃取濾液，及然後有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮，以得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(ISCO®；24 g SepaFlash®矽膠急驟管柱，0~30%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑，在30 mL/min下)純化殘餘物。獲得呈淡黃色油之化合物**19A** (350 mg，產率：88.8%)。¹H

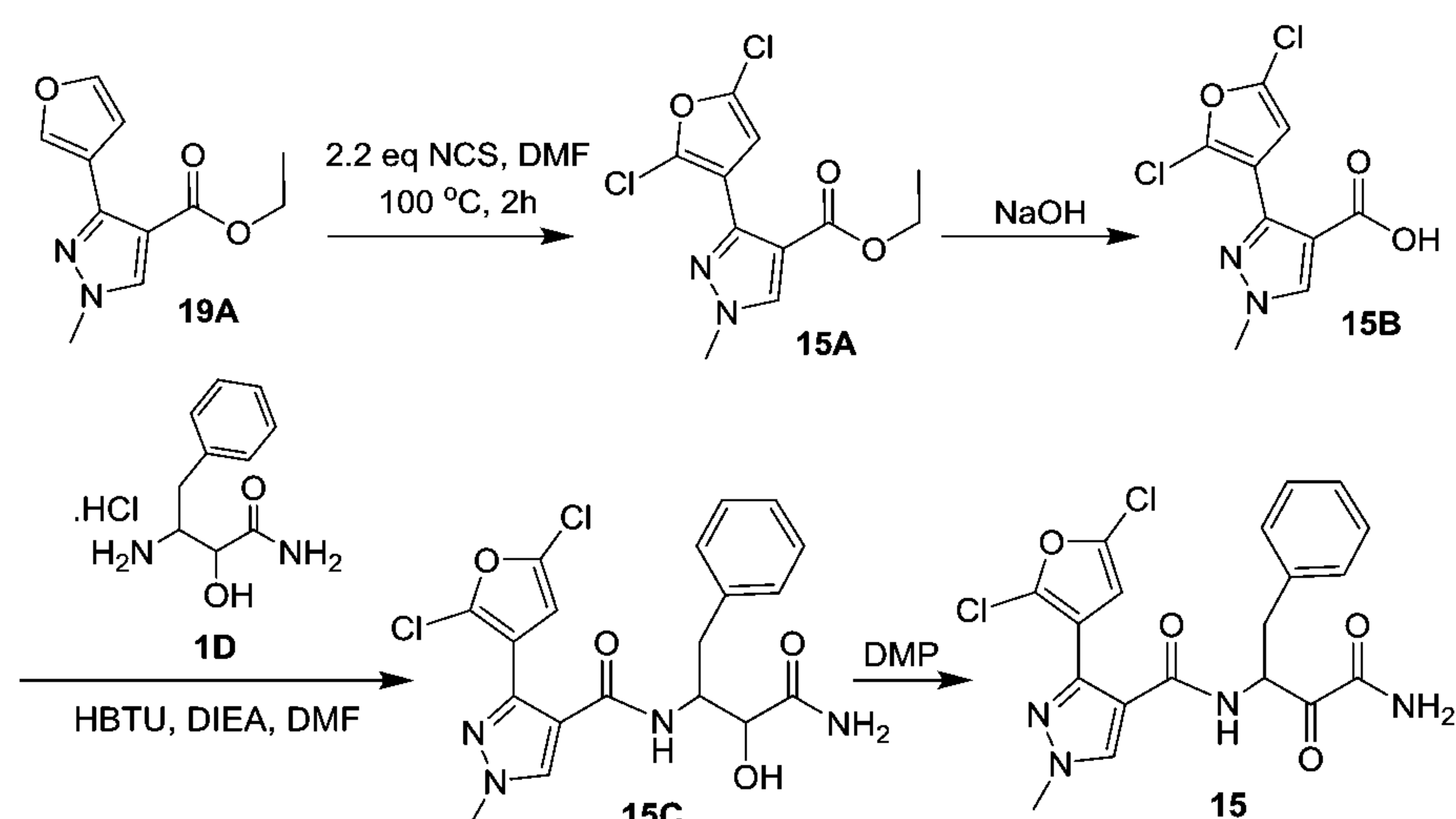
NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.39 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.44 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.30 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺221.0。

【0387】將NCS (68 mg, 509.24 μmol)添加至化合物**19A** (100 mg, 454.08 μmol)含在DMF (3 mL)中之溶液。在25℃下攪拌該混合物2小時。用 H_2O (20 mL)稀釋反應，以EA (20 mL $\times$ 2)萃取，有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，然後濃縮，以得到殘餘物。藉由製備型TLC (SiO_2 , PE: EA=2: 1)純化殘餘物。獲得呈白色固體之化合物**19B** (70 mg, 產率: 60.5%)。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.92 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ 254.9。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(2-氯呋喃-3-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲醯胺(19)

【0388】使用如實例1中所述的程序，將化合物**19B**轉化為化合物19。獲得呈白色固體之化合物**19** (40 mg, 產率: 35.0%)。¹H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.32 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 4H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 6.66 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.33 - 5.25 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.15 (dd, $J = 3.9, 13.9$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 9.9, 13.9$ Hz, 1H)。MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺401.1。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(2,5-二氯呋喃-3-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲醯胺(15)

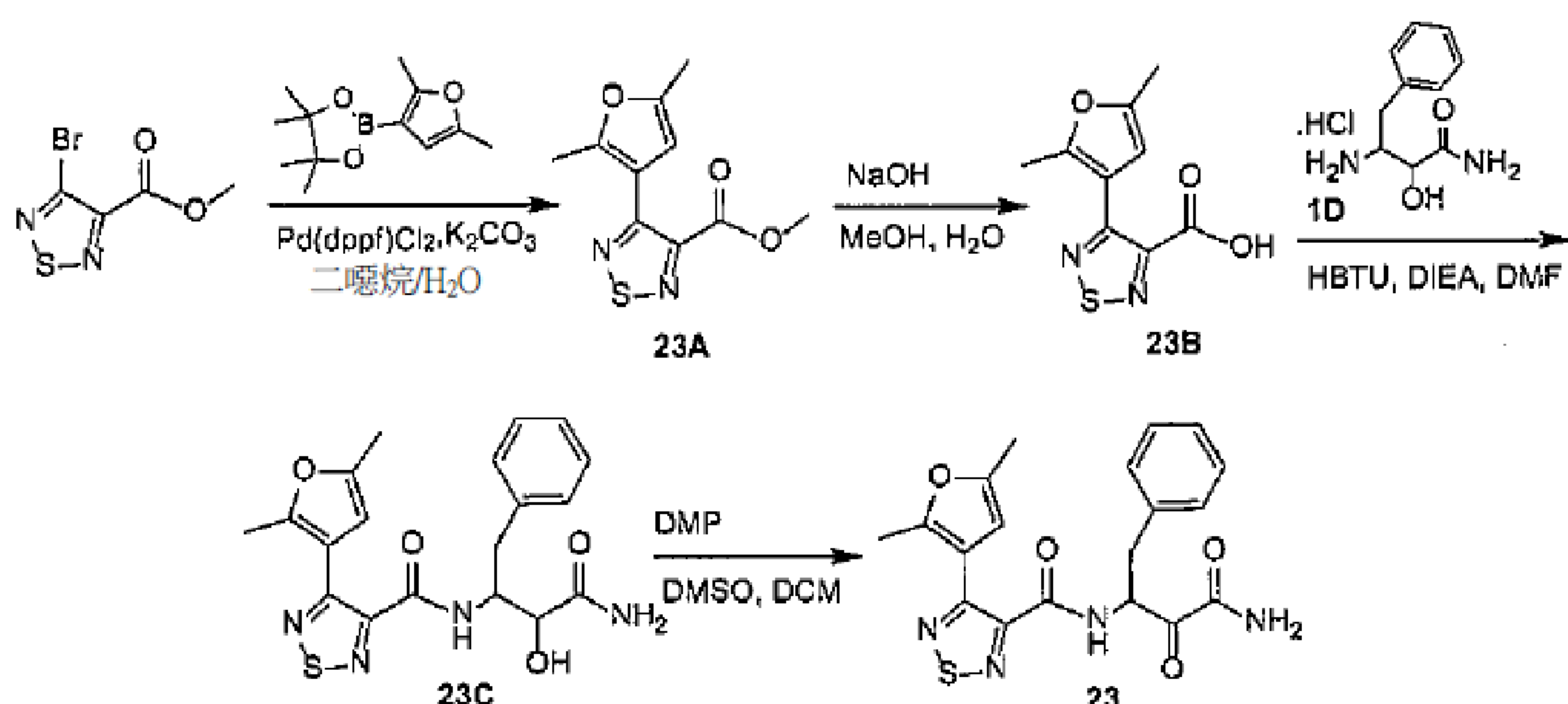


【0389】 將NCS (68 mg, 509.24 μmol)添加至化合物**19A** (50 mg, 227.04 μmol)含在DMF (2 mL)中之溶液。在100 °C下攪拌該混合物1.5小時。用H₂O (20 mL)稀釋反應，以EA (20 mL x 2)萃取，有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾，然後濃縮，以得到殘餘物。藉由製備型TLC (SiO₂, PE: EA=2: 1)純化殘餘物。獲得呈白色固體之化合物**15A** (40 mg, 產率 60.9%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.34 - 4.18 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺289.0。

【0390】 使用如實例1中所述的程序將化合物**15A**轉化為化合物**15**。獲得呈白色固體之化合物**15** (35 mg, 產率：47.2%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 4H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.35 - 5.19 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.12 (dd, J = 3.7, 13.9 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 10.1, 13.9 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺435.0。

實例16

化合物23、3、46、52及79



N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(2,5-二甲基呋喃-3-基)-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺(23)

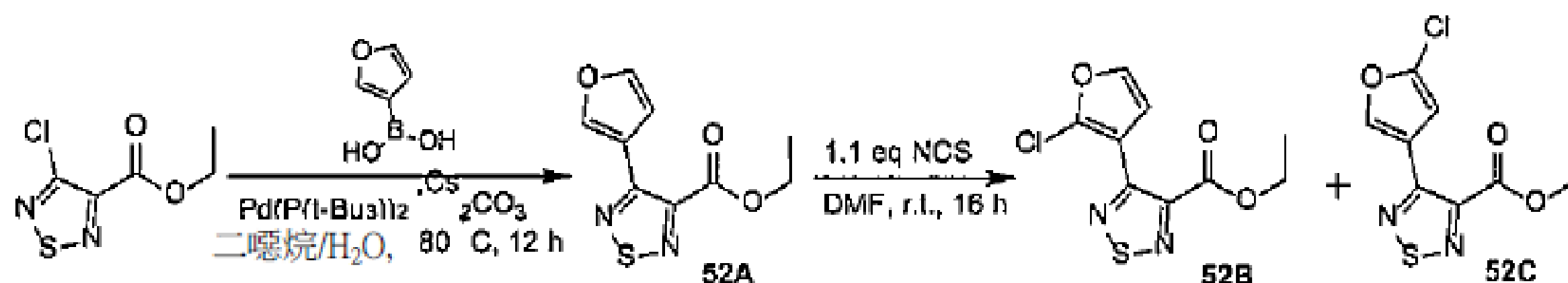
【0391】 使用如實例1中所述的程序，將化合物4-溴-1,2,5-噻二唑-3-甲酸甲酯及2-(2,5-二甲基呋喃-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷轉化為化合物**23**。獲得呈白色固體之化合物**23** (110 mg，產率：65.02%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.37 - 7.18 (m, 5H), 5.94 (s, 1H), 5.61 - 5.41 (m, 1H), 3.23 (dd, J = 3.5, 14.1 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 10.0, 14.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺399.1。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(4-氟苯基)-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺(3)

【0392】 使用如實例1中所述的程序，將化合物4-溴-1,2,5-噻二唑-3-甲酸甲酯及(4-氟苯基)二羥基硼酸轉化為化合物**3**。獲得呈白色固體之化合物**3** (235 mg，產率：68.1%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.26 - 8.12 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 2H), 7.34 - 7.16 (m, 7H), 5.56 - 5.38 (m, 1H), 3.24 (dd, J = 3.6, 14.0 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 10.3, 14.0 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺399.1。

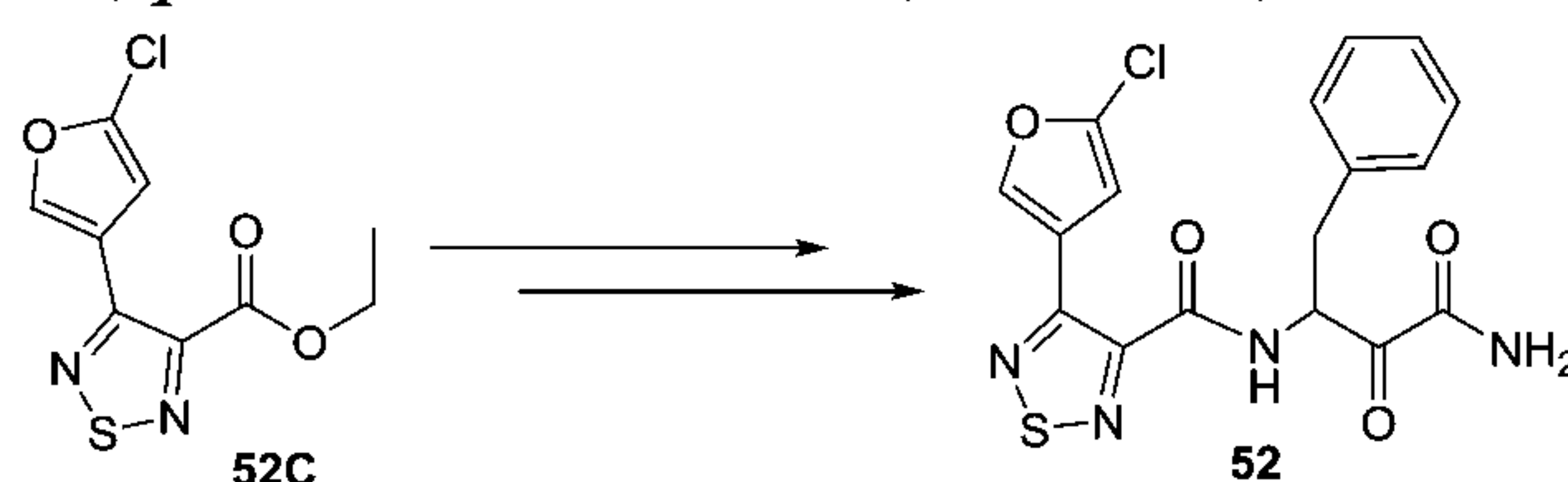
N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(2-甲基呋喃-3-基)-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺(46)

【0393】 使用如實例1中所述的程序，將化合物4-氯-1,2,5-噻二唑-3-甲酸乙酯及4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基呋喃-3-基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷轉化為化合物**46**。獲得呈淺黃色固體之化合物**46** (45 mg，產率：42.84%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 4H), 7.22 (qd, J = 4.1, 8.7 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.60 - 5.43 (m, 1H), 3.22 (dd, J = 3.5, 13.9 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 10.1, 14.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺385.1。



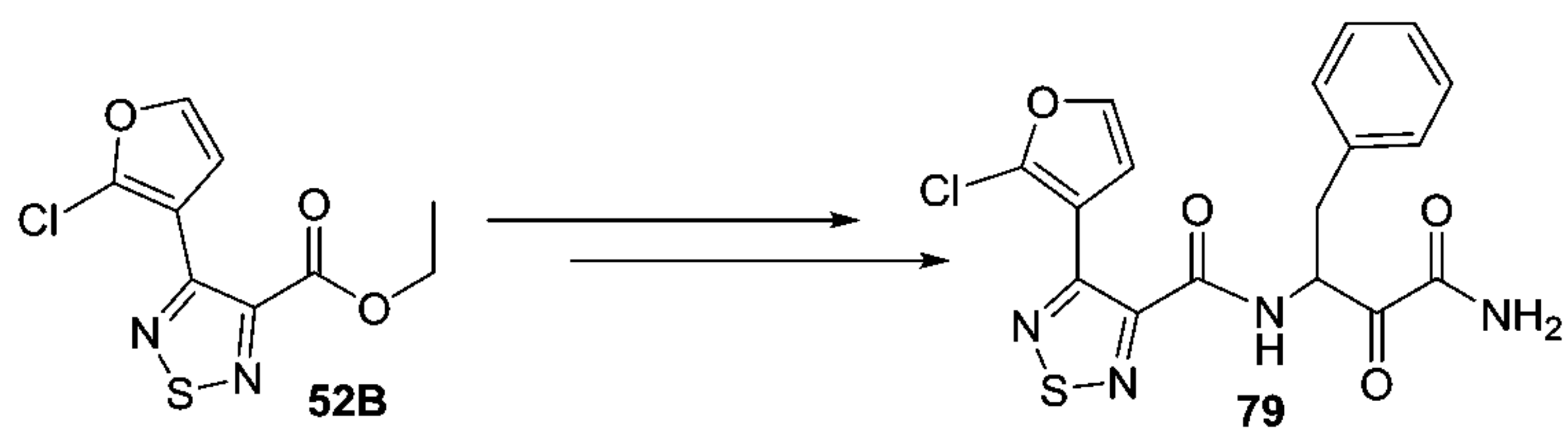
【0394】 將Cs₂CO₃ (15.2 g，46.72 mmol)及3-呋喃基二羥基硼酸(2.1 g，18.69 mmol)添加至4-氯-1,2,5-噻二唑-3-甲酸乙酯(3.0 g，15.57 mmol)含在二噁烷(50 mL)及H₂O (5 mL)中之溶液，使該混合物脫氯並用N₂淨化3次，然後添加Pd(P(t-Bu)₃)₂ (796 mg，1.56 mmol)。在N₂於80 °C下攪拌該混合物12小時且冷卻至室溫並濃縮，用H₂O (100 mL)稀釋殘餘物並以EA (100 mL × 3)萃取。合併所得有機相，用鹽水(50 mL × 3)洗滌並經無水Na₂SO₄乾燥，然後過濾，且濃縮濾液以得到殘餘物，其藉由矽膠管柱層析(PE: EA=1: 0至10: 1)純化以得到化合物呈無色油之化合物**52A** (2 g，產率57.3%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.44 (s, 1H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.50 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.49 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0395】將NCS (1.0 g, 7.49 mmol)添加至化合物**52A** (1.5 g, 6.69 mmol)含在DMF (20 mL)中之溶液。在25℃下攪拌該混合物16小時。用H₂O (60 mL)稀釋反應並以EA (20 mL × 3)萃取，用Na₂S₂O₃ (10%水溶液, 20 mL)及鹽水(20 mL × 3)洗滌合併的有機相並濃縮，以得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析(PE: EA=1:0至10:1)純化殘餘物以得到呈無色油之純化合物**52B** (330 mg, 產率: 19.5%)及由化合物**52A**及化合物**52C** (500 mg)組成之混合物。藉由製備型TLC (PE: EA=100: 1, 5次)純化由化合物**52A**及化合物**52C**組成之混合物以得到呈白色固體之化合物**52C** (135 mg, 產率: 7.8%)。化合物**52B**: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.60 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。化合物**52C**: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.35 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.50 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.48 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。



N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(5-氯呋喃-3-基)-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺(52)

【0396】使用如實例1中所述的程序，將化合物4-(5-氯呋喃-3-基)-1,2,5-噻二唑-3-甲酸乙酯(**52C**)轉化為化合物**52**。獲得呈白色固體之化合物**52** (60 mg, 產率: 62.8%)。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 5H), 6.81 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.57 - 5.49 (m, 1H), 3.25 (dd, J = 3.9, 14.0 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 10.3, 14.0 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 405.0。

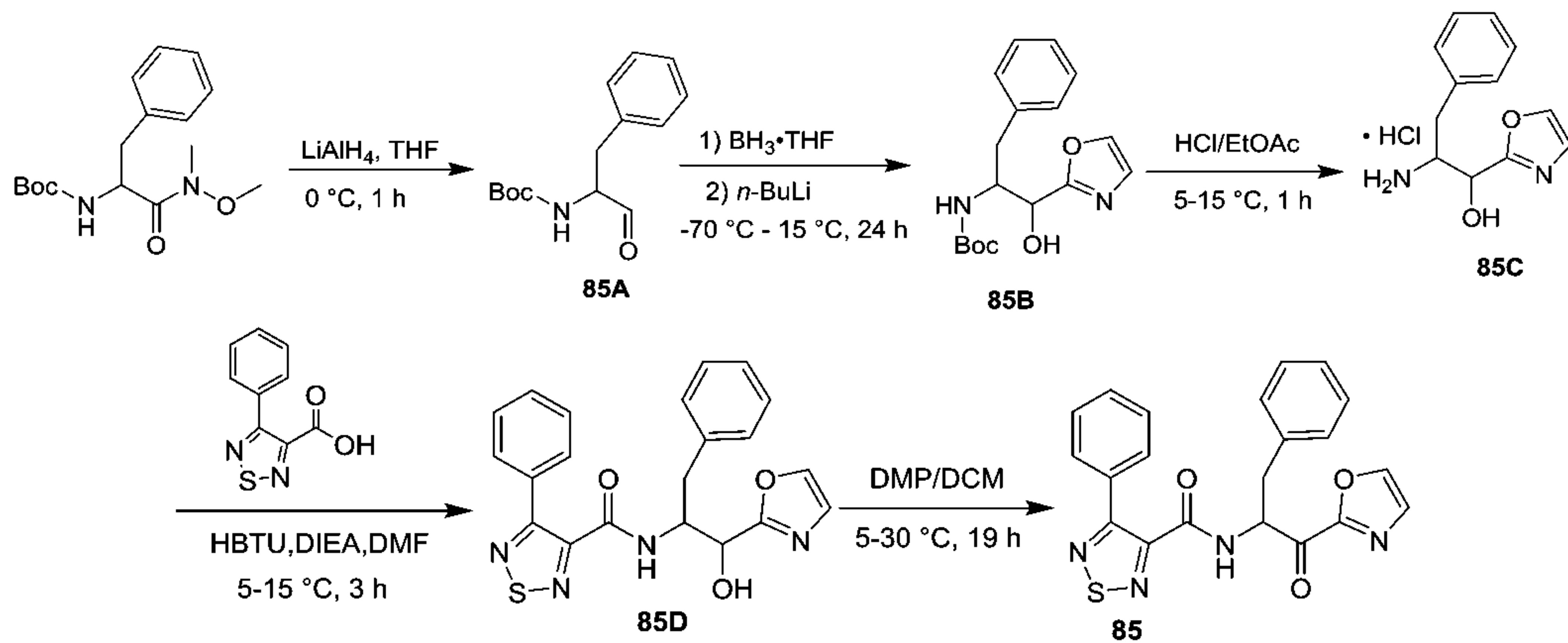


N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(2-氯呋喃-3-基)-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(79)

【0397】 使用如實例1中所述的程序，將化合物4-(2-氯呋喃-3-基)-1,2,5-噁二唑-3-甲酸乙酯(**52B**)轉化為化合物**79**。獲得呈淺黃色固體之化合物**52** (50 mg，產率：52.3%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 5H), 6.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.56 - 5.47 (m, 1H), 3.29 - 3.18 (m, 1H), 2.88 (dd, J = 10.0, 14.0 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 405.0。

實例17

化合物85-86、57及82



N-(1-(噁唑-2-基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-4-苯基-1,2,5-噁二唑-3-
甲醯胺(85)

【0398】 在N₂氛圍於0℃下，將(1-(甲氧基(甲基)胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)胺甲酸第三丁酯(3 g，9.73 mmol)含在THF (20 mL)中之溶液逐滴添加至LiAlH₄ (406.2 mg，10.70 mmol)含在THF (20 mL)中之混

合物。添加後，在0℃下攪拌該混合物1小時。將EtOAc (6 mL)逐滴添加至維持溫度低於5℃的反應混合物，然後，添加HCl (1M，10 mL)。將反應混合物在分液漏斗中分離並以EtOAc (30 mL × 2)萃取水相，用HCl (1M，30 mL × 3)、飽和NaHCO₃(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌合併的有機相，經無水Na₂SO₄乾燥。過濾，然後濃縮濾液，以得到呈白色固體之化合物**85A** (2.3g，產率：94.8%)。該產物係直接用於下一步驟中。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.52 (s, 1H), 7.40 - 7.10 (m, 6H), 4.15 - 4.00 (m, 1H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 1.31 (s, 9H)。

【0399】在氮氣下，用BH₃.THF (1M，2.41 mL)處理由噁唑(166.2 mg，2.41 mmol)含在THF (20 mL)中所組成的溶液並在5至15℃下攪拌該混合物30分鐘且然後冷卻至-70℃。逐滴添加由n-BuLi (2.5M，含在環己烷中，1 mL)組成的溶液並在-70℃下攪拌該混合物30分鐘。添加由化合物**85A** (300 mg，1.20 mmol)含在THF (10 mL)中所組成的溶液並攪拌該混合物且允許升至室溫(5至15℃)同時反應繼續進行至完全(24小時後)。然後使該混合物冷卻至-78℃，藉由慢慢地添加含在乙醇(13.8 mL)中之5%乙酸淬滅，允許升至環境溫度(5至15℃)並攪拌18小時。在減壓下除去溶劑，用H₂O (15 mL)稀釋殘餘物並以EtOAc (20 mL × 3)萃取。合併有機相，用鹽水(30 mL)洗滌並濃縮，以得到殘餘物。藉由矽膠管柱層析(PE:EA=1:0至0:1)純化殘餘物以得到呈無色油之化合物**85B** (170 mg，產率：24.4%)。MS (ESI) m/z (M - Boc)⁺218.9。

【0400】將化合物**85B** (170 mg，533.97 μmol)含在EtOAc (5 mL)中之混合物與HCl/EtOAc (4M，10 mL)混合且在室溫(5-15℃)下攪拌1小時。在減壓下除去溶劑以得到呈白色固體之化合物**85C** (150 mg，粗製

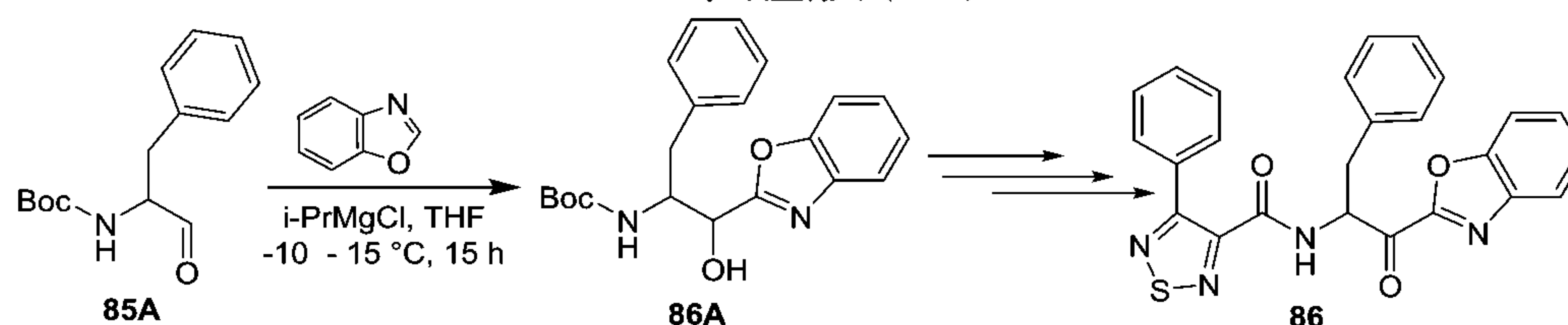
物，HCl)。該產物係直接用於下一步驟中。

【0401】 在5至15℃下攪拌4-苯基-1,2,5-噻二唑-3-甲酸(121.4 mg, 588.9 μ mol)、化合物85C (150 mg, 588.90 μ mol, HCl)、DIEA (0.3 mL, 1.77 mmol)及HBTU (245.67 mg, 647.79 μ mol)含在DMF (10 mL)中之混合物3小時。用H₂O (30 mL)稀釋在5至15℃下攪拌，以EtOAc (30 mL $\times$ 3)萃取。合併有機相並用HCl (1M, 30 mL)、飽和NaHCO₃水溶液 (30 mL)、鹽水(30 mL $\times$ 2)洗滌，然後濃縮，以得到殘餘物。藉由製備型HPLC (HCl系統)純化法純化殘餘物以得到呈白色固體之化合物**85D** (50 mg, 產率：20.8%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 - 8.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.52 - 7.16 (m, 12H), 4.88 - 4.74 (m, 1H), 4.64 - 4.49 (m, 1H), 3.20 - 2.77 (m, 2H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺407.0。

【0402】 將DMP (156.5 mg, 369.04 μ mol)添加至化合物**85D** (50 mg, 123.01 μ mol)含在DCM (20 mL)中之混合物並在室溫(5-15℃)下攪拌。1.5小時後，添加DMP(100 mg)並在30℃下攪拌反應過夜(16小時)。用DCM (20 mL)稀釋反應，用飽和Na₂S₂O₃水溶液(30 mL)淬滅並分離。用飽和NaHCO₃水溶液(20 mL)及鹽水(20 mL $\times$ 3)洗滌有機相，經無水Na₂SO₄乾燥。過濾，然後濃縮濾液。獲得呈淺黃色固體之化合物**85** (40 mg, 產率：62.3%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.22 (m, 7H), 5.74 - 5.66 (m, 1H), 3.41 - 3.36 (m, 1H), 3.06 - 2.95 (m, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺405.1。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.88 (s, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 3H), 7.47 - 7.38 (m, 4H), 7.32 - 7.22 (m, 3H), 7.19 - 7.13 (m, 2H), 5.99 (dt, J = 5.3, 7.8 Hz, 1H), 3.52 (dd, J =

5.1, 13.9 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 7.5, 14.1 Hz, 1H)。

N-(1-(苯并[d]噁唑-2-基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-4-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(86)

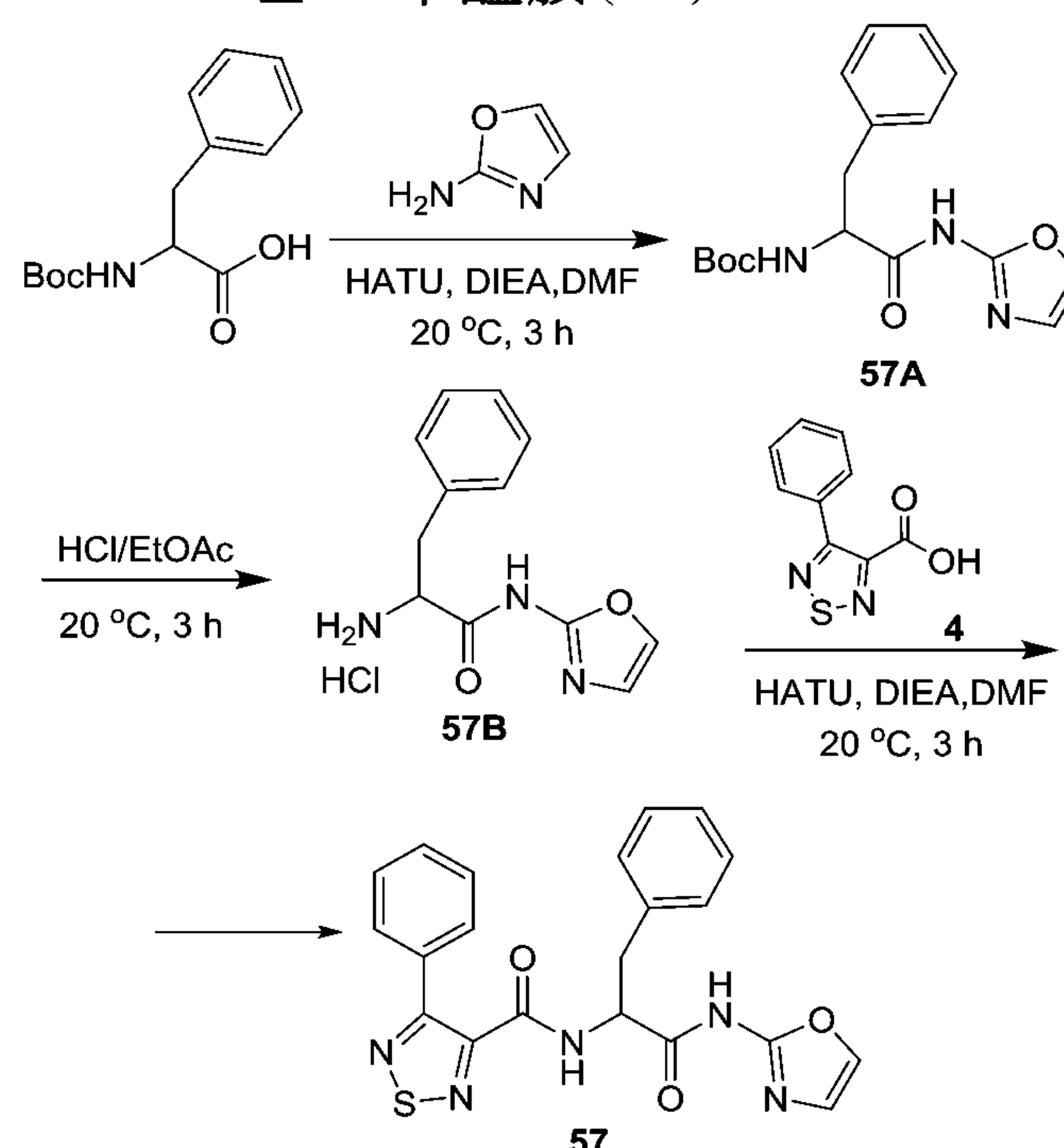


【0403】 在-10℃下，將i-PrMgCl (2.0M，1.60 mL)添加至1,3-苯并噁唑(573.4 mg，4.81 mmol)含在THF (20 mL)中之溶液，在-10℃下攪拌反應混合物1小時。然後將化合物**85A** (400 mg，1.60 mmol)呈含在THF (20 mL)中之溶液添加並在-10℃下攪拌反應混合物2小時，接著在5-15℃下攪拌12小時。濃縮反應及用EtOAc (60 mL)稀釋殘餘物，用鹽水(30 mL x 2)洗滌並濃縮，以得到殘餘物。用EtOAc (100 mL)稀釋殘餘物並用鹽水(30 mL x 3)洗滌，濃縮，以得到粗產物。藉由矽膠管柱層析(PE: EA=1:0至5:1)純化粗產物以得到呈黃色油之化合物**86A** (270 mg，產率：45%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.77 - 7.63 (m, 1H), 7.52 (dt, J = 2.6, 6.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 4H), 7.26 - 7.13 (m, 3H), 5.11 - 4.88 (m, 2H), 4.53 - 4.19 (m, 2H), 3.08 (br. d, J=7.6 Hz, 1H), 3.00 - 2.83 (m, 1H), 1.43 - 1.27 (m, 9H)。MS (ESI) m/z (M+Na⁺) 391.0。

【0404】 使用如針對化合物**85**所述的程序將化合物**86A**轉化為化合物**86**。獲得呈白色固體之化合物**86** (180 mg，產率：78.53%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.78 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 3H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 6H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 5.89 - 5.79 (m, 1H), 3.49 (dd, J = 3.8, 14.1 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 9.9, 14.1 Hz,

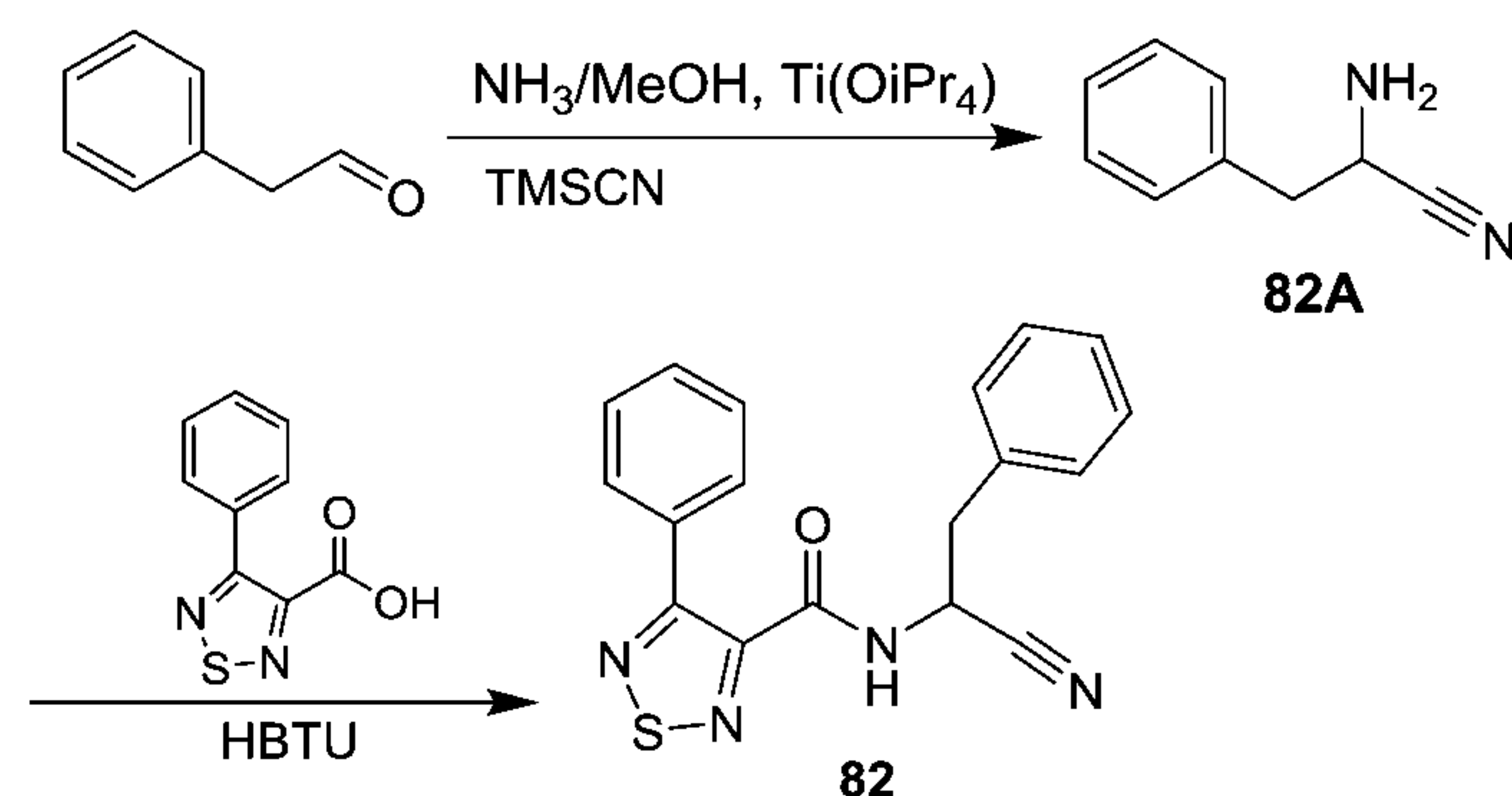
¹H) 。 MS (ESI) m/z (M+H)⁺455.0 。

N-(1-(噁唑-2-基胺基)-1-側氧基-3-苯基丙-2-基)-4-苯基-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺(57)



【0405】 使用針對化合物**85**所述的條件將化合物(第三丁氧基羰基)苯基丙胺酸及噁唑-2-胺偶聯產生中間物**57A**，將其轉化為化合物**57**。獲得呈白色固體之化合物**57** (35 mg，產率：11.2%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.72 (br. s, 1H), 9.47 (br. d, J=7.7 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.51 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 3H), 7.36 - 7.22 (m, 5H), 7.15 (s, 1H), 5.00 - 4.80 (m, 1H), 3.25 - 3.10 (m, 1H), 3.05 - 2.93 (m, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 420.2 。

N-(1-氰基-2-苯基乙基)-4-苯基-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺(82)

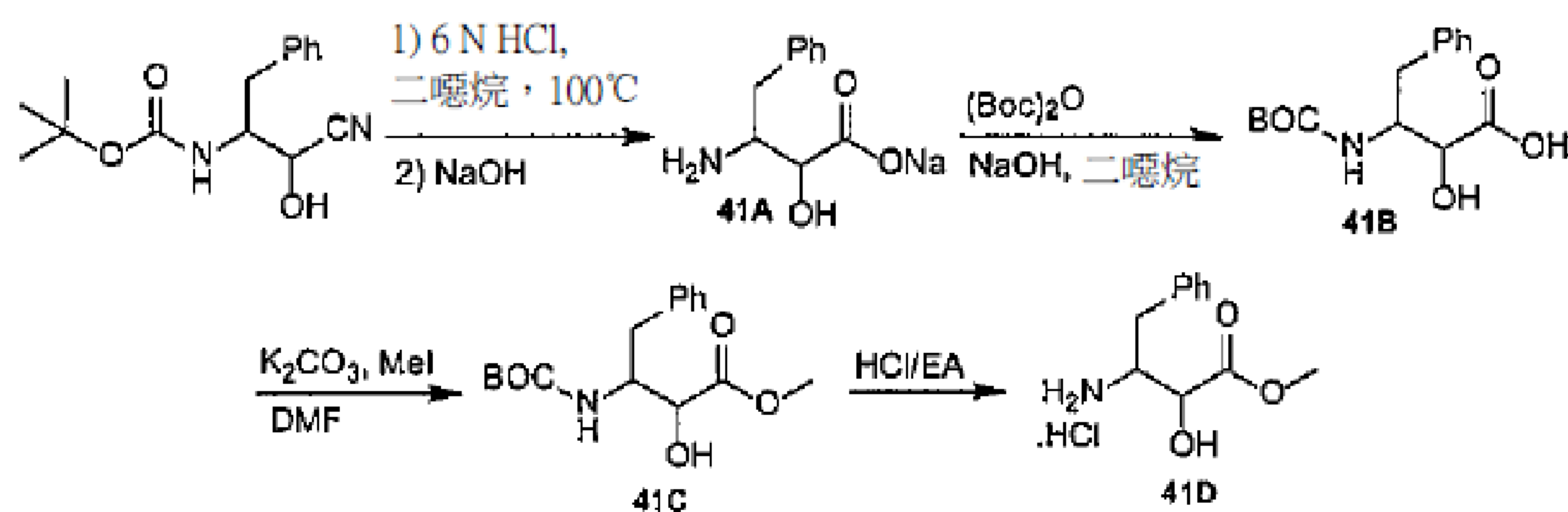


【0406】 含在MeOH (30 mL)及 $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ (10.64 g, 37.45 mmol, 11.05 mL)中之 NH_3 添加至2-苯基乙醛(3 g, 24.97 mmol, 1.95 mL)含在MeOH (70 mL)中之攪拌溶液中，且在 15°C 下攪拌所得溶液2小時。然後將 TMSCN (4.46 g, 44.94 mmol, 5.62 mL)添加至反應混合物，然後在 15°C 下攪拌反應混合物16小時。用水(150 mL)淬滅反應混合物，且過濾所得白色沉澱。在減壓下濃縮濾液，以乙酸乙酯(50 mL $\times$ 3)萃取並用鹽水(100 mL)洗滌有機相。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。獲得呈黃色油之化合物**82A** (2 g, 產率：54.8%)，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.36 - 7.20 (m, 5H), 4.03 - 3.85 (m, 1H), 3.00 - 2.80 (m, 2H), 2.38 (br s, 2H)

【0407】 使用如針對化合物**85**所述的條件將化合物**82A**與4-苯基-1,2,5-噻二唑-3-甲酸偶聯以得到化合物**82**。獲得呈白色固體之化合物**82** (130 mg, 產率：40.1%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.88 (br d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.61 - 7.46 (m, 3H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.20 (m, 5H), 5.25 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.30 - 3.07 (m, 2H)。

實例18

化合物**41**、**40**、**38**、**67**、**40**、**65**、**42**、**64**、**74**、**72**、**106**及**107**



【0408】 將HCl (6N , 360 mL)添加至(1-氰基-1-羥基-3-苯基丙-2-基)胺甲酸第三丁酯(27 g , 97.7 mmol)含在二噁烷(150 mL)中之混合物。在100℃下攪拌該混合物12小時。允許水解反應冷卻至室溫，且然後在真空中濃縮至120 mL。用NaOH (固體)鹼化水相直至pH ~ 11-12。鹼化的水相無需純化即可用於下一步驟中。

【0409】 將二噁烷(60 mL)及(Boc)₂O (45 mL , 195.9 mmol)添加至化合物**41A** (97.7 mmol)含在H₂O (120 mL)中之鹼化的水溶液之混合物，在25℃下攪拌12小時同時用NaOH (2M)維持pH在10與11之間。在減壓下濃縮該混合物以移去二噁烷。鹼化至pH ~ 12-13後，用EA (80 mL x 2)洗滌水相及用6N HCl酸化直至pH ~ 2-3，且然後以EA (50 mL x 3)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌合併的有機相，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮，以得到呈淡紅色黏性液體之化合物**41B** (29.5 g , 粗製物)，其無需純化即可用於下一步驟中。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ 7.32 - 7.14 (m, 6H), 6.73 - 6.35 (m, 1H), 4.00 - 3.83 (m, 2H), 2.87 - 2.75 (m, 1H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 1.32 - 1.24 (m, 9H)。

【0410】 將K₂CO₃(10.3 g , 74.5 mmol)添加至化合物**41B** (11 g , 37.3 mmol)含在DMF (80 mL)中之混合物，接著添加MeI (4.9 mL 78.9 mmol)。在25℃下攪拌該混合物2小時。過濾該混合物。在減壓下濃縮濾液且然後用H₂O (200 mL)稀釋並以EA (50 mL x 3)萃取。用鹽水(50 mL)

洗滌合併的有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮以得到呈淡黃色固體之化合物**41C** (8.56 g, 74.2%產率)，其無需純化即可用於下一步驟中。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 7.33 - 7.11 (m, 5H), 6.84 - 5.99 (m, 1H), 5.91 - 5.34 (m, 1H), 4.03 - 3.80 (m, 2H), 3.64 - 3.52 (m, 3H), 2.86 - 2.75 (m, 1H), 2.71 - 2.59 (m, 1H), 1.33 - 1.15 (m, 9H)。MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 332.1, ($\text{M}-\text{Boc}+\text{H}$) $^+$ 210.1。

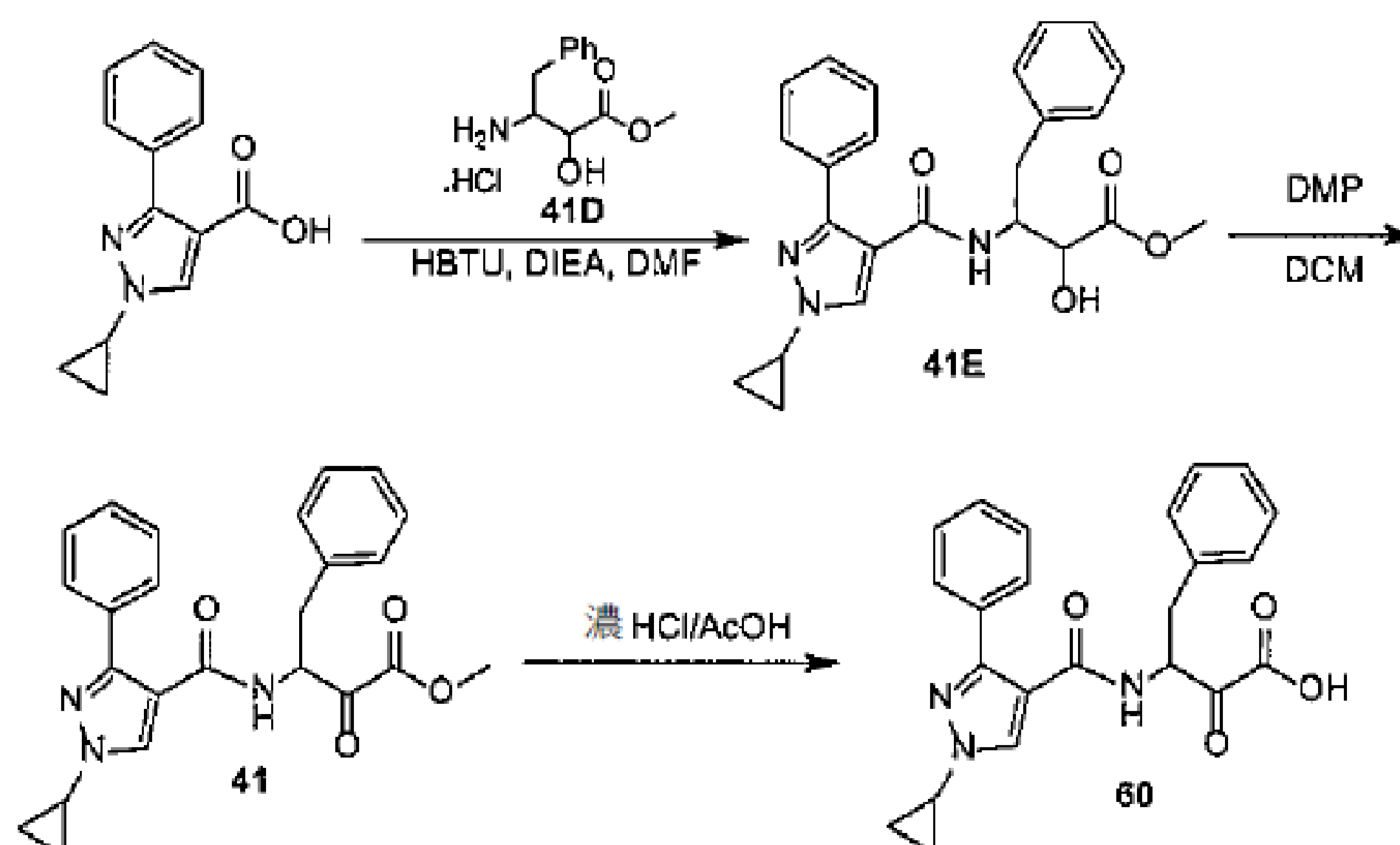
【0411】將HCl/EtOAc (4M, 40 mL)添加至化合物**41C** (4 g, 12.9 mmol)含在EtOAc (10 mL)中之混合物。在25℃下攪拌該混合物3小時。在真空中濃縮該混合物。利用EA (20 mL)研磨殘餘物。收集固體並在真空中乾燥以得到呈白色固體之化合物**41D** (2.68 g, 84.3%產率, HCl)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 8.27 (s, 3H), 7.41 - 7.17 (m, 5H), 6.71 - 6.34 (m, 1H), 4.53 - 3.93 (m, 1H), 3.77 - 3.60 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.27 (s, 1H), 3.11 - 2.82 (m, 2H)。

3-(1-環丙基-3-苯基-1H-吡啶-4-甲醯胺基)-2-側氧基-4-苯基丁酸甲酯

(41)

及

3-(1-環丙基-3-苯基-1H-吡啶-4-甲醯胺基)-2-側氧基-4-苯基丁酸(60)



【0412】 將HBTU (500 mg , 1.3 mmol)及DIEA (750 μ L , 4.31 mmol)添加至1-環丙基-3-苯基-1H-吡唑-4-甲酸(0.3 g , 1.3 mmol)及中間物**41D** (387.5 mg , 1.6 mmol , HCl)含在DMF (10 mL)中之混合物。在25 $^{\circ}$ C下攪拌該混合物1小時。濃縮該混合物，且然後用H₂O (100 mL)稀釋並以EA (30 mL $\times$ 3)萃取。用1N HCl (30 mL)、飽和NaHCO₃ (30 mL)、鹽水(30 mL $\times$ 3)洗滌合併的有機相，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮以得到呈白色固體之化合物**41E** (0.55 g , 99.7%產率)，其無需純化即可用於下一步驟中。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ 8.10 - 7.99 (m, 1H), 7.96 - 7.67 (m, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 2H), 7.33 - 7.13 (m, 8H), 5.96 - 5.55 (m, 1H), 4.52 - 4.33 (m, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 3.83 - 3.73 (m, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 3H), 2.97 - 2.68 (m, 2H), 1.14 - 0.96 (m, 4H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 420.1。

【0413】 將DMP (1.6 g , 3.9 mmol)添加至化合物**41E** (0.54 g , 1.3 mmol)含在DCM (50 mL)中之混合物。在25 $^{\circ}$ C下攪拌該混合物50分鐘。用DCM (20 mL)稀釋反應且藉由40 mL飽和Na₂S₂O₃溶液及40 mL飽和NaHCO₃溶液淬滅並攪拌5分鐘，淬滅反應後，將反應混合物倒入至分液

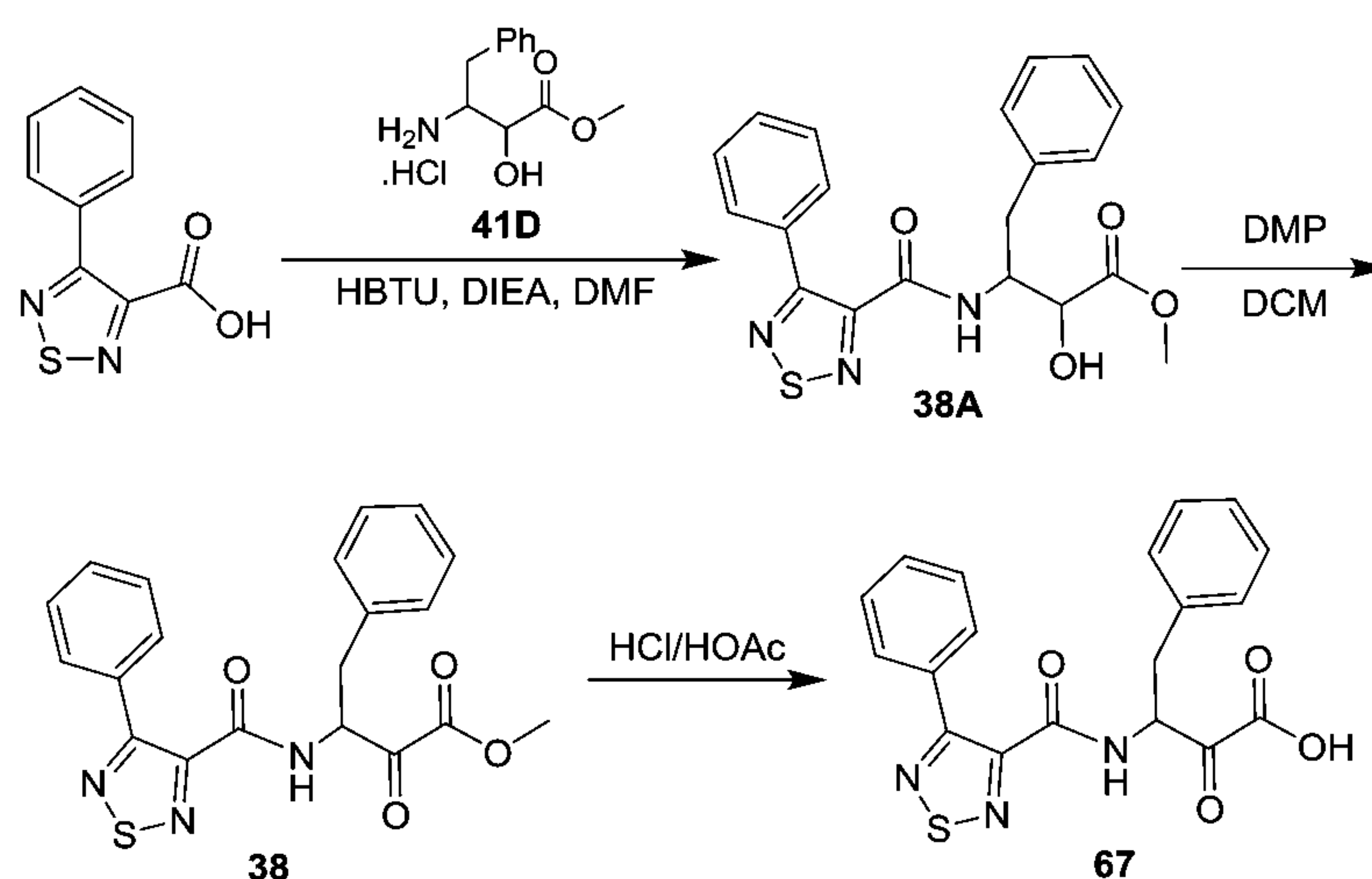
漏斗中並分離。以DCM (30 mL × 2)萃取分離的水相。用鹽水(30 mL x 2)洗滌合併的有機相，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮以得到呈淺黃色固體之化合物**41** (0.51 g，產率93.6%)，其無需純化即可用於下一步驟中。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ. 8.61 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.36 - 7.19 (m, 8H), 5.11 - 4.96 (m, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.24 - 3.13 (m, 1H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 1.12 - 0.98 (m, 4H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 418.2。

【0414】將HCl (12M，2 mL)以一次添加全量至化合物**41** (0.15 g，359.3 μmol)含在AcOH (2 mL)中之混合物。在40℃下攪拌該混合物1小時。用H₂O (50 mL)稀釋該混合物，並以EA (30 mL x 3)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌合併的有機相，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由製備型HPLC (HCl條件)純化殘餘物以得到呈淺黃色固體之化合物**60**(40 mg，產率27.6%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ. 8.52 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.36 - 7.18 (m, 8H), 5.08 - 4.97 (m, 1H), 3.88 - 3.74 (m, 1H), 3.24 - 3.12 (m, 1H), 2.95 - 2.81 (m, 1H), 1.14 - 0.96 (m, 4H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 404.1。

2-側氧基-4-苯基-3-(4-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺基)丁酸甲酯(38)

及

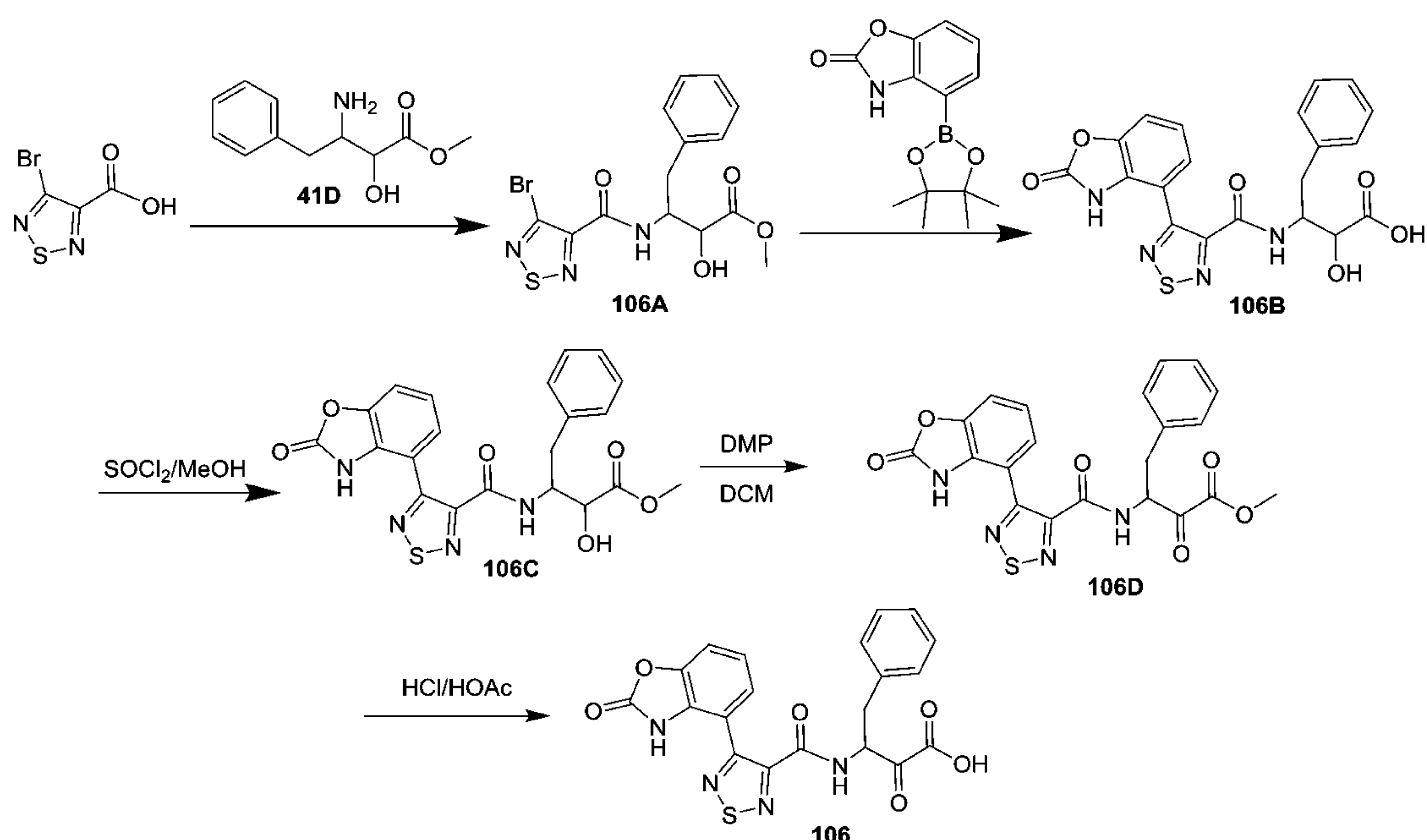
2-側氧基-4-苯基-3-(4-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺基)丁酸(67)



【0415】 使用如針對化合物**41**所述的相同程序自4-苯基-1,2,5-噻二唑-3-甲酸及中間物**41D**製得化合物**38**。獲得呈白色固體之化合物**38** (0.440 g，產率88.4%)，其無需純化即可用於下一步驟中。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.27 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.64 (br d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.51 - 7.38 (m, 3H), 7.31 - 7.21 (m, 5H), 5.32 (ddd, J = 5.0, 7.5, 9.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.28 (dd, J = 4.9, 14.2 Hz, 1H), 3.03 - 2.98 (m, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 396.1。

【0416】 使用如針對化合物**60**所述的相同程序自化合物**38**製得化合物**67**。獲得呈白色固體之化合物**67** (0.123 g，產率82.89%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz):δ 7.84 (br d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 3H), 7.35 - 7.24 (m, 5H), 5.40 (ddd, J = 4.8, 7.8, 9.0 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 4.8, 14.1 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 9.0, 14.1 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 382.1。

2-側氧基-3-(4-(2-側氧基-2,3-二氫苯并[D]噻唑-4-基)-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺基)-4-苯基丁酸(106)



【0417】 使用如針對化合物**41**所述的相同程序自4-溴-1,2,5-噻二唑-3-甲酸及中間物**41D**製得化合物**106A**。獲得呈白色固體之化合物**106A** (0.640 g，產率33.42%)，其無需純化即可用於下一步驟中。MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ 401.7。

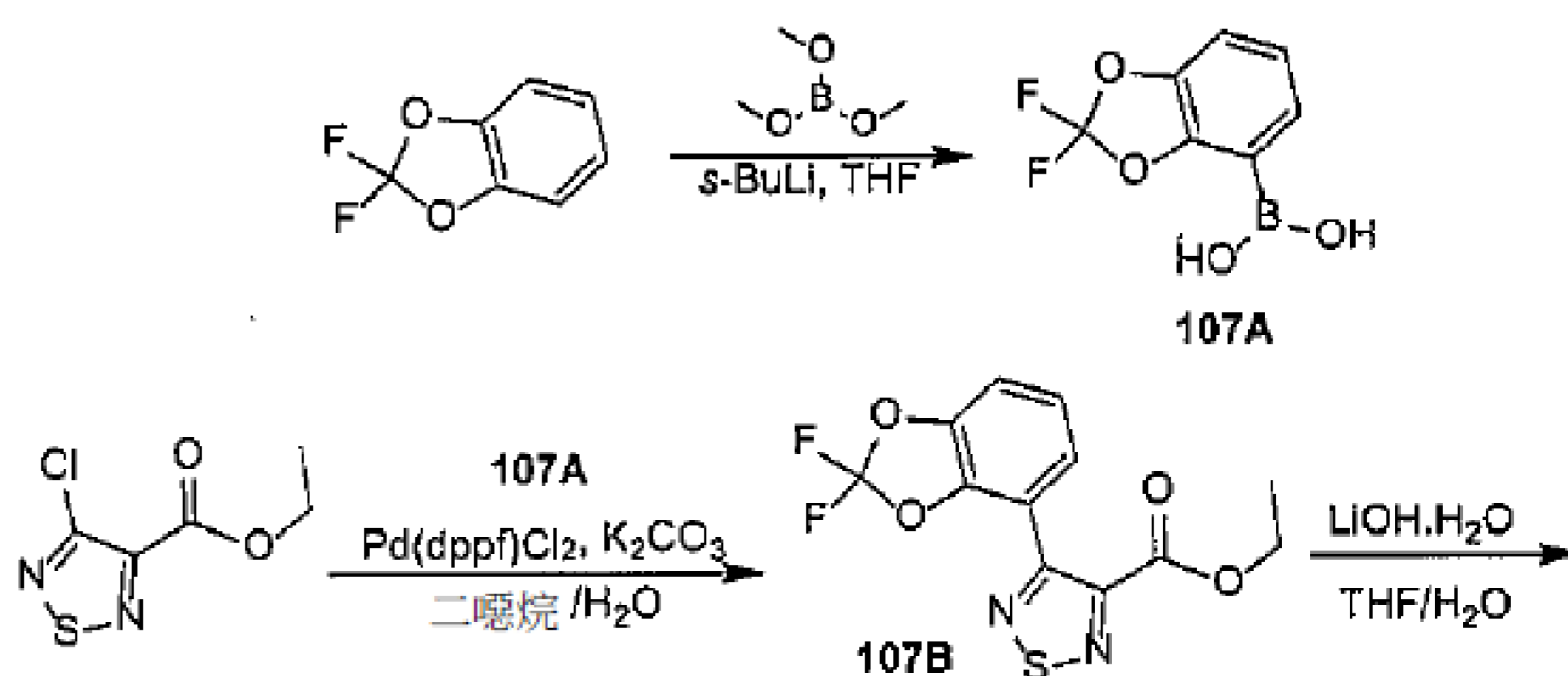
【0418】 將 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (98.72 mg，134.92 μmol)、 Na_2CO_3 (428.99 mg，4.05 mmol)添加至化合物**106A** (540 mg，1.35 mmol)及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 (422.69 mg，1.62 mmol)含在二噁烷(30 mL)及 H_2O (10 mL)中之溶液。在 N_2 於80℃下攪拌該混合物5小時。用 H_2O (150 mL)稀釋該混合物，用EtOAc (150 mL x 2)洗滌。收集水相，用1N HCl調整至pH ~ 4，以EtOAc (100 mL x 2)萃取。收集有機物，用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。獲得呈棕色油之化合物**106B** (40 mg，粗製物)，其無需進一步純化即可直接用於下一步驟。MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ 440.9。

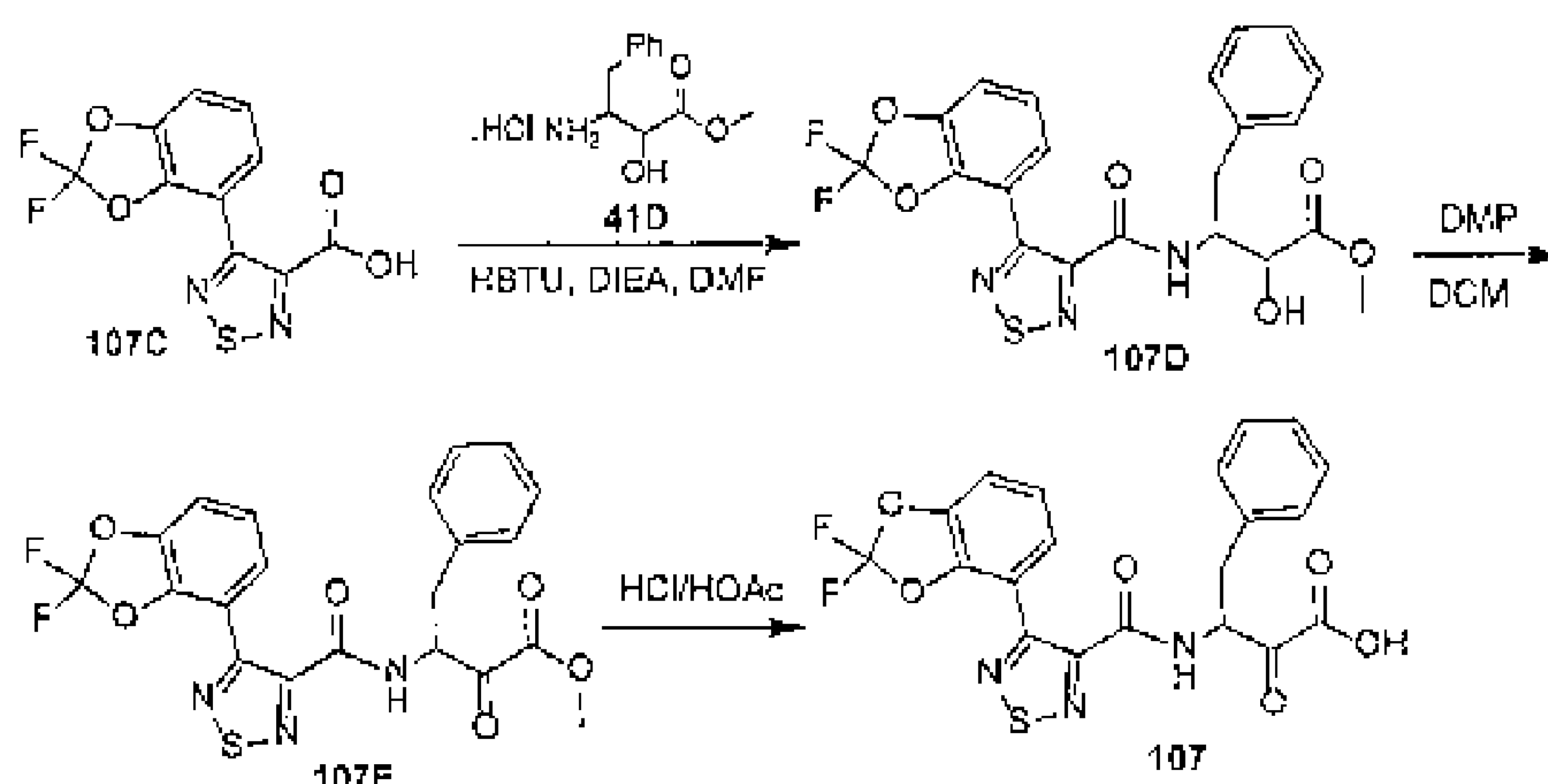
【0419】 在0℃下，將 SOCl_2 (330.9 mg，2.78 mmol)逐滴添加至化合物**106B** (490 mg，1.11 mmol)含在MeOH (20 mL)中之溶液。然後將該

混合物加熱至60℃並攪拌1小時。在真空中除去溶劑。藉由製備型HPLC (HCl)純化殘餘物以得到呈淡黃色固體之化合物**106C** (140 mg, 26.72%產率, 96.5%純度)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 5H), 6.99 - 6.98 (m, 1H), 5.84 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.49 - 4.43 (m, 1H), 4.14 - 4.12 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.94 - 2.78 (m, 2H)。

【0420】使用如針對化合物**106**所述的相同程序自化合物**106C**製得化合物**106**。獲得呈白色固體之化合物**106** (0.040 g, 產率37.49%)。¹H NMR (CD₃CN, 400MHz): δ 9.35 (br. s, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 7H), 7.17 - 7.05 (m, 1H), 5.49 - 5.36 (m, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 3.09 - 3.00 (m, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 439.1。

3-(4-(2,2-二氟苯并[D][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)-1,2,5-噻二唑-3-甲 醯胺基)-2-側氧基-4-苯基丁酸(107)





【0421】 將2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜戊烯(3 g, 18.98 mmol)溶解於 THF (60 mL)中且使所得溶液冷卻至-78℃。逐滴添加第二丁基鋰(1.3M, 15 mL)並在-78℃下攪拌反應混合物1.5小時。添加二羥基硼酸三甲酯(2.44 mL, 21.63 mmol)且允許該混合物慢慢地升至-30℃維持1小時。用 2N HCl溶液淬滅反應混合物，調整至pH ~ 2-3並用H₂O (30 mL)稀釋。用 EA (200 mL)萃取反應，分離兩相並用鹽水(100 mL)洗滌有機層，經 Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發至乾。獲得呈白色固體之化合物**107A** (3.25 g, 產率84.82%)，其無需純化即可用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (br s, 2H), 7.42 (dd, J = 7.8, 15.3 Hz, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 1H)。

【0422】 在N₂氛圍下，將Cs₂CO₃(7.26 g, 22.29 mmol)及鈹三-第三丁基膦烷(1.14 g, 2.23 mmol)添加至4-氯-1,2,5-噻二唑-3-甲酸乙酯(1.43 g, 7.43 mmol)及化合物**107A** (1.5 g, 7.43 mmol)含在1,4-二噁烷(15 mL)及H₂O (6 mL)中之混合物。在90℃下攪拌該混合物2小時。過濾該混合物並在真空下濃縮。藉由急驟管柱層析(0-30% EA/PE)純化產物。獲得呈黃色固體之化合物**107B** (726 mg, 2.31 mmol, 31.10%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 (dd, J = 1.0, 8.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J

= 1.0, 8.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.35 (m, 1H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0423】在0℃下，將LiOH.H₂O (485 mg, 11.55 mmol)添加至化合物107B (726 mg, 2.31 mmol)含在THF (6 mL)及H₂O (2 mL)中之混合物，然後在20℃下攪拌該混合物1小時。然後藉由1N HCl調整該混合物至pH ~ 1-2並以EA (40 mL)萃取。用鹽水(10 mL)洗滌有機相，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮。獲得呈黃色固體之**107C** (629 mg, 產率95.13%)，其無需純化即可用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.3 (br. s., 1H), 7.59 (dd, J = 1.0, 8.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 1.0, 8.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H)。

【0424】使用如針對化合物**67**所述的相同程序自化合物**107C**製得化合物**107**。獲得呈白色固體之化合物**107** (0.014 g, 產率15.12%)。¹H NMR (CD₃CN, 400MHz): δ 7.90 (br. d., J = 6.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.16 (m, 8H), 5.43 - 5.32 (m, 1H), 3.37 (dd, J = 4.9, 14.2 Hz, 1H), 3.09 (br dd, J = 8.5, 14.1 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 462.1。

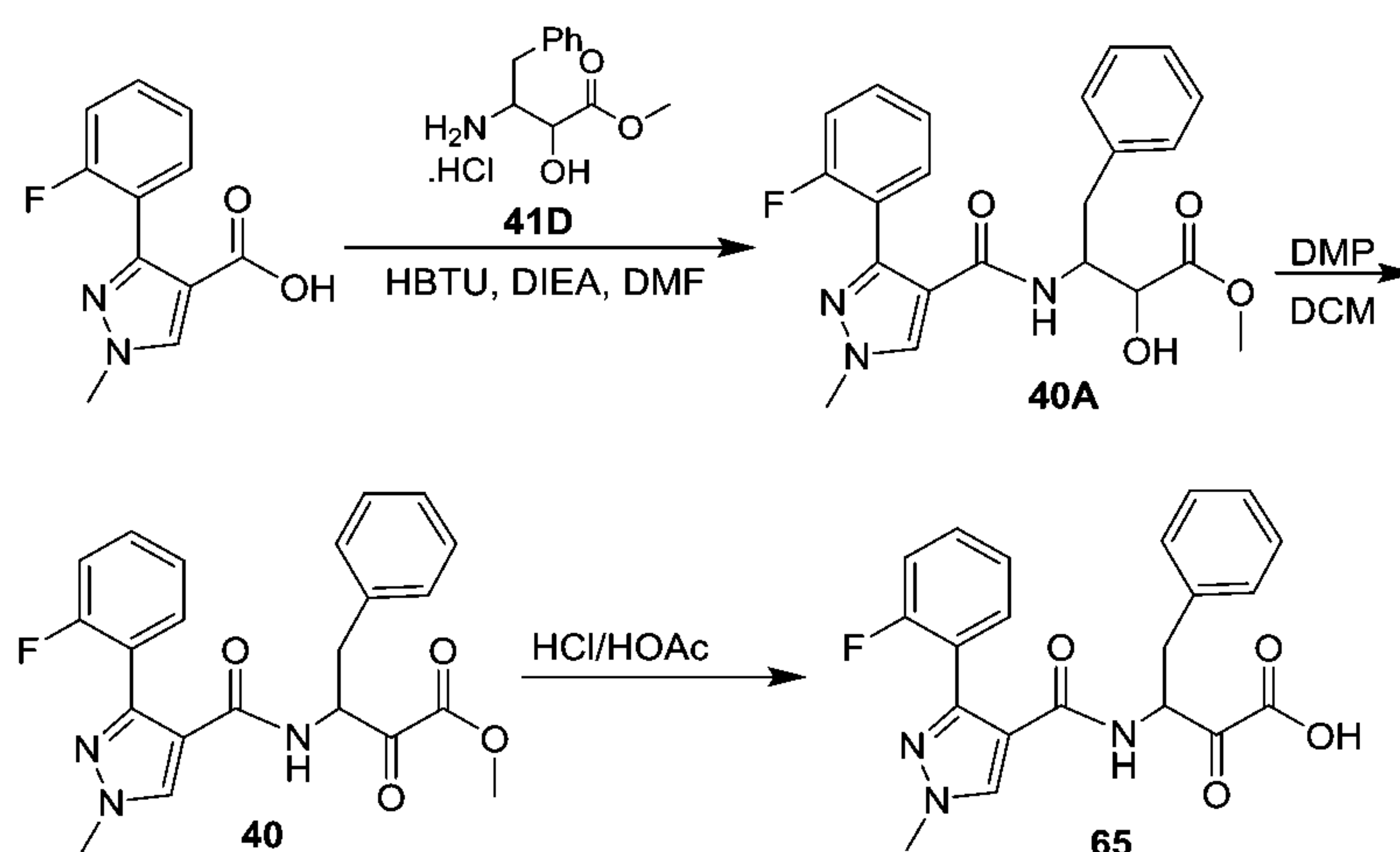
3-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲醯胺基)-2-側氧基-4-苯基丁酸

甲酯(40)

及

3-(3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲醯胺基)-2-側氧基-4-苯基丁酸

(65)



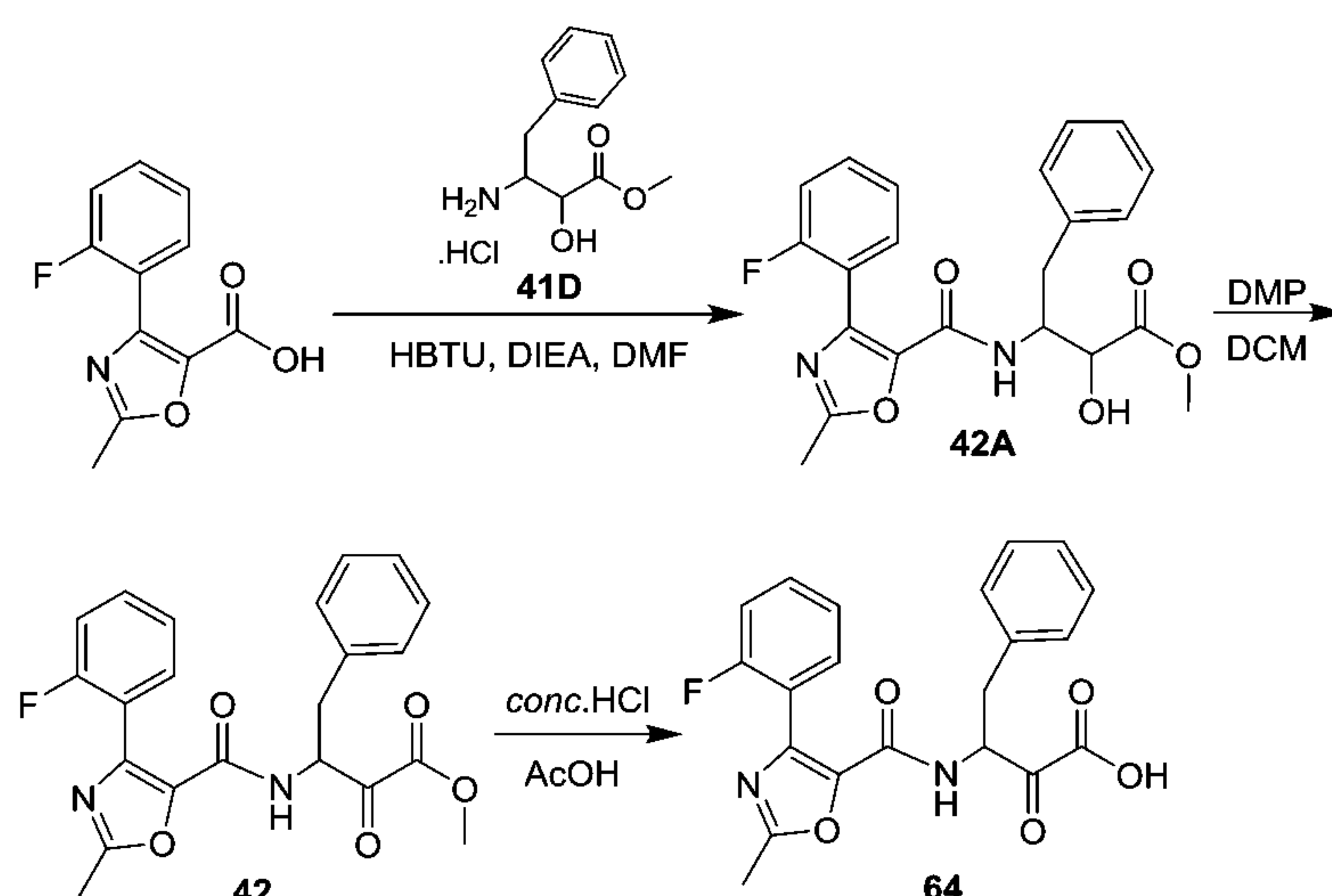
【0425】 使用如針對化合物**41**之相同程序自3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸及中間物**41D**製得化合物**40**。獲得呈黃色固體之化合物**40** (0.520 g，產率87.1%)，其無需純化即可用於下一步驟中。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz)：δ 8.12 (br.s., 2H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.22 - 7.10 (m, 5H), 5.00 (br d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.17 (dd, J = 5.3, 14.1 Hz, 1H), 2.94 (br.dd, J = 8.9, 13.9 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 410.1。

【0426】 使用如針對化合物**60**之相同程序自化合物**40**製得化合物**65**。獲得呈白色固體之化合物**65** (60 mg，產率40.5%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz)：δ 14.10 (s, 1H), 8.44 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.42 - 7.26 (m, 4H), 7.25 - 7.20 (m, 3H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 4.95 (ddd, J = 4.8, 6.8, 9.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.15 (dd, J = 4.6, 13.9 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 9.7, 13.9 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 396.2。

3-(4-(2-氟苯基)-2-甲基噁唑-5-甲醯胺基)-2-側氧基-4-苯基丁酸甲酯
(42)

及

3-(4-(2-氟苯基)-2-甲基噁唑-5-甲醯胺基)-2-側氧基-4-苯基丁酸(64)



【0427】 使用如針對化合物**41**之相同程序自4-(2-氟苯基)-2-甲基噁唑-5-甲酸及中間物**41D**製得化合物**42**。獲得呈淡黃色固體之化合物**42** (0.290 g，產率67.0%)，其無需純化即可用於下一步驟中。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ 9.10 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.38 (m, 2H), 7.34 - 7.17 (m, 7H), 5.19 - 5.05 (m, 1H), 3.81 - 3.54 (m, 3H), 3.24 - 3.15 (m, 1H), 3.03 - 2.92 (m, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 3H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 411.1。

【0428】 使用如針對化合物**60**之相同程序自化合物**42**製得化合物**64**。獲得呈白色固體之化合物**64** (40 mg，產率50.4%)。¹H NMR (CD₃CN-d₃, 400 MHz) : δ 7.54 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.11 (m, 8H), 5.31 - 5.16 (m, 1H), 3.29 (dd, J = 5.0, 14.1 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 8.8, 14.1 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 397.2。

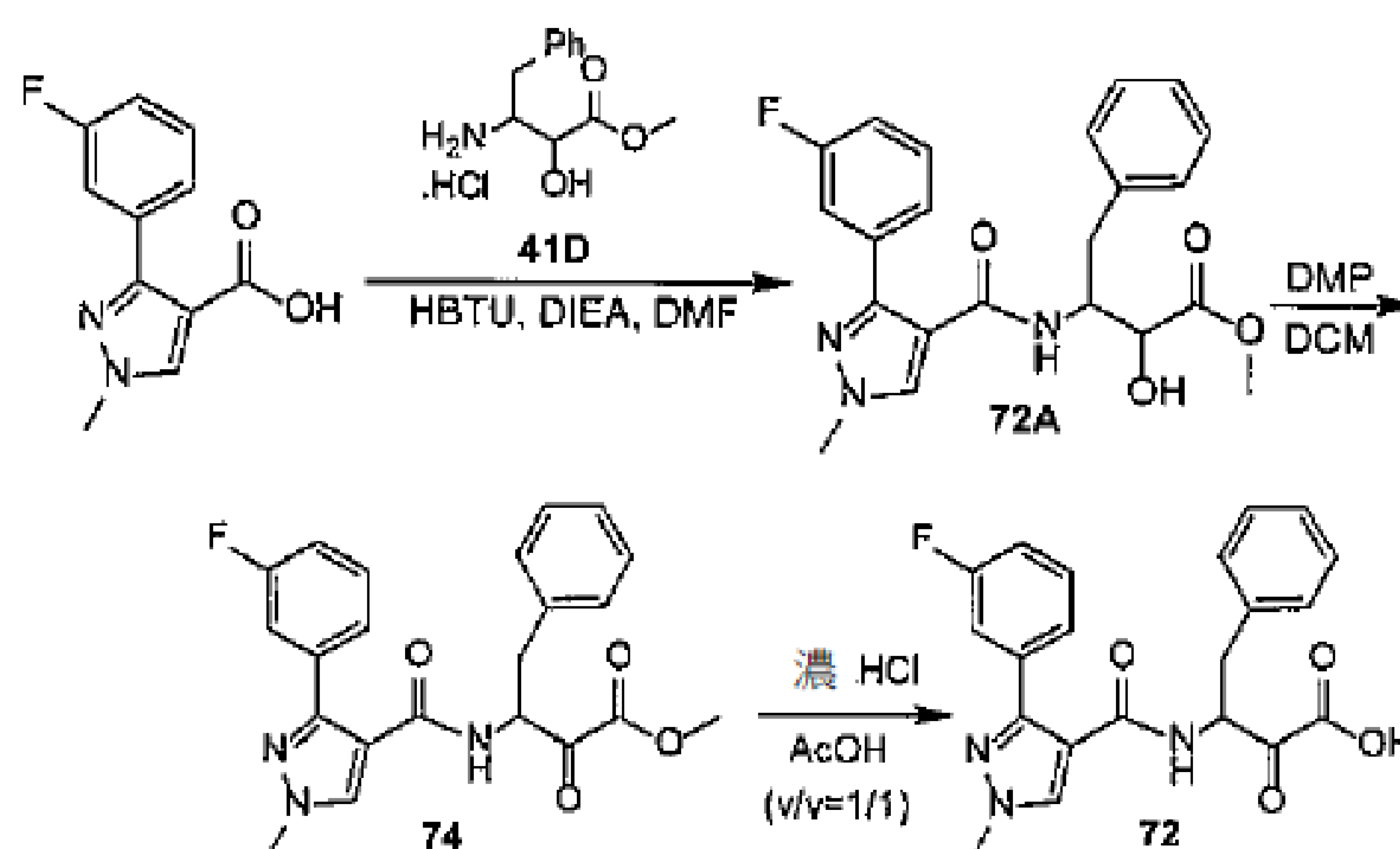
3-(3-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺基)-2-側氧基-4-苯基丁酸

甲酯(74)

及

3-(3-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺基)-2-側氧基-4-苯基丁酸

(72)

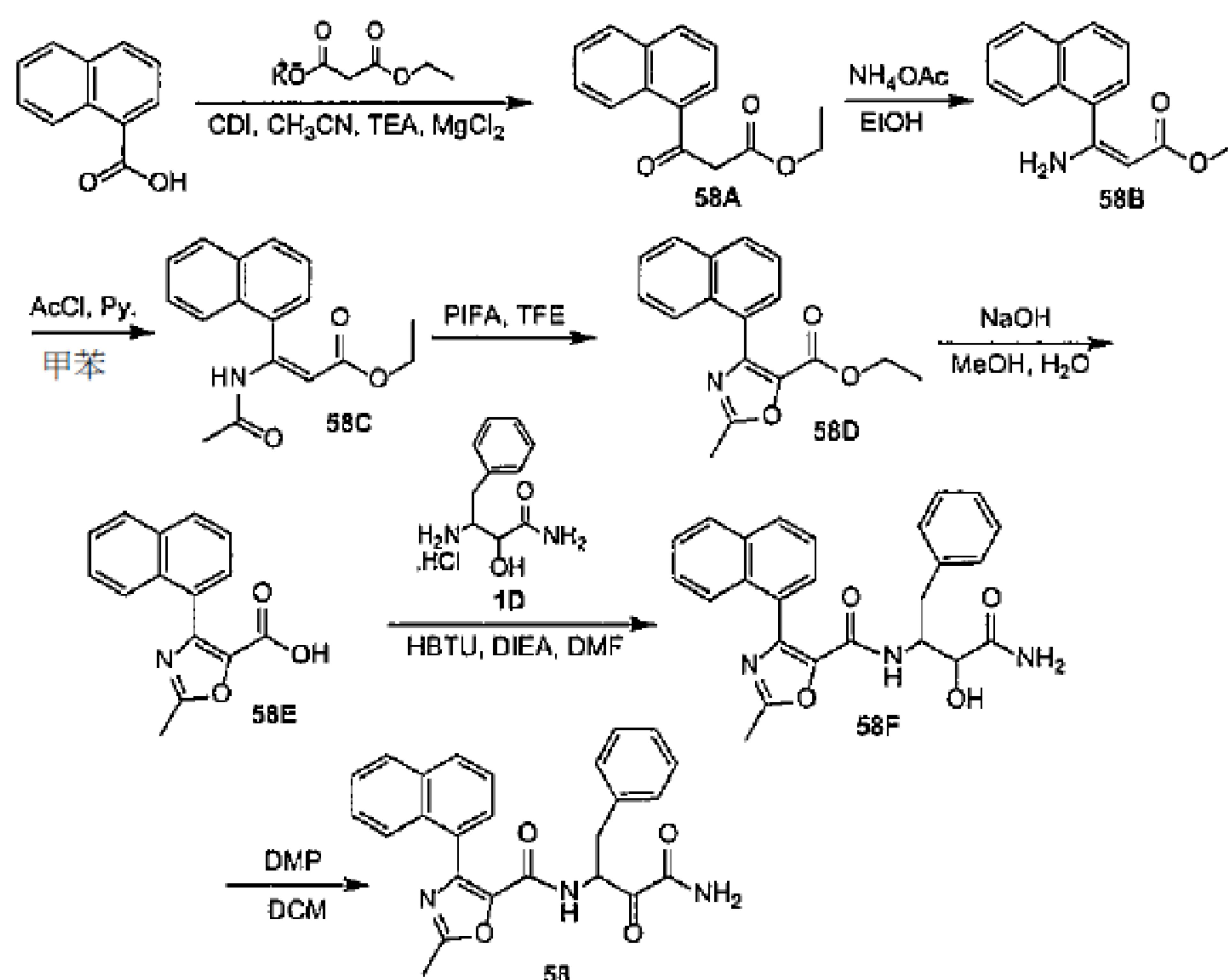


【0429】 使用如針對化合物**41**之相同程序自4-(2-氟苯基)-2-甲基噁唑-5-甲酸及中間物**41D**製得化合物**74**。獲得呈淡黃色固體之化合物**74** (0.150 g，產率75.3%)， ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz)： δ 8.73 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.45 - 7.29 (m, 4H), 7.28 - 7.20 (m, 4H), 7.14 (dt, J =2.1, 8.4 Hz, 1H), 5.06 (ddd, J = 5.0, 6.8, 9.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.20 (dd, J = 4.9, 13.9 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 9.5, 13.7 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 410.1。

【0430】 使用如針對化合物**60**之相同程序自化合物**74**製得化合物**72**。獲得呈白色固體之化合物**72** (50 mg，產率64.7%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 8.66 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.44 (br d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38 - 7.19 (m, 6H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 5.13 - 4.99 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.24 - 3.15 (m, 1H), 2.89 (dd, J = 9.8, 14.1 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 396.2。

實例19

化合物**58**、**75**、**76**、**73**、**78**、**81**、**84**、**88**、**90**、**91**、**92**、**98**、**105**
及**108**



N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-2-甲基-4-(萘-1-基)噁唑-5-甲醯胺(58)

【0431】(燒瓶A)將CDI (28.3 g, 174.2 mmol)加入1-萘甲酸(25 g, 145.2 mmol)含在CH₃CN (40 ml)中之混合物，在25℃下攪拌該混合物2小時。(燒瓶B)將MgCl₂ (15.2 g, 64.0 mmol)及TEA (44.8 g, 435.6 mmol)分批添加乙基丙二酸鉀(32.3 g, 191.7 mmol)含在CH₃CN (200 mL)中之混合物。在50℃下攪拌該混合物2小時。將燒瓶A中的溶液轉移至燒瓶B中的漿液並在70℃下攪拌該混合物12小時。用HCl (3N, 600 mL)淬滅反應混合物並在減壓下濃縮該溶液以除去溶劑。以MTBE (150 mL × 3)萃取所得濃縮物。用H₂O (150 mL × 3)、飽和NaHCO₃(150 mL × 3)及飽和NaCl (150 mL)洗滌有機層，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到呈無色油之化合物**58A** (18 g, 46.9%產率)，其係直接用於下一步驟中。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.15 (m, 2H), 8.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 3H), 4.31 (s, 2H),

4.09 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ 243.1。

【0432】將NH₄OAc (45.8 g, 594.4 mmol)以一次添加全量至化合物**58A** (18 g, 74.3 mmol, 1當量)含在EtOH (150 mL)中之混合物。在90 °C下攪拌該混合物24小時。在減壓下排除溶劑並濃縮。將EA (100 ml)及H₂O (50 mL)添加至該混合物，分離有機層。以EA (50 mL × 2)萃取水相，用水(100 mL × 2)、飽和NaHCO₃(100 mL × 2)、鹽水(100 mL × 2)洗滌合併的有機層。然後經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，在減壓下濃縮。藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=20/1至5/1)純化粗產物以得到呈無色油之化合物**58B** (16 g, 81.2%產率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.21 (br. s, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 2H), 7.61 - 7.42 (m, 5H), 4.51 (s, 1H), 4.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ 242.0。

【0433】將吡啶(10 mL, 124.3 mmol)添加至化合物**58B** (3 g, 12.4 mmol)含在甲苯(20 mL)中之攪拌溶液中，且使反應混合物冷卻至0 °C。逐滴添加乙醯氯(6.7 mL, 93.3 mmol)，且在氮氣氛圍於0 °C下攪拌該混合物6小時。藉由LCMS監測化合物**58B**，因此，再額外添加乙醯氯(20 mL, 279.8 mmol)至反應混合物中，並在氮氣氛圍於0 °C下攪拌該混合物12小時。用鹽水(30 ml)淬滅反應，以EA (50 ml × 3)萃取並經Na₂SO₄乾燥，然後在真空中蒸發溶劑。藉由管柱層析(SiO₂，PE/EA=20/1至5/1)純化粗產物以得到呈白色固體之化合物**58C** (2.5 g, 66.4%產率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.89 (s, 1H), 7.99 - 7.87 (m, 3H), 7.58 - 7.36 (m, 4H), 5.22 - 5.14 (m, 1H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.26

(t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 284.1。

【0434】 將[雙(三氟乙醯氧基)碘]苯(986.6 mg, 2.3 mmol)添加至化合物**58C** (0.5 g, 1.8 mmol)含在2,2,2-三氟乙醇(15 mL)中之攪拌溶液中。在25℃下攪拌該混合物30分鐘。用飽和NaHCO₃水溶液(20 mL)淬滅反應且用EtOAc (20 mL)稀釋該混合物並以EtOAc (20 mL × 2)萃取。用水(15 mL × 2)、鹽水(15 mL)洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=20/1至5/1)純化粗產物以得到呈淺黃色固體之化合物**58D** (380 mg, 74.2%產率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.02 (dd, J = 7.8, 14.6 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.65 - 7.48 (m, 4H), 4.09 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 0.98 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 282.0。

【0435】 水解化合物**58D**以產生中間物**58E**及使用如實例1中所述的相同程序使該中間物與中間物**1D**反應以產生化合物**58**。獲得呈黃色固體之化合物**58** (0.140 g, 產率64.8%)，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (br d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.86 - 7.76 (m, 2H), 7.58 - 7.42 (m, 4H), 7.32 - 7.18 (m, 5H), 5.37 - 5.27 (m, 1H), 3.15 (br dd, J = 3.4, 13.9 Hz, 1H), 2.94 (br dd, J = 9.8, 13.8 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 428.1。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(2-氟-3-甲氧基苯基)-2-甲基噁唑-5-甲醯胺(75)

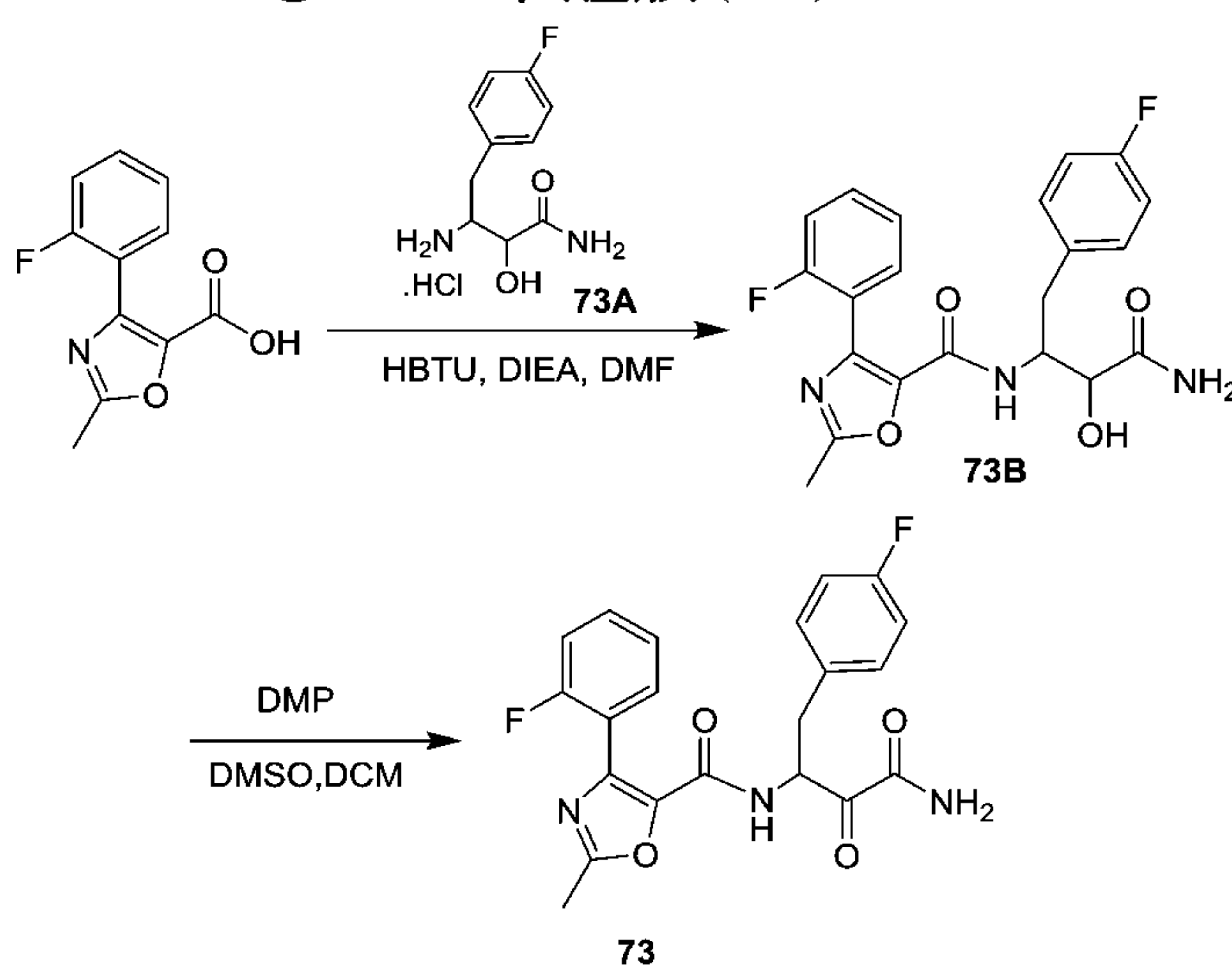
【0436】 使用如針對化合物**58**所述的產生化合物**75**之相同程序自2-氟-3-甲氧基苯甲酸製得化合物**75**。獲得呈黃色固體之化合物**75** (0.160 g, 產率53.6%)，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.71 (d, J = 7.6 Hz,

1H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.30 - 7.05 (m, 7H), 6.97 - 6.89 (m, 1H), 5.37 - 5.27 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.13 (dd, J = 3.9, 13.9 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 9.8, 14.2 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H) 。 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 426.1 。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(2,6-二氟苯基)-2-甲基噁唑-5-甲醯胺(76)

【0437】 使用如針對化合物**58**所述的產生化合物**76**之相同程序自2,6-二氟苯甲酸製得化合物**76**。獲得呈黃色固體之化合物**76** (0.153 g，產率53.8%)，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.88 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 1H), 7.35 - 7.07 (m, 7H), 5.39 - 5.28 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 3.5, 14.1 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 10.0, 14.2 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H) 。 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 414.1 。

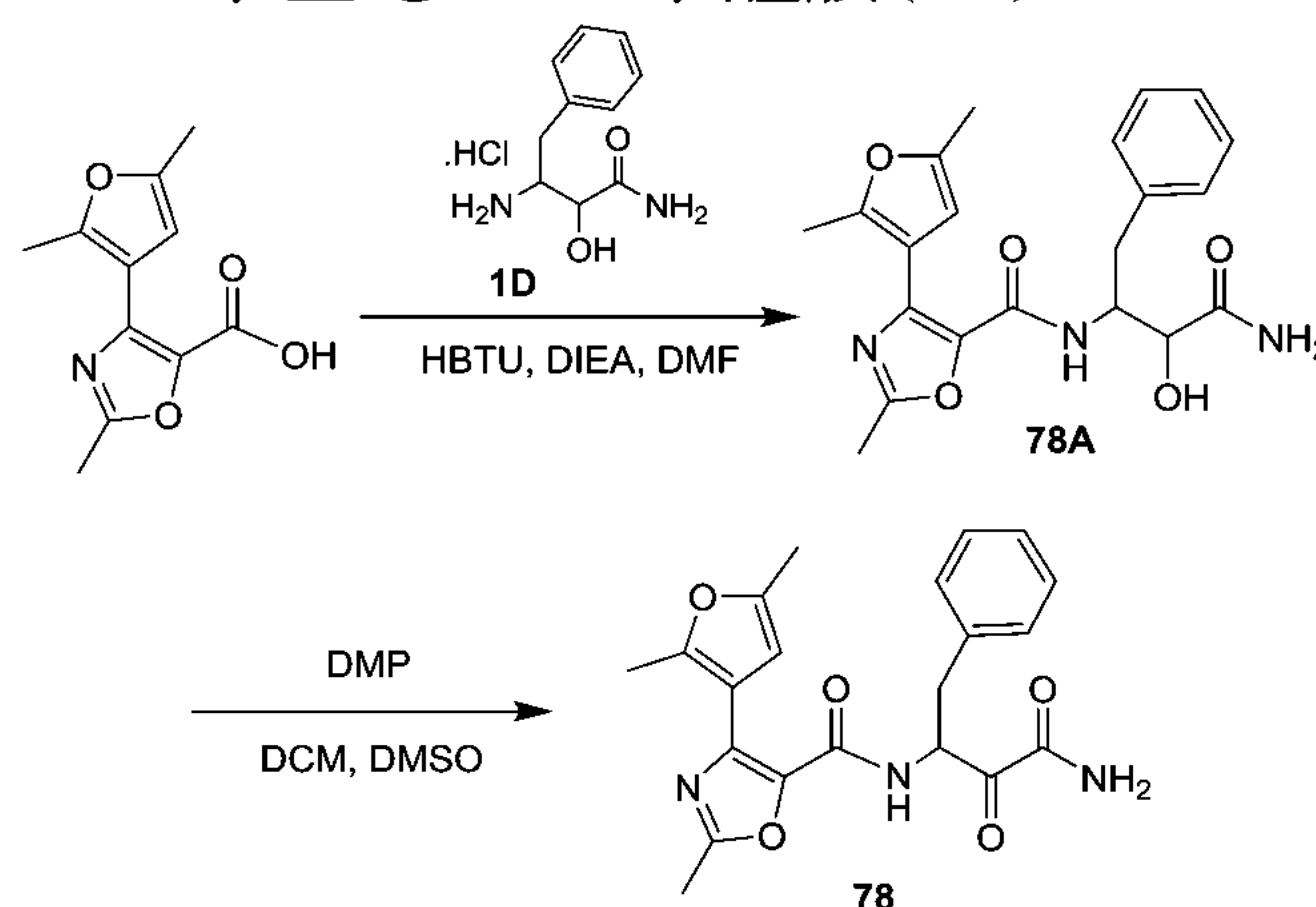
N-(4-胺基-1-(4-氟苯基)-3,4-二側氧基丁-2-基)-4-(2-氟苯基)-2-甲基噁唑-5-甲醯胺(73)



【0438】 使用如針對實例**1**所述的產生化合物**73**之相同程序自4-(2-氟苯基)-2-甲基噁唑-5-甲酸及中間物**73A**製得化合物**73**。獲得呈白色固體之化合物**73** (0.160 g，產率73.08%)，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 8.80 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.45 (q, J = 7.3 Hz,

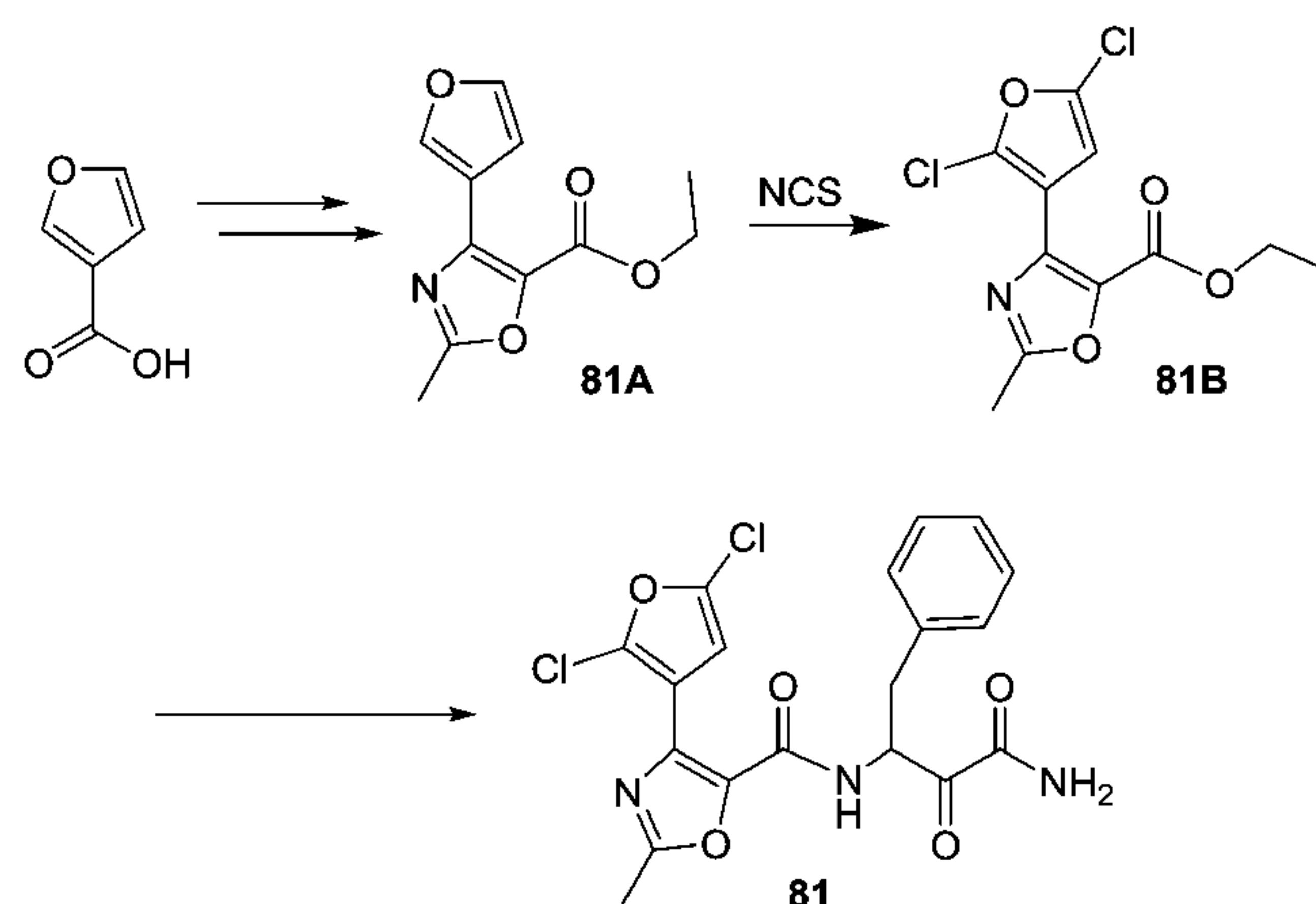
2H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 7.11 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.32 (s, 1H), 3.15 (dd, $J = 3.4, 13.9$ Hz, 1H), 3.02 - 2.87 (m, 1H), 2.55 (s, 3H) 。 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 414.1 。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(2,5-二甲基呋喃-3-基)-2-甲基噁唑-5-甲醯胺(78)



【0439】 使用如針對化合物**58**所述的產生化合物**78**之相同程序自4-(2,5-二甲基呋喃-3-基)-2-甲基噁唑-5-甲酸及中間物**1D**製得化合物**78**。獲得呈白色固體之化合物**78** (65 mg, 產率40.9%), ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 4H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.39 - 5.34 (m, 1H), 3.16 (dd, $J = 3.8, 13.8$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J = 9.8, 13.9$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 - 2.12 (m, 3H) 。 MS (ESI) m/z (M+H)⁺396.1 。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(2,5-二氯呋喃-3-基)-2-甲基噁唑-5-甲醯胺(81)

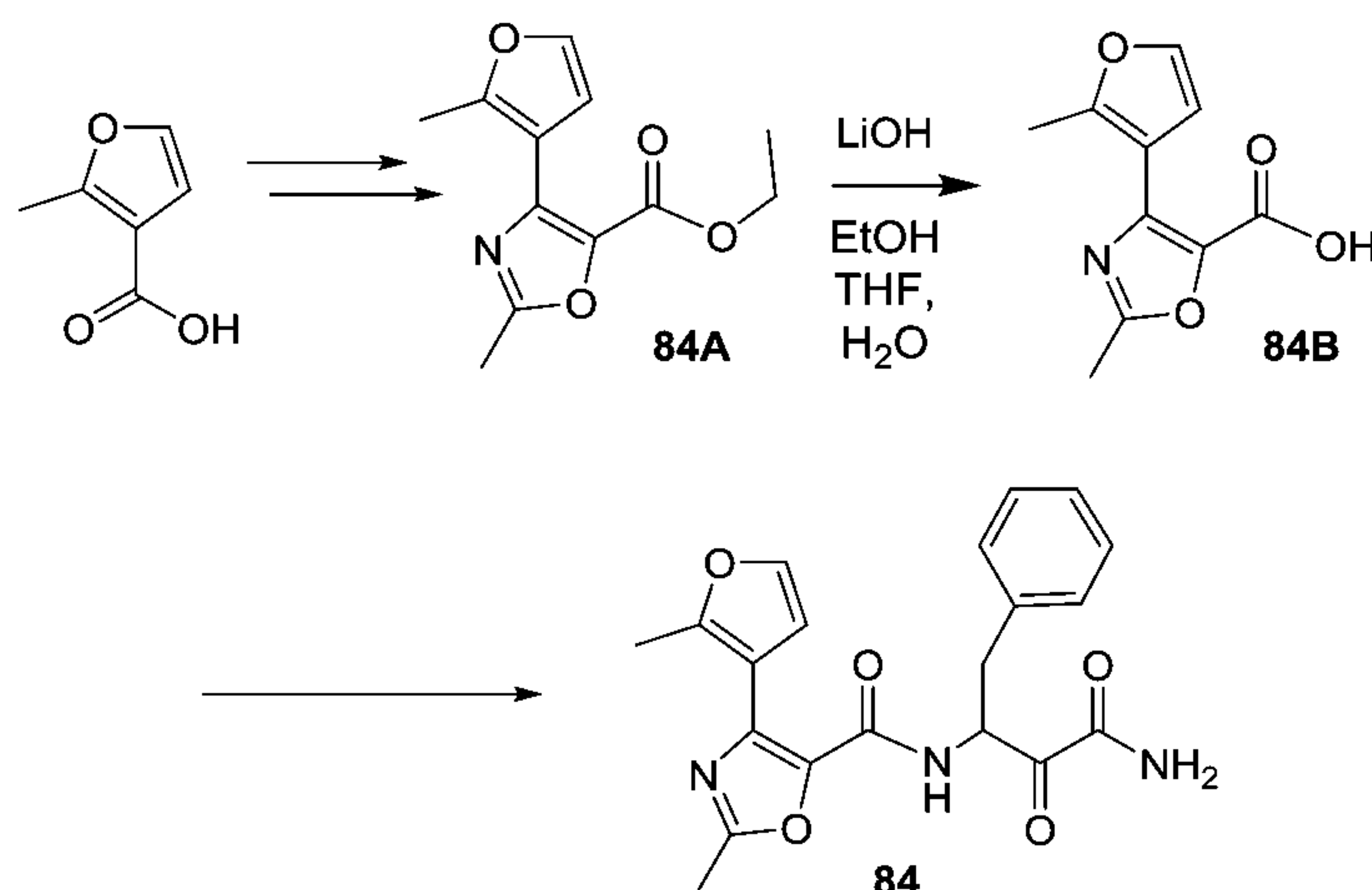


【0440】 使用如針對化合物**58D**所述的產生化合物**81A**之相同程序自呋喃-3-甲酸製得化合物**81A**。獲得呈白色固體之化合物**81A** (1.28 g，產率64.2%)， ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 4.43 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 221.9。

【0441】 將NCS (580 mg，4.34 mmol)添加至化合物**81A** (300 mg，1.36 mmol)含在DMF (3 mL)中之溶液。在100℃下攪拌該混合物6小時。用 H_2O (30 mL)稀釋該反應，以EA (20 mL x 3)萃取，有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮以得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(PE: EA=10: 1至5: 1)純化殘餘物。獲得呈白色固體之化合物**81B** (80 mg，產率：20.3%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.85 (s, 1H), 4.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.39 (br t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

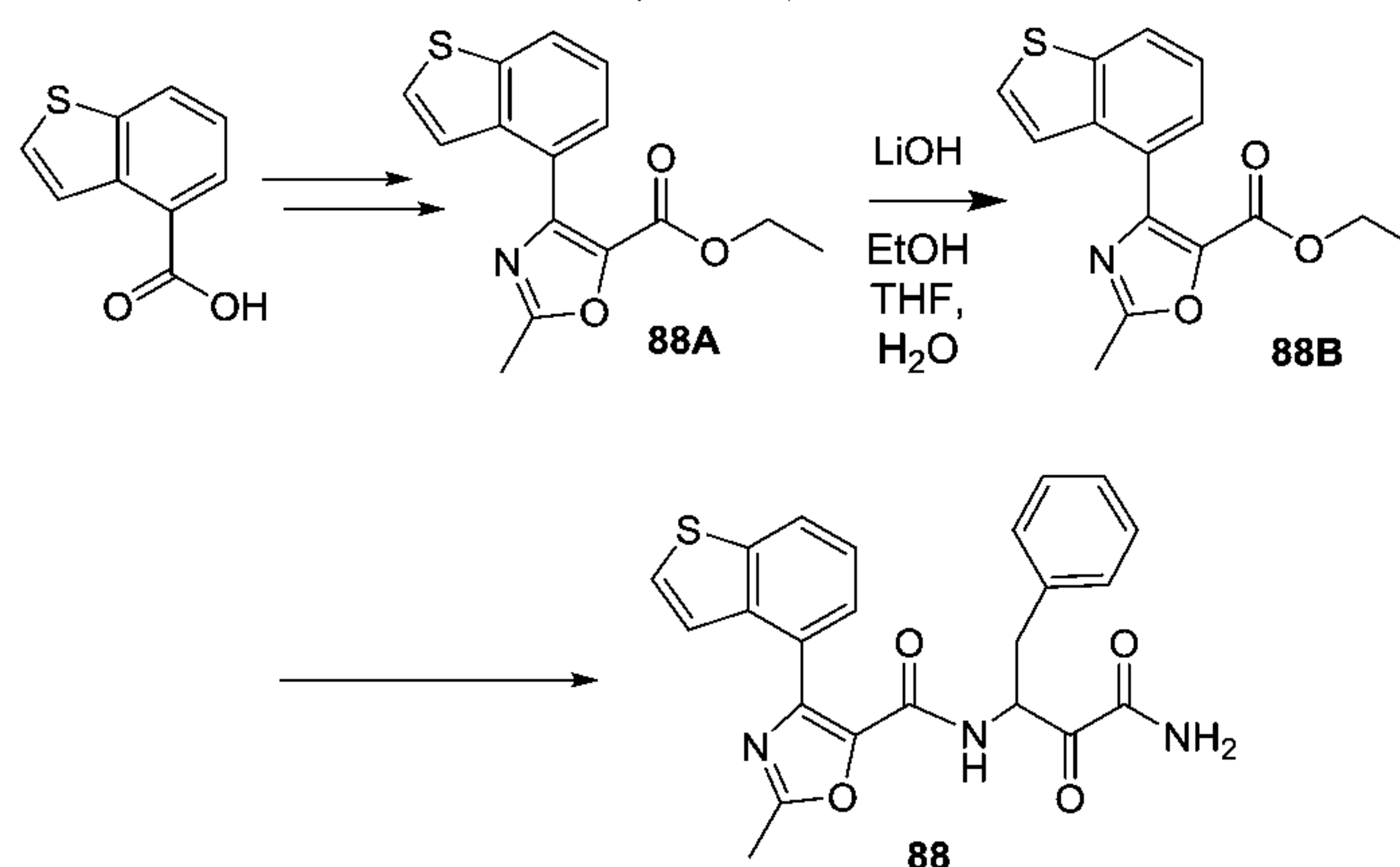
【0442】 水解化合物**81B**以產生中間物酸，使用如實例1中所述的相同程序使該中間物酸與中間物**1D**反應以產生化合物**81**。獲得呈淺黃色固體之化合物**81** (68 mg，產率88.3%)， ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 4H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.42 - 5.31 (m, 1H), 3.22 - 3.13 (m, 1H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.50 (s, 3H)。MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 436.0。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-2-甲基-4-(2-甲基呋喃-3-基)噁唑-5-甲醯胺(84)



【0443】 使用如針對化合物**58**所述的產生化合物**84**之相同程序自2-甲基呋喃-3-甲酸藉由中間物**84A**及**84B**製得化合物**84**。獲得呈白色固體之化合物**84** (60 mg，產率37.52%)。MS (ESI) m/z $(M+1)^+$ 382.1。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 8.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.08 (br. s, 1H), 7.81 (br. s, 1H), 7.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 4H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 6.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.45 - 5.32 (m, 1H), 3.21 - 3.09 (m, 1H), 3.01 - 2.88 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。

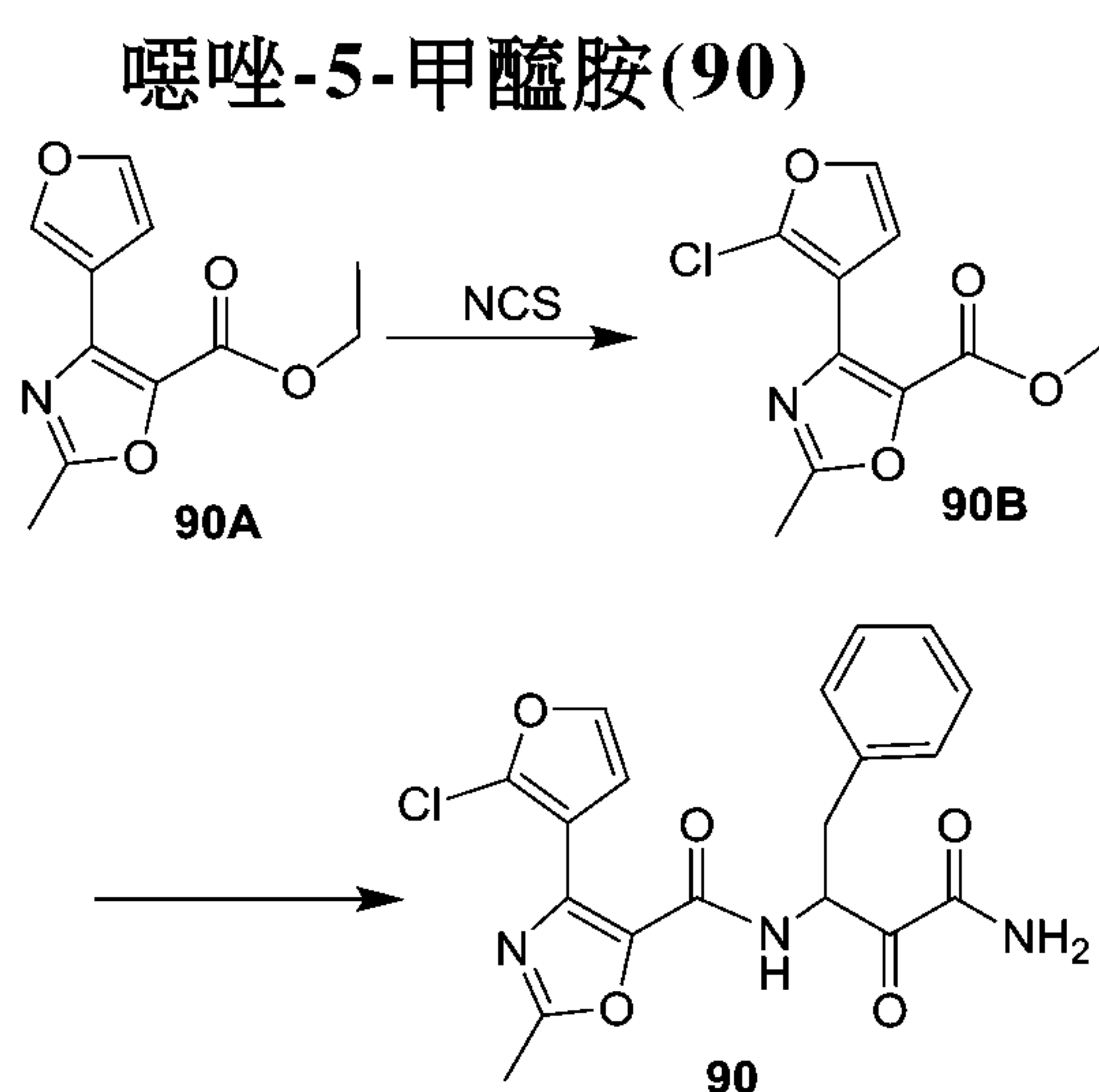
N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(苯并[b]噻吩-4-基)-2-甲基噁唑-5-甲醯胺(88)



【0444】 使用如針對化合物**58**所述的產生化合物**88**之相同程序自苯

并[b]噻吩-4-甲酸藉由中間物**88A**及**88B**製得化合物**88**。獲得呈黃色固體之化合物**88** (110 mg, 產率92.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.37 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.16 (m, 5H), 5.38 - 5.28 (m, 1H), 3.14 (dd, J = 3.5, 13.8 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 9.9, 14.1 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺=434.1。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(2-氯呋喃-3-基)-2-甲基



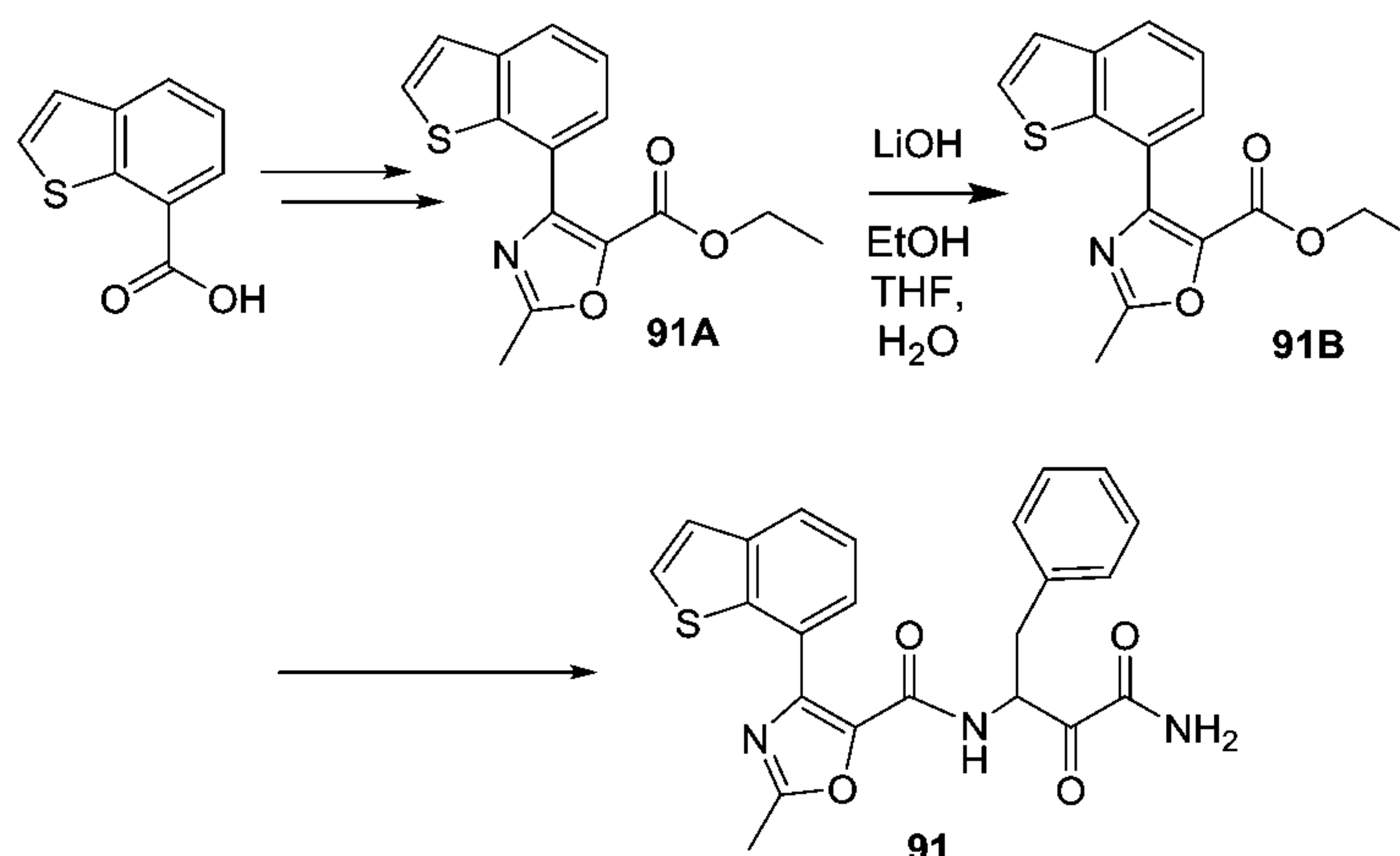
【0445】將NCS (266 mg, 1.99 mmol)添加至化合物**90A** (400 mg, 1.81 mmol)含在DMF (3 mL)中之溶液。在15℃下攪拌該混合物16小時。然後在25℃下攪拌該混合物16小時。用H₂O (40 mL)稀釋反應，以EA (30 mL x 2)萃取，有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮，以得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(PE: EA=10:1至4: 1)純化殘餘物。獲得呈白色固體之化合物**90B** (300 mg, 產率: 64.9%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 2H), 2.62 - 2.53 (m, 3H), 1.46 - 1.33 (m, 3H)。

【0446】水解化合物**90B**以產生中間物酸，使用如實例1中所述的相

同程序使該中間物酸與中間物**1D**反應以產生化合物**90**。獲得呈白色固體之化合物**90** (90 mg, 產率51.8%), ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 4H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 5.43 - 5.38 (m, 1H), 3.19 (dd, $J = 3.8, 14.1$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 10.0, 13.9$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H)。MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 402.1。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(苯并[b]噻吩-7-基)-2-甲

基噁唑-5-甲醯胺(91)

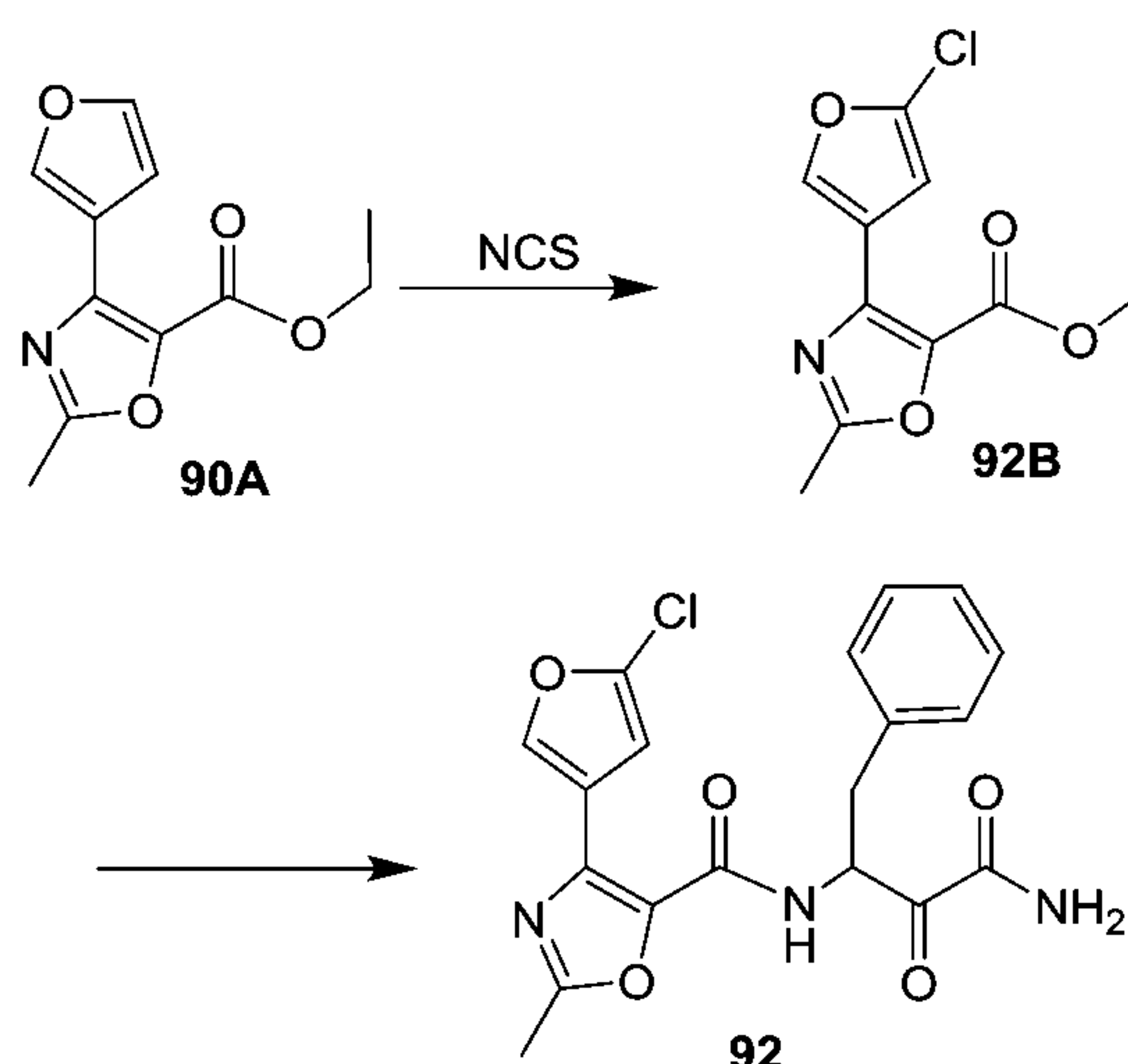


【0447】 使用如針對化合物**58**所述的產生化合物**91**之相同程序自苯并[b]噻吩-7-甲酸藉由中間物**91A**及**91B**製得化合物**91**。獲得呈白色固體之化合物**91** (15 mg, 產率49.6%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 3H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 5.45 - 5.41 (m, 1H), 3.20 (dd, $J = 3.9, 13.9$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 9.8, 13.8$ Hz, 1H), 2.62 (s, 3H)。MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 434.1。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(5-氯呋喃-3-基)-2-甲基

噁唑-5-甲醯胺(92)

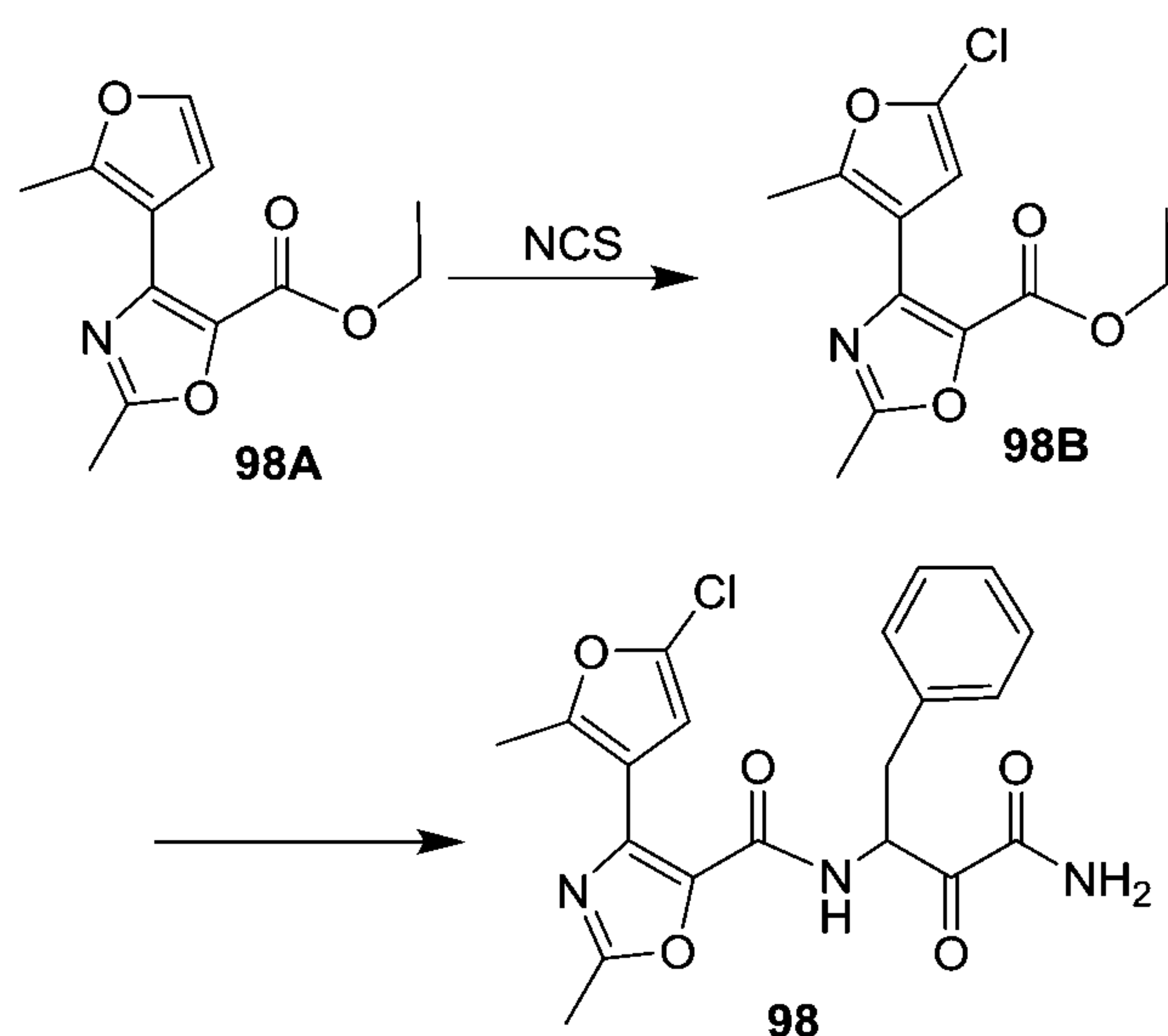
第 170 頁(發明說明書)



【0448】 將NCS (266 mg, 1.99 mmol)添加至化合物**90A** (400 mg, 1.81 mmol)含在DMF (3 mL)中之溶液。在15℃下攪拌該混合物16小時。然後在25℃下攪拌該混合物16小時。用H₂O (40 mL)稀釋反應，以EA (30 mL x 2)萃取，有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮，以得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(PE: EA=10: 1至4: 1)純化殘餘物。獲得呈白色固體之化合物**92B** (55 mg, 產率: 11.9%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.22 (s, 1H), 6.93 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0449】 水解化合物**92B**以產生中間物酸，使用如實例1所述的相同程序使該中間物酸與中間物**1D**反應以產生化合物**92**。獲得呈白色固體之化合物**92** (45 mg, 產率61.3%)，¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 4H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 7.02 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.45 - 5.41 (m, 1H), 3.21 (dd, J = 3.9, 13.9 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 9.9, 14.1 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 402.1。

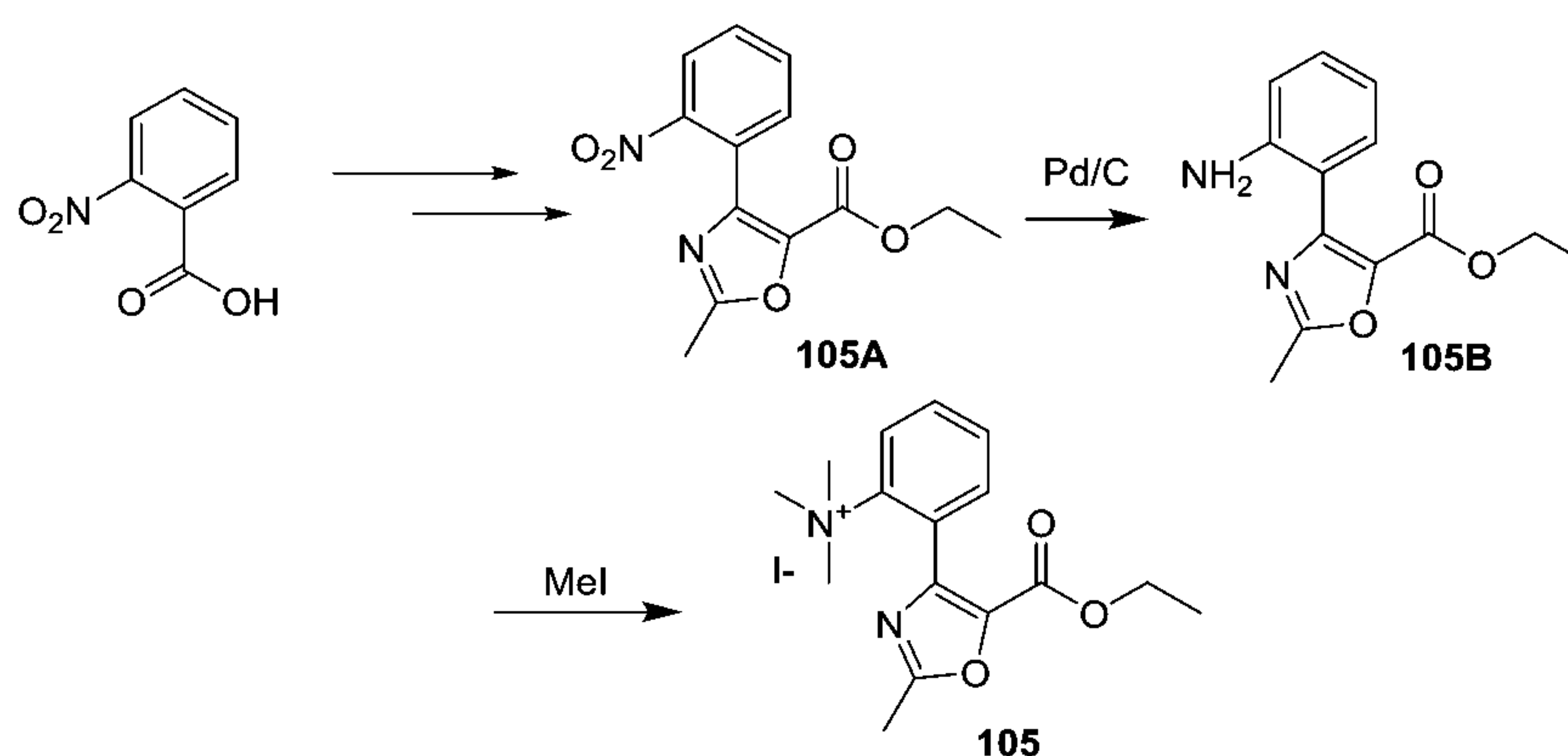
N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(5-氯-2-甲基呋喃-3-基)-2-甲基噁唑-5-甲醯胺(98)



【0450】 將NCS (57 mg, 0.42 mmol)添加至化合物**98A** (100 mg, 0.42 mmol)含在DMF (5 mL)中之溶液。在20℃下攪拌該混合物12小時。用H₂O (20 mL)洗滌該混合物，以EtOAc (15 mL x 2)萃取。收集有機物並濃縮。藉由管柱(PE: EA=10:1)純化殘餘物以得到呈無色固體之化合物**2** (60 mg, 產率: 52.34%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 6.94 (s, 1H), 4.34 - 4.27 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.31 - 1.27 (m, 3H)。

【0451】 水解化合物**98B**以產生中間物酸，使用如實例**1**中所述的相同程序使該中間物酸與中間物**1D**反應以產生化合物**98**。獲得呈淡黃色固體之化合物**98** (80 mg, 產率40.15%)，MS (ESI) m/z (M+1)⁺ 416.1。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.09 (br. s, 1H), 7.82 (br. s, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 4H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.41 - 5.32 (m, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

2-(5-(乙氧基羰基)-2-甲基噁唑-4-基)-N,N,N-三甲基苯銨(105)



【0452】 使2-硝基苯甲酸經歷如針對化合物**58**所述的條件以產生化合物**105A**。獲得呈黃色油之化合物**105A** (480 mg, 60.4%產率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 - 8.09 (m, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 4.21 - 4.13(m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.17 - 1.11 (m, 3H)。

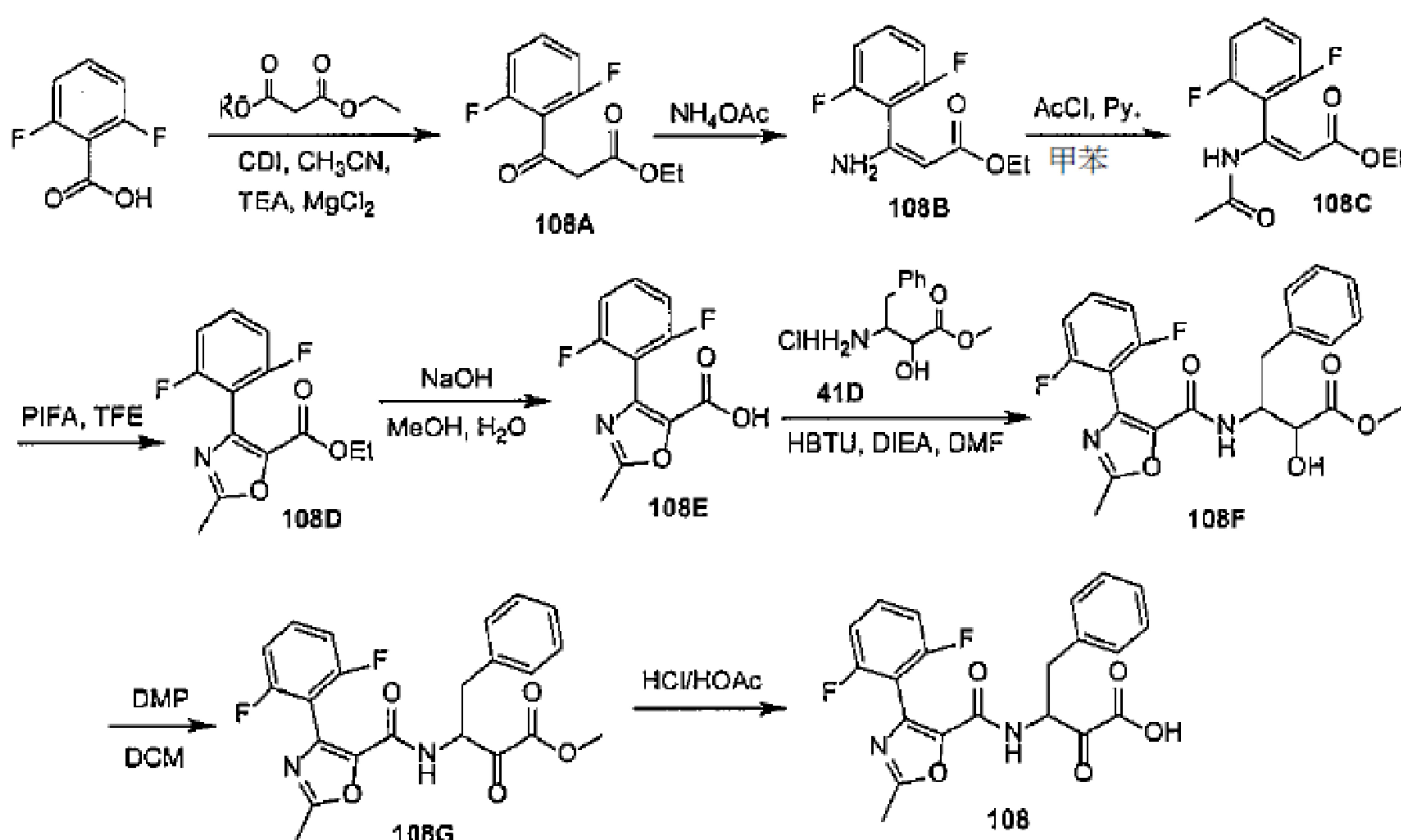
【0453】 將Pd/C (45 mg, 72.40 μmol, 10%純度)及NH₃.H₂O (2.17 mmol, 270 μL, 30%純度)添加至化合物**105A** (200 mg, 724.00 μmol)含在EtOH (20 mL)中之溶液。在H₂氣球(15 psi)於25℃下攪拌該混合物1小時。過濾該混合物並濃縮。藉由管柱層析(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=2/1至0/1)純化殘餘物。獲得呈黃色固體之化合物**105B** (75 mg, 42.1%產率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.58 - 7.48 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 6.79 - 6.72 (m, 2H), 4.67 (br s, 2H), 4.37 - 4.30 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.34 - 1.28 (m, 3H)。

【0454】 將K₂CO₃(300 mg, 2.17 mmol)添加至化合物**105B** (120 mg, 487.29 μmol)及MeI (2.77 g, 19.49 mmol, 1.21 mL)於丙酮(3 mL)中之溶液。在40℃下攪拌該混合物48小時，並添加MeI (2.77 g, 19.49 mmol, 1.21 mL)。在40℃下攪拌該混合物48小時，過濾反應，濃縮濾液，藉由製備型TLC (SiO₂, DCM: EA=1:1)純化殘餘物。獲得呈黃色固

體之化合物**105** (40 mg, 27.2%產率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.74 - 3.47 (m, 9H), 2.61 (s, 3H), 1.06 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 433.1。

3-(4-(2,6-二氟苯基)-2-甲基噁唑-5-甲醯胺基)-2-側氧基-4-苯基丁酸

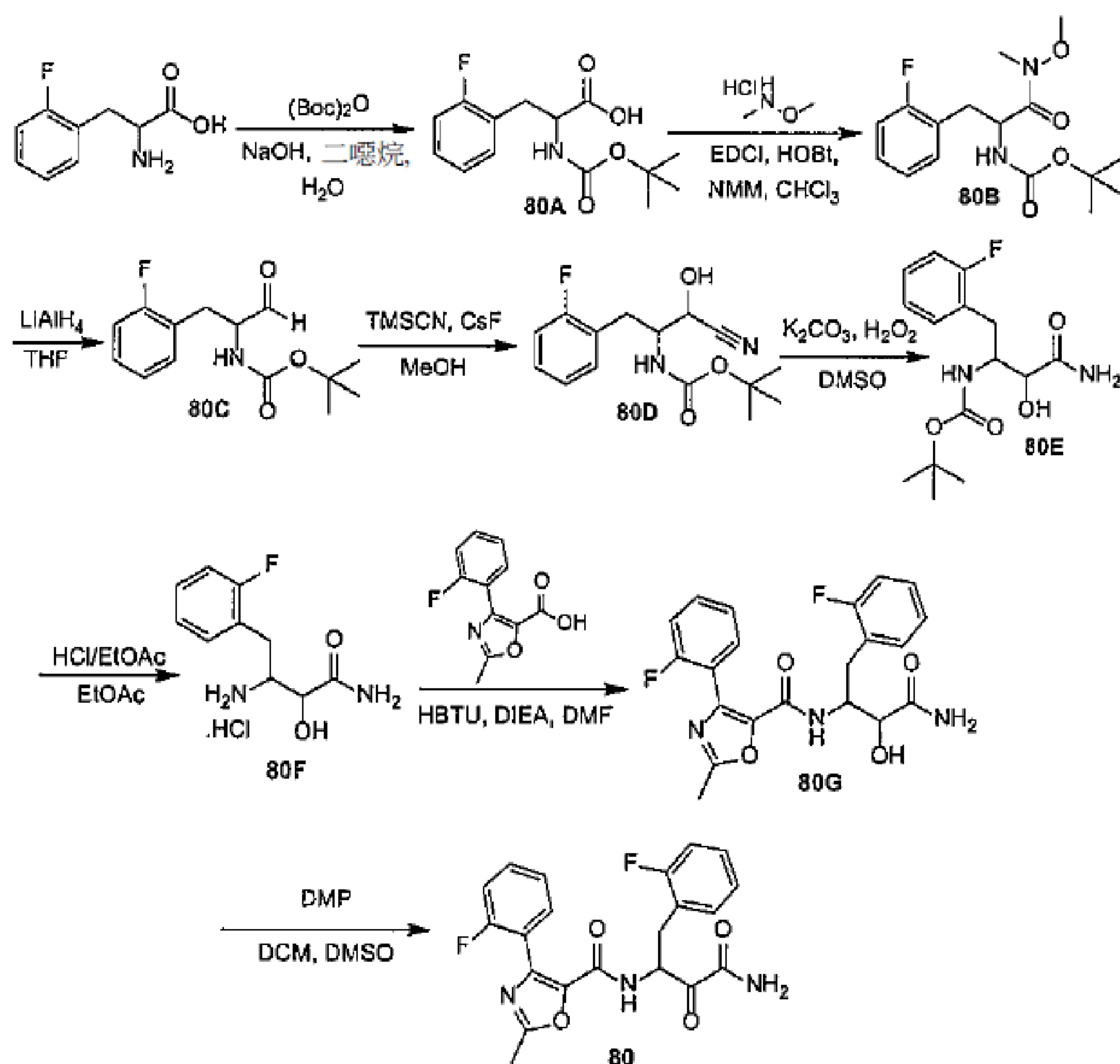
(**108**)



【0455】 使用如針對化合物**58**所述的產生化合物**108**之相同程序自2,6-二氟苯甲酸製得化合物**108**。獲得呈白色固體之化合物**108** (0.025 g, 產率25.17%), ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7.52 - 7.39 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 3H), 7.04 (br t, J = 8.0 Hz, 2H), 5.29 - 5.20 (m, 1H), 3.30 (br dd, J = 4.9, 14.2 Hz, 1H), 3.00 (br dd, J = 9.0, 14.1 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 415.2。

實例20

化合物80、83、87、89、95、96、97及115



**N-(4-胺基-1-(2-氟苯基)-3,4-二側氧基丁-2-基)-4-(2-氟苯基)-2-甲基
噁唑-5-甲醯胺(80)**

【0456】 將含在H₂O (12 mL)中之NaOH (1.95 g , 48.82 mmol)及含在二噁烷(15 mL)中之Boc₂O (8.66 g , 39.69 mmol , 9.12 mL)添加至2-胺基-3-(2-氟苯基)丙酸(5.77 g , 31.50 mmol)含在二噁烷(45 mL)中之溶液。在25℃下攪拌該混合物20小時。在減壓下濃縮反應並將H₂O (60 mL)添加至該混合物。用HCl (0.5 M)處理水相直至pH ~ 3並以EA (50 mL × 3)萃取反應。用H₂O (50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌合併的有機層，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，濃縮，以得到殘餘物。獲得呈黃色固體之化合物**80A** (8.58 g , 產率：96.2%)，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.66 (br s, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 2H), 7.17 - 7.07 (m, 3H), 4.19 - 4.07 (m, 1H), 3.13 (br dd, J = 4.9, 13.9 Hz, 1H),

第 175 頁(發明說明書)

2.81 (br dd, $J = 10.5, 13.7$ Hz, 1H), 1.30 (s, 9H)。

【0457】 將NMM (12.25 g, 121.16 mmol, 13.32 mL)逐滴添加至化合物**80A** (8.58 g, 30.29 mmol)及N-甲氧基甲胺(4.14 g, 42.41 mmol, HCl)、HOBt(4.50 g, 33.32 mmol)含在CHCl₃(100 mL)中之混合物。然後將EDCI (8.13 g, 42.41 mmol)添加至該混合物並在25℃下攪拌該混合物18小時。在減壓下濃縮反應。將H₂O (100 mL)及EA (100 mL)添加至該混合物，分離有機層。以EA (60 mL × 2)萃取水層。用HCl (0.5M, 100 mL)、飽和NaHCO₃(100 mL)洗滌合併的有機層，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，在減壓下濃縮，以得到殘餘物。獲得呈黃色固體之化合物**80B** (9.26 g, 產率91.7%)，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.38 - 7.19 (m, 2H), 7.17 - 6.99 (m, 3H), 4.66 (br s, 1H), 3.67 (br s, 3H), 3.13 - 3.02 (m, 3H), 2.95 (br dd, $J = 4.5, 13.6$ Hz, 1H), 2.76 - 2.61 (m, 1H), 1.27 (s, 9H)。MS (ESI) m/z (M+Na)⁺348.9。

【0458】 在N₂氛圍於0℃下，將化合物**80B** (9.26 g, 28.37 mmol)含於THF (100 mL)中之溶液逐滴添加至LiAlH₄ (1.18 g, 31.21 mmol)含在THF (50 mL)中之溶液。添加後，在0℃下攪拌該混合物2小時。在0℃下，將EA (100 mL)及HCl (1M, 100 mL)加入反應混合物。分離有機層及以EA (100 mL × 2)萃取水層。用HCl (1M, 100 mL)、H₂O (100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌合併的有機層。合併的有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，在減壓下濃縮，以得到殘餘物。獲得呈黃色油之化合物**80C** (5.65 g, 產率：74.5%)，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.50 (s, 1H), 7.37 (br d, $J = 7.3$ Hz, 1H),

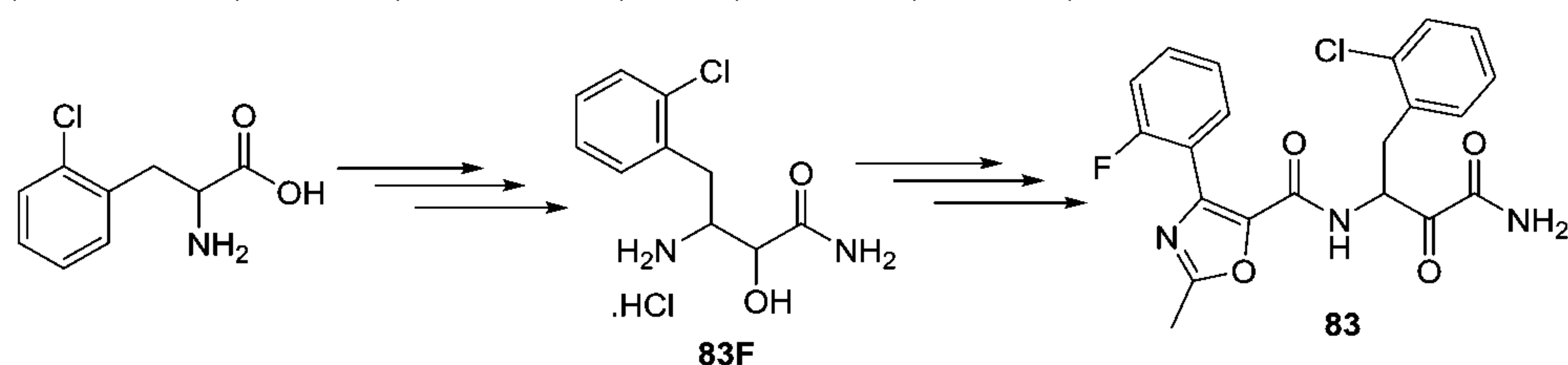
7.31 - 7.22 (m, 2H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 4.03 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.13 (br dd, $J = 4.6, 13.9$ Hz, 1H), 2.74 (br dd, $J = 10.1, 13.6$ Hz, 1H), 1.32 (s, 9H)。

【0459】在 0°C 下，將三甲基矽基甲腈(890.76 mg，8.98 mmol，1.12 mL)逐滴添加至化合物**80C** (2 g，7.48 mmol)及CsF (568 mg，3.74 mmol)含在MeOH (50 mL)中之溶液。使該混合物升至 20°C 並攪拌5小時。濃縮反應混合物，然後用 H_2O (30 mL)稀釋，以EA (30 mL x 3)萃取，合併的有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，以得到殘餘物。獲得呈黃色油之化合物**80D** (2.62 g，粗製物)，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.23 (br d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.15 - 7.03 (m, 3H), 4.63 - 4.28 (m, 1H), 3.93 - 3.75 (m, 1H), 3.12 - 2.93 (m, 1H), 2.78 - 2.58 (m, 1H), 1.25 (s, 4.5H), 1.22 (s, 4.5H)。

【0460】將 K_2CO_3 (498 mg，3.60 mmol)添加至化合物**80D** (530 mg，1.80 mmol)含在DMSO (10 mL)中之溶液且將 H_2O_2 (3.06 g，27.01 mmol，2.60 mL，30%純度)逐滴添加至該混合物。在 20°C 下攪拌該混合物3小時。用飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 mL)淬滅反應並用 H_2O (30 mL)稀釋。以EA (40 mL x 3)萃取該混合物並用 H_2O (40 mL)、鹽水(40 mL)洗滌合併的有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮，以得到殘餘物。獲得呈淺黃色固體之化合物**80E** (507 mg，產率：90.1%)，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.34 - 7.16 (m, 4H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 6.52 - 6.04 (m, 1H), 5.69 (dd, $J = 6.0, 12.6$ Hz, 1H), 4.04 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.94 - 3.74 (m, 1H), 2.90 - 2.61 (m, 2H), 1.24 (s, 9H)。

【0461】 將HCl/EtOAc (4M, 15 mL)添加至化合物**80E** (1.39 g, 4.45 mmol)含在EtOAc (15 mL)中之溶液。在25℃下攪拌該混合物2小時。過濾沉澱並用EA (20 mL)洗滌濾餅。在減壓下乾燥固體。獲得呈淺黃色固體之化合物**80F** (933 mg, 產率: 84.3%, HCl)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 - 7.90 (m, 3H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.23 (m, 2H), 7.21 - 7.07 (m, 2H), 6.74 - 6.36 (m, 1H), 4.23 - 3.77 (m, 1H), 3.72 - 3.53 (m, 1H), 2.92 (br d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.82 (br d, J = 7.1 Hz, 1H)。

【0462】 使用如針對中間物**58E**及**1D**之相同程序將化合物**80F**及4-(2-氟苯基)-2-甲基噁唑-5-甲酸偶聯及然後使用如實例1中所述的程序以產生化合物**80**。獲得呈白色固體之化合物**80** (95 mg, 產率60.7%), ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 2H), 7.32 - 7.17 (m, 4H), 7.16 - 7.06 (m, 2H), 5.39 - 5.29 (m, 1H), 3.22 (br dd, J = 4.8, 14.3 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 9.0, 13.9 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺414.1。

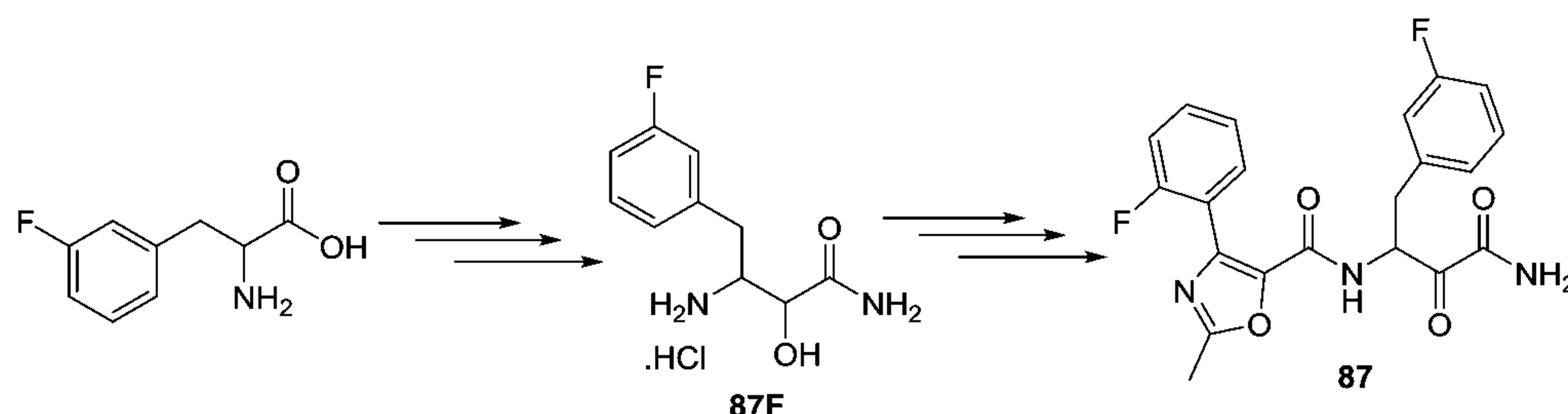


N-(4-氨基-1-(2-氯苯基)-3,4-二側氧基丁-2-基)-4-(2-氟苯基)-2-甲基噁唑-5-甲醯胺(83)

【0463】 將化合物2-氨基-3-(2-氯苯基)丙酸轉化為中間物**83F**, 然後使用如針對化合物**80**之相同程序將該中間物與4-(2-氟苯基)-2-甲基噁唑-5-甲酸偶聯及然後進一步使用如實例1中所述的程序以產生化合物**83**。獲得呈白色固體之化合物**83** (120 mg, 產率36%), ¹H NMR (DMSO-d₆,

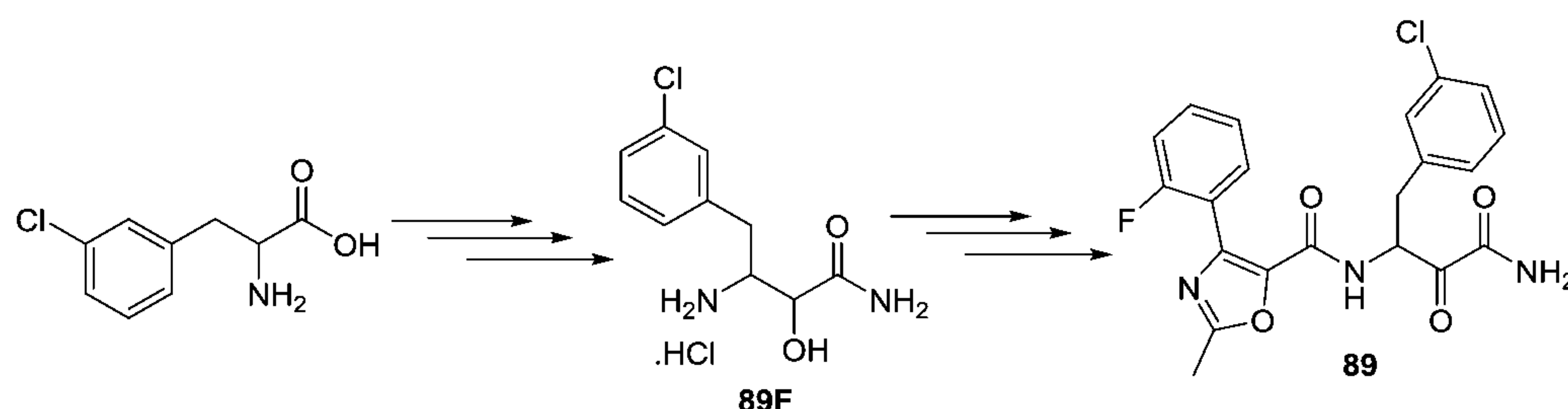
400MHz) : δ 8.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 3H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 4H), 5.46 - 5.33 (m, 1H), 3.33 - 3.26 (m, 1H), 3.08 (dd, $J = 9.8, 14.2$ Hz, 1H), 2.54 (s, 3H)。

MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 430.1。



**N-(4-胺基-1-(3-氟苯基)-3,4-二側氧基丁-2-基)-4-(2-氟苯基)-2-甲基
噁唑-5-甲醯胺(87)**

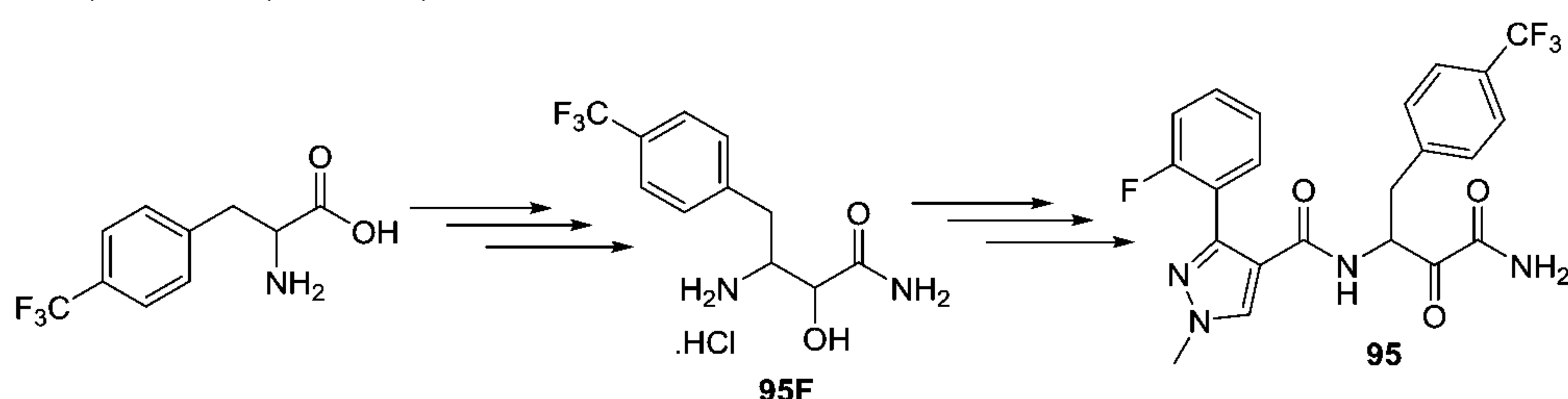
【0464】 將化合物2-胺基-3-(3-氟苯基)丙酸轉化為中間物**87F**，然後使用如針對化合物**80**之相同程序將該中間物與4-(2-氟苯基)-2-甲基噁唑-5-甲酸偶聯及然後進一步使用如實例1中所述的程序以產生化合物**87**。獲得呈淡黃色固體之化合物**87** (160 mg，產率55%)，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 8.87 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 7.13 - 7.01 (m, 3H), 5.42 - 5.27 (m, 1H), 3.19 (dd, $J = 3.8, 14.1$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 9.9, 13.9$ Hz, 1H), 2.55 (s, 3H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 414.1。



**N-(4-胺基-1-(3-氯苯基)-3,4-二側氧基丁-2-基)-4-(2-氟苯基)-2-甲基
噁唑-5-甲醯胺(89)**

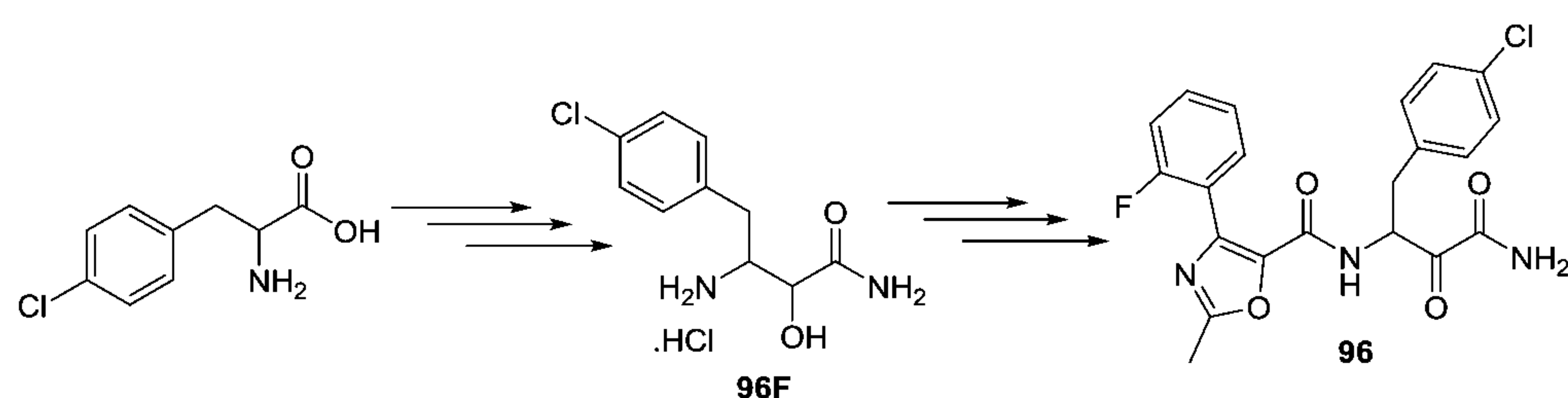
【0465】 將化合物2-胺基-3-(3-氯苯基)丙酸轉化為中間物**89F**，然

後使用如針對化合物**80**之相同程序將該中間物與4-(2-氟苯基)-2-甲基噁唑-5-甲酸偶聯及然後進一步使用如實例**1**中所述的程序以產生化合物**89**。獲得呈白色固體之**89** (70 mg, 產率31.5%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.44 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 7.35 - 7.25 (m, 3H), 7.25 - 7.16 (m, 3H), 5.37 - 5.26 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 3.7, 13.9 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 10.0, 13.9 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 430.1。



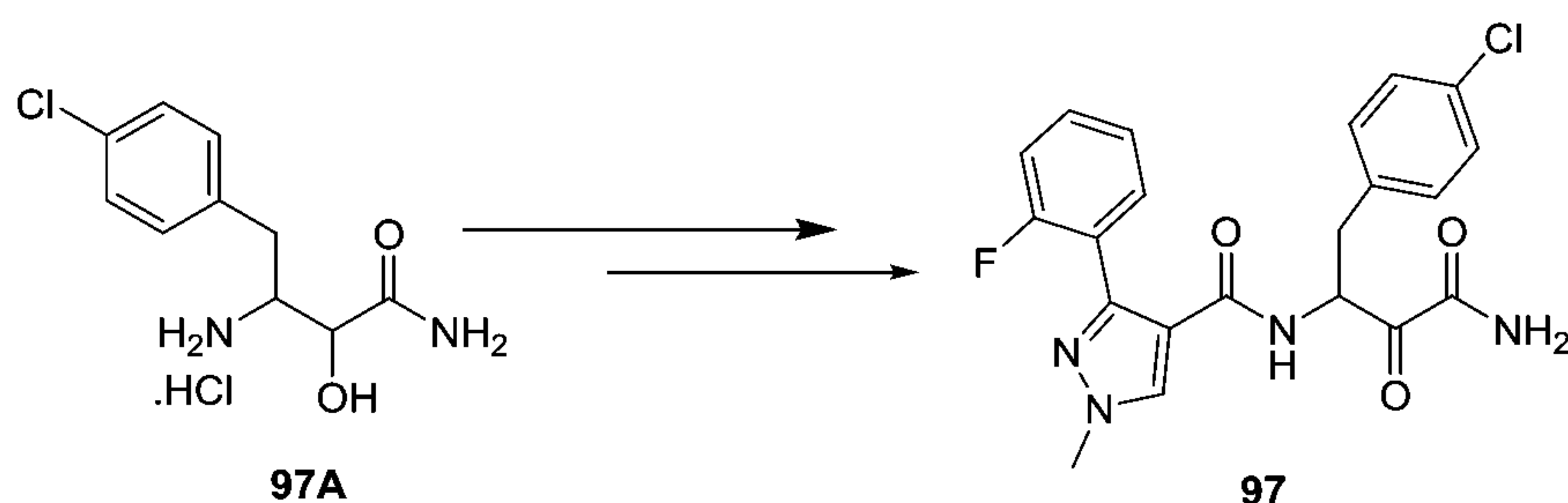
N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)丁-2-基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺(95)

【0466】 將化合物2-胺基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸轉化為中間物**95F**，然後使用如針對化合物**80**之相同程序將該中間物與3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸偶聯及然後進一步使用如實例**1**中所述的程序以產生化合物**95**。獲得呈淺黃色固體之化合物**96** (70 mg, 產率55.13%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 6.96 (br s, 1H), 6.69 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.22 (br s, 1H), 5.40 - 5.32 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.31 (dd, J = 4.6, 14.2 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 8.9, 13.9 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺=463.1。



N-(4-胺基-1-(4-氯苯基)-3,4-二側氧基丁-2-基)-4-(2-氟苯基)-2-甲基噁唑-5-甲醯胺(96)

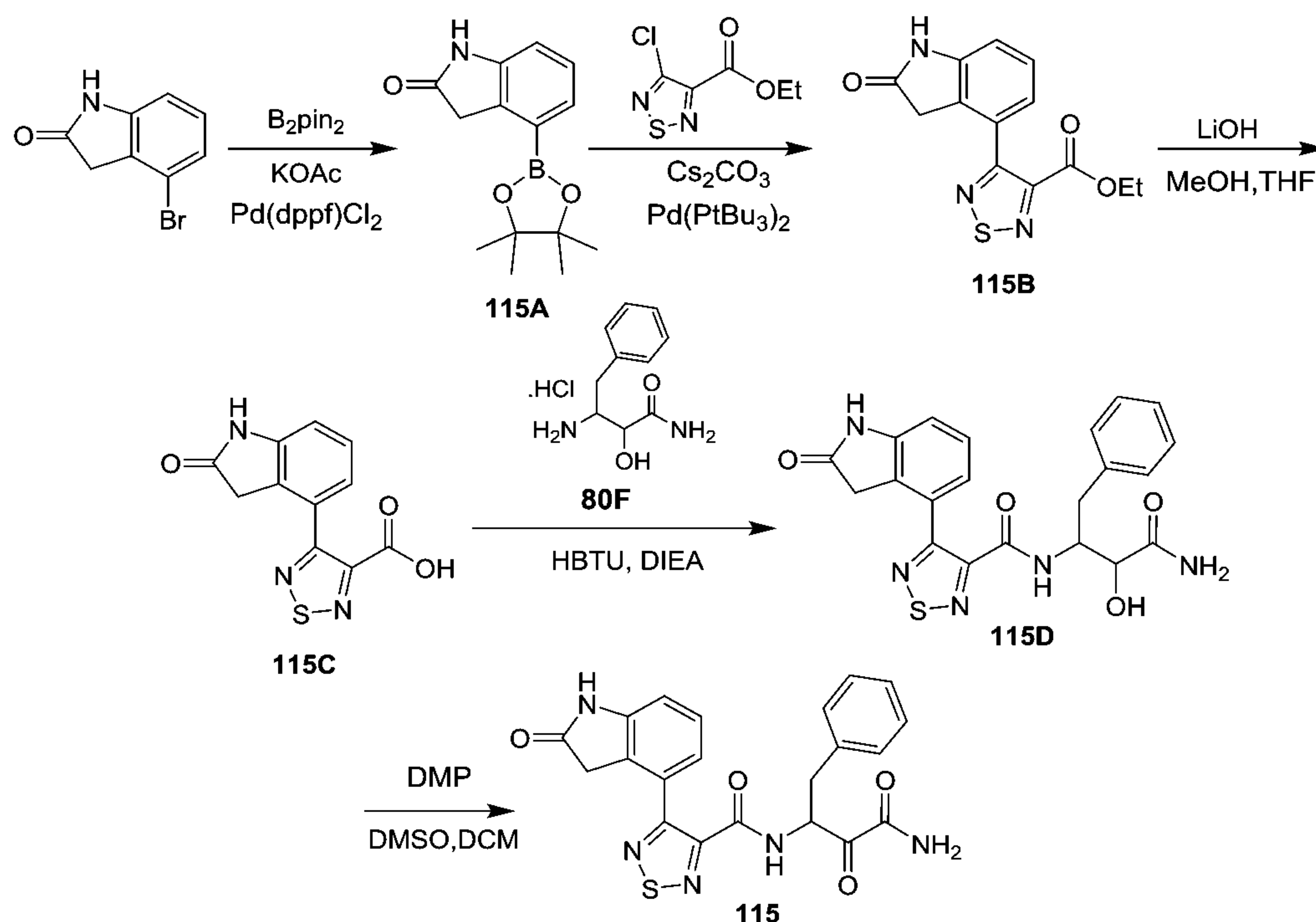
【0467】 將化合物2-胺基-3-(4-氯苯基)丙酸轉化為中間物**96F**，然後使用如針對化合物**80**之相同程序將該中間物與4-(2-氟苯基)-2-甲基噁唑-5-甲酸偶聯及然後進一步使用如實例1中所述的程序以產生化合物**96**。獲得呈白色固體之化合物**96** (120 mg，產率77%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 8.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 5.37 - 5.26 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 3.7, 14.2 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 10.0, 13.9 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 430.1。



N-(4-胺基-1-(4-氯苯基)-3,4-二側氧基丁-2-基)-3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺(97)

【0468】 使用如針對化合物**80**之相同條件將化合物3-胺基-4-(4-氯苯基)-2-羥基丁醯胺與3-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸偶聯及然後進一步使用如實例1中所述的程序以產生化合物**97**。獲得呈白色固體之化合物**97** (120 mg，產率65.3%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 8.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.41 - 7.30 (m,

4H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 5.29 - 5.11 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.11 (dd, J = 3.7, 13.9 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 10.1, 13.8 Hz, 1H) 。 MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 429.1 。



N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-(2-側氧基吡啶啉-4-基)-1,2,5-噻二唑-3-甲醯胺(115)

【0469】 使 4- 溴 吡 啶 啉 -2- 酮 (500.0 mg , 2.36 mmol) 、 B₂pin₂ (898.2 mg , 3.54 mmol) 、 KOAc (462.8 mg , 4.72 mmol) 、 Pd(dppf)Cl₂ (172.5 mg , 235.80 μmol) 含在二噁烷(20 mL)中之混合物脫氣且用N₂淨化3次，及然後在N₂氛圍於80℃下攪拌該混合物12小時。濃縮該混合物並藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=10/1至0:1)純化所得殘餘物。獲得呈黃色固體之化合物**115A** (600.0 mg，粗製物)。粗產物係直接用於下一步驟中。

【0470】 使 4- 氯 -1,2,5- 噻 二 唑 -3- 甲 酸 乙 酯 (446.0 mg , 2.32 mmol) 、 化合物**115A** (600.0 mg , 2.32 mmol) 、 鉍；三-第三丁基磷酸磷

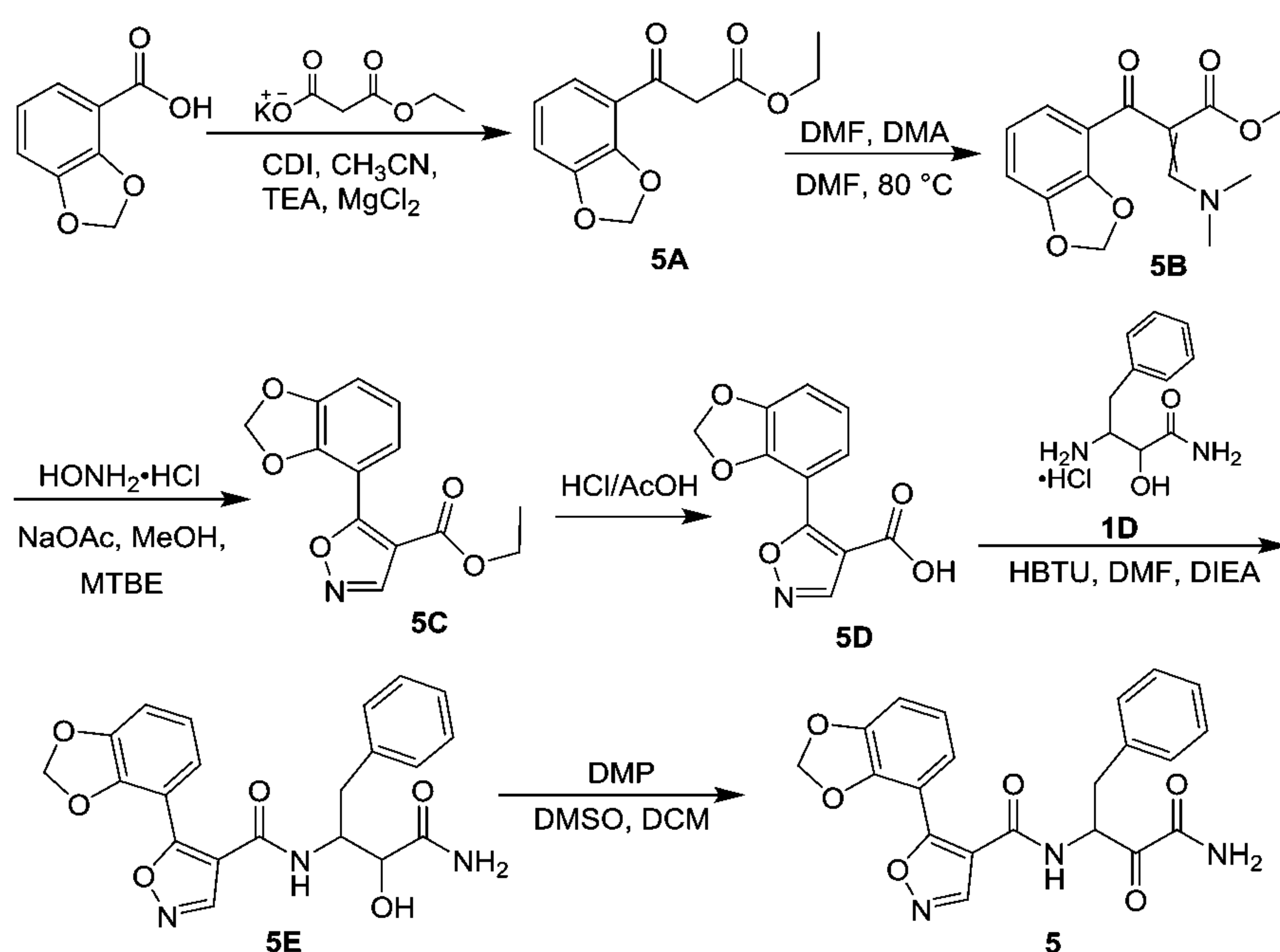
烷(118.3 mg, 231.56 μmol)、 Cs_2CO_3 (2.26 g, 6.95 mmol)含在 H_2O (5 mL)及二噁烷(50 mL)中之混合物脫氣並用 N_2 淨化3次，及然後在 N_2 氛圍於 80°C 下攪拌該混合物1小時。濃縮該混合物並藉由管柱層析(SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯=5/1至0:1)純化所得殘餘物。獲得呈黃色固體之化合物**115B** (500.0 mg, 50.3%產率, 67.4%純度)。MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 290.0。

【0471】 將 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2M, 4.15 mL)添加至化合物**115B** (480.0 mg, 1.66 mmol)含在THF (10 mL)及MeOH (10 mL)中之溶液。在 20°C 下攪拌該混合物10分鐘。濃縮該混合物，用 H_2O (50 mL)稀釋，用DCM (50 mL)洗滌，將HCl (1M)加入水相直至pH ~ 3，然後以EA (50 mL $\times$ 2)萃取該混合物，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。獲得呈黃色固體之化合物**115C** (110.0 mg, 粗製物)。粗產物係直接用於下一步步驟中。

【0472】 然後使用如針對化合物**80**之相同條件使化合物**115C**與中間物**80F**偶聯及然後進一步使用如實例**1**中所述的程序以產生化合物**115**。獲得呈白色固體之化合物**115** (30 mg, 產率34.3%; 91.1%純度)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 10.54 (s, 1H), 9.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 5H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.52 - 5.45 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 1H)。

實例21

化合物5及8



**N-(4-氨基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-(苯并[d][1,3]二氧雜環
戊烯-4-基)異噁唑-4-甲醯胺 (5)**

【0473】 燒瓶1：將CDI (2.19 g, 13.48 mmol)添加至苯并[d][1,3]二氧雜戊烯-4-甲酸(2 g, 12.04 mmol)含在CH₃CN (15 mL)中之溶液。在25℃下攪拌該混合物4小時。

【0474】 燒瓶2：歷時15分鐘將MgCl₂ (1.15 g, 12.04 mmol)分批添加至乙基丙二酸鉀(2.70 g, 15.89 mmol)含在CH₃CN (25 mL)中之溶液。在25℃下攪拌該混合物0.5小時，然後添加TEA (3.65 g, 36.12 mmol)並攪拌漿液0.5小時。將燒瓶1中的溶液轉移至燒瓶2中的漿液。在25℃下攪拌該混合物18小時。用3N HCl (40 mL)淬滅反應混合物並在減壓下濃縮溶液。以MTBE (50 mL x 2)萃取所得的。用H₂O (50 mL)、飽和NaHCO₃ (50 mL)、飽和NaCl (50 mL)洗滌有機層，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以得到呈黃色油之化合物**5A** (2.1 g, 73.9%產率)，其無需純化即可用於下一步驟。

【0475】 化合物**5A** (1.1g, 4.66mmol)和 DMFDMA (2.47mL,

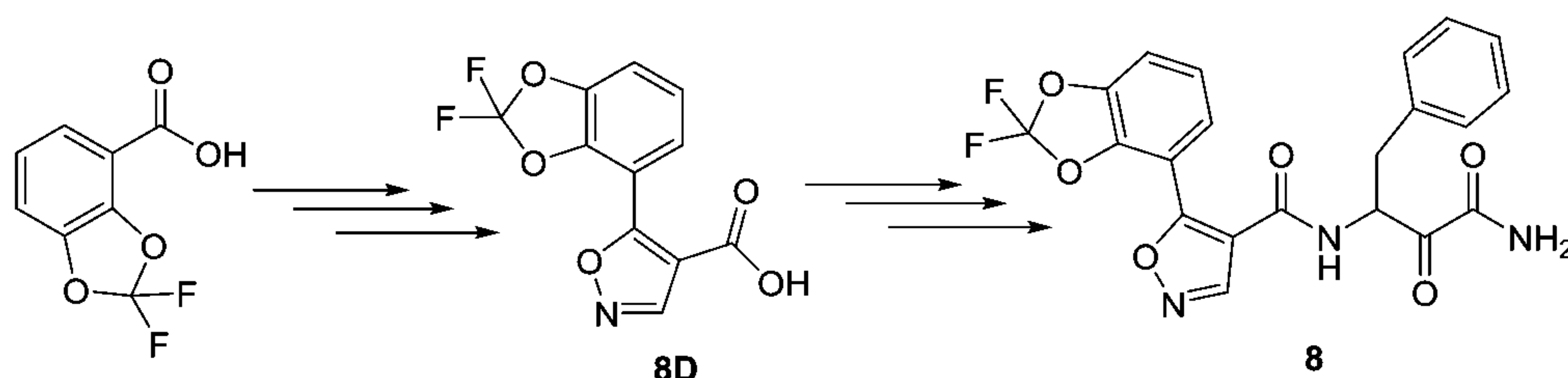
18.63mmol)在DMF (15mL)中的混合物在80℃下攪拌3小時。在真空下濃縮該混合物以得到呈棕色油之化合物**5B** (1.2 g, 88.5%產率), 其無需純化即可用於下一步驟。

【0476】 將NaOAc (676 mg, 8.24 mmol)添加至化合物**5B** (1.20 g, 4.12 mmol)及羥基胺鹽酸鹽(573 mg, 8.24 mmol)含在MeOH (7 mL)及MTBE (7 mL)中之混合物。在25℃下攪拌該混合物17小時。將飽和NH₄Cl (20 mL)加入該混合物並且以MTBE (20 mL x 2)萃取。用鹽水(10 mL)洗滌合併的有機相, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾並在真空下濃縮。藉由FCC (0-10% EA/PE)純化產物以得到呈白色固體之化合物**5C** (444 mg, 41.3%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 6.13 (s, 2H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0477】 將HCl (12M, 5 mL)添加至化合物**5C** (244 mg, 0.93 mmol)含在AcOH (5 mL)中之混合物。在118℃下攪拌該混合物4.5小時。在真空下濃縮該混合物。將H₂O (50 mL)添加至該混合物, 以DCM (50 mL)萃取該混合物。用鹽水(30 mL)洗滌有機相, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾並在真空下濃縮, 以得到呈黃色固體之化合物**5D** (185 mg, 84.9%產率), 其無需純化即可用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (s, 1H), 7.28 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 1.0, 7.8 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.14 - 6.06 (m, 2H)。

【0478】 使用如針對中間物**58E**及**1D**之相同條件將化合物**5D**及中間物**1D**偶聯及然後使用如實例**1**中所述的程序以產生化合物**5**。獲得呈淺黃色固體之化合物**5** (40 mg, 產率20.8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 8.88 (br d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 5H), 7.07 (br dd, $J = 7.7, 15.7$ Hz, 2H), 6.92 - 6.86 (m, 1H), 6.03 - 5.86 (m, 2H), 5.31 (br s, 1H), 3.15 (br dd, $J = 3.4, 13.6$ Hz, 1H), 2.81 (br dd, $J = 10.3, 13.8$ Hz, 1H)。 MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ 408.1。

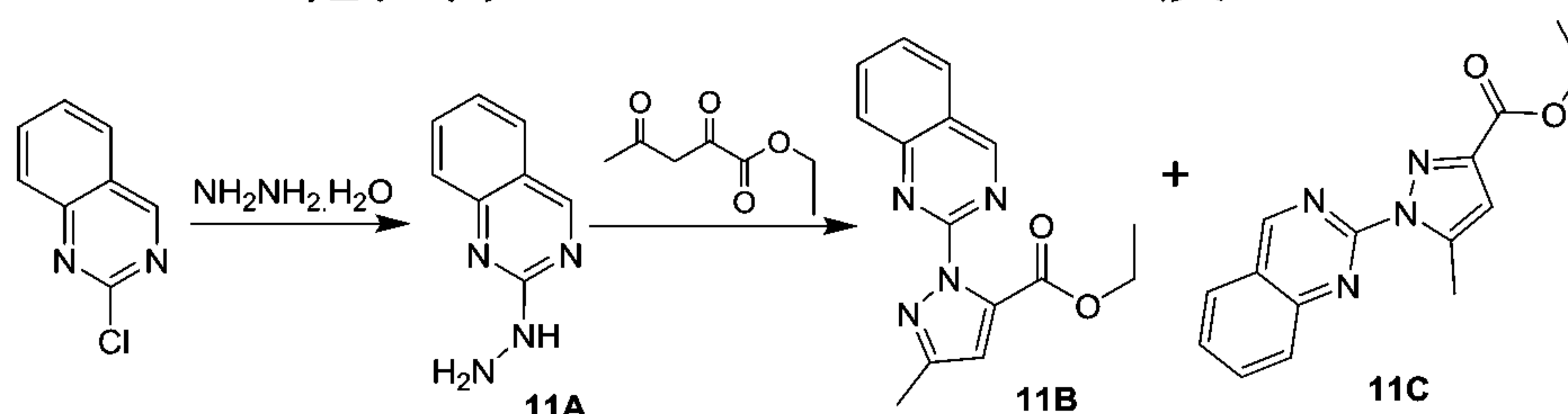


N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)異噁唑-4-甲醯胺(8)

【0479】 使用如針對化合物**5**所述的程序將化合物2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜戊烯-4-甲酸轉化為中間物**8D**及然後使用如化合物**58**中所述的程序將中間物**8D**與中間物**1D**偶聯以產生化合物**8**。獲得呈白色固體之化合物**8** (60 mg, 產率54%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65 - 7.47 (m, 2H), 7.36 - 7.14 (m, 6H), 5.38 (s, 1H), 3.24 - 3.07 (m, 1H), 2.89 - 2.75 (m, 1H)。 MS (ESI) m/z ($M+H$)⁺ 444.1。

實例22

化合物11、27、30、29、45及59



【0480】 將NH₂NH₂.H₂O (5 mL, 85%純度)添加至2-氯喹啉(1

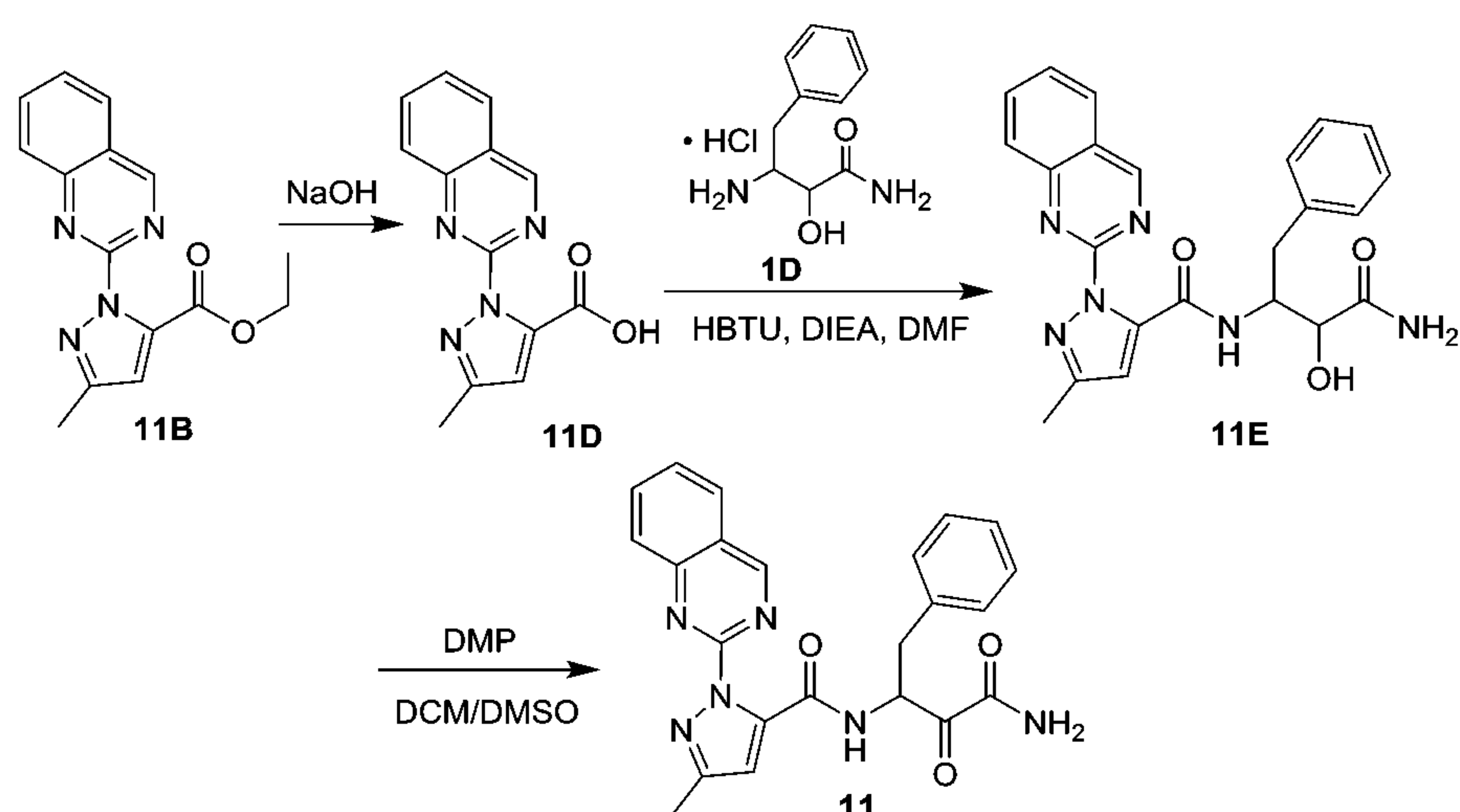
g, 6.08 mmol)及 K_2CO_3 (1.00 g, 7.24 mmol)之混合物。在 100°C 下攪拌該混合物0.5小時。冰冷卻反應混合物並藉由過濾收集所得粗結晶。用冷水洗滌晶體，空氣乾燥，以得到殘餘物。將殘餘物在PE (20 mL)中研磨並藉由過濾收集。獲得呈黃色固體之化合物**11A** (490 mg, 產率：50.4%)。

【0481】 將HOAc (5 mL)添加至化合物**11A** (490 mg, 3.06 mmol)及2,4-二側氧基戊酸乙酯(484 mg, 3.06 mmol)之溶液。在 100°C 下攪拌該混合物16小時。濃縮該混合物，用EA (25 mL)稀釋並過濾。用 NaHCO_3 (25 mL)、鹽水(25 mL x 3)洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，然後過濾並濃縮，以得到殘餘物。藉由製備型TLC (PE: EA=1:1)純化殘餘物。獲得呈黃色油之化合物**11B** (180 mg, 產率：18.1%)。獲得呈黃色油之化合物**11C** (110 mg, 產率：11.3%)。

【0482】 化合物**11B**： ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.12 - 8.03 (m, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.78 (dt, $J = 1.0, 7.6$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 282.9。

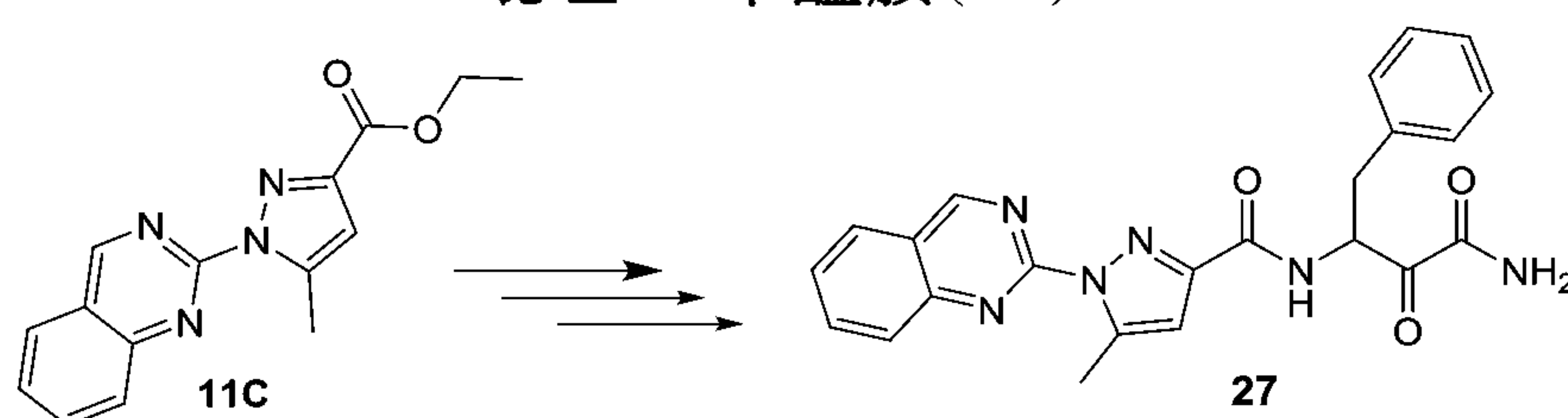
【0483】 化合物**11C**： ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.16 - 8.05 (m, 2H), 7.83 (ddd, $J = 1.5, 6.4, 8.1$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.32 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.68 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 282.9。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(噻唑啉-2-基)-
1H-吡唑-5-甲醯胺(11)



【0484】如實例19中所述使化合物**11B**經歷如用於將中間物**58D**轉化為**58**之程序以產生化合物**11**。獲得呈淺黃色固體之化合物**11** (45 mg, 產率41.4%), ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.51 (s, 1H), 9.11 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.09 - 7.98 (m, 2H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.75 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 5H), 6.58 (s, 1H), 5.43 - 5.15 (m, 1H), 3.13 (dd, $J = 3.1, 14.1$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 9.9, 13.9$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H)。MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 429.1。

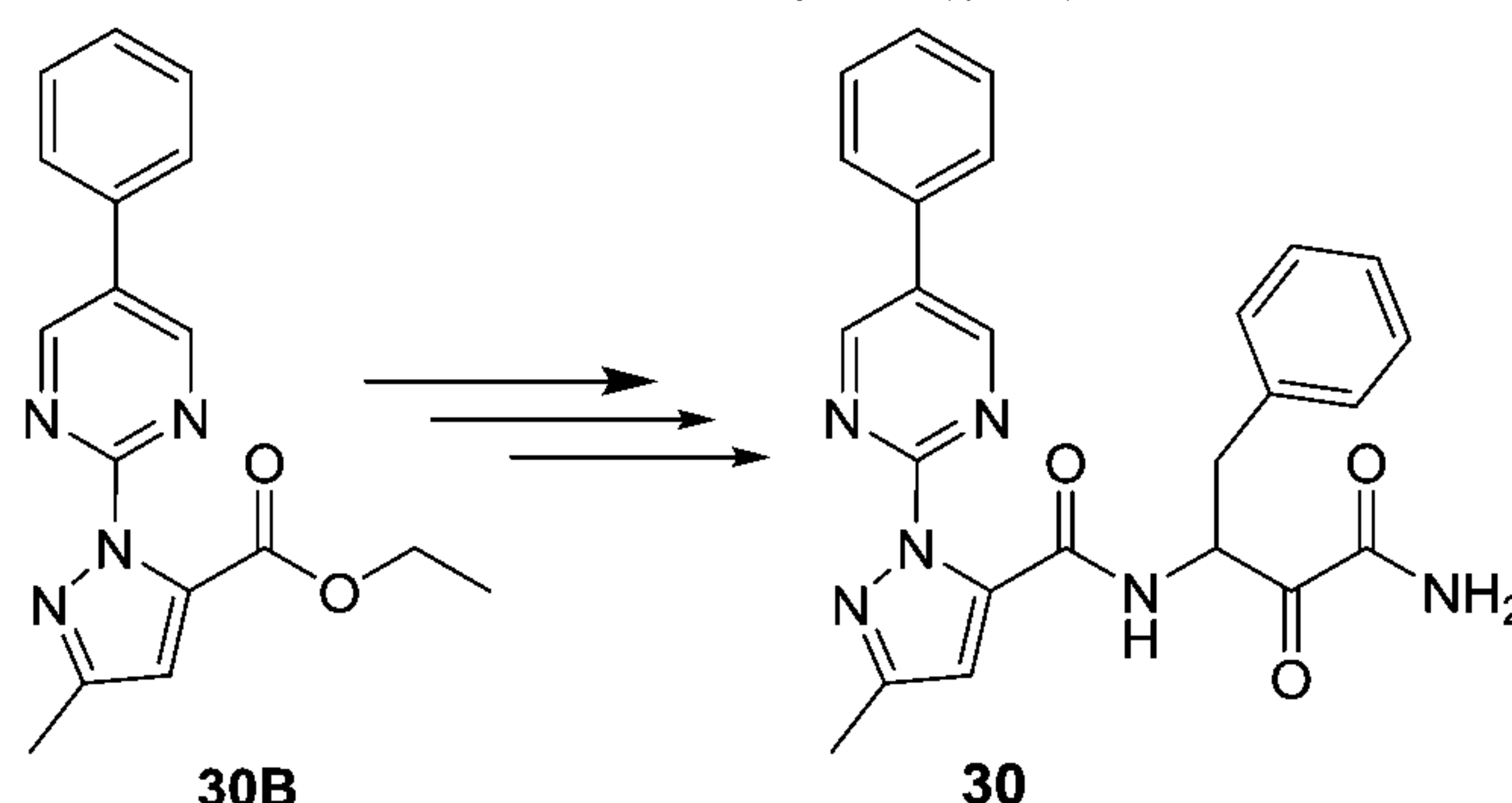
N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-甲基-1-(喹啉-2-基)-1H-吡唑-3-甲醯胺(**27**)



【0485】如實例19中所述使化合物**11C**經歷如用於將中間物**58D**轉化為化合物**58**之程序以產生化合物**27**。獲得呈淺黃色固體之化合物**27** (28 mg, 產率77.1%), ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.15 - 7.98 (m, 3H), 7.89 - 7.73 (m, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 4H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 6.68 (s, 1H),

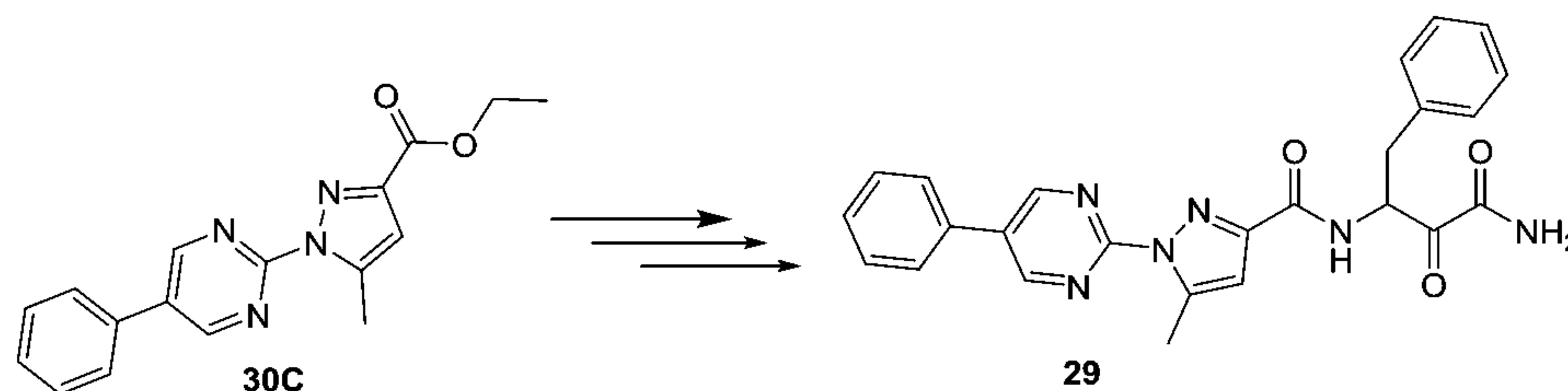
5.56 - 5.29 (m, 1H), 3.24 - 3.00 (m, 2H), 2.64 (s, 3H) 。MS (ESI) m/z (M+H)⁺429.2 。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(5-苯基嘧啶-2-基)-1H-吡唑-5-甲醯胺(30)



【0486】 使用如針對化合物**11**所述的程序自2-氯-5-苯基嘧啶製得化合物**30B**。然後，如實例**19**中所述使化合物**30B**經歷如用於將中間物**58D**轉化為化合物**58**之程序，以產生化合物**30**。獲得呈白色固體之化合物**30** (130 mg，產率82.9%)，¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 3H), 7.58 - 7.44 (m, 3H), 7.28 - 7.21 (m, 4H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.29 - 5.21 (m, 1H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.26 (s, 3H) 。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 455.1 。

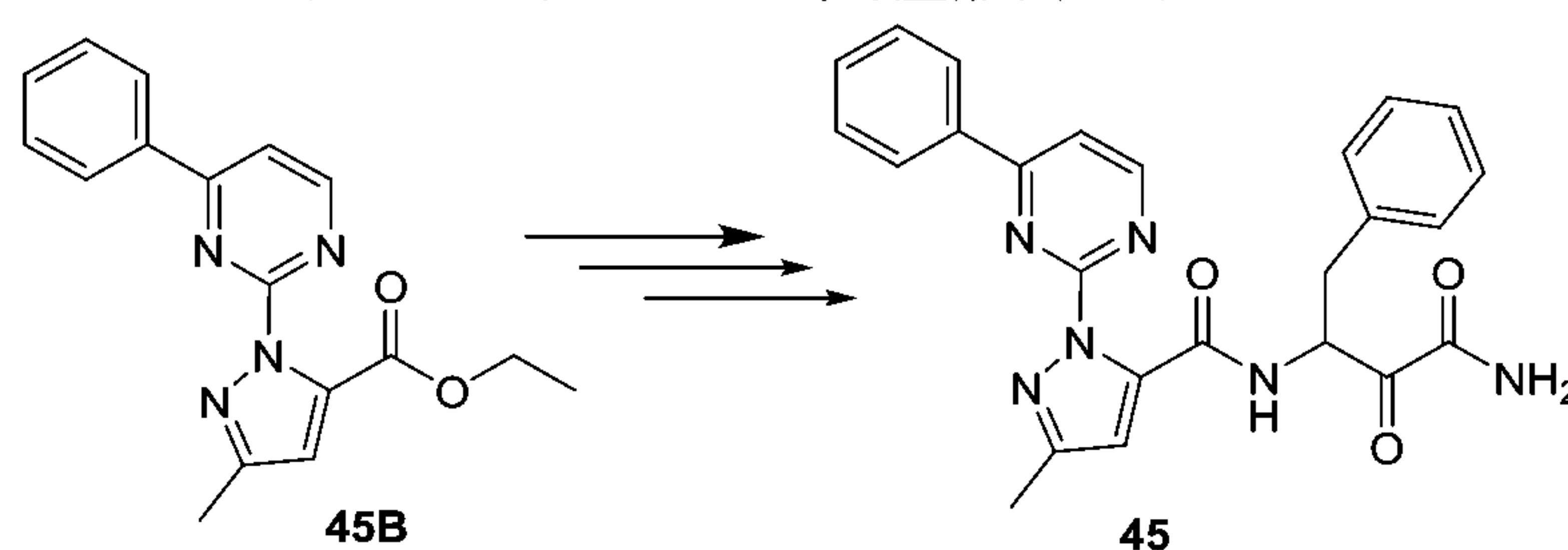
N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-甲基-1-(5-苯基嘧啶-2-基)-1H-吡唑-3-甲醯胺(29)



【0487】 使用如針對化合物**11**所述的程序自2-氯-5-苯基嘧啶製得化合物**30C**。然後，如實例**19**中所述使化合物**30C**經歷如用於將中間物**58D**

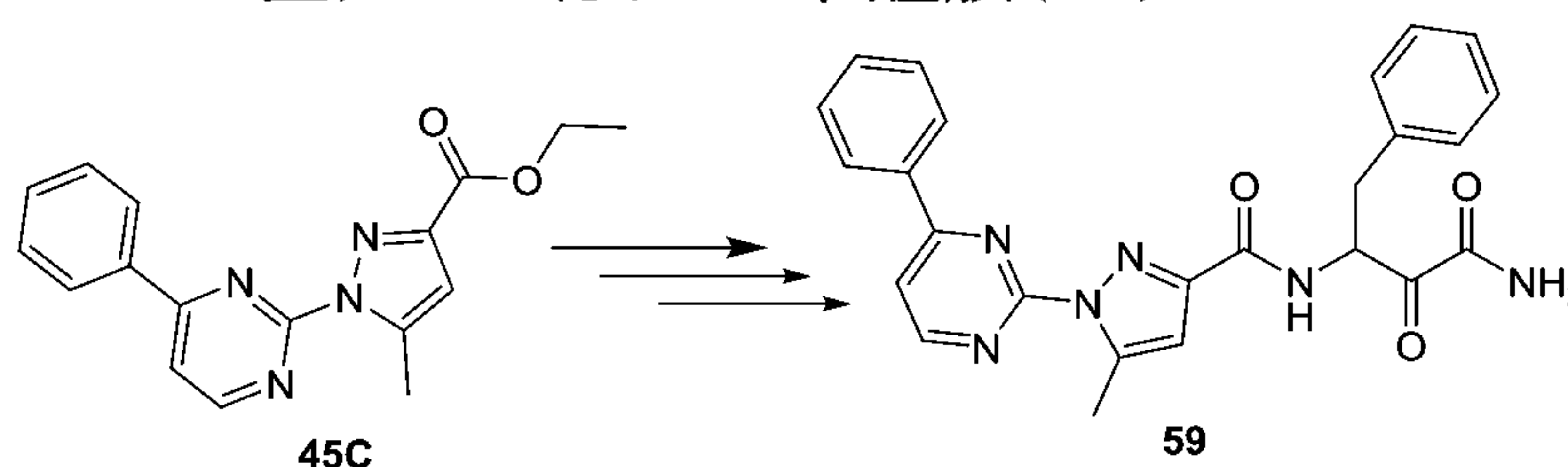
轉化為化合物**58**之程序，以產生化合物**29**。獲得呈白色固體之化合物**29** (50 mg，產率33.8%)， ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.25 (s, 2H), 8.12 (br s, 1H), 7.90 - 7.47 (m, 7H), 7.33 - 7.15 (m, 5H), 6.69 (s, 1H), 5.56 - 5.42 (m, 1H), 3.35 - 3.12 (m, 2H), 2.65 (s, 3H)。MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 455.2。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-1-(4-苯基嘧啶-2-基)-1H-吡啶-5-甲醯胺(45)



【0488】 使用如針對化合物**11**所述的程序自2-氯-4-苯基嘧啶製得化合物**45B**。然後，如實例**19**中所述使化合物**45B**經歷如用於將中間物**58D**轉化為化合物**58**之程序，以產生化合物**45**。獲得呈白色固體之化合物**45** (110 mg，產率73.5%)， ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz)： δ 9.06 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 3H), 8.00 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 3H), 7.25 - 7.13 (m, 5H), 6.55 (s, 1H), 5.44 - 5.36 (m, 1H), 3.11 (dd, J = 3.9, 14.0 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H)。MS (ESI) m/z (M+H) $^+$ 455.2。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-5-甲基-1-(4-苯基嘧啶-2-基)-1H-吡啶-3-甲醯胺(59)

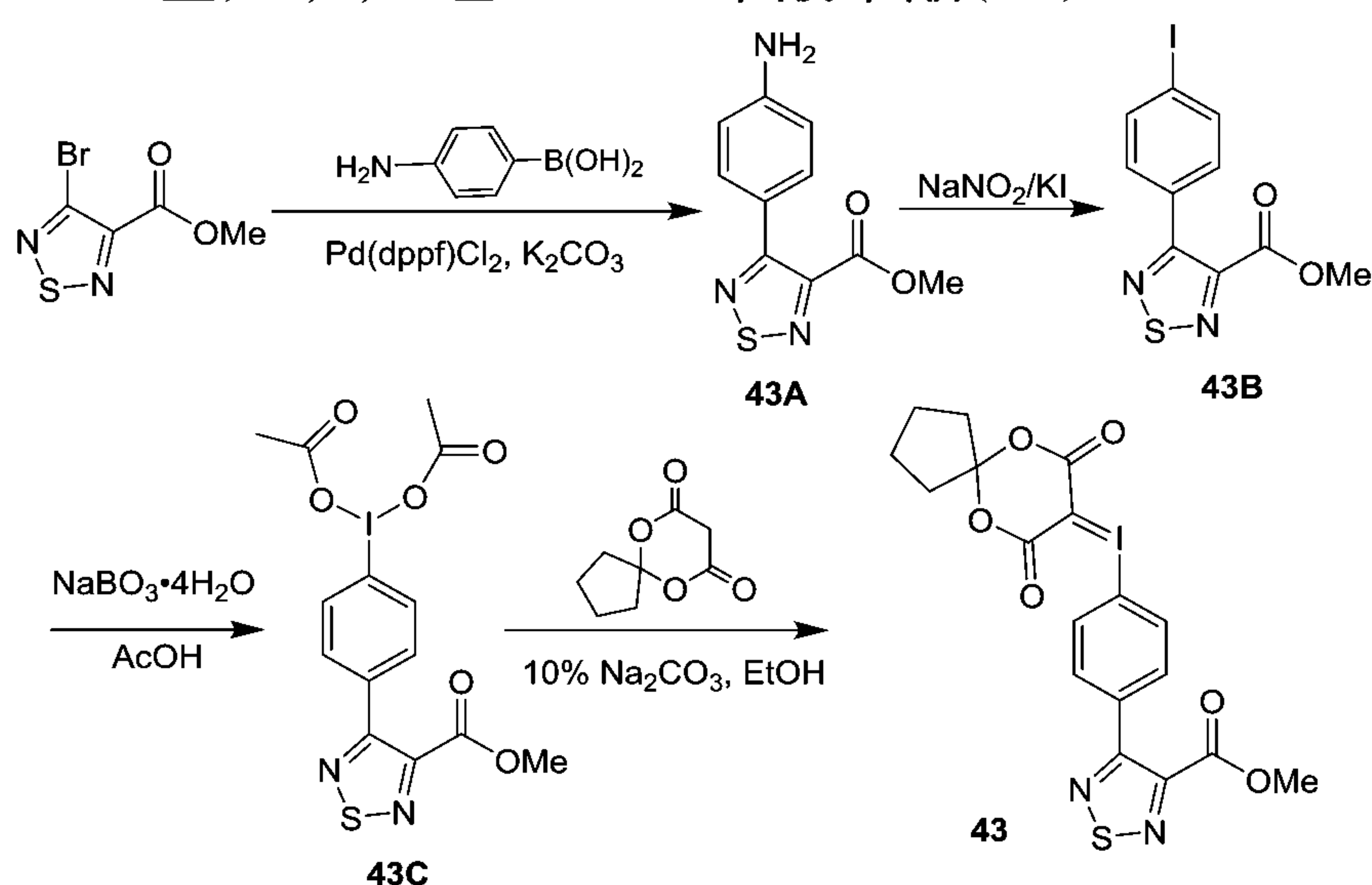


【0489】 使用如針對化合物**11**所述的程序自2-氯-4-苯基嘧啶製得化合物**45C**。然後，如實例**19**中所述使化合物**45C**經歷如用於將中間物**58D**轉化為化合物**58**之程序以產生化合物**59**。獲得呈黃色固體之化合物**59** (25 mg，產率11.9%)，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz)：δ 8.99 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.29 - 8.25 (m, 2H), 8.10 (br d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.82 (br s, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 4H), 7.31 - 7.24 (m, 4H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 6.72 - 6.68 (m, 1H), 5.49 (dt, J = 4.9, 8.1 Hz, 1H), 3.29 (dd, J = 4.9, 14.2 Hz, 1H), 3.16 (br d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.71 - 2.69 (m, 3H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 455.1。

實例23

化合物43-44

4-(4-((7,9-二側氧基-6,10-二氧雜螺[4.5]亞癸-8-基)-λ³-碘烷基)苯基)-1,2,5-噻二唑-3-甲酸甲酯(43)



【0490】 在 N₂ 氛圍下，將 K₂CO₃(3.72 g，26.90 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (656 mg，896.67 μmol)添加至4-溴-1,2,5-噻二唑-3-甲酸甲酯(2 g，8.97 mmol)及(4-胺基苯基)二羥基硼酸(1.60 g，11.66 mmol)含在二

噁烷(25 mL)及H₂O (2 mL)中之溶液，在N₂氛圍於80℃下攪拌該混合物18小時。濃縮反應混合物以除去溶劑，然後用EA (50 mL)稀釋並過濾；濃縮有機層，以得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(ISCO®；12 g SepaFlash® 矽膠急驟管柱，0~30%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑，在30 mL/min下)純化殘餘物。獲得呈淡黃色固體之化合物**43A** (1.3 g，產率：61.6%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.47 - 7.33 (m, 2H), 6.65 - 6.56 (m, 2H), 5.64 (s, 2H), 3.94 - 3.85 (m, 3H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺236.1。

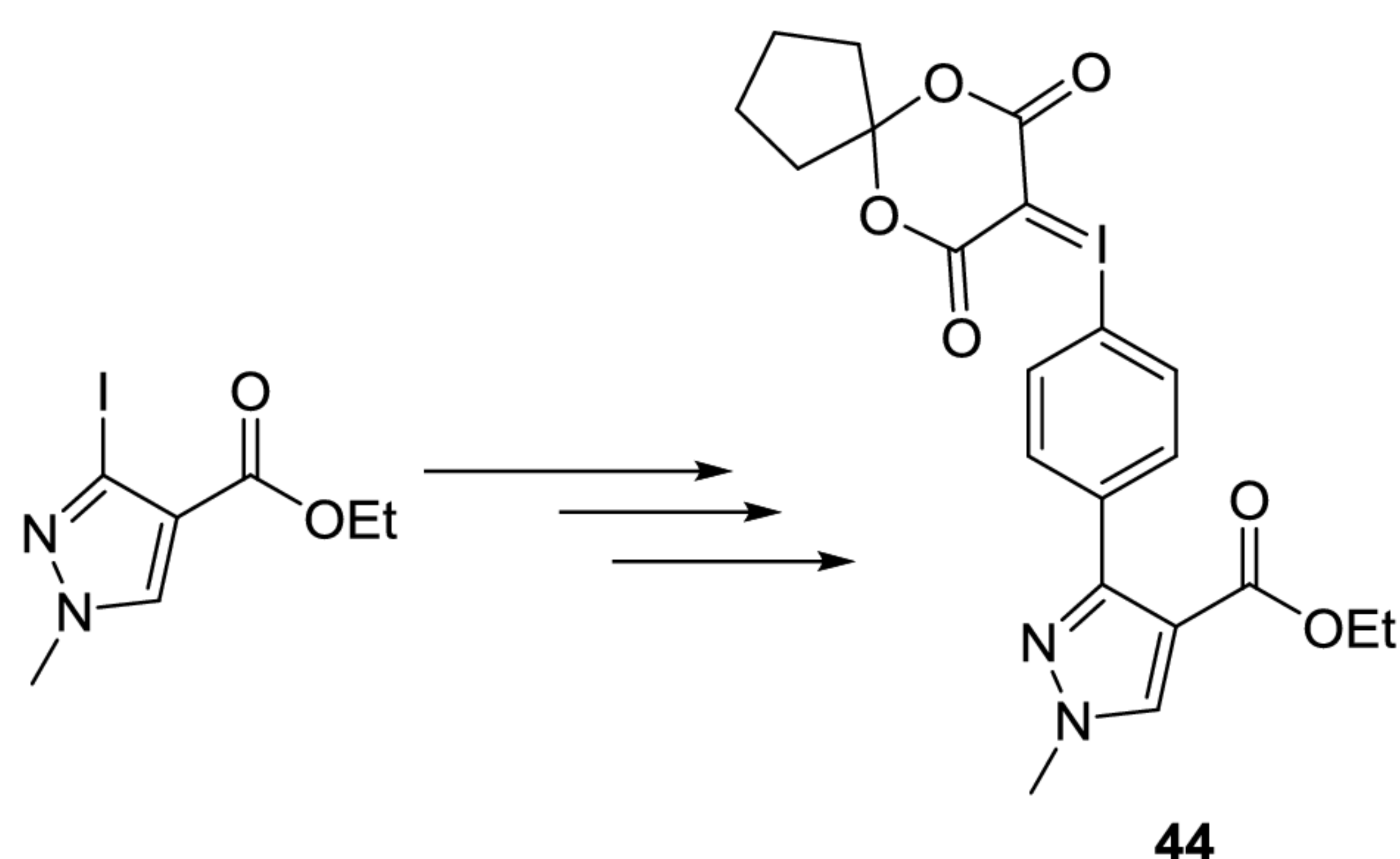
【0491】 在0℃下，將化合物**43A** (1.3 g，5.53 mmol)含在CH₃CN (30 mL)中之懸浮液添加至TsOH·H₂O (2.63 g，13.81 mmol)含在H₂O (20 mL)中之溶液，攪拌該混合物30分鐘，然後在0℃下，將NaNO₂(572 mg，8.29 mmol)、H₂O (10 mL)及KI (1.38 g，8.29 mmol)含在H₂O (10 mL)中之溶液逐滴添加至該混合物，添加後，在25℃下攪拌該混合物16小時。藉由在0℃下添加飽和Na₂SO₃(~20 mL)淬滅該混合物。在真空中濃縮該混合物以除去CH₃CN。過濾反應，在真空中乾燥濾餅。藉由急驟矽膠層析(ISCO®；12 g SepaFlash® 矽膠急驟管柱，0~10%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑，在30 mL/min下)純化殘餘物。獲得呈白色固體之化合物**43B** (1.4 g，產率：73.2%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.90 - 7.77 (m, 2H), 7.52 - 7.37 (m, 2H), 4.02 - 3.92 (s, 3H)。

【0492】 將過硼酸鈉四水合物(4 g，26.00 mmol)分批添加至化合物**43B** (900 mg，2.60 mmol)含在AcOH (15 mL)中之溶液，在50℃下攪拌該混合物10小時。用DCM (50 mL)稀釋反應混合物，過濾，用水(100 mL)稀釋濾液，並以DCM (40 mL × 2)萃取三次。用Na₂SO₄乾燥合併的有機萃取物，過濾，並濃縮，以得到殘餘物。將殘餘物在DCM: PE (1:

15)(20 mL x 3)中研磨。過濾並獲得濾餅。獲得呈淡黃色固體之化合物**43C** (590 mg, 產率: 48.9%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.26 - 8.15 (m, 2H), 7.89 - 7.84 (m, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 6H)。

【0493】將Na₂CO₃(539 mg, 5.08 mmol)含在H₂O (10 mL)中之溶液添加至化合物**43C** (590 mg, 1.27 mmol)含在EtOH (20 mL)中之溶液, 然後添加6,10-二氧雜螺[4.5]癸-7,9-二酮(281 mg, 1.65 mmol), 在20℃下攪拌該混合物1小時。然後用水(80 mL)稀釋反應混合物, 並以DCM (50 mL x 3)萃取。用無水Na₂SO₄乾燥合併的有機萃取物, 過濾, 並濃縮, 以得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(ISCO®; 4 g SepaFlash®矽膠急驟管柱, 0~100%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑, 在20 mL/min下)純化殘餘物。將產物(將甲基酯之部分添加至乙基酯)溶解於MeOH (20 mL)中, 然後添加Na₂CO₃ (100 mg)含在H₂O (2 mL)中之溶液, 在20℃下攪拌該混合物4小時。然後用水(50 mL)稀釋反應混合物, 並以DCM (30 mL x 3)萃取。用無水Na₂SO₄乾燥合併的有機層, 過濾, 並濃縮, 以得到所需產物。獲得呈淡黃色固體之化合物**43** (130 mg, 產率: 19.9%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.02 - 7.92 (m, 2H), 7.86 - 7.75 (m, 2H), 4.04 - 3.90 (m, 3H), 2.24 - 2.15 (m, 4H), 1.85 - 1.78 (m, 4H)。MS (ESI) m/z (M+Na)⁺537.0。

3-(4-((7,9-二側氧基-6,10-二氧雜螺[4.5]亞癸-8-基)-λ³-碘烷基)苯基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸乙酯(44)

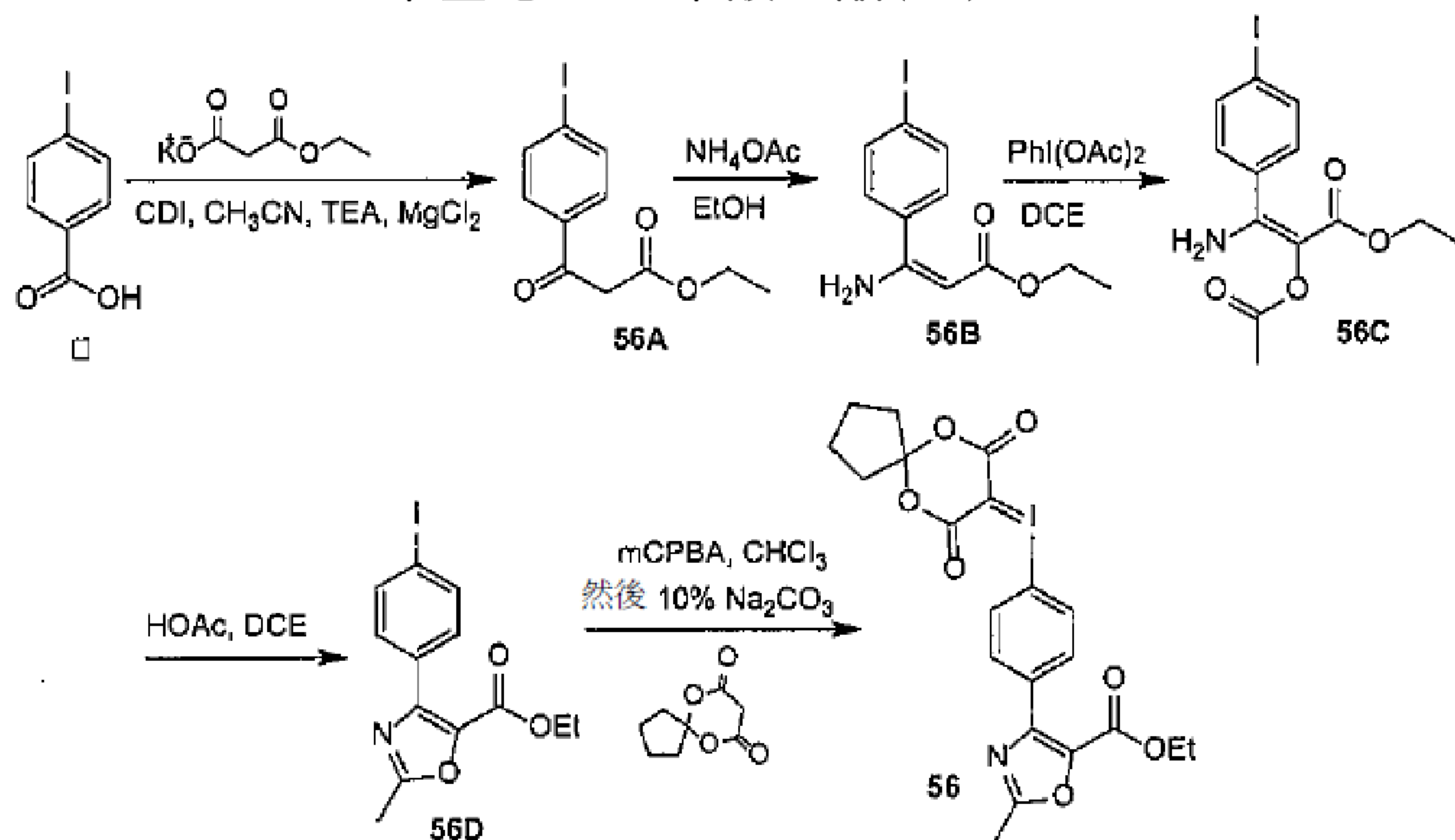


【0494】 使用針對化合物**43**所述的程序將化合物3-碘-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯轉化為化合物**44**。獲得呈淺黃色固體之化合物**44** (120 mg，產率57.5%)，¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 7.91 (s, 4H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.16 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.82 - 1.77 (m, 4H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z (M+Na)⁺546.9。

實例24

化合物56及66

4-(4-((7,9-二側氧基-6,10-二氧雜螺[4.5]亞癸-8-基)-λ³-碘烷基)苯基)-2-甲基噁唑-5-甲酸乙酯(56)



【0495】 (燒瓶A)將CDI (18.5 g，114.09 mmol)添加至4-碘苯甲酸 (25 g，100.80 mmol)含在CH₃CN (300 mL)中之溶液，在20℃下攪拌該混

合物2小時。同時，在燒瓶B中，將MgCl₂(10.6 g，111.33 mmol)及TEA (301.75 mmol，42 mL)添加至鉀；3-乙氧基-3-側氧基-丙酸鹽(22.30 g，131.04 mmol)含在CH₃CN (300 mL)中之溶液，在20℃下攪拌該混合物2小時。然後將燒瓶A中的溶液轉移至燒瓶B，在20℃下攪拌該混合物18小時。用H₂O (200 mL)稀釋反應混合物，用HCl (4M)調整至pH ~ 4，以EA (300 mL × 3)萃取，且將有機層合併並用NaHCO₃(水溶液)(500 mL)、鹽水(500 mL)洗滌。然後有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，以得到殘餘物。獲得呈黃色油之化合物**56A** (31.5 g，產率：98.2%)，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.91 - 7.73 (m, 2H), 7.70 - 7.42 (m, 2H), 4.30 - 4.15 (m, 2H), 3.97 - 3.89 (m, 2H), 1.30 - 1.19 (m, 3H)。

【0496】 將NH₄OAc (20 g，259.46 mmol)添加至化合物**56A** (31.5 g，99.02 mmol)含在EtOH (300 mL)中之溶液，然後在85℃下攪拌該混合物18小時。濃縮反應混合物以除去溶劑，然後用水(150 mL)稀釋並以EA (100 mL × 3)萃取，用飽和NaHCO₃(100 mL x 2)洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮，以得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(ISCO®；220 g SepaFlash®矽膠急驟管柱，0~10%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑，在100 mL/min下)純化殘餘物。獲得呈淡黃色固體之化合物**56B** (26 g，產率：71.5%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 - 7.75 (m, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺317.9。

【0497】 在0℃下，將PhI (OAc)₂(2.44 g，7.57 mmol)分批添加至化合物**56B** (2 g，6.31 mmol)含在DCE (20 mL)中之溶液，然後在20℃下

攪拌該混合物1小時。將該混合物冷卻至0℃，用飽和NaHCO₃(80 mL)洗滌，以DCM (30 mL)萃取水相，收集有機層，用H₂O (50 mL)洗滌，然後經Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮，以得到殘餘物。藉由急驟矽膠層析(ISCO®；20 g SepaFlash®矽膠急驟管柱，0~10%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑，在30 mL/min下)純化殘餘物。獲得呈淡黃色油之化合物**56C** (220 mg，產率：8.2%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.84 - 7.80 (m, 2H), 7.16 - 7.12 (m, 2H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.19 - 1.15 (m, 3H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 376.0。

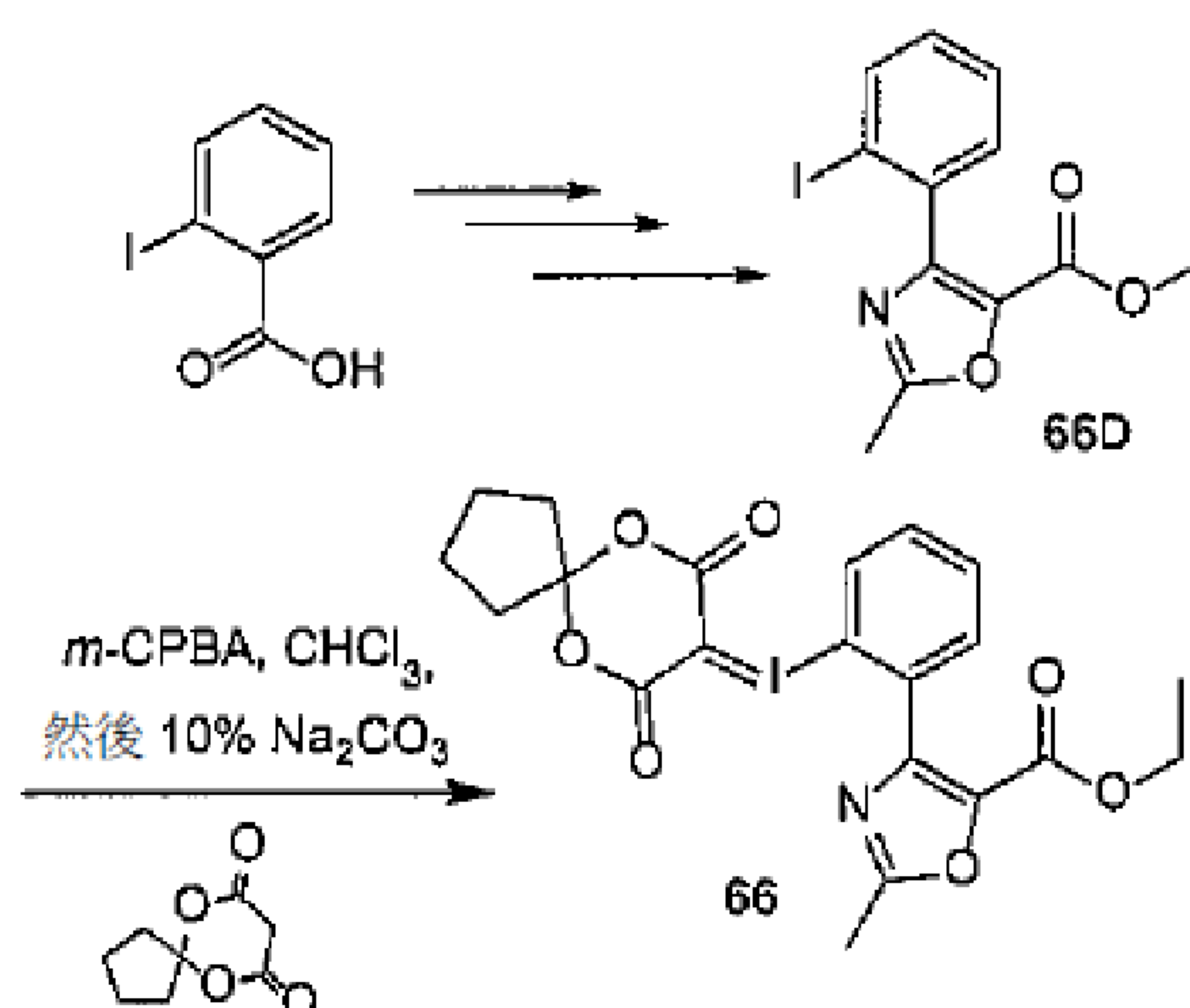
【0498】在90℃下攪拌化合物**56C** (220 mg，586.42 μmol)含在AcOH (2 mL)及DCE (1 mL)中之溶液1小時。在真空中除去溶劑。將殘餘物溶解於EtOAc (30 mL)中，用飽和NaHCO₃(30 mL)洗滌。收集有機物並濃縮以得到殘餘物。藉由製備型TLC (PE: EA=5: 1)純化殘餘物。獲得呈淡黃色固體之化合物**56D** (110 mg，產率：52.5%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.86 - 7.72 (m, 4H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

【0499】將m-CPBA (314 mg，1.46 mmol，80%純度)添加至化合物**56D** (0.4 g，1.12 mmol)含在CHCl₃(8 mL)中之溶液，在20℃下攪拌該混合物18小時。濃縮該混合物以除去大部分溶劑，得到殘餘物。將殘餘物溶解於EtOH (15 mL)中，並將含在H₂O (10 mL)中之Na₂CO₃(475 mg，4.48 mmol)加入反應，及然後急驟添加6,10-二氧雜螺[4.5]癸烷-7,9-二酮 (248 mg，1.46 mmol)。然後在20℃下攪拌反應混合物2小時。用水(100 mL)稀釋殘餘物並以EA (50 mL x 2)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併的有機萃取物並用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以得到殘餘物。藉由急驟矽

膠層析(ISCO®; 12 g SepaFlash®矽膠急驟管柱, 0~100%乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑, 在30 mL/min下)純化殘餘物。獲得呈白色固體之化合物**56** (190 mg, 產率: 30.7%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.25 - 8.09 (m, 2H), 7.97 - 7.85 (m, 2H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.21 - 2.12 (m, 4H), 1.84 - 1.75 (m, 4H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z (M+Na)⁺ 548.1。

4-(2-((7,9-二側氧基-6,10-二氧雜螺[4.5]亞癸-8-基)-λ³-碘烷基)苯基)-

2-甲基噁唑-5-甲酸乙酯(**66**)

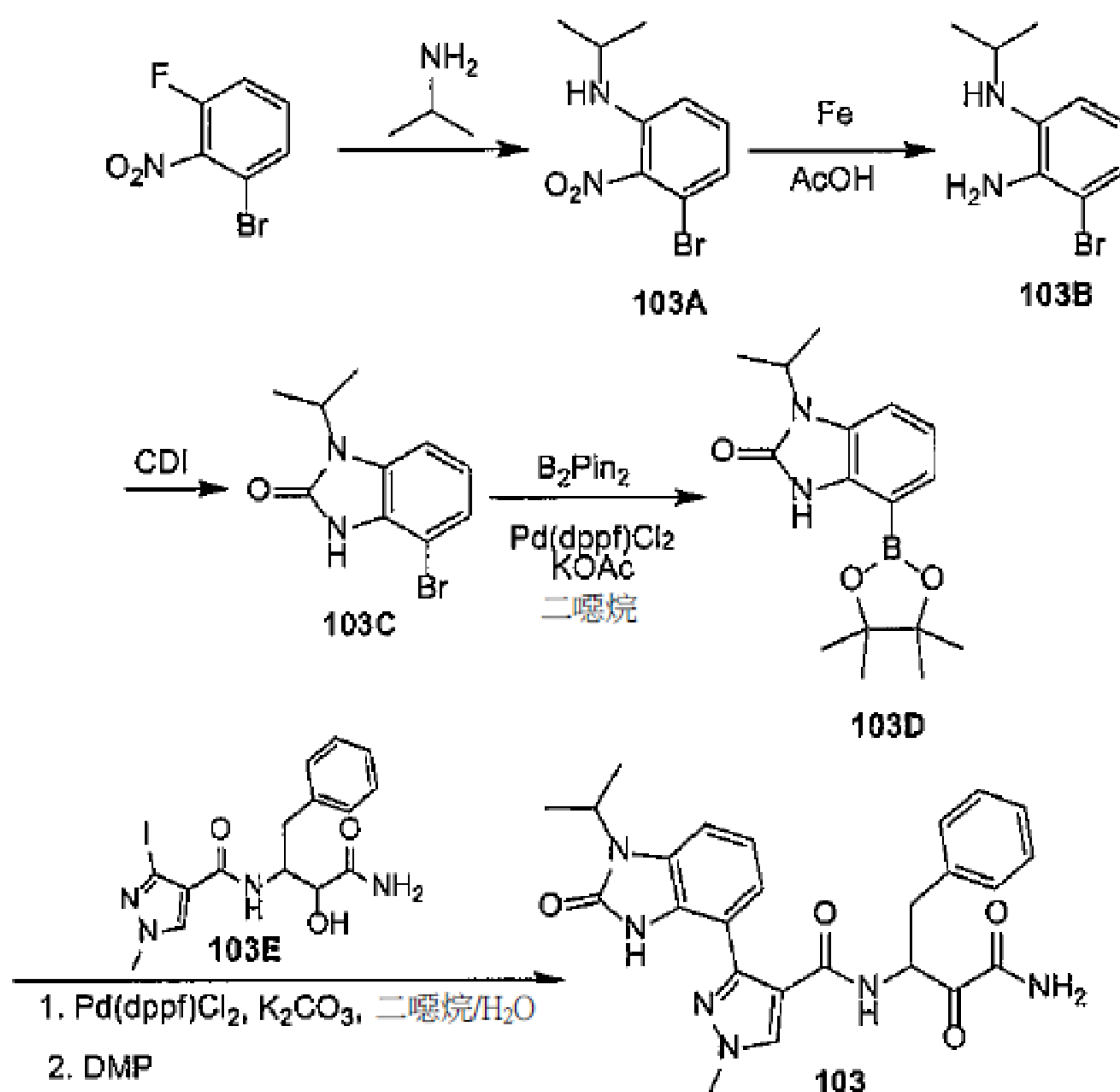


【0500】 使用如針對合成中間物**58D**所述的相同程序將化合物2-碘苯甲酸轉化為中間物**66D**。此外, 用6,10-二氧雜螺[4.5]癸烷-7,9-二酮, 使用如針對化合物**56**所述的相同條件, 處理中間物**66D**, 以得到最終化合物**66**。獲得呈白色固體之化合物**66** (90 mg, 產率15.3%), ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8.77 (dd, J = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 1.1, 8.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 4.46 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 4H), 1.85 (td, J = 3.9, 7.1 Hz, 4H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 548.0。

實例25

化合物103、114及112

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(1-異丙基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[D]咪唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺(103)



【0501】 在50℃下攪拌1-溴-3-氟-2-硝基苯(4.5 g, 20.45 mmol)及異丙基胺(1.21 g, 20.45 mmol)含在EtOH (20 mL)中之溶液48小時。在真空中除去溶劑。藉由管柱(PE: EA=10:1)純化殘餘物以得到呈棕色油之化合物**103A** (5 g, 產率: 94.34%)。

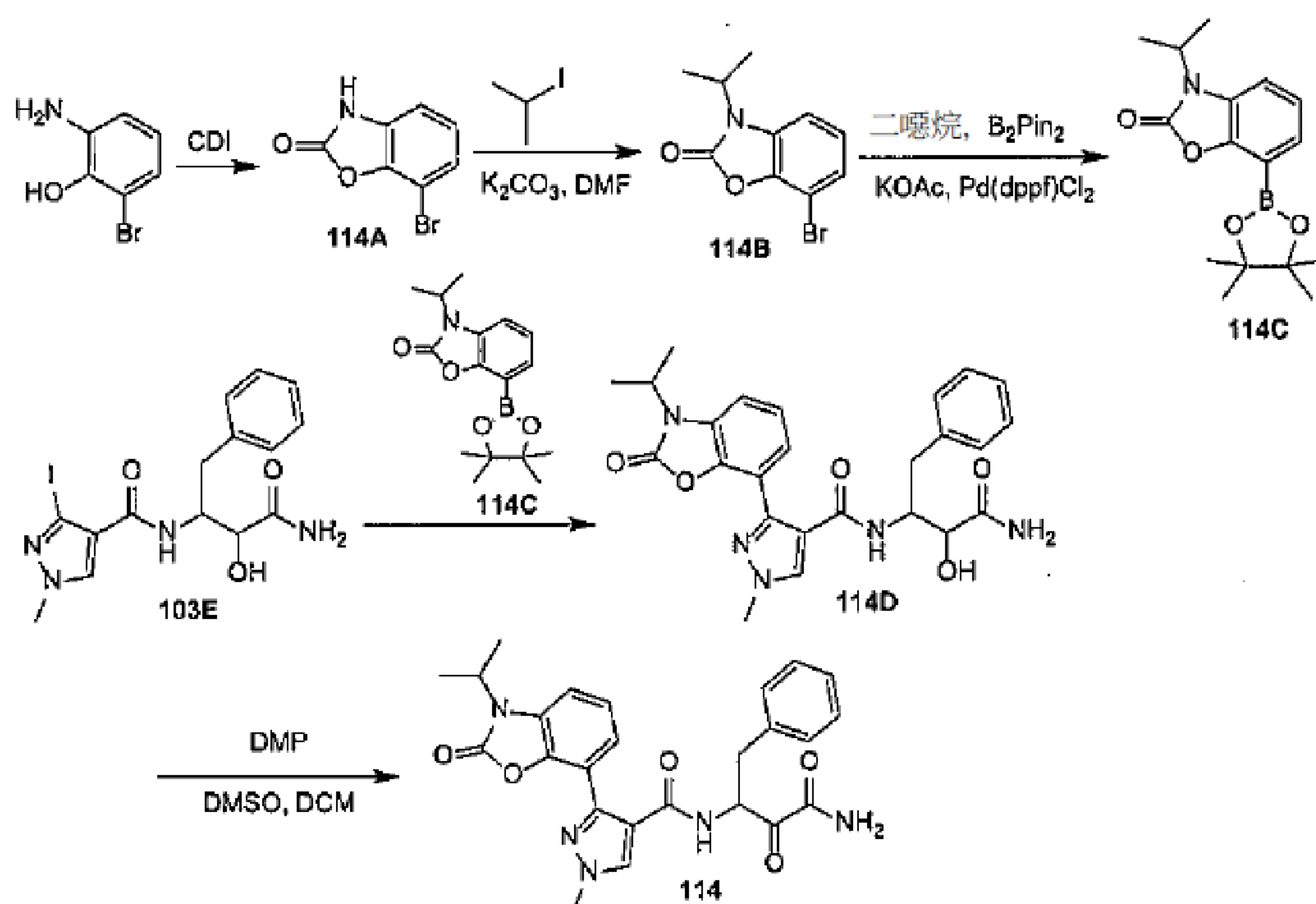
【0502】 將Fe (5.39 g, 96.49 mmol)添加至化合物**103A** (5 g, 19.30 mmol)含在AcOH (60 mL)中之溶液。在60℃下攪拌該混合物1小時。在真空中除去溶劑。用飽和NaHCO₃ (200 mL)洗滌殘餘物，以EtOAc (100 mL x 2)萃取。收集有機物，用鹽水(200 mL)洗滌，用Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮，以得到呈棕色油之化合物**103B** (4.4 g, 粗製物)，其無需進一步純化即可直接用於下一步驟。

【0503】 將TEA (5.4 mL , 38.41 mmol)、CDI (6.23 g , 38.41 mmol)添加至化合物**103B** (4.4 g , 19.20 mmol)含在THF (60 mL)中之溶液。在20℃下攪拌該混合物12小時。用H₂O (50 mL)洗滌該混合物，以EtOAc (50 mL x 2)萃取。收集有機物並濃縮。藉由管柱(PE: EA=2:1)純化殘餘物以得到呈棕色固體之化合物**103C** (2.5 g , 產率：51.03%)。

【0504】 將Pd(dppf)Cl₂ (115 mg , 156.79 μmol)、KOAc (462 mg , 4.70 mmol)添加至化合物**103C** (400 mg , 1.57 mmol)及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (B₂Pin₂) (398 mg , 1.57 mmol)含在二噁烷(10 mL)中之溶液。在N₂於90℃下攪拌該混合物12小時。過濾溶液。收集濾液並濃縮。藉由管柱(PE: EA=2:1)純化殘餘物以得到呈淡棕色固體之化合物**103D** (398 mg , 產率：84.00%)。

【0505】 使用如實例1中所述的程序將化合物**103D**及中間物**103E**轉化為化合物**103**。獲得呈白色固體之化合物**103** (70 mg , 產率：64.6%)。
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ 9.96 (br s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 - 7.46 (m, 3H), 7.35 - 7.11 (m, 8H), 6.97 - 6.92 (m, 1H), 5.37 - 5.31 (m, 1H), 4.65 - 4.57 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.21 - 3.16 (m, 1H), 2.90 - 2.84 (m, 1H), 1.49 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 475.2。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(3-異丙基-2-側氧基-2,3-二氫苯并[D]噁唑-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺(114)



【0506】 將CDI (5.2 g, 32 mmol)、TEA (4.5 mL, 32 mmol)添加至2-胺基-6-溴苯酚(3 g, 15 mmol)含在THF (20 mL)中之溶液。然後在60℃下攪拌該混合物18小時。在減壓下濃縮反應以除去溶劑。將 H_2O (15 mL)及EA (20 mL)添加至反應並分離有機層。以EA (15 mL)萃取水層，用HCl (1M, 20 mL x 2)、鹽水(20 mL)洗滌合併的有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以得到呈棕色固體之化合物**114A** (2.5 g, 產率73%)，其係直接用於下一步驟中。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 11.96(br s, 1H), 7.30-7.23(m, 1H), 7.13-7.04 (m, 2H)。

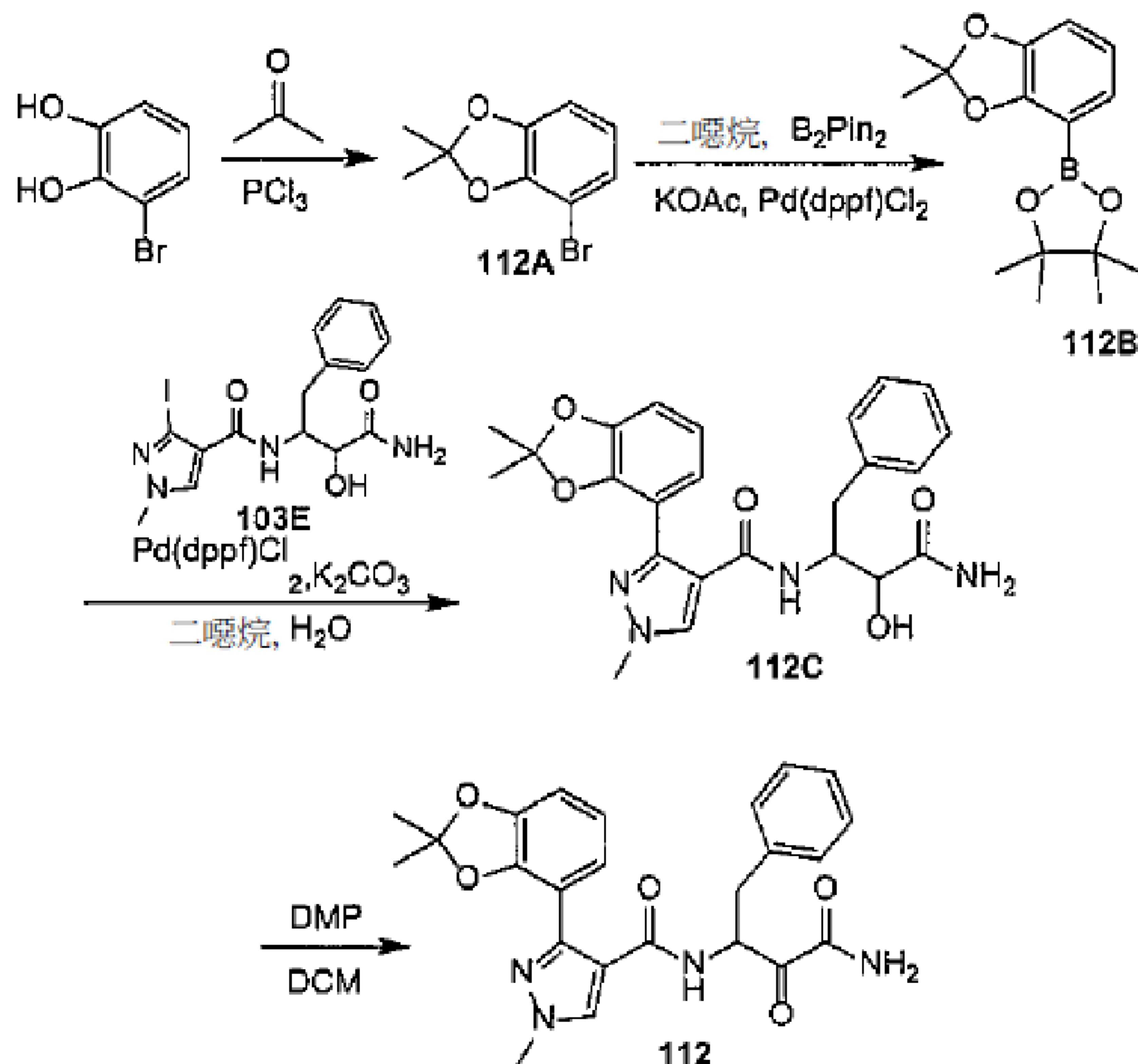
【0507】 在0℃下，將 Cs_2CO_3 (3.7 g, 11mmol)、2-碘丙烷(1.5 mL, 15 mmol)添加至化合物**114A** (1.2 g, 5 mmol)含在DMF (20 mL)中之溶液。然後在15℃下攪拌該混合物2小時。在減壓下濃縮反應以除去溶劑。將 H_2O (20 mL)及EA (20 mL)添加至反應並分離有機層。以EA (20 mL x 2)萃取水層，用鹽水(20 mL)洗滌合併的有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以得到呈棕色固體之化合物**114B** (1.4 g, 產率

97.5%)，其係直接用於下一步驟中。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz)： δ 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.33 (dd, $J=0.8, 8.3$ Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 4.53 - 4.39 (m, 1H), 1.45 (d, $J=6.8$ Hz, 6H)。

【0508】使用如實例1中所述的程序將化合物**103E**及中間物**114C**轉化為化合物**114**。獲得呈白色固體之化合物**114** (78 mg，產率：77.55%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz)： δ 8.33 - 8.22 (m, 2H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 5H), 7.15 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 5.30 - 5.19 (m, 1H), 4.50 (quin, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 3H), 3.13 (dd, $J = 3.9, 13.9$ Hz, 1H), 2.90 - 2.73 (m, 1H), 1.47 (d, $J=6.8$ Hz, 6H)。MS (ESI) m/z ($M+H$) $^+$ 476.1。

N-(4-胺基-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-3-(2,2-二甲基苯并[D][1,3]

二氧雜環戊烯-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺(112)



【0509】將 PCl_3 (581 mg，4.23 mmol)逐滴添加至3-溴苯-1,2-二醇 (2 g，10.58 mmol)、丙酮(1 mL，12.70 mmol)含在甲苯(11 mL)中之冷(0

℃)溶液，然後在80℃下攪拌該混合物48小時。用H₂O (20 mL)淬滅該混合物並以DCM (10 mL x 2)萃取。有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮。藉由急驟管柱層析(0-50% EA/PE)純化產物。獲得呈白色液體之化合物**112A** (1 g，產率41.26%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 6.98 (dd, J = 1.0, 8.3 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 1.0, 7.8 Hz, 1H), 6.80 - 6.71 (m, 1H), 1.76 - 1.60 (m, 7H)

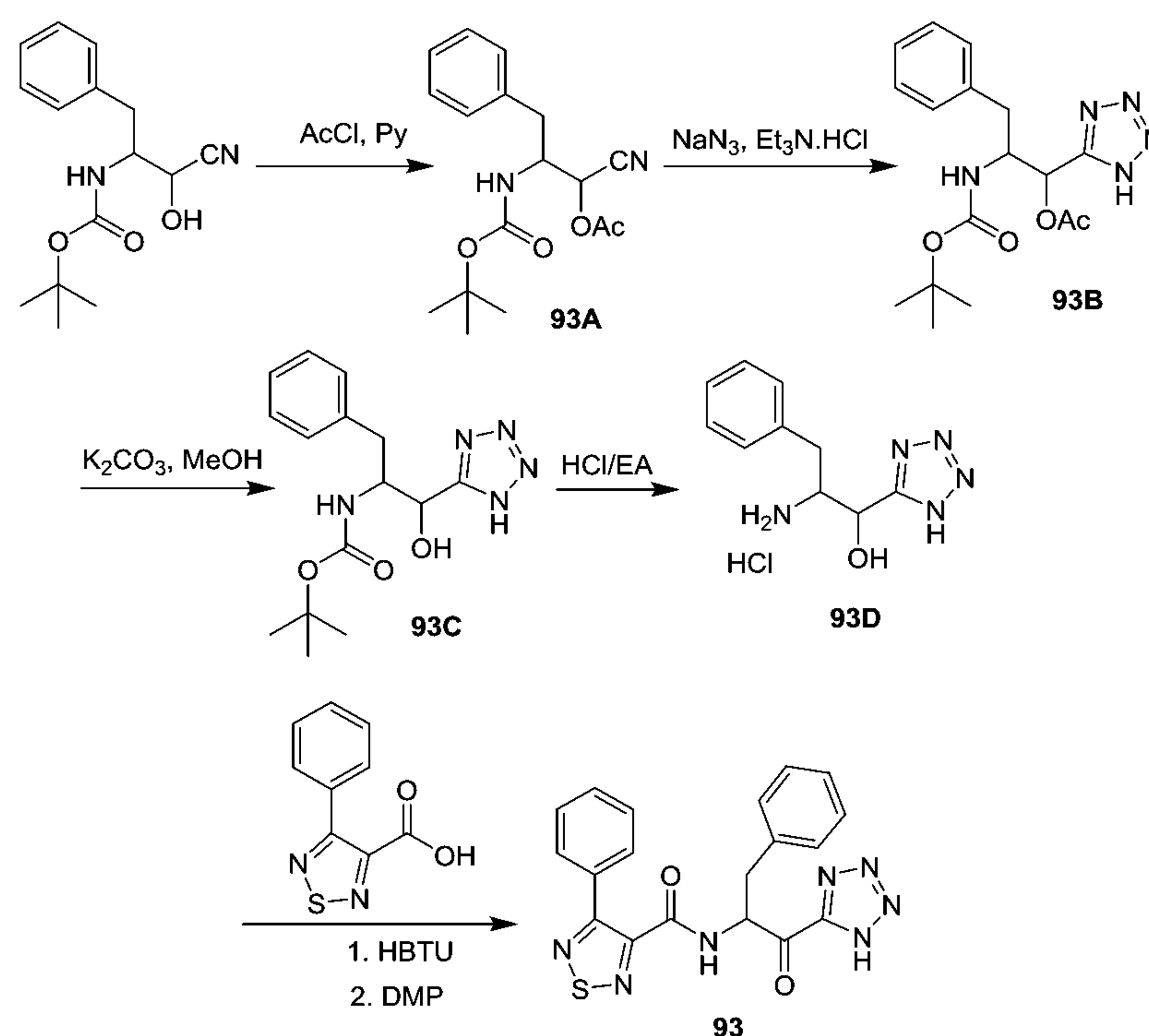
【0510】 將KOAc (386 mg，3.93 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (96 mg，130.96 μmol)以一次添加全量至化合物**112A** (300 mg，1.31 mmol)及B₂Pin₂ (665 mg，2.62 mmol)含在二噁烷(5 mL)中之混合物。在N₂氛圍於90℃下攪拌該混合物18小時。過濾該混合物並在真空下濃縮。獲得呈黑色油之化合物**112B** (400 mg，粗製物)，其無需純化即可用於下一步驟。

【0511】 使用如實例1中所述的程序將化合物**103E**及中間物**112B**轉化為化合物**114**。獲得呈淺棕色固體之化合物**112** (41 mg，產率：74.51%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.05 (br s, 2H), 7.99 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.30 - 7.06 (m, 5H), 6.72 (br s, 3H), 5.25 (br s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.08 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 1.42 (br d, J = 11.2 Hz, 6H)。

實例26

化合物93及104

N-(1-側氧基-3-苯基-1-(1H-四唑-5-基)丙-2-基)-4-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(93)



【0512】 將吡啶(6.19 mmol，0.5 mL)添加至(1-氰基-1-羥基-3-苯基丙-2-基)胺甲酸第三丁酯(1 g，3.62 mmol)含在DCM (15 mL)中之溶液，然後逐滴添加乙醯氯(5.61 mmol，0.4 mL)，在10℃下攪拌該混合物20小時。用DCM (20 mL)及水(50 mL)稀釋反應混合物，用DCM (20 mL x 2)萃取水相，用1N HCl (30 mL)、飽和NaHCO₃(30 mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮，以得到殘餘物。獲得呈淡黃色油之化合物**93A** (1 g，產率：86.7%)，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.36 - 7.27 (m, 3H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 5.42 - 5.33 (m, 1H), 4.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.32 (br s, 1H), 3.10 - 2.83 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.40 (s, 9H)。MS (ESI) m/z (M+Na)⁺341.1。

【0513】 將NaN₃ (250 mg，3.85 mmol)添加至化合物**93A** (500 mg，1.57 mmol)、Et₃N·HCl (432 mg，3.14 mmol)含在甲苯(15 mL)中之混合物，在110℃下攪拌該混合物18小時。用甲苯(20 mL)稀釋反應混合物並以水(50 mL x 3)萃取，用濃HCl酸化合併的水層至pH ~ 2，並以EA

(30 mL x 2)萃取，用鹽水(50 mL)洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮，以得到殘餘物。將殘餘物在EA (2 mL)及PE (20 mL)中研磨兩次，過濾並在真空中乾燥。獲得呈淡黃色固體之化合物**93B** (500 mg，產率：74.4%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.33 - 7.16 (m, 6H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.01 - 5.89 (m, 1H), 4.23 - 4.16 (m, 1H), 2.86 - 2.64 (m, 2H), 2.21 - 2.10 (m, 3H), 1.26 - 1.18 (m, 9H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺362.2。

【0514】 將含在H₂O (3 mL)中之K₂CO₃ (610 mg，4.41 mmol)添加至化合物**93B** (400 mg，1.11 mmol)含在MeOH (15 mL)中之溶液，在15℃下攪拌該混合物4小時。濃縮反應混合物以除去MeOH，用水(20 mL)稀釋，以EA (20 mL)萃取，用濃HCl酸化水層至pH ~ 2，以EA (20 mL x 2)萃取，有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮，以得到殘餘物。獲得呈淡黃色固體之化合物**93C** (420 mg，粗製物)，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.30 - 7.16 (m, 6H), 6.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.37 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.02 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 2.98 - 2.57 (m, 2H), 1.24 (s, 9H)。MS (ESI) m/z (M+Na)⁺342.2。

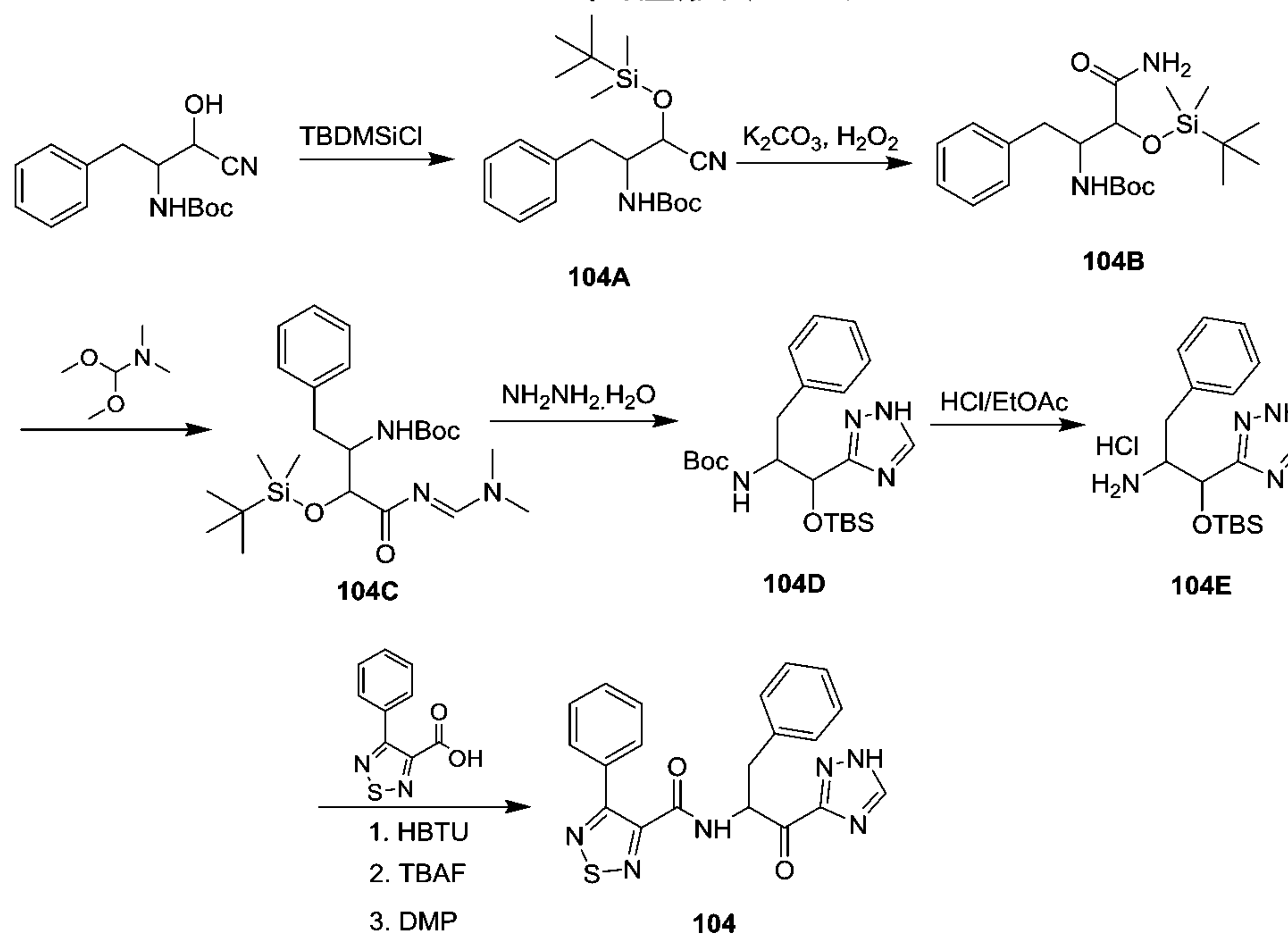
【0515】 將HCl/EtOAc (4M，3 mL)添加至化合物**93C** (420 mg，1.32 mmol)含在EA (3 mL)中之溶液，在15℃下攪拌該混合物2小時。濃縮反應混合物以得到殘餘物。將殘餘物在EA (3 mL)及PE (20 mL)中研磨，過濾並在真空中乾燥。獲得呈淡黃色固體之化合物**93D** (300 mg，產率：89.2%，HCl)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (br s, 3H), 7.39 - 7.12 (m, 6H), 5.03 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.08 - 2.91

(m, 2H)。MS (ESI) m/z (M+Na)⁺276.2。

【0516】 使用如實例**17**中所述的程序將化合物**93D**及4-苯基-1,2,5-噻二唑-3-甲酸轉化為化合物**93**。獲得呈白色固體之化合物**93** (15 mg, 產率：37.7%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 (br dd, J = 7.3, 16.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.06 (m, 5H), 5.74 - 5.67 (m, 1H), 3.16 - 3.10 (m, 2H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺406.1。

N-(1-側氧基-3-苯基-1-(1H-1,2,4-三唑-3-基)丙-2-基)-4-苯基-1,2,5-

噻二唑-3-甲醯胺(104)



【0517】 在0℃下，將咪唑(246 mg, 3.62 mmol)及TBDMSiCl (2.90 mmol, 0.35 mL)添加至(1-氰基-1-羥基-3-苯基丙-2-基)胺甲酸第三丁酯(500 mg, 1.81 mmol)含在DMF (5 mL)中之溶液。在25℃下攪拌該混合物12小時。用EA (200 mL)稀釋該混合物，用鹽水(200 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1)純化殘餘物。得到呈無色油之化合物**104A** (2.9 g)。¹H NMR

(400MHz, CDCl_3) δ 7.36 - 7.14 (m, 6H), 4.75 - 4.61 (m, 1H), 4.10 - 3.97 (m, 1H), 3.20 - 2.70 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.00 - 0.83 (m, 9H), 0.26 - 0.08 (m, 6H)。

【0518】 在0℃下，將 H_2O_2 (23.04 mmol, 2.21 mL, 30%純度)添加至化合物**104A** (450 mg, 1.15 mmol)及 K_2CO_3 (318 mg, 2.30 mmol)含在DMSO (10 mL)中之溶液，在15℃下攪拌該混合物20小時。在冰水下用飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 mL)慢慢地淬滅反應混合物，用水(30 mL)稀釋，以EtOAc (30 mL x 3)萃取，用鹽水(30 mL x 2)洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，以得到殘餘物。獲得呈無色油之化合物**104B** (400 mg, 粗製物)，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。

【0519】 在30℃下攪拌化合物**104B** (400 mg, 978.94 μmol)含在1,1-二甲氧基-N,N-二甲基-甲胺(75.28 mmol, 10 mL)中之溶液1小時。在冰水下用水(50 mL)稀釋反應混合物，以EA (20 mL x 3)萃取，用鹽水(30 mL x 2)洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，以得到殘餘物。獲得呈淡黃色油之化合物**104C** (420 mg, 粗製物)，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。

【0520】 將 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (884.22 μmol , 0.43 mL)添加至化合物**104C** (410 mg, 884.22 μmol)含在 CH_3COOH (5 mL)中之溶液，在85℃下攪拌該混合物1.5小時。在冰水下用水(60 mL)稀釋反應混合物，以EA (30 mL x 3)萃取，用鹽水(80 mL x 2)洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮以得到殘餘物。獲得呈淡黃色油之化合物**104D** (400 mg, 粗製物)，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。MS (ESI) m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺433.3。

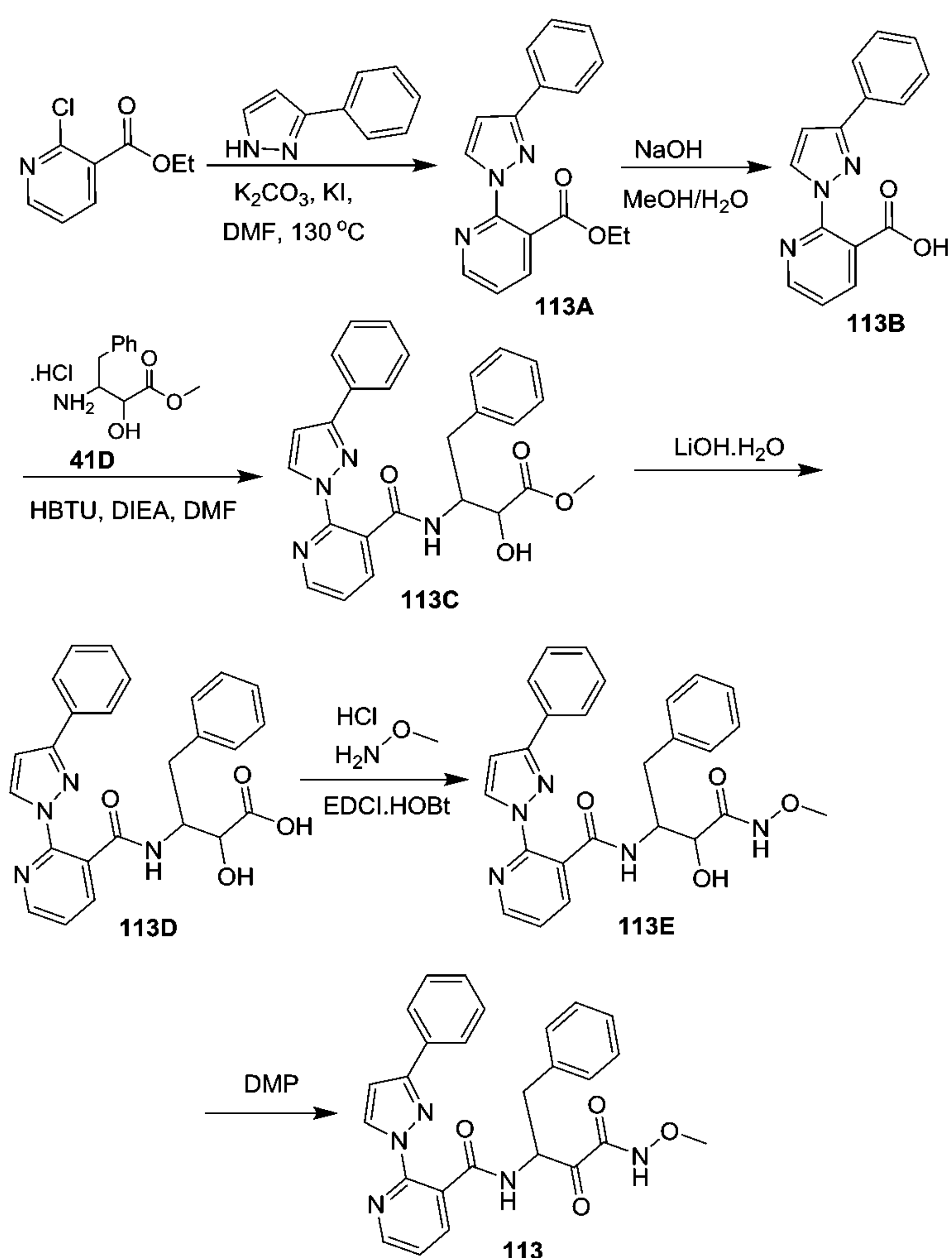
【0521】 將HCl/EtOAc (4M, 4.62 mL)添加至化合物**104D** (400 mg, 924.58 μmol)含在EA (3 mL)中之溶液, 在15°C下攪拌該混合物2小時。濃縮反應混合物以得到殘餘物。獲得呈黃色固體之化合物**104E** (350 mg, 粗製, HCl), 其無需進一步純化即可用於下一步驟中。MS (ESI) m/z (M+H)⁺333.2。

【0522】 使用如實例**17**中所述的肽偶聯條件將化合物**104E**及4-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸偶聯及然後使用TBAF脫去保護基, 接著使用針對**17**之程序氧化, 以獲得化合物**104**。獲得呈白色固體之化合物**104** (40 mg, 產率: 53.5%)。¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ 8.45 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 3H), 7.34 - 7.16 (m, 6H), 5.92 - 5.87 (m, 1H), 3.45 (dd, J = 4.6, 14.2 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 8.6, 13.9 Hz, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺405.1。

實例27

化合物113、110及109

N-(4-(甲氧基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-2-(3-苯基-1H-吡唑-1-基)菸鹼鹽胺(113)



【0523】 將 K_2CO_3 (4.47 g , 32.33 mmol) 及 KI (1.79 g , 10.78 mmol) 添加至 2-氯菸鹼酸乙酯 (2 g , 10.78 mmol) 及 3-苯基-1H-吡唑 (2.33 g , 16.16 mmol) 含在 DMF (30 mL) 中之溶液。在 $130^\circ C$ 下攪拌該混合物 16 小時。過濾反應，將水 H_2O (100 mL) 加入濾液，以 EA (30 mL x 2) 萃取，用鹽水 (100 mL) 洗滌有機相，過濾，並濃縮。藉由急驟矽膠層析 (ISCO® ; 40 g SepaFlash® 矽膠急驟管柱，15% 乙酸乙酯/石油醚梯度之洗脫劑，在 40 mL/min 下) 純化殘餘物。獲得呈白色固體之化合物 **113A** (1 g , 產率：28.5%)。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (dd, $J = 1.7, 4.6$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 1.7, 7.6$ Hz, 1H), 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.40 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.33 (br d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 6.79 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.45 - 4.25 (m, 2H), 1.14 (t, $J =$

7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺294.1。

【0524】將含在H₂O (5 mL)中之NaOH (410 mg, 10.25 mmol)添加至化合物**113A** (1 g, 3.41 mmol)含在MeOH (20 mL)中之溶液。在15℃下攪拌該混合物16小時。用H₂O (20 mL)稀釋反應並在減壓下濃縮該混合物以除去溶劑。用MTBE (20 mL)洗滌水層並用HCl (1N)處理水層直至pH ~ 4。以EA (20 mL x 3)萃取水層，合併的有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。獲得呈白色固體之化合物**113B** (600 mg, 產率：66.4%)，其係直接用於下一步驟中。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 14.19 - 12.15 (m, 1H), 8.64 - 8.48 (m, 2H), 8.06 (dd, J = 1.7, 7.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 2H), 7.52 - 7.39 (m, 3H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 7.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H)

【0525】將中間物**41D** (280 mg, 1 mmol, HCl)、HBTU (428 mg, 1 mmol)、DIEA (500 μL, 2 mmol)添加至化合物**113B** (250 mg, 942 μmol)含在DMF (10 mL)中之溶液。然後在15℃下攪拌該混合物6小時。在減壓下濃縮反應以除去溶劑。將H₂O (10 mL)添加至反應並過濾沉澱。在減壓下濃縮濾餅以得到呈淡黃色固體之化合物**113C** (420 mg, 產率：97.6%)，其係直接用於下一步驟中。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz)：δ 8.66 - 8.53 (m, 1H), 8.53 - 8.36 (m, 2H), 7.91 - 7.75 (m, 3H), 7.69 - 7.46 (m, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.25 (m, 3H), 7.22 - 7.14 (m, 3H), 7.03 - 6.95 (m, 1H), 5.77 - 5.53 (m, 1H), 4.62 - 4.36 (m, 1H), 4.33 - 3.87 (m, 1H), 3.55 - 3.51 (m, 3H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 1H)。

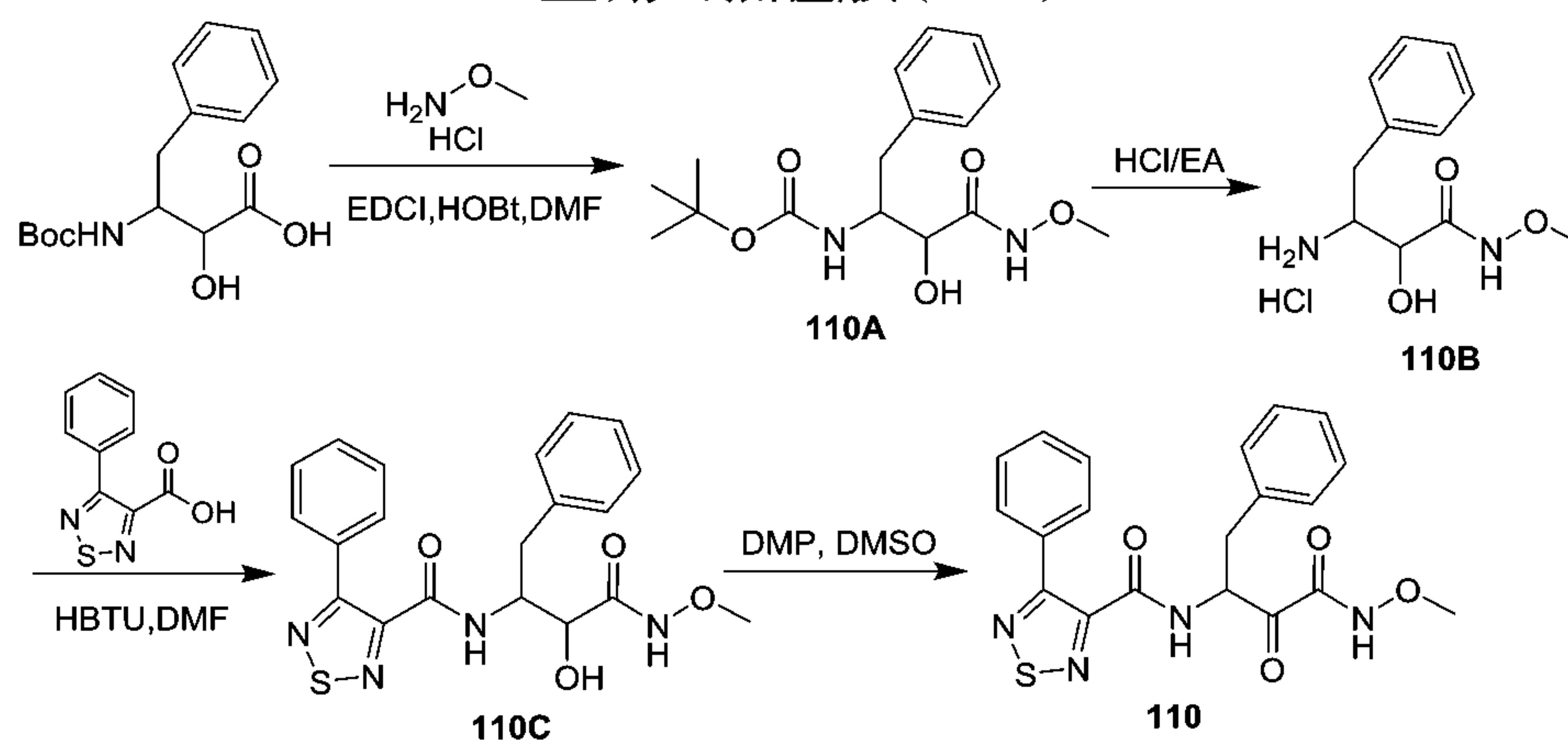
【0526】將LiOH.H₂O (140 mg, 3 mmol)含在H₂O (2 mL)中之溶液

添加至化合物**113C** (300 mg, 657 μmol)含在MeOH (10 mL)中之溶液。然後在15℃下攪拌該混合物8小時。用H₂O (20 mL)稀釋反應並在減壓下濃縮該混合物。用MTBE (20 mL)洗滌水層並用HCl (1N)處理水層直至pH ~ 3。過濾沉澱並在減壓下濃縮以得到呈白色固體之化合物**113D** (270 mg, 產率: 92.8%), 其係直接用於下一步驟中。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 8.12.62 (br s, 1H), 8.68 - 8.54 (m, 1H), 8.53 - 8.40 (m, 1H), 8.39 - 8.31 (m, 1H), 7.93 - 7.74 (m, 3H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.24 (m, 3H), 7.23 - 7.16 (m, 3H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 5.56 - 5.17 (m, 1H), 4.63 - 4.40 (m, 1H), 4.32 - 3.80 (m, 1H), 2.90 - 2.63 (m, 2H)。

【0527】將EDCI (760 mg, 3.96 mmol)、HOBt(540 mg, 4.00 mmol)及TEA (4.96 mmol, 0.69 mL)添加至化合物**113D** (220 mg, 497.21 μmol)及O-甲基羥基胺(330 mg, 3.95 mmol, HCl)含在DMF (5 mL)及DCM (15 mL)中之溶液, 在30℃下攪拌該混合物20小時。濃縮反應混合物以除去溶劑, 然後用水(80 mL)稀釋, 以EA (30 mL x 3)萃取, 用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機層, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾並濃縮, 以得到殘餘物。藉由管柱層析(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=5/1至0/1至EA/MeOH=5/1)純化殘餘物。獲得呈白色固體之化合物**113E** (70 mg, 產率: 28.8%)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.53 (dd, J = 1.8, 4.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 - 7.81 (m, 3H), 7.45 - 7.33 (m, 3H), 7.31 - 7.17 (m, 6H), 6.88 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.67 - 4.57 (m, 1H), 4.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.93 - 2.80 (m, 2H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺472.3。

【0528】 將DMP (170 mg, 400.81 μmol)添加至化合物**113E** (60 mg, 127.25 μmol)含在DMSO (3 mL)及DCM (40 mL)中之溶液，在20℃下攪拌該混合物2小時。用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30 mL)及 NaHCO_3 (30 mL)淬滅反應混合物，以DCM (30 mL x 2)萃取，用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，以得到殘餘物，其藉由製備型TLC (板1, DCM: *i*-Pr₂O=13: 1)純化。獲得呈白色固體之化合物**113** (23 mg, 產率: 38.5%)。¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ 8.50 (dd, *J* = 1.7, 4.9 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H), 7.42 - 7.33 (m, 4H), 7.16 (s, 3H), 7.08 (s, 2H), 6.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.67 - 5.56 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.16 (dd, *J* = 5.7, 14.6 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J* = 7.5, 14.1 Hz, 1H)。MS (ESI) *m/z* (*M*+H)⁺470.2。

N-(4-(甲氧基胺基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-2-(3-苯基-1H-吡啶-1-基)菸鹼鹽胺(110)



【0529】 使3-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-羥基-4-苯基丁酸 (600 mg, 2.03 mmol)、O-甲基羥基胺(340 mg, 4.07 mmol, HCl)、EDCI (900 mg, 4.69 mmol)、DIEA (1.11 g, 8.61 mmol, 1.50 mL)及HOBT (300 mg, 2.22 mmol)含在DMF (10 mL)中之混合物脫氣並用N₂淨化3次，及然後在N₂氛圍於20℃下攪拌該混合物16小時。用H₂O (100 mL)稀

釋反應混合物，以EA (50 mL x 3)萃取並用NaHCO₃(水溶液)(100 mL)洗滌。用鹽水(100 mL)洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以得到殘餘物。粗產物化合物**110A** (620 mg，粗製物)呈黃色固體，其無需進一步純化即可用於下一步驟中。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.06 (m, 5H), 6.69 - 6.04 (m, 1H), 5.82 - 5.53 (m, 1H), 3.96 - 3.72 (m, 2H), 3.52 (d, J = 12.7 Hz, 3H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.61 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.25 (s, 4.5H), 1.23 (s, 4.5H)。

【0530】將HCl/EtOAc (4M，8 mL)添加至化合物**110A** (800 mg，2.47 mmol)含在EA (8 mL)中之溶液。在20℃下攪拌該混合物1.5小時。濃縮反應以得到殘餘物。將殘餘物在EA: MTBE=1: 1 (20 mL)中研磨，過濾，獲得濾餅。獲得呈白色固體之化合物**110B** (550 mg，產率：85.5%，HCl)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.44 (s, 0.5H), 11.41 (s, 0.5H), 8.15 - 7.92 (m, 3H), 7.35 - 7.13 (m, 5H), 6.67 (br s, 0.5H), 6.45 (br s, 0.5H), 4.25 (d, J = 2.2 Hz, 0.5H), 3.87 (br s, 0.5H), 3.72 - 3.56 (m, 1H), 3.54 (s, 1.5H), 3.46 (s, 1.5H), 2.89 - 2.74 (m, 2H)。

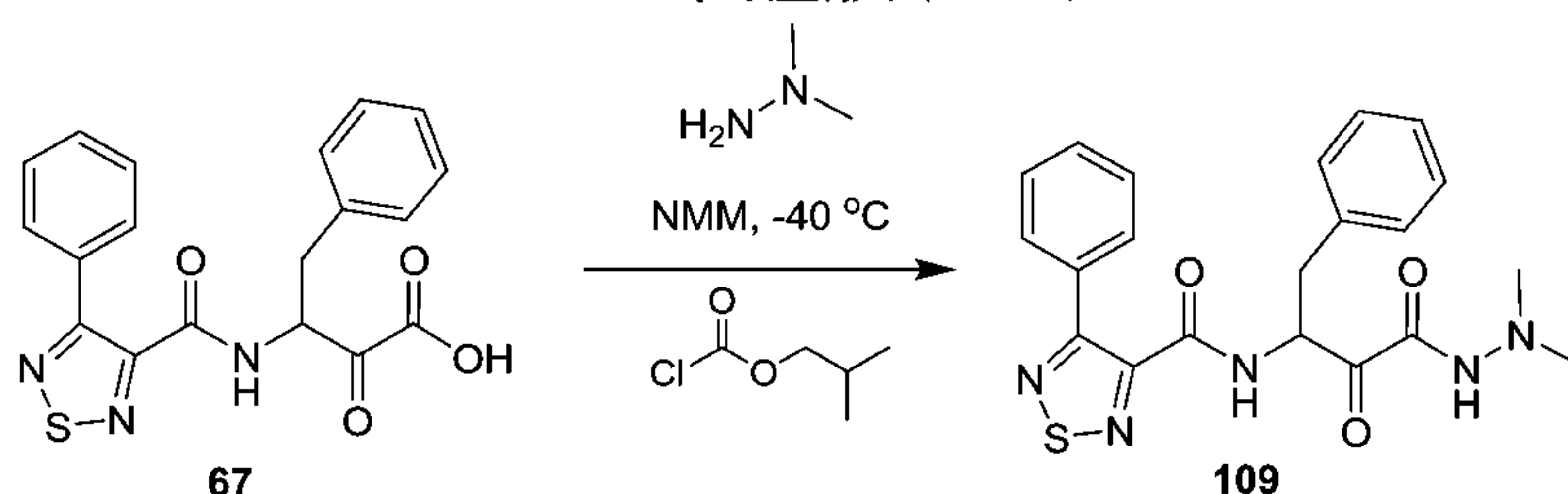
【0531】將HBTU (440 mg，1.16 mmol)及DIEA (593.60 mg，4.59 mmol，0.8 mL)添加至4-苯基-1,2,5-噁唑-3-甲酸(200 mg，969.83 umol)及化合物**110B** (300 mg，1.15 mmol，HCl)含在DMF (10 mL)中之溶液。在20℃下攪拌該混合物1小時。用H₂O (50 mL)稀釋反應混合物，以EA (30 mL x 3)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以得到殘餘物。藉由製備型TLC (SiO₂，DCM: MeOH=15: 1)純化殘餘物。獲得呈白色固體之化合物**110C** (300 mg，產

率：73.5%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.32 (s, 0.5H), 11.19 (s, 0.5H), 8.95 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 8.57 (d, J = 9.3 Hz, 0.5H), 7.55 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.23 (m, 9H), 6.08 (d, J = 6.0 Hz, 0.5H), 6.00 (d, J = 6.3 Hz, 0.5H), 4.62 - 4.41 (m, 1H), 4.11 (dd, J = 4.4, 5.9 Hz, 0.5H), 4.02 (dd, J = 3.3, 6.3 Hz, 0.5H), 3.60 (s, 1.5H), 3.52 (s, 1.5H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.85 - 2.77 (m, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺413.1。

【0532】將DMP (500 mg, 1.18 mmol, 364.96 uL)添加至化合物**110C** (150 mg, 363.67 umol)含在DCM (30 mL)及DMSO (3 mL)中之溶液。在20℃下攪拌該混合物2小時。用DCM (20 mL)稀釋反應混合物，用飽和NaHCO₃ (40 mL)及飽和Na₂S₂O₃ (40 mL)淬滅，攪拌該混合物5分鐘。用水(40 mL x 2)、鹽水(40 mL x 2)洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮，以得到殘餘物。藉由製備型TLC (SiO₂, DCM: i-PrOH=10:1)純化殘餘物。獲得呈白色固體之化合物**110** (20 mg, 產率：11.7%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (br s, 1H), 8.05 - 7.92 (m, 1H), 7.71 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.65 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 3H), 7.33 - 7.21 (m, 5H), 5.48 (br s, 1H), 3.72 (br s, 3H), 3.26 (br dd, J = 3.8, 14.3 Hz, 1H), 3.01 - 2.90 (m, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺411.1。

N-(4-(2,2-二甲基胍基)-3,4-二側氧基-1-苯基丁-2-基)-4-苯基-1,2,5-

噻二唑-3-甲醯胺(109)



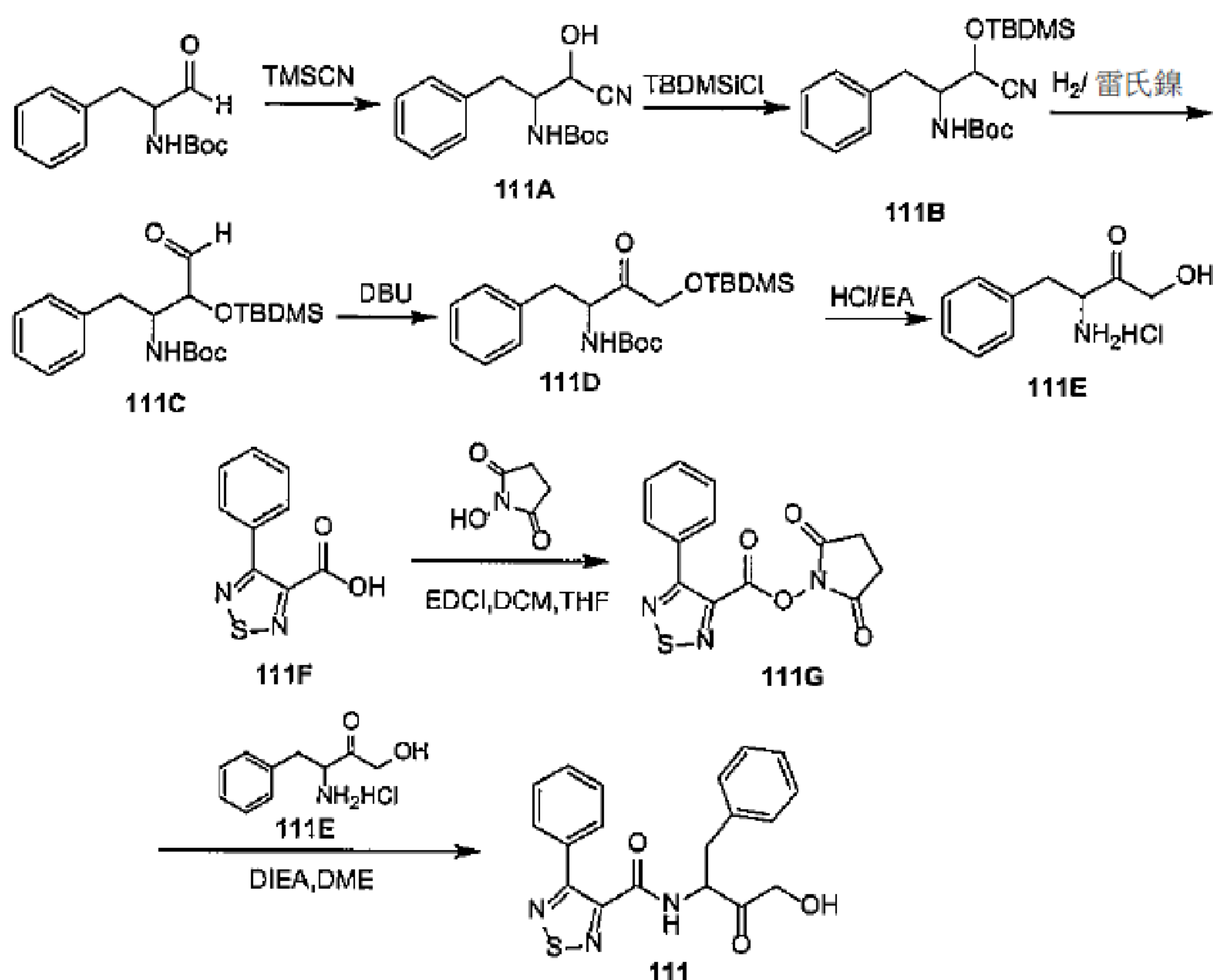
【0533】在-40℃下，將4-甲基嗎啉(59.67 mg, 589.92 umol,

64.86 uL)、氯碳酸異丁酯(59.09 mg, 432.61 umol, 56.81 uL)添加至化合物67(150 mg, 393.28 umol)含在THF (3 mL)中之溶液。在-40℃下攪拌該混合物30分鐘。在-40℃下添加1,1-二甲基肼(79.20 mg, 1.32 mmol, 0.1 mL)含在THF (3 mL)中之溶液。在-40℃下攪拌該混合物1.5小時。用H₂O (2 mL)淬滅反應混合物並分配在EtOAc (20 mL)與H₂O (20 mL)之間。分離有機相，用NaHCO₃ (20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以得到殘餘物。藉由製備型TLC (SiO₂, EA)純化殘餘物。獲得呈白色固體之化合物**109** (15 mg, 產率：8.3%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.50 (s, 1H), 9.06 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.54 (m, 2H), 7.48 - 7.38 (m, 3H), 7.32 - 7.24 (m, 5H), 5.63 - 5.13 (m, 1H), 3.35 - 3.21 (m, 1H), 3.02 - 2.95 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 6H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺424.1。

實例28

化合物111

N-(4-羥基-3-側氧基-1-苯基丁烷-2-基)-4-苯基-1,2,5-噁二唑-3-甲醯胺(111)



【0534】 將TMSCN (66.59 mmol, 8.33 mL)及CsF (2.53 g, 16.65 mmol)添加至(1-側氧基-3-苯基丙-2-基)胺甲酸第三丁酯(8.3 g, 33.29 mmol)含在MeOH (200 mL)中之溶液。在25℃下攪拌該混合物0.5小時。濃縮該混合物並用EA (200 mL)稀釋，用H₂O (200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥並濃縮。藉由管柱層析(SiO₂，石油醚/乙酸乙酯=10/1至1:1)純化殘餘物。獲得呈黃色油之**111A** (9.4 g, 粗製物)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.34 - 6.70 (m, 6H), 4.60 - 4.31 (m, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 1H), 3.05 - 2.89 (m, 1H), 2.74 - 2.54 (m, 1H), 1.35 - 1.12 (m, 9H)。

【0535】 在0℃下，將咪唑(4.63 g, 68.03 mmol)及TBDMS-Cl (8.20 g, 54.43 mmol)添加至化合物**111A** (9.4 g, 34.02 mmol)含在DMF (100 mL)中之溶液。在25℃下攪拌該混合物12小時。濃縮該混合物並用EA (200 mL)稀釋，用水H₂O (200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥

並濃縮且藉由管柱(SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯=20/1至1:1)純化所得殘餘物。獲得呈無色油之化合物**111B** (9 g，67.7%產率)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.36 - 7.14 (m, 6H), 4.79 - 4.62 (m, 1H), 3.90 - 3.68 (m, 1H), 3.01 - 2.86 (m, 1H), 2.79 - 2.56 (m, 1H), 1.37 - 1.15 (m, 9H), 0.99 - 0.82 (m, 9H), 0.23 - 0.09 (m, 6H)。

【0536】 將雷尼鎳(Raney-Ni) (3.07 g，35.84 mmol)及 H_2SO_4 (1 M，35.84 mL)添加至化合物**111B** (7 g，17.92 mmol)含在 H_2O (60 mL)及EtOH (240 mL)中之溶液。在 H_2 (4 psi)於25℃下攪拌該混合物2小時。過濾該混合物且將 NaHCO_3 (水溶液)加入濾液直至pH=8，然後濃縮該混合物並用EA (200 mL)稀釋，用 H_2O (200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮且藉由管柱層析(SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯=10/1)純化所得殘餘物。獲得呈無色油之化合物**111C** (7 g，粗製物)。粗產物係直接用於下一步驟中。

【0537】 將DBU (19.06 mmol，2.87 mL)添加至化合物**111C** (3 g，7.62 mmol)含在DCM (200 mL)中之溶液。在20℃下攪拌該混合物3小時。用 H_2O (200 mL)、鹽水(200 mL)洗滌合併的混合物，經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。藉由管柱層析(SiO_2 ，石油醚/乙酸乙酯=1/0至5:1)純化殘餘物。藉由製備型HPLC (鹼性條件)純化殘餘物。獲得呈無色油之化合物**111D** (400.0 mg，13.3%產率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.24 - 7.11 (m, 3H), 7.07 - 7.01 (m, 2H), 5.04 - 4.91 (m, 1H), 4.80 - 4.69 (m, 1H), 4.29 - 4.04 (m, 2H), 3.15 - 2.81 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.08 - 0.04 (m, 6H)。

【0538】 將HCl/EtOAc (4M，4.45 mL)添加至化合物**111D** (350.0

mg, 889.25 μ mol)含在EA (5 mL)中之溶液。在25℃下攪拌該混合物0.5小時。濃縮該混合物。利用EA (10 mL)研磨粗產物，在真空中乾燥濾餅。獲得呈白色固體之化合物**111E** (160.0 mg, 粗製物, HCl)。粗產物係直接用於下一步驟中。

【0539】 將1-羥基吡咯啉-2,5-二酮(184.2 mg, 1.60 mmol)及EDCI (334.6 mg, 1.75 mmol)添加至化合物**111F** (300.0 mg, 1.45 mmol)含在DCM (10 mL)及THF (10 mL)中之溶液。在25℃下攪拌該混合物2小時。濃縮該混合物，用EA (20 mL)稀釋，用HCl (1M, 20 mL)、飽和NaHCO₃ (水溶液, 20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥並濃縮。獲得呈白色固體之化合物**111G** (440.0 mg, 94.6%產率)。MS (ESI) m/z (M+Na)⁺ 326.0。

【0540】 將DIEA (791.31 μ mol, 140 μ L)及3-胺基-1-羥基-4-苯基-丁-2-酮(111E) (56.9 mg, 263.77 μ mol, HCl)添加至化合物**111G** (80.0 mg, 263.77 μ mol)含在DME (10 mL)中之溶液。在25℃下攪拌該混合物1小時。濃縮該混合物。藉由製備型HPLC (鹼性條件)純化殘餘物。獲得呈白色固體之化合物**111** (15.0 mg, 15.3%產率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.42 - 9.33 (m, 1H), 7.54 - 7.22 (m, 10H), 5.43 - 5.34 (m, 1H), 5.04 - 4.94 (m, 1H), 4.46 - 4.19 (m, 2H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 2.91 - 2.80 (m, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 368.1。

生物學資料

實例29

【0541】 藉由連續螢光檢定評估鈣蛋白酶1、2及9之活性及其抑制作用。Sensory 520鈣蛋白酶受質(Anaspec Inc)係經最佳化以用於偵測

鈣蛋白酶活性。該受質包含內部淬滅的5-FAM/QXLTM 520 FRET對。鈣蛋白酶1、2及9將FRET受質裂解成兩個單獨片段，導致5-FAM螢光增加，該5-FAM螢光與鈣蛋白酶活性成比例。

【0542】 檢定通常係使用如下的自動化液體處理在黑色384孔板中設置。鈣蛋白酶檢定鹼緩衝液通常包含50mM Tris (pH 7.5)、100mM NaCl及1mM DTT。將抑制劑在DMSO中連續稀釋並用於在上述緩衝液中與鈣蛋白酶設置2x混合物。在環境溫度(25℃)下培養後，藉由在相同緩衝液中加入2x螢光肽受質及CaCl₂ (為原位鈣蛋白酶活化所需)之混合物來引發反應。通常在SpectraMax i3x或FLIPR-Tetra板式讀取器(Molecular Devices Inc)上使用490 nm/520 nm之激發/發射波長收集反應進展曲線數據10分鐘。通常在1-5分鐘內從進展曲線斜率計算反應速率。劑量反應曲線(速率對抑制劑濃度對數)通常擬合至4參數邏輯函數以提取IC₅₀值。

【0543】 藉由均相螢光檢定評估SH-SY5Y細胞中之鈣蛋白酶活性及其抑制作用，該檢定使用細胞滲透性及前螢光鈣蛋白酶受質Suc-LLVY-AMC (Sigma-Aldrich Inc)。在細胞內鈣蛋白酶裂解Suc-LLVY-AMC後，螢光胺基-甲基-香豆素(AMC)被釋放至培養基中，導致螢光信號連續地增加，該螢光信號與細胞內鈣蛋白酶活性成比例。

【0544】 通常藉由在包含1%血清之RPMI-1640中以40k/孔在黑色384孔板中接種SH-SY5Y細胞，接著37℃培養過夜來設置檢定。第二天早晨，用經連續稀釋之化合物預培養細胞30分鐘，接著加入100uM之Suc-LLVY-AMC受質。使用FLIPR Tetra板式讀取器(Molecular Devices Inc)監測AMC螢光的連續增加並測量斜率以報告鈣蛋白酶活性。劑量反應曲線(斜率對抑制劑濃度對數)通常擬合至4參數邏輯函數以提取IC₅₀值。

【0545】 亦藉由基於西方墨點之檢定評估SH-SY5Y細胞中之鈣蛋白酶活性及其抑制作用，該檢定測量非紅細胞血影蛋白(SBDP-150)之 α 鏈的鈣蛋白酶特異性分解產物。加入鈣離子載體A23187，用於誘導鈣蛋白酶活性及SBDP-150之形成。

【0546】 通常藉由在96孔板中以150k/孔在包含10%血清之DMEM中接種SH-SY5Y細胞來設置此等檢定，接著37℃培養24小時。然後用經連續稀釋之化合物預培養該等細胞60分鐘，接著加入25uM A23187並又培養90分鐘。在RIPA緩衝液中萃取總細胞蛋白質，在凝膠上樣緩衝液中煮沸並在SDS-PAGE凝膠上運行。藉由西方墨點(乾轉移)處理凝膠以定量SBDP-150 (AA6抗體，Enzo Inc)及作為上樣對照之GAPDH或HSP90。將經標準化之SBDP-150水平對抑制劑濃度對數作圖，以得到劑量反應曲線，其通常係擬合至4-參數邏輯函數以提取IC50值。

鈣蛋白酶抑制

表2. 鈣蛋白酶抑制

- 管柱A：人類鈣蛋白酶1/NS1 IC50
- 管柱B：人類鈣蛋白酶2/NS1 IC50
- 管柱C：人類鈣蛋白酶9/NS1 IC50
- 管柱D：SH-SY5Y血影蛋白IC50
- 管柱E：SH-SY5Y + AMC IC50

化合物編號	管柱 A	管柱 B	管柱 C	管柱 D	管柱 E
1	A	A	A	F	F
2	C	B	C	F	E
3	A	A	A	E	D
4	A	A	A	F	D
5	A	A	A	E	D
6	A	A	A	D	D
7	A	A	A	D	D
8	A	A	A	E	F
9	A	A	A	E	F
10	B	A	A	F	F
11	A	A	A	E	D
12	B	A	A	F	F
13	A	A	A	F	F
14	A	A	A	F	F
15	A	A	A	E	D
16	A	A	A	E	E
17	A	A	A	F	E
18	A	A	A	F	D
19	A	A	A	F	D
20	A	A	A	D	D
21	A	A	A	D	D

化合物編號	管柱 A	管柱 B	管柱 C	管柱 D	管柱 E
22	A	A	A	D	D
23	A	A	A	D	D
24	A	A	A	E	D
25	A	A	A	E	ND
26	A	A	A	D	D
27	C	B	B	F	D
28	A	A	A	F	D
29	B	A	B	F	D
30	A	A	A	D	F
31	A	A	A	D	D
32	A	A	A	E	E
33	B	A	A	F	ND
34	A	A	A	E	D
35	A	A	A	D	D
36	A	A	A	D	D
37	A	A	A	F	F
38	A	A	A	D	D
39	A	A	A	D	E
40	A	A	A	F	D
41	A	A	A	F	D
42	A	A	A	D	D

化合物編號	管柱 A	管柱 B	管柱 C	管柱 D	管柱 E
45	A	A	A	E	D
46	A	A	A	D	D
47	A	A	A	E	F
48	A	A	A	D	E
49	A	A	A	F	E
50	A	A	A	E	E
51	A	A	A	E	F
52	A	A	A	E	F
53	ND	ND	ND	ND	ND
54	A	A	A	F	F
55	A	A	A	F	D
57	C	C	C	F	F
58	A	A	A	D	D
59	C	B	C	F	D
60	A	A	A	E	E
61	A	A	A	D	D
62	A	A	A	D	D
63	A	A	A	E	D
64	A	A	A	F	D
65	A	A	A	F	D
67	A	A	A	D	D

化合物編號	管柱 A	管柱 B	管柱 C	管柱 D	管柱 E
68	A	A	A	E	D
69	A	A	A	E	E
70	A	A	A	D	D
71	A	A	A	D	D
72	A	A	A	F	D
73	A	A	A	D	ND
74	A	A	A	F	ND
75	A	A	A	E	ND
76	A	A	A	E	ND
77	A	A	A	E	ND
78	A	A	A	E	D
79	A	A	A	D	D
80	A	A	A	D	D
81	A	A	A	E	D
82	C	C	C	F	F
83	A	A	A	F	D
84	A	A	A	E	D
85	C	C	C	F	D
86	C	C	C	F	F
87	A	A	A	E	D
88	A	A	A	F	D

化合物編號	管柱 A	管柱 B	管柱 C	管柱 D	管柱 E
89	A	A	A	D	D
90	A	A	A	E	D
91	A	A	A	D	D
92	A	A	A	E	D
93	C	C	C	F	F
94	A	A	A	D	D
95	A	A	A	E	F
96	A	A	A	D	D
97	A	A	A	D	D
98	A	A	A	E	D
99	A	A	A	F	F
100	A	A	A	E	E
101	A	A	A	D	E
102	A	A	A	D	F
103	A	A	A	D	E
104	C	C	C	F	F
106	A	A	A	ND	E
107	A	A	A	ND	E
108	A	A	A	ND	D
109	A	A	A	ND	E
110	A	A	A	ND	D

化合物編號	管柱 A	管柱 B	管柱 C	管柱 D	管柱 E
111	B	B	C	ND	F
112	A	A	A	ND	F
113	A	A	A	ND	E
114	A	A	A	ND	F
115	A	A	A	ND	D

- A：< 3 uM；
- B：3-10 uM；
- C：> 10 uM；
- d：< 10 uM；
- E：10-25 uM；
- F：> 25 uM
- ND：未測定

小鼠或大鼠中之四氯化碳誘導的肝纖維化

【0547】 四氯化碳誘導的肝纖維化係用於評價新穎抗纖維化療法之廣泛使用並接受之模型。藉由投與四氯化碳誘導肝纖維化之方法描述於Lee，J Clin Invest，1995及Tsukamoto，Semin Liver Dis，1990中。簡言之，用1 mg/kg四氯化碳(Sigma Aldrich，1:7稀釋於玉米油或橄欖油中)，藉由每週兩次腹膜內注射投與持續4週，攻毒雄性C57BL/6小鼠。在第28天將小鼠安樂死。在一個替代性實施例中，藉由每週三次腹膜內注射對Wistar大鼠投與四氯化碳持續8-12週。在研究開始後8-12天，在實驗結束時將大鼠安樂死。

【0548】藉由心臟穿刺收集血液且將其加工成血清，以用於在整個研究中的幾個時間點及研究結束時評估肝酵素(包括ALT、AST、ALP等)。收集所有動物之肝臟組織且藉由浸泡於10%中性緩衝福爾馬林中進行固定，處理，石蠟包埋，切片，安裝，且使用標準組織學方法用麥森三色染色劑(Masson's Trichrome) (Tri)或天狼猩紅(Picrosirius Red) (PSR) 染色，以用於評估纖維化嚴重度。

小鼠單側輸尿管梗阻腎纖維化模型

【0549】雌性C57BL/6小鼠(Harlan，4-6週齡)將自由獲取食物及水且在測試開始前使其適應至少7天。適應後，將小鼠麻醉且對左腎進行單側輸尿管梗阻(UUO)手術或假手術。簡言之，進行縱向左上切口以暴露左腎。定位腎動脈且在動脈與輸尿管之間通過6/0絲線。將線繞在輸尿管周圍並打結3次，確保輸尿管完全結紮。將腎臟返回腹部，縫合腹部肌肉並將皮膚縫合。在UUO手術後4、8、14、21或28天將所有動物安樂死。處死後，藉由心臟穿刺收集血液，收穫腎臟且將一半腎臟在-80℃下冷凍及另一半在10%中性緩衝福爾馬林中固定，以用於腎臟纖維化之組織病理學評估。

博來黴素真皮纖維化模型

【0550】將博來黴素(Calbiochem，Billerica MA)以10 ug/ml溶解於磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中，且藉由過濾滅菌。每天一次在異氟醚麻醉下(5%，含於100% O₂中)的同時將博來黴素或PBS對照皮下注射至C57/BL6或S129小鼠(Charles River/Harlan Labs，20-25 g)的剃毛背上的兩個位置持續28天。28天後，將小鼠安樂死並從每個注射部位獲得6 mm全厚度的穿孔活檢體。藉由標準組織病理學及羥脯胺酸生化檢定評估皮膚纖維化。

實例30：靶向鈣蛋白酶**EpMT之抑制**

【0551】 為評估活體外EMT，NMuMG細胞(ATCC)在10%血清(胎牛血清)生長培養基(補充有10 ug/mL胰島素之杜貝卡氏改良伊格培養基(Dubecco's Modified Eagles Medium))中生長至匯合且然後在0.5%血清培養基+/-藥物抑制劑中飢餓24小時。然後用含在0.5%血清培養基中之重組人類TGFb1 (R&D Systems 5 ng/mL) +/- 藥物抑制劑處理細胞。對於大於24小時的時間點，上述培養基每24小時進行更換。藉由西方墨點分析細胞裂解物之aSMA蛋白質表現。

【0552】 Miettinen 等人 (1994) 。 「 TGF-beta induced transdifferentiation of mammary epithelial cells to mesenchymal cells: involvement of type I receptor 」。J Cell Biol 127(6 Pt 2): 2021-36。

【0553】 Lamouille 等人 (2014) 。 「 Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition 」。Nat Rev Mol Cell Biol 15(3): 178-96。

【0554】 為評估活體外FMT，將正常人類肺纖維母細胞(NHLF)細胞(Lonza)在纖維母細胞生長培養基-2 (Lonza CC-3131/具有CC-4126子彈(bullet)套組)中培養且然後在無血清/生長因子纖維母細胞基礎培養基-2 (Lonza CC-3131)+/-藥物抑制劑中飢餓24小時。然後用TGFb1 (5 ng/mL)纖維母細胞基礎培養基+/-藥物抑制劑處理細胞。藉由西方墨點分析細胞裂解物之aSMA蛋白質表現。

【0555】 進一步細節可見於 Pegorier 等人 (2010) 。 「 Bone Morphogenetic Protein (BMP)-4 and BMP-7 regulate differentially

Transforming Growth Factor (TGF)-B1 in normal human lung fibroblasts (NHLF)」 Respir Res 11:85，該案之全文係以引用的方式併入本文中。

實例31：人類治療

【0556】 評估較佳實施例之化合物與安慰劑相比在罹患特發性肺纖維化(IPF)的患者中治療之功效及較佳實施例之化合物與安慰劑相比在罹患IPF的患者中治療之安全性。主要結果變量係從基線至第52週預測的用力肺活量(FVC)百分比的絕對變化。其他可能的終點包括(但不限於)：死亡率、無疾病進展存活期、FVC下降率之變化、SpO₂之變化及生物標誌物之變化(HRCT圖像分析；疾病活性之分子及細胞標誌物)。次要結果量度包括：重要IPF相關事件之綜合結果；無疾病進展存活期；任何原因造成之死亡率；因IPF之死亡率；從基線至第52週預測的FVC百分比的絕對變化之分類評估；從基線至第52週之呼吸短促變化；從基線至第52週預測的肺之血紅蛋白(Hb)校正之一氧化碳擴散量(DLco)百分比之變化；在從基線至第52週的6分鐘步行測試(6MWT)期間氧飽和度之變化；從基線至第52週之高解析度電腦斷層掃描(HRCT)評估之變化；從基線至第52週在6MWT中行走距離之變化。本研究的人選患者包括(但不限於)：彼等滿足以下入選標準之患者：IPF之診斷；40歲至80歲；FVC $\geq$ 50%預測值；DLco $\geq$ 35%預測值；FVC或DLco $\leq$ 90%預測值；過去一年沒有改善；1秒用力呼氣體積(FEV₁)與FVC之比為0.80或更高；能夠在6分鐘內行走150米並保持飽和度 $\geq$ 83%，同時補充氧氣不超過6 L/min。若患者滿足以下標準中之任一者，則將其排除在本研究之外：不能進行肺功能測試；嚴重阻塞性肺病或氣道高反應性之證據；在研究者之臨床意見中，預計患者在隨機分組後52週內需要並有資格進行肺移植；活性感染；肝病；癌症或可能

在2年內導致死亡之其他醫學病情；糖尿病；懷孕或哺乳期；藥物濫用；長QT症候群之個人或家族史；其他IPF治療；無法服用研究藥物；退出其他IPF試驗。患者係經口給藥安慰劑或一定量之較佳實施例之化合物(1 mg/天-1000 mg/天)。主要結果變量係從基線至第52週預測的FVC百分比之絕對變化。從隨機分組之時開始，患者將接受盲目研究治療，直至隨機分組的最後一名患者進行治療52週。在治療持續期期間，例如，在第2週、第4週、第8週、第13週、第26週、第39週及第52週，以規定的時間間隔進行物理及臨床實驗室評估。在治療持續期期間，例如，在第13週、第26週、第39周及第52週，將以規定的時間間隔評估肺功能、運動耐受性及呼吸短促。數據監測委員會(DMC)將定期審查安全性及功效資料，以確保患者安全。

SSc中之實例試驗

【0557】 評估較佳實施例之化合物與安慰劑相比在罹患全身性硬化症(SSc)的患者中治療之功效及較佳實施例之化合物與安慰劑相比在具有SSc的患者中治療之安全性。主要結果變量係從基線至第48週的改良Rodnan皮膚評分(mRSS)之絕對變化。其他可能的終點包括(但不限於)：死亡率、治療出現不良事件(AE)及嚴重不良事件(SAE)的患者之百分比、疾病進展之綜合測量及生物標誌物之變化(疾病活性之分子及細胞標誌物，諸如C-反應性蛋白)。次要結果指標包括(但不限於)：硬皮病健康評估問卷(SHAQ)得分；健康評估問卷殘疾指數(HAQ-DI)；慢性病治療-疲勞(FACIT)評分之功能性評估；藉由標準化量表測量的瘙癢嚴重度，諸如5-D 瘙癢量表；St. George呼吸問卷(SGRQ)得分；關節壓痛數28(TCJ28)；肺功能參數；標準生命特徵(包括血壓、心率及體溫)；心電圖

測量(ECG)；實驗室測試(臨床化學、血液學及尿液分析)；藥物動力學(PK)測量。包括在此等測量中且此外，亦將在開始治療之前收集臨床及生物標誌物樣品，諸如皮膚活檢體及血液(或血清及/或血漿)。此外，本研究入選的患者包括(但不限於)彼等滿足以下標準之患者：患者年滿18歲；根據美國風濕病學會(American College of Rheumatology) (ACR)及歐洲抗風濕病聯盟(European League Against Rheumatism) (EULAR)標準診斷SSc，符合活性疾病之標準且總病程小於或等於60個月； $10 \leq mRSS \leq 35$ 。若患者滿足以下標準中之任一者，則將其排除在本研究之外：篩查前8週內進行大手術；硬皮病局限於肘部或膝蓋遠端區域；除SSc外的風濕性自身免疫疾病；在篩選後4週內使用任何研究、生物或免疫抑制療法，包括關節內或非經腸注射皮質類固醇。患者係經口給藥安慰劑或一定量之較佳實施例之化合物(1 mg/天-1000 mg/天)。主要結果變量係從基線至第48週之mRSS之絕對變化。從隨機分組之時開始，患者將接受盲目研究治療，直至隨機分組的最後一名患者進行治療48週。在治療持續期期間，諸如，第2週、第4週、第8週、第12週、第24週、第36週及第48週，以規定的時間間隔進行物理及臨床實驗室評估。臨床及生物標誌物樣品亦將在第48週收集。數據監測委員會(DMC)將定期審查安全性及功效資料，以確保患者安全。

【0558】 雖然已說明並描述一些實施例，但熟習此項技術者在閱讀前述說明書後，可對如本文所述的本技術之化合物或其鹽、醫藥組合物、衍生物、前藥、代謝物、互變異構體或外消旋混合物進行改變、等效物取代及其他類型之改變。以上所述的各態樣及實施例亦可包括或與其一起併入如針對任何或所有其他態樣及實施例所揭示的此類變化或態樣。

【0559】 本技術亦不受限於本文所述的特定態樣，其旨在作為本技術之個別態樣之單個說明。在不脫離本發明之精神及範圍下，可對本技術進行許多修改及變化，此對於熟習此項技術者而言顯而易見。除了彼等本文所列舉者之外，本技術範圍內之功能等效方法對於熟習此項技術者而言從前面的描述中顯而易見。此類修改及變化旨在落於隨附申請專利範圍之範圍內。應明瞭，本技術不受限於特定方法、試劑、化合物、組合物、經標記之化合物或生物系統，其等當然可變化。亦應瞭解，本文所用的術語僅用於描述特定態樣之目的，而不為限制性。因此，希望就僅由隨附申請專利範圍、其中的定義及其任何等效物表示的本技術之寬度、範圍及精神而言，本說明書僅被認為係示例性的。

【0560】 本文說明性描述的實施例可在缺少本文未具體揭示的任何元素、限制之情況下適當地實施。因此，例如，術語「包括(comprise)」、「包含(including)」、「含有(containing)」等應被廣泛地閱讀而不受限制。另外，本文所用的術語及表示已被用作具描述性而非限制性之術語，且無意使用排除所顯示及所描述的特徵之任何等效物或其部分之此等術語及表示，但應認識到在所主張的技術之範圍內可進行各種修改。另外，短語「基本上由.....組成」將被理解為包括彼等具體列舉之要素及彼等不會實質上影響所主張的技術之基本及新穎特徵之額外要素。短語「由.....組成」不包括任何未指定的要素。

【0561】 此外，在根據馬庫西群組(Markush groups)描述本揭示內容之特徵或態樣之情況下，熟習此項技術者將認識到，本揭示內容亦由此根據馬庫西群組之任何個別成員或成員子群組描述。落於通用揭示內容範圍內的較窄物種及亞屬群組中之各者亦構成本技術之部分。此包括本技術

之一般描述，限制條件或否定限制從該屬中去除任何標的，不論本文中是否具體敘述切除的材料。

【0562】 本說明書中提及的所有公開案、專利申請案、授權專利及其他文獻(例如，期刊、文章及/或教科書)係以引用的方式併入本文中，如同具體地且單獨地指出各個別公開案、專利申請案、授權專利及其他文獻以全文引用的方式併入。以引用的方式併入之包含在文本中的定義被排除在其等與本揭示內容中的定義相矛盾之程度。

【0563】 其他實施例在以下申請專利範圍中闡述，以及此等申請專利範圍所賦予的等效物之全部範圍。

【0564】 儘管已參考較佳實施例及各種替代實施例特定地顯示並描述本發明，但熟習相關技術者應明瞭可在不脫離本發明之精神及範圍下在其中進行形式及細節上之各種變化。

【0565】 為達所有目的，本說明書正文中引用的所有參考文獻、授權專利及專利申請案均以全文引用的方式併入本文中。

【0566】 儘管已參考實施例及實例描述本發明，但應明瞭，可在不脫離本發明之精神下進行許多及各種修改。因此，本發明僅由以下申請專利範圍限制。

引用之參考文獻

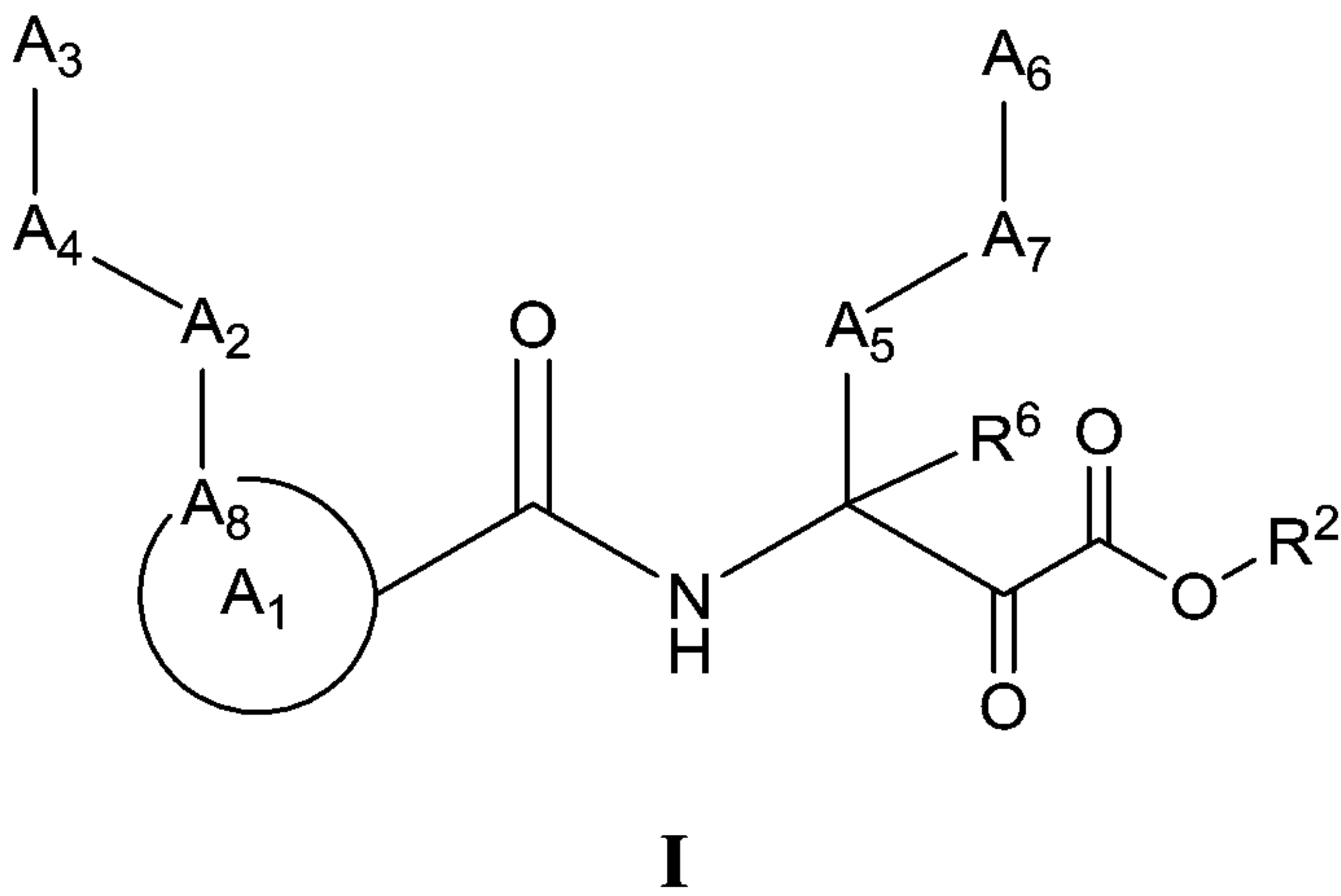
1. 美國專利第5,145,684號
2. Goll等人 (2003). 「The calpain system.」 *Physiol Rev* 83(3): 731-801。
3. Schad等人 (2002). 「A novel human small subunit of calpains.」 *Biochem J* 362 (Pt 2): 383-8。

4. Ravulapalli 等人 (2009). 「Distinguishing between calpain heterodimerization and homodimerization.」 FEBS J 276(4): 973-82。
5. Dourdin 等人 (2001). 「Reduced cell migration and disruption of the actin cytoskeleton in calpain-deficient embryonic fibroblasts.」 J Biol Chem 276(51): 48382-8。
6. Leloup 等人 (2006). 「Involvement of calpains in growth factor-mediated migration.」 Int J Biochem Cell Biol 38(12): 2049-63。
7. Janossy 等人 (2004). 「Calpain as a multi-site regulator of cell cycle.」 Biochem Pharmacol 67(8): 1513-21。
8. Santos 等人 (2012). 「Distinct regulatory functions of calpain 1 and 2 during neural stem cell self-renewal and differentiation.」 PLoS One 7(3): e33468。
9. Miettinen 等人 (1994). 「TGF-beta induced transdifferentiation of mammary epithelial cells to mesenchymal cells: involvement of type I receptors.」 J Cell Biol 127(6 Pt 2): 2021-36。
10. Lamouille 等人 (2014). 「Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition.」 Nat Rev Mol Cell Biol 15(3): 178-96。
11. Pegorier 等人 (2010). 「Bone Morphogenetic Protein (BMP)-4 and BMP-7 regulate differentially Transforming Growth Factor (TGF)-B1 in normal human lung fibroblasts (NHLF)」 Respir Res 11:85。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種具有式I之結構之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A₁係選自由視需要經取代之5-10員雜環基；

視需要經取代之5-、8-或9-員雜芳基；及視需要經取代之C₃₋₁₀碳環基組成之群；

A₂係選自由視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之C₆₋₁₀芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之C₃₋₁₀碳環基、-CR₂-、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-C≡C-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-及單鍵組成之群；

A₄係選自由視需要經取代之C₆₋₁₀芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之C₃₋₁₀碳環基、視需要經取代之C₁₋₄烷基、-(CR₂)_n-S-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-S(=O)-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-SO₂-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-O-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-C(=S)-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-C(=O)-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-NR-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-CH=CH-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-OC(O)NH-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-NHC(O)NH-(CR₂)_n-、-(CR₂)_n-

$\text{NHC(O)O-(CR}_2\text{)}_n\text{-}$ 、 $\text{-(CR}_2\text{)}_n\text{-NHC(O)-(CR}_2\text{)}_n\text{-}$ 、 $\text{-(CR}_2\text{)}_n\text{-NHC(S)NH-(CR}_2\text{)}_n\text{-}$ 、 $\text{-(CR}_2\text{)}_n\text{-NHC(S)O-(CR}_2\text{)}_n\text{-}$ 、 $\text{-(CR}_2\text{)}_n\text{-NHC(S)-(CR}_2\text{)}_n\text{-}$ 及單鍵組成之群；

當 A_2 及 A_4 為單鍵時， A_3 係直接連接至 A_8 ；

A_3 係選自由視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基及視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基組成之群，或若 A_2 係選自由視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基及視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基，則 A_3 係選自由氫、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基、 $\text{-C}\equiv\text{CH}$ 及視需要經取代之2-至5員聚乙二醇組成之群；

A_5 係選自由視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷基、 -S- 、 -S(=O)- 、 $\text{-SO}_2\text{-}$ 、 -O- 、 -C(=S)- 、 -C(=O)- 、 -NR- 、 -CH=CH- 、 -OC(O)NH- 、 -NHC(O)NH- 、 -NHC(O)O- 、 -NHC(O)- 、 -NHC(S)NH- 、 -NHC(S)O- 、 -NHC(S)- 及單鍵組成之群；

A_6 係選自由視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷基、視需要經取代之 C_{2-8} 烯基、視需要經取代之 -O-C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 -OC_{2-6} 烯基、 $\text{-OSO}_2\text{CF}_3$ 及任何天然或非天然胺基酸側鏈組成之群；

A_7 係選自由視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基、視需要

經取代之 C_{1-8} 烷基、 $-S-$ 、 $S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NHC(S)O-$ 、 $-NHC(S)-$ 及單鍵組成之群；

當 A_5 及 A_7 為單鍵時， A_6 係直接連接至 R^6 所連接的碳；

A_8 為 A_1 之環成員且係選自由C及N組成之群；

R 係獨立地選自-H、鹵基、視需要經取代之 C_{1-4} 烷基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷氧基烷基、視需要經取代之2-至5員聚乙二醇、視需要經取代之 C_{3-7} 碳環基、視需要經取代之5-10員雜環基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基(C_1-C_6)烷基及視需要經取代之5-10員雜芳基；

R^2 係獨立地選自-H、視需要經取代之 C_{1-4} 烷基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷氧基烷基、視需要經取代之2-至5員聚乙二醇、視需要經取代之 C_{3-7} 碳環基、視需要經取代之5-10員雜環基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基及視需要經取代之 C_{6-10} 芳基(C_1-C_6)烷基；

R^6 係獨立地選自-H及視需要經取代之 C_{1-4} 烷基；且

各 n 係獨立選擇為0至3之整數。

【第2項】

如請求項1之化合物，其中當 A_1 為視需要經取代之5-10員雜環基時，該5-10員雜環基不經側氧基取代。

【第3項】

如請求項1之化合物，其中：

A_1 係選自由視需要經取代之6-10員雜環基；視需要經取代之5-、8-或9-員雜芳基；及視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基組成之群；

A_2 係選自由視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳

基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基、 $-CR_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NHC(S)O-$ 、 $-NHC(S)-$ 及單鍵組成之群；

A_4 係選自由視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基、視需要經取代之 C_{1-4} 烷基、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NHC(S)O-$ 、 $-NHC(S)-$ 及單鍵組成之群；

A_3 係選自由視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基及視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基組成之群；

A_6 係選自由視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷基、視需要經取代之 $-O-C_{1-6}$ 烷基、視需要經取代之 $-O-C_{2-6}$ 烯基及任何天然或非天然胺基酸側鏈組成之群；

R 係獨立地選自 $-H$ 、鹵基、視需要經取代之 C_{1-4} 烷基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷氧基烷基、視需要經取代之2-至5員聚乙二醇、視需要經取代之 C_{3-7} 碳環基、視需要經取代之5-10員雜環基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基(C_1-C_6)烷基及視需要經取代之5-10員雜芳基；且

R^2 係獨立地選自 $-H$ 、視需要經取代之 C_{1-4} 烷基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷氧基烷基、視需要經取代之2-至5員聚乙二醇、視需要經取代之 C_{3-7} 碳環基、視需要經取代之5-10員雜環基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基及視需要

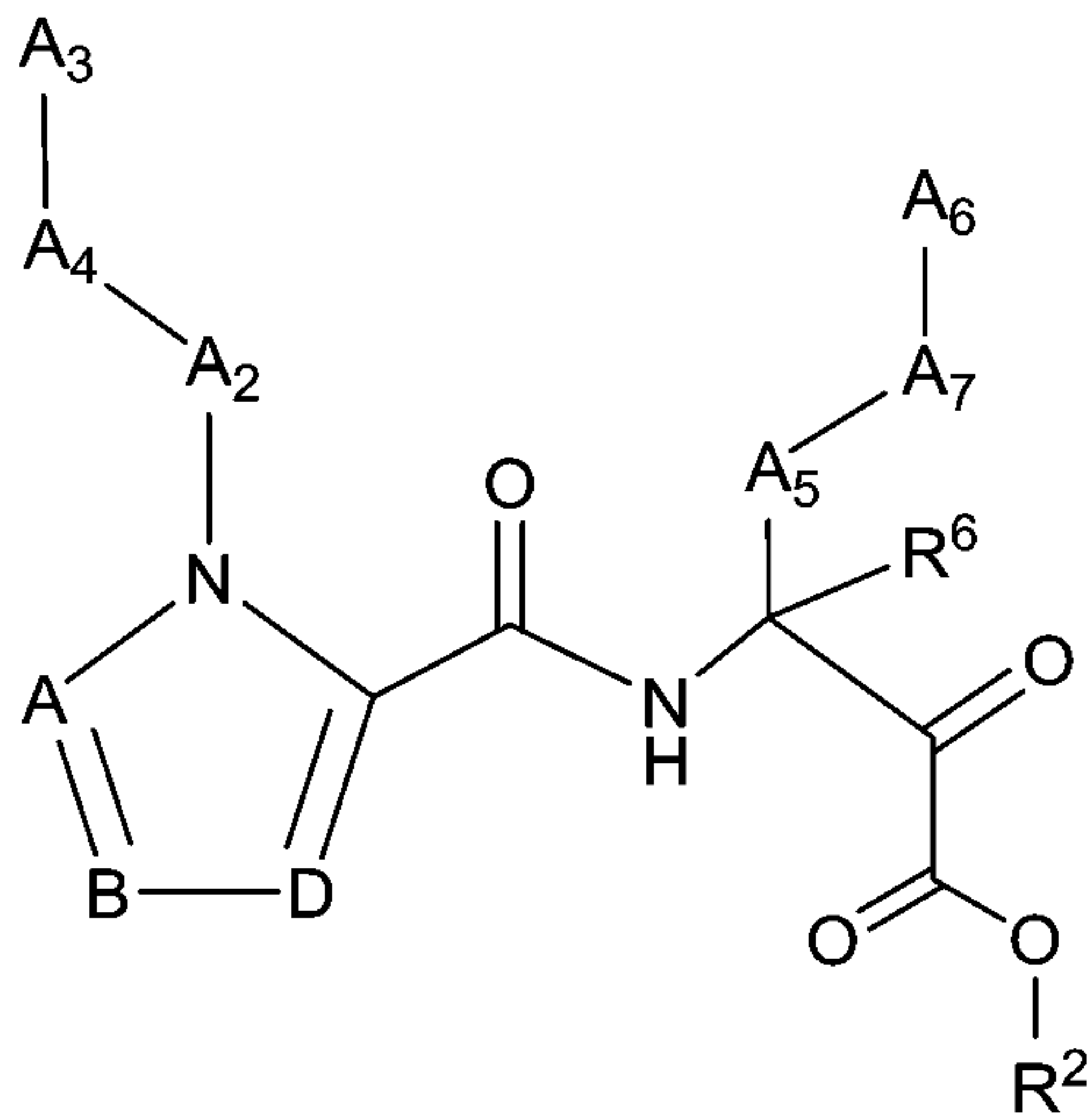
經取代之C₆₋₁₀芳基(C₁-C₆)烷基。

【第4項】

如請求項3之化合物，其中當A₁為視需要經取代之6-10員雜環基時，該6-10員雜環基不經側氧基取代。

【第5項】

如請求項1至4中任一項之化合物，其具有**式I-a**之結構：



I-a

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A、B及D各獨立地選自由 $C(R^4)$ 及 N 組成之群；且

各R⁴係獨立地選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₃₋₇碳環基(視需要經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)、鹵基、羥基及C₁-C₆烷氧基組成之群。

【第6項】

如請求項5之化合物，其中A、B及D係獨立地選自由CH及N組成之群。

【第7項】

如請求項5之化合物，其中A為N，B為CH，且D為CH。

【第8項】

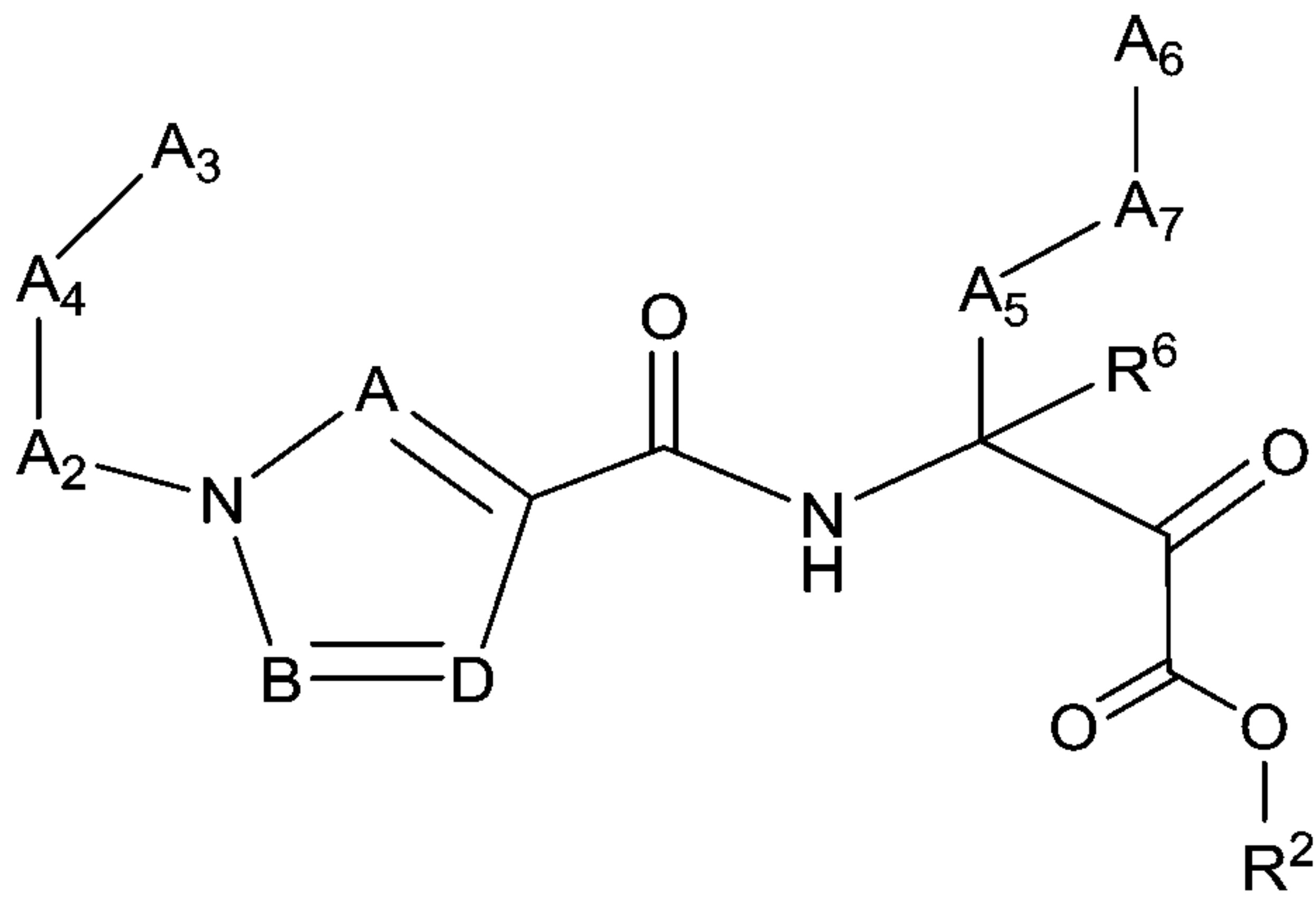
如請求項5之化合物，其中A為CH，B為N，且D為CH。

【第9項】

如請求項5之化合物，其中A為N，B為N，且D為N。

【第10項】

如請求項1至4中任一項之化合物，其具有式**I-b**之結構：



I-b

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A、B及D各獨立地選自由C(R⁴)及N組成之群；且

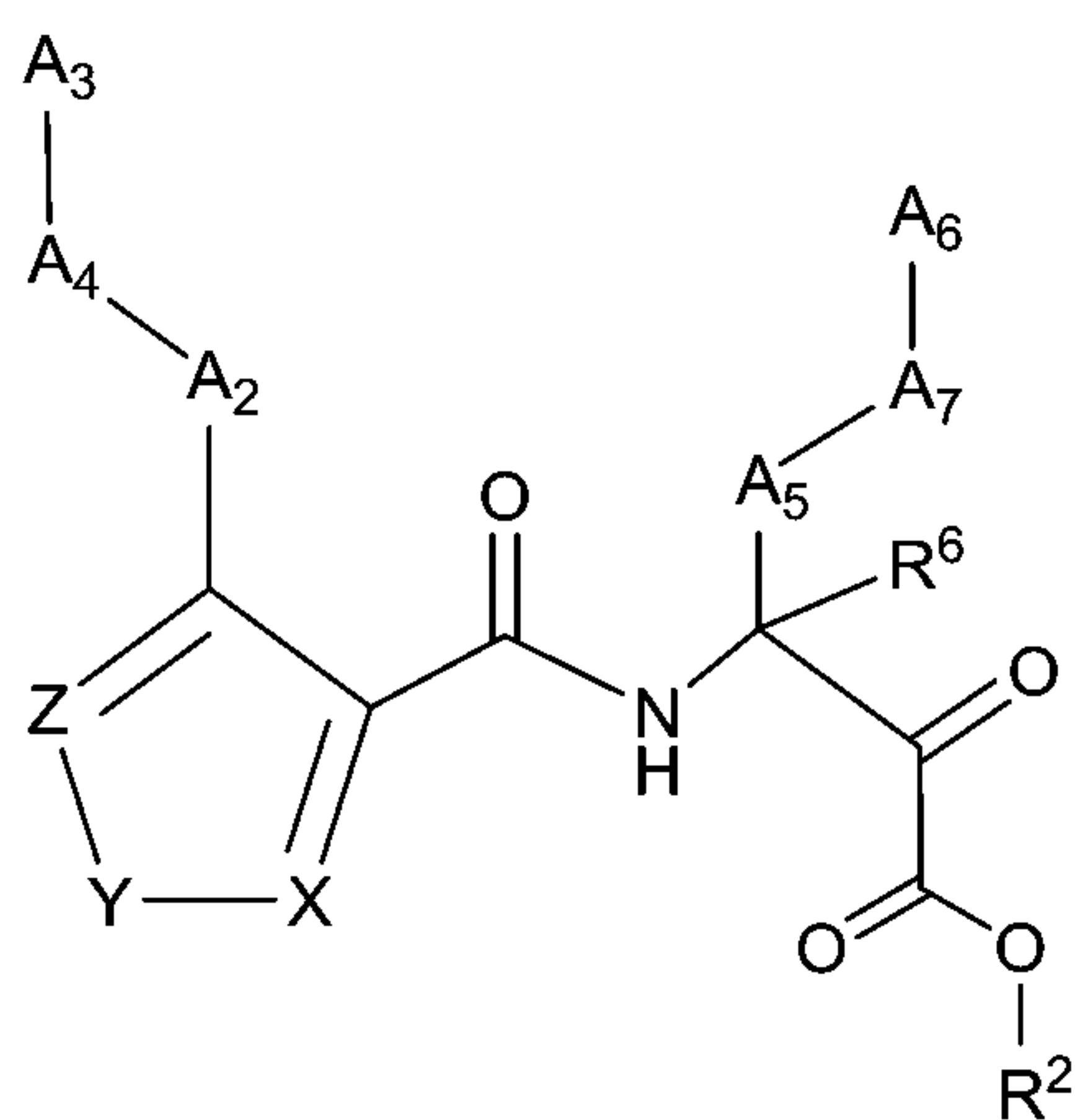
各R⁴係獨立地選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₃₋₇碳環基(視需要經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)、鹵基、羥基及C₁-C₆烷氧基組成之群。

【第11項】

如請求項10之化合物，其中A、B及D係獨立地選自由CH及N組成之群。

【第12項】

如請求項1至4中任一項之化合物，其具有式**I-c**之結構：



I-c

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

Y係選自由NR⁵、O、S及SO₂組成之群；

X及Z各獨立地選自由C(R⁴)及N組成之群；

各R⁴係獨立地選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₃₋₇碳環基(視需要經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)、鹵基、羥基及C₁-C₆烷氧基組成之群；且

R⁵係選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基及C₃₋₇碳環基(視需要經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)組成之群。

【第13項】

如請求項12之化合物，其中Z為N，Y為NR⁵，且X為CH。

【第14項】

如請求項13之化合物，其中R⁵係選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁-C₄鹵烷基及環丙基組成之群。

【第15項】

如請求項12之化合物，其中Z為N，Y為O，且X為C(R⁴)。

【第16項】

如請求項12之化合物，其中Z為N，Y為S，且X為C(R⁴)。

【第17項】

如請求項12之化合物，其中Z為C(R⁴)，Y為S，且X為C(R⁴)。

【第18項】

如請求項12之化合物，其中Z為C(R⁴)，Y為O，且X為C(R⁴)。

【第19項】

如請求項12之化合物，其中Z為C(R⁴)，Y為S，且X為N。

【第20項】

如請求項12之化合物，其中Z為C(R⁴)，Y為O，且X為N。

【第21項】

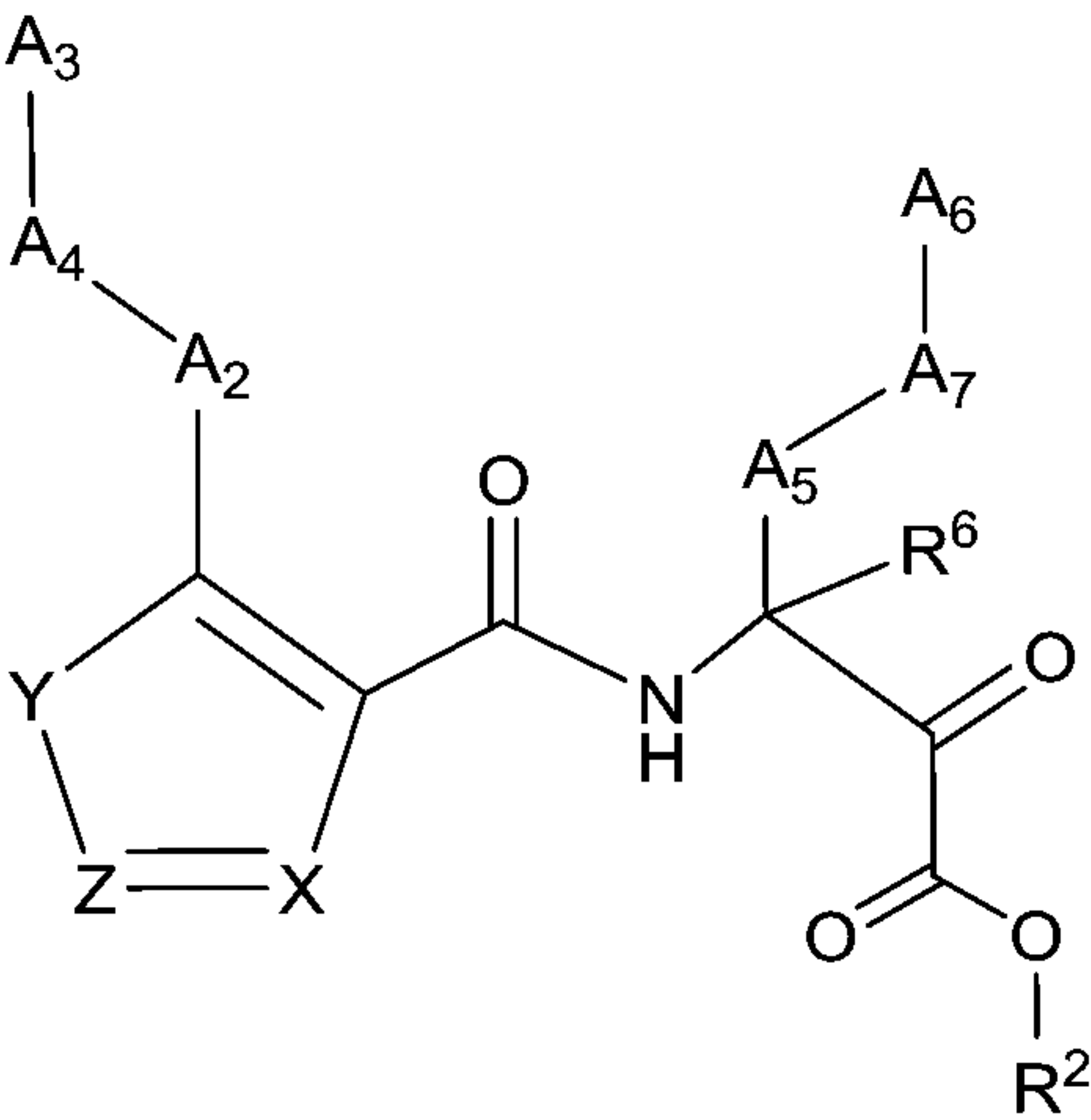
如請求項12之化合物，其中Z為N，Y為S，且X為N。

【第22項】

如請求項12之化合物，其中Z為N，Y為O，且X為N。

【第23項】

如請求項1至4中任一項之化合物，其具有式**I-d**之結構：



I-d

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

Y係選自由NR⁵、O、S及SO₂組成之群；

X及Z各獨立地選自由C(R⁴)及N組成之群；

各R⁴係獨立地選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₃₋₇碳環基(視需要經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)、鹵基、羥基及C₁-C₆烷氧基組成之群；且

R⁵係選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基及C₃₋₇碳環基(視需要經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)組成之群。

【第24項】

如請求項23之化合物，其中X及Z係獨立地選自由CH及N組成之群。

【第25項】

如請求項23之化合物，其中Y為NR⁵，Z為N，且X為CH。

【第26項】

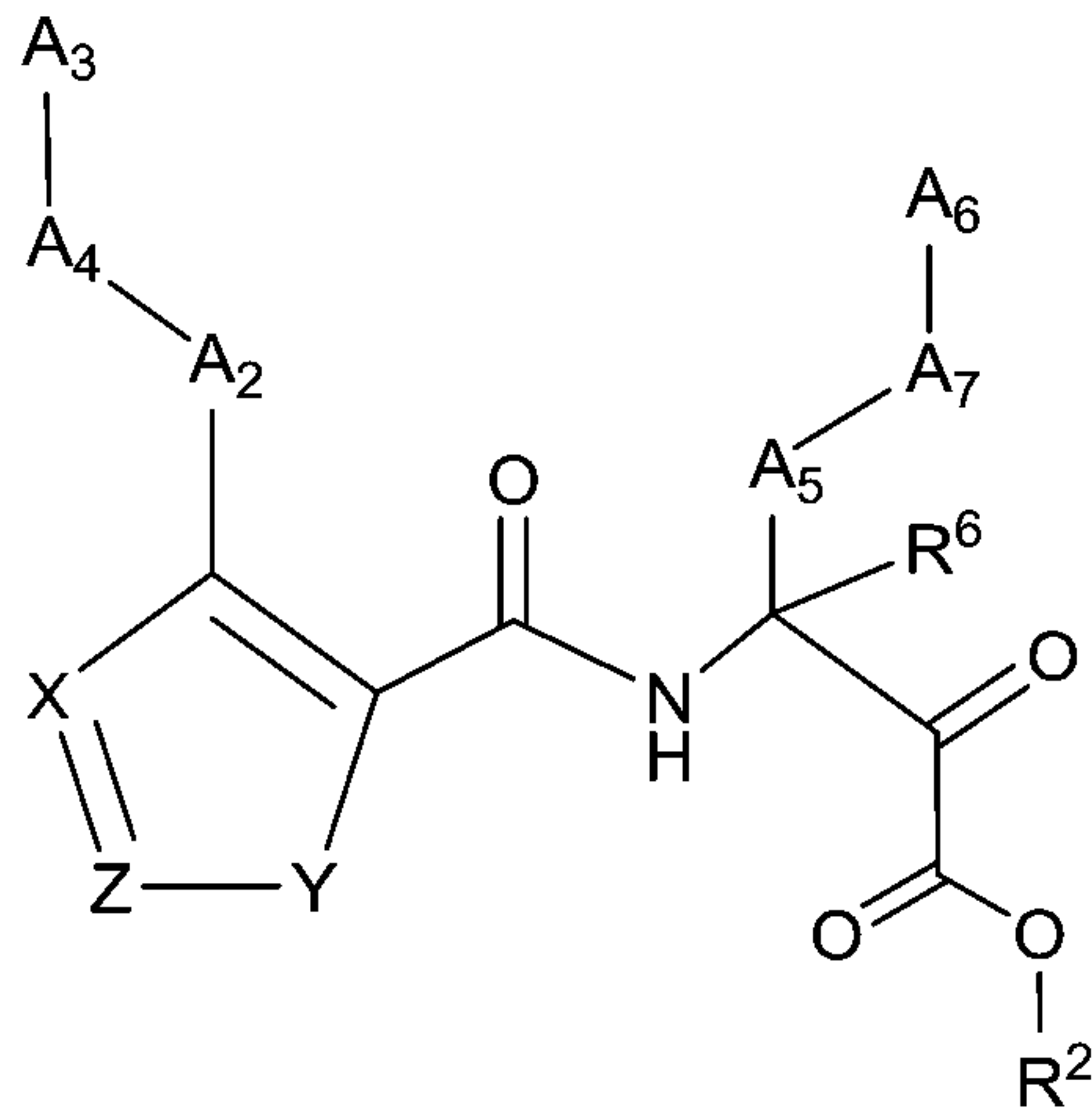
如請求項23之化合物，其中Z為C(R⁴)，Y為O，且X為N。

【第27項】

如請求項23之化合物，其中Z為C(R⁴)，Y為S，且X為N。

【第28項】

如請求項1至4中任一項之化合物，其具有式**I-e**之結構：



I-e

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

Y係選自由NR⁵、O、S及SO₂組成之群；

X及Z各獨立地選自由C(R⁴)及N組成之群；

各R⁴係獨立地選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₃₋₇碳環基(視需要經鹵基、C_{1-C6}烷基、C_{1-C6}烷氧基、C_{1-C6}鹵烷基及C_{1-C6}鹵烷氧基取代)、鹵基、羥基及C_{1-C6}烷氧基組成之群；且

R⁵係選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基及C₃₋₇碳環基(視需要經鹵基、C_{1-C6}烷基、C_{1-C6}烷氧基、C_{1-C6}鹵烷基及C_{1-C6}鹵烷氧基取代)組成之群。

【第29項】

如請求項28之化合物，其中X及Z係獨立地選自由CH及N組成之群。

【第30項】

如請求項28之化合物，其中X為CH，Z為N，且Y為NR⁵。

【第31項】

如請求項28之化合物，其中X為N，Z為C(R⁴)，且Y為O。

【第32項】

如請求項31之化合物，其中R⁴係選自-H及C₁₋₄烷基。

【第33項】

如請求項28之化合物，其中X為N，Z為C(R⁴)，且Y為S。

【第34項】

如請求項28之化合物，其中X為N，Z為N，且Y為S。

【第35項】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中A₂、A₄及A₃之視需要經取代

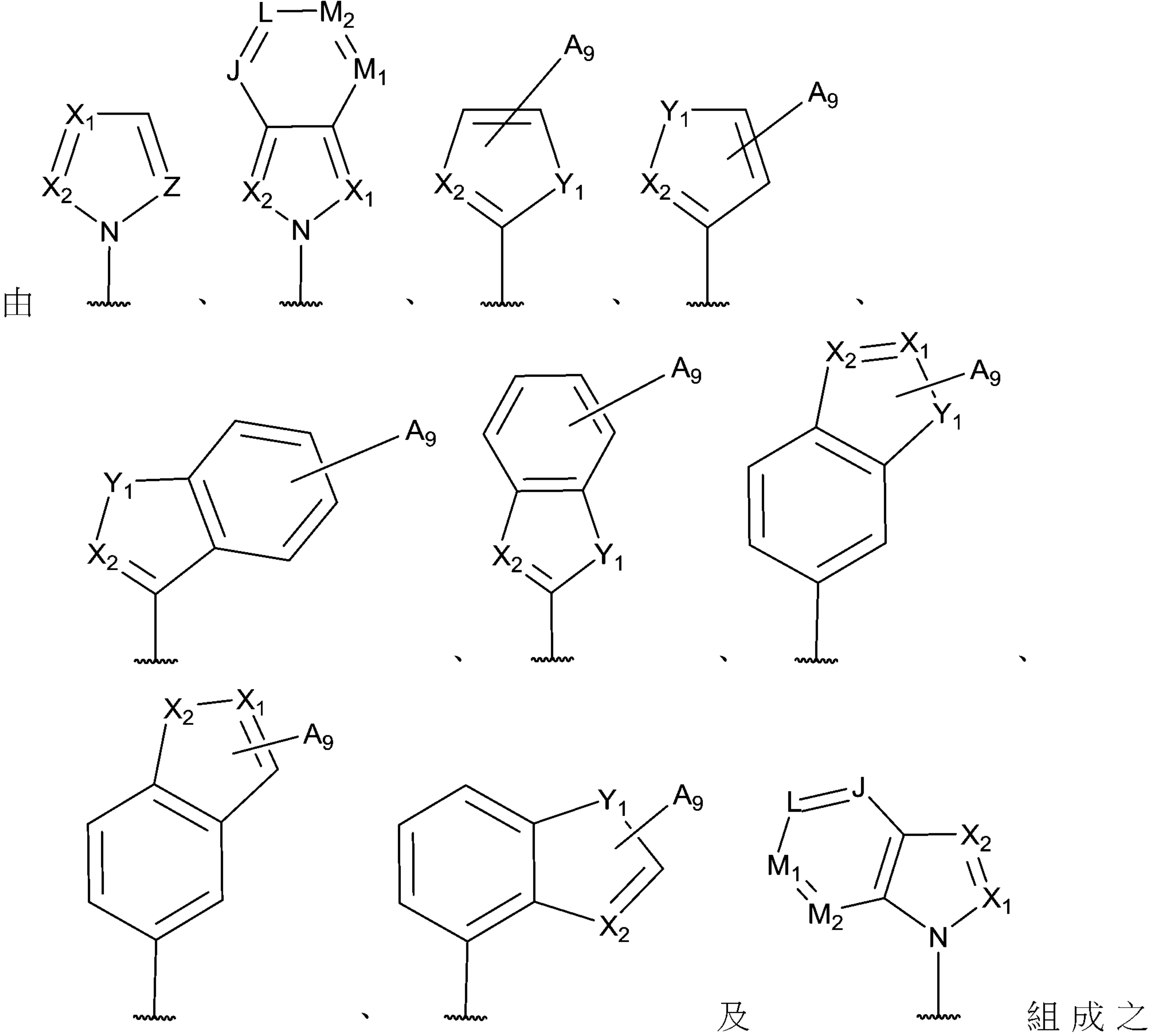
之部分中之至少一者係經¹⁸F取代。

【第36項】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中A₂、A₄及A₃之視需要經取代之部分中之至少一者係經包含一或多個¹¹C之C₁-C₆烷基取代。

【第37項】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中A₃係選自



群；且

A₉係選自由H、C₆₋₁₀芳基、5-10員雜芳基、3-10員雜環基及C₃₋₁₀碳環基、C₁₋₄烷基組成之群；

X_2 、 X_1 及 Z 各獨立地選自由 $C(R^4)$ 及 N 組成之群；

Y_1 係選自由 NR^5 、 O 及 S 組成之群；

J 、 L 、 M_1 及 M_2 各獨立地選自由 $C(R^4)$ 及 N 組成之群；

R^4 係選自由 $-H$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{3-7} 碳環基(視需要經鹵基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 鹵烷基及 C_1-C_6 鹵烷氧基取代)、鹵基、
 羥基及 C_1-C_6 烷氧基組成之群；

R^5 係選自由 $-H$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{3-7} 碳環基(視需要經鹵基、
 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 鹵烷基及 C_1-C_6 鹵烷氧基取代)組成之
 群。

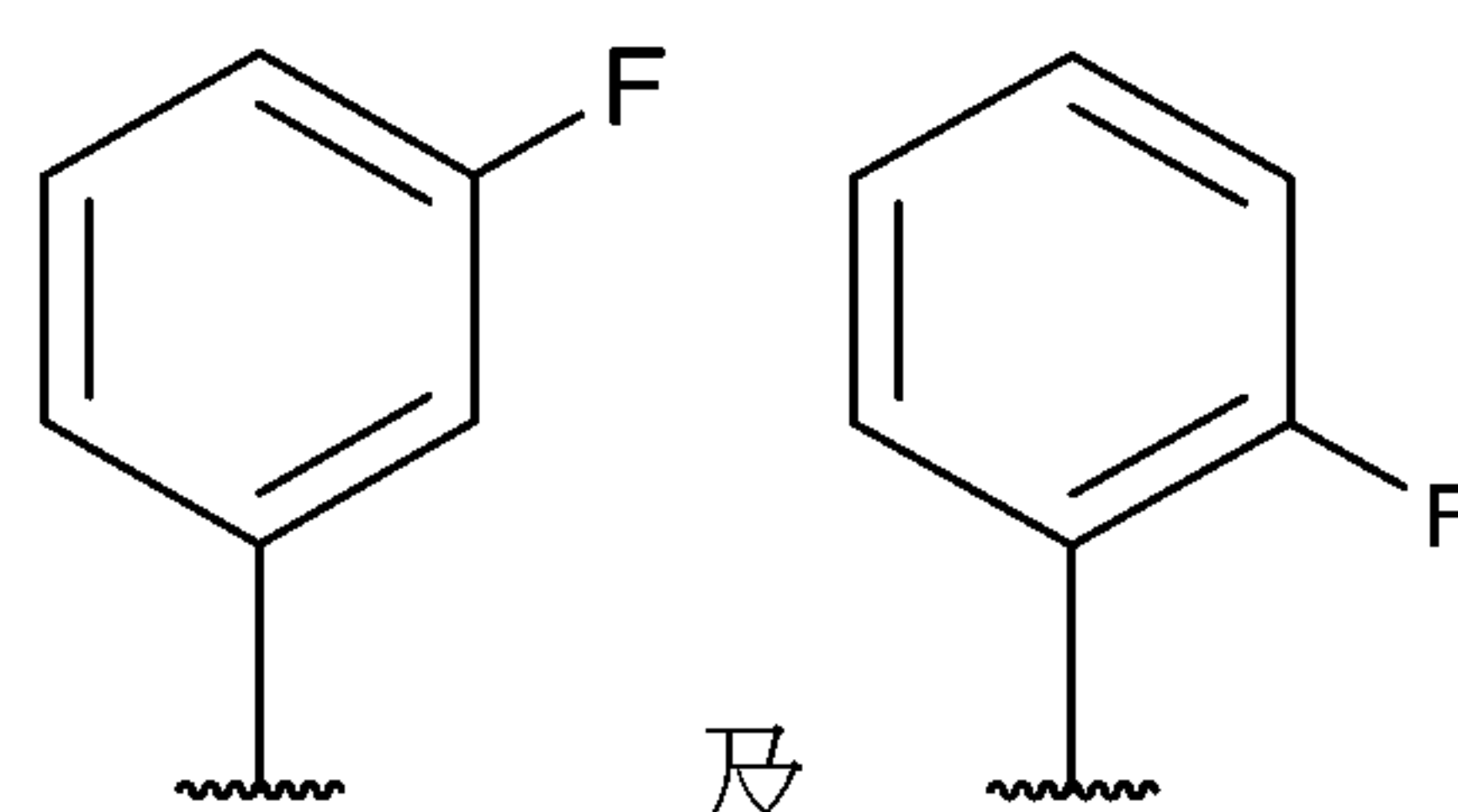
【第38項】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中 A_3 為視需要經取代之 C_{6-10} 芳
 基。

【第39項】

如請求項38之化合物，其中 A_3 為苯基。

【第40項】



如請求項38之化合物，其中 A_3 係選自由 及 組成
 之群。

【第41項】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中 A_3 為視需要經取代之5-10員
 雜芳基。

【第42項】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中A₂為單鍵。

【第43項】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中A₂為-CH₂-。

【第44項】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中A₂為-CH=CH-。

【第45項】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中A₂為-O-。

【第46項】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中A₂為-S-。

【第47項】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中A₂為苯基。

【第48項】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中A₂係選自由視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之C₆₋₁₀芳基、視需要經取代之5-或7-10員雜芳基、視需要經取代之C₃₋₁₀碳環基、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-C≡C-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-及-NHC(S)-組成之群。

【第49項】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中A₂係選自由視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之C₆₋₁₀芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之C₃₋₁₀碳環基及-C≡C-組成之群。

【第50項】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中A₂係選自由視需要經取代之

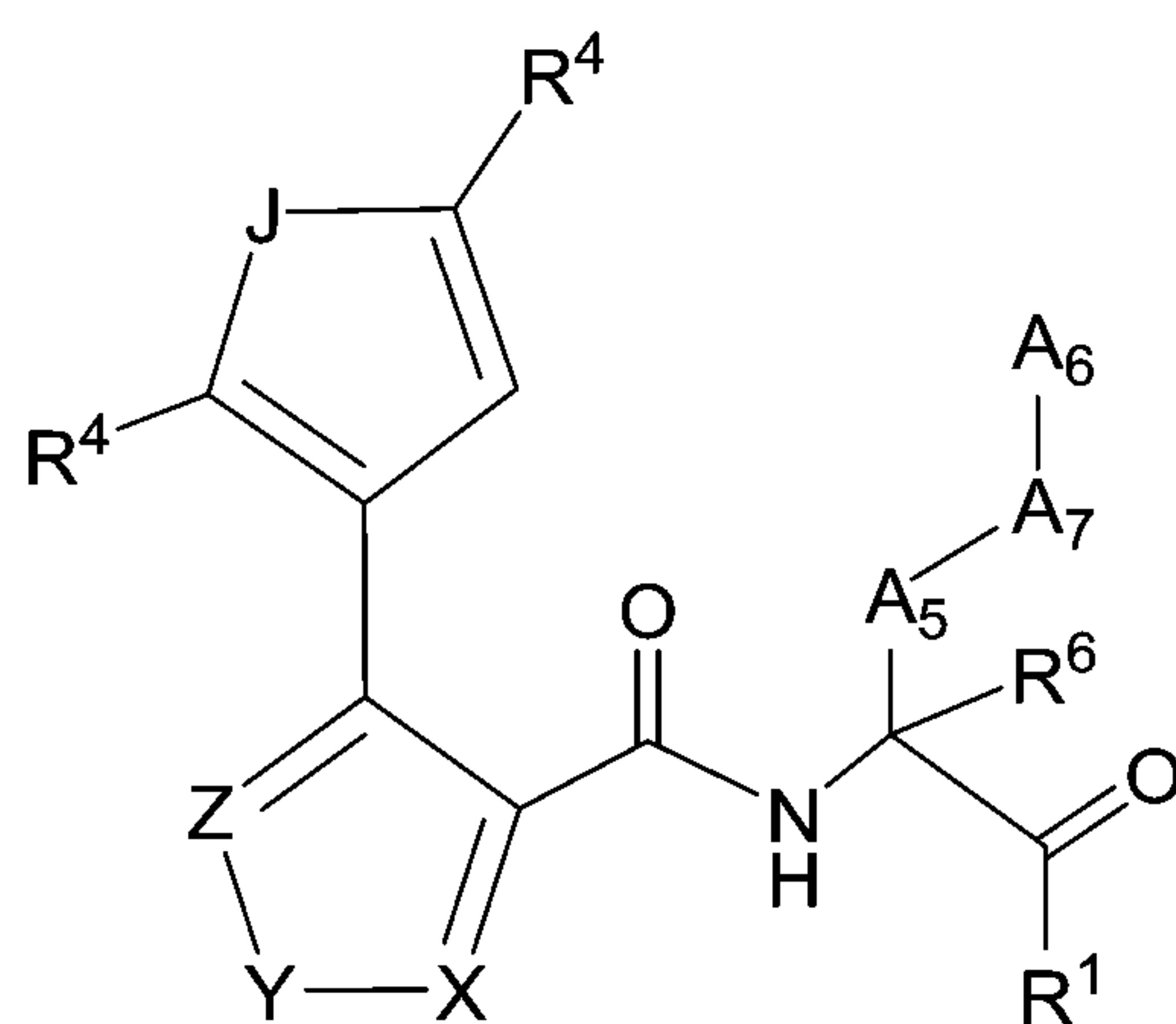
3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基及視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基組成之群。

【第51項】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中 A_4 為單鍵。

【第52項】

一種化合物，其具有式II之結構：



II

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A_5 係選自由視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷基、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-及單鍵組成之群；

A_6 係選自由視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷基、視需要經取代之 C_{2-8} 烯基、視需要經取代之-O- C_{1-6} 烷基、視需要經取代之-OC₂₋₆烯基、-OSO₂CF₃及任何天然或非天然胺基酸側鏈組成之群；

A₇係選自由視需要經取代之C₆₋₁₀芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之C₃₋₁₀碳環基、視需要經取代之C₁₋₈烷基、-S-、S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-及單鍵組成之群；

當A₅及A₇為單鍵時，A₆係直接連接至R⁶所連接的碳；

Y係選自由NR⁵及S組成之群；

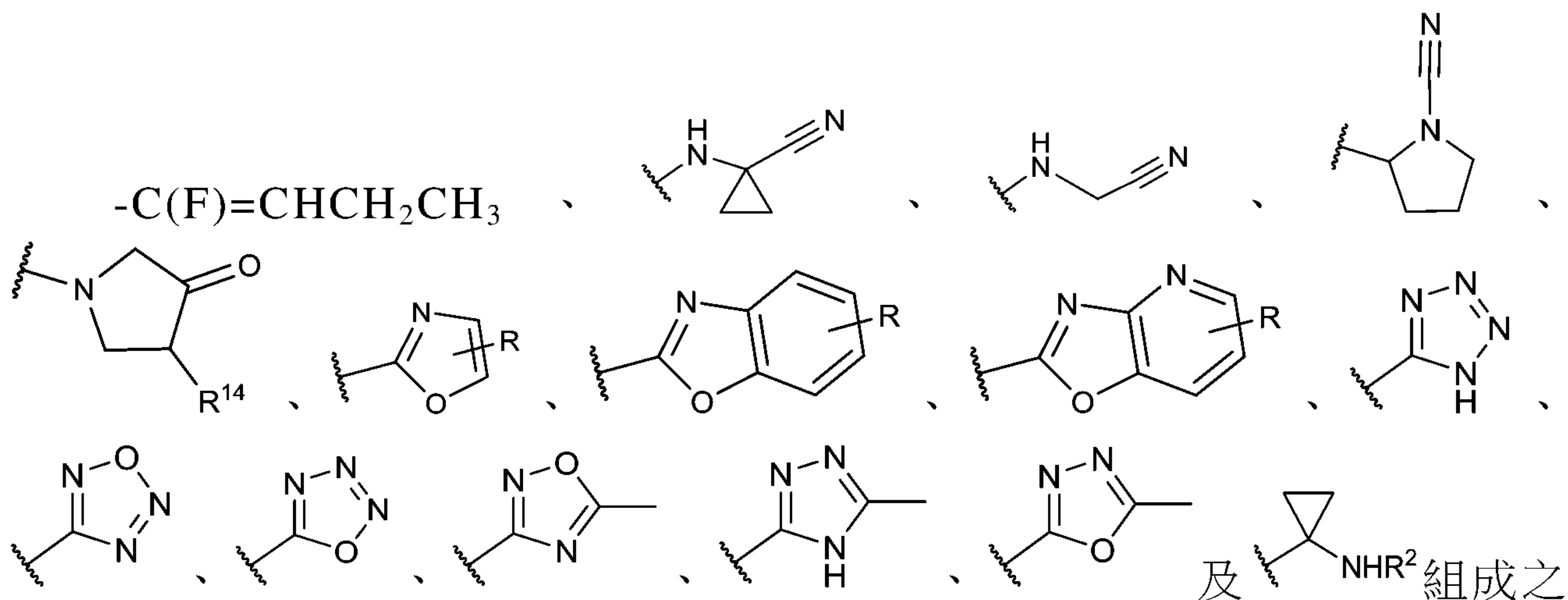
X及Z各獨立地選自由C(R⁴)及N組成之群；

J係選自由O及S組成之群；

各R⁴係獨立地選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₃₋₇碳環基(視需要經鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷基及C₁₋₆鹵烷氧基取代)、鹵基、羥基及C₁₋₆烷氧基組成之群；且

R⁵係選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基及C₃₋₇碳環基(視需要經鹵基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷基及C₁₋₆鹵烷氧基取代)組成之群；

R¹係選自由H、-OH、-COOR²、C₁₋₄鹵烷基、-COOH、-CH₂NO₂、-C(=O)NOR、-NH₂、-CONR²R³、-CH(CH₃)=CH₂、-CH(CF₃)NR²R³、



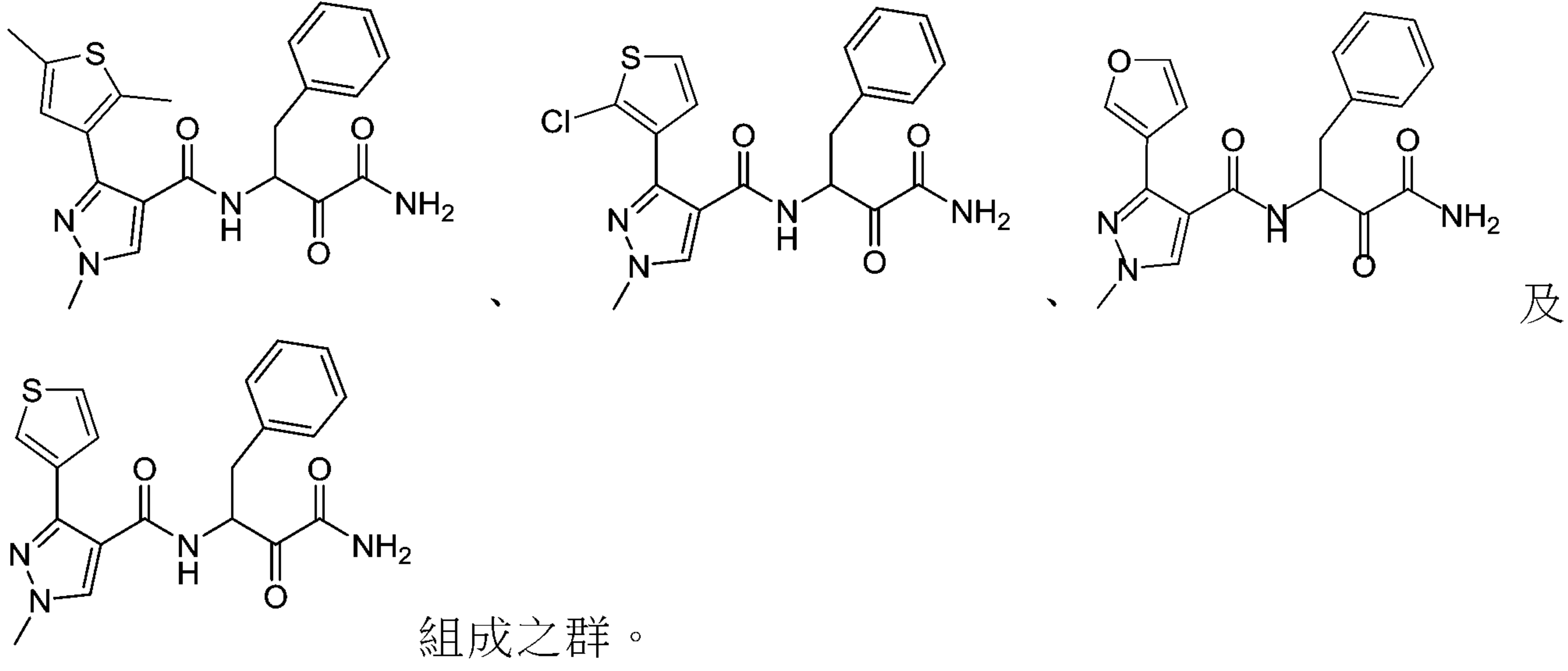
群；

R^{14} 為鹵基；

各 R 、 R^2 及 R^3 係獨立地選自 -H、視需要經取代之 C_{1-4} 烷基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷氧基烷基、視需要經取代之 2-至 5 員聚乙二醇、視需要經取代之 C_{3-7} 碳環基、視需要經取代之 5-10 員雜環基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基(C_1 - C_6) 烷基及視需要經取代之 5-10 員雜芳基；

R^6 係獨立地選自 -H 及視需要經取代之 C_{1-4} 烷基；且

各 n 係獨立選擇為 0 至 3 之整數；且其中該化合物不選自由



【第53項】

如請求項52之化合物，其中 Z 為 N ， Y 為 NR^5 ，且 X 為 CH 。

【第54項】

如請求項53之化合物，其中 R^5 係選自由 -H、 C_{1-4} 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基及環丙基組成之群。

【第55項】

如請求項52之化合物，其中 Z 為 N ， Y 為 S ，且 X 為 N 。

【第56項】

如請求項52之化合物，其中 R^1 為 $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ 。

【第57項】

如請求項52之化合物，其中 R^1 為 $-\text{CONH}_2$ 。

【第58項】

如請求項56之化合物，其中 R^2 為 $-\text{H}$ 及 R^3 為視需要經取代之 C_{1-4} 烷基。

【第59項】

如請求項56之化合物，其中； R^2 為 $-\text{H}$ 及 R^3 係選自由 $-\text{H}$ 、視需要經 C -醯胺基取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、及 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基組成之群。

【第60項】

如請求項59之化合物，其中 R^3 係選自乙基或環丙基。

【第61項】

如請求項59之化合物，其中 R^3 為經 C -醯胺基取代之甲基。

【第62項】

如請求項59之化合物，其中 R^3 為 $-\text{H}$ 。

【第63項】

如請求項59之化合物，其中 R^3 為視需要經取代之 C_{1-4} 烷基。

【第64項】

如請求項59之化合物，其中 R^3 為苄基。

【第65項】

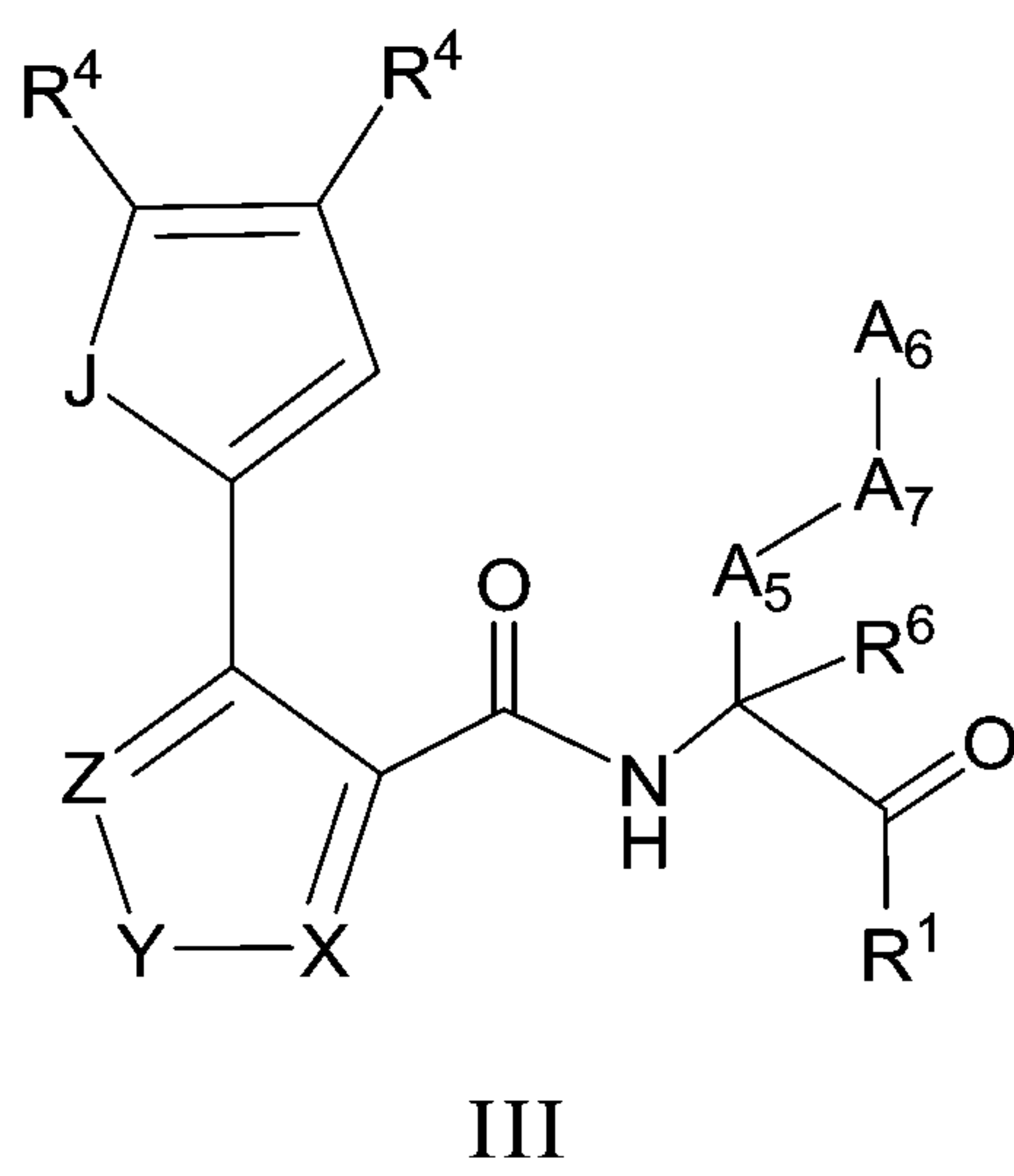
如請求項52之化合物，其中 R^1 為 $-\text{COOR}^2$ 。

【第66項】

如請求項65之化合物，其中； R^2 係選自由-H、視需要經C-醯胺基取代之 C_1 - C_4 烷基、及 C_3 - C_6 環烷基組成之群。

【第67項】

一種化合物，其具有式III之結構：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A_5 係選自由視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷基、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-及單鍵組成之群；

A_6 係選自由視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷基、視需要經取代之 C_{2-8} 烯基、視需要經取代之-O- C_{1-6} 烷基、視需要經取代之-OC₂₋₆烯基、-OSO₂CF₃及任何天然或非天然胺基酸側鏈組成之群；

A_7 係選自由視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基、視需要

經取代之C₁₋₈烷基、-S-、S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、
、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-
NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-及單鍵組成之群；

當A₅及A₇為單鍵時，A₆係直接連接至R⁶所連接的碳；

Y係選自由NR⁵及S組成之群；

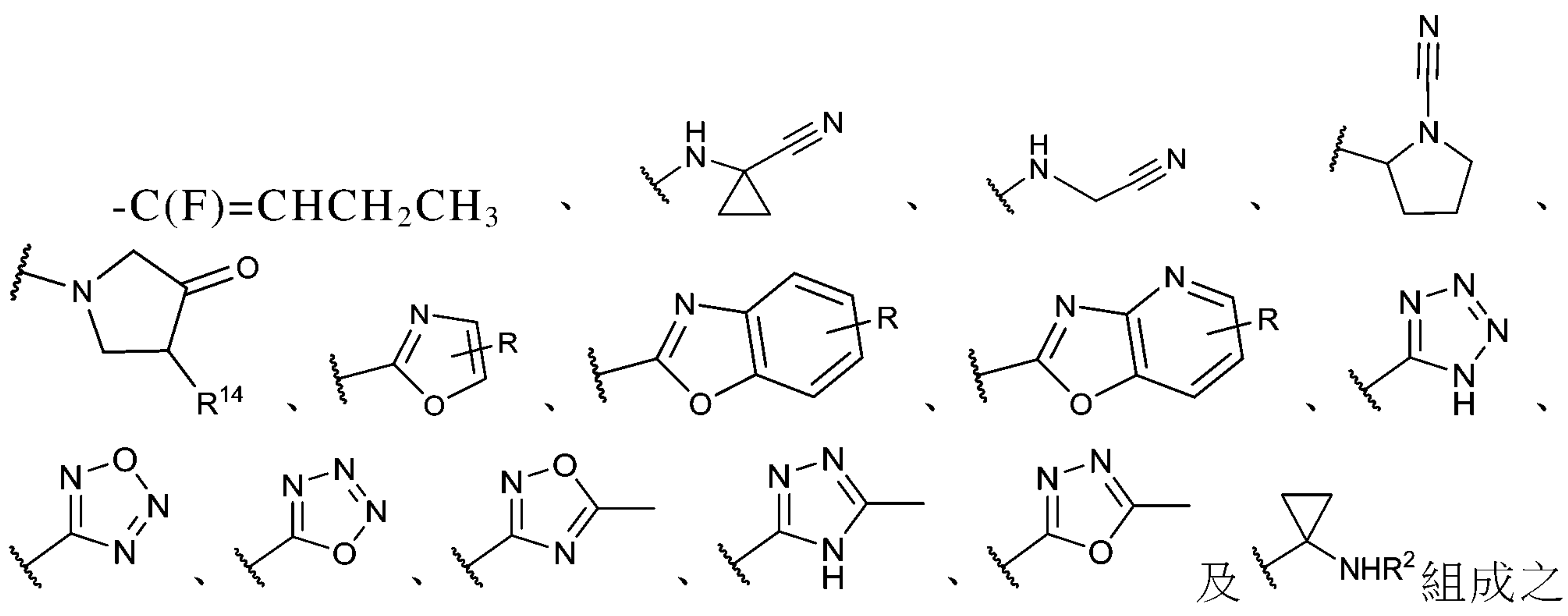
X及Z各獨立地選自由C(R⁴)及N組成之群；

J係選自由O及S組成之群；

各R⁴係獨立地選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₃₋₇碳環基(視需要
經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取
代)、鹵基、羥基及C₁-C₆烷氧基組成之群；且

R⁵係選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基及C₃₋₇碳環基(視需要經鹵基、
C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)組成之
群；

R¹係選自由H、-OH、-COOR²、C₁₋₄鹵烷基、-COOH、-CH₂NO₂、-
C(=O)NOR、-NH₂、-CONR²R³、-CH(CH₃)=CH₂、-CH(CF₃)NR²R³、



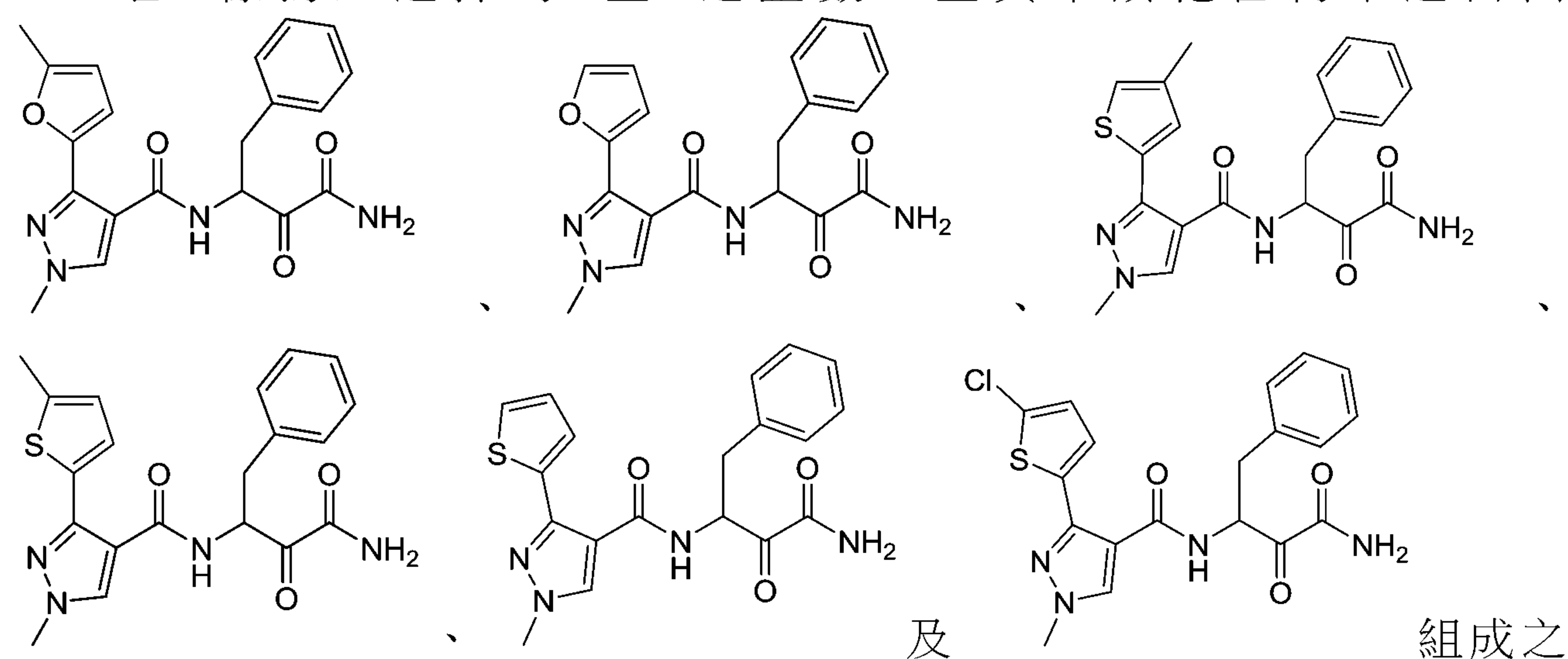
群；

R¹⁴為鹵基；

各 R 、 R^2 及 R^3 係獨立地選自-H、視需要經取代之 C_{1-4} 烷基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷氧基烷基、視需要經取代之2-至5員聚乙二醇、視需要經取代之 C_{3-7} 碳環基、視需要經取代之5-10員雜環基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基(C_1-C_6)烷基及視需要經取代之5-10員雜芳基；

R^6 係獨立地選自-H及視需要經取代之 C_{1-4} 烷基；且

各 n 係獨立選擇為0至3之整數；且其中該化合物不選自由



【第68項】

如請求項67之化合物，其中 Z 為 N ， Y 為 NR^5 ，且 X 為 CH 。

【第69項】

如請求項68之化合物，其中 R^5 係選自由-H、 C_{1-4} 烷基、 C_1-C_4 鹵烷基及環丙基組成之群。

【第70項】

如請求項67之化合物，其中 Z 為 N ， Y 為 S ，且 X 為 N 。

【第71項】

如請求項67之化合物，其中 R^1 為 $-CONR^2R^3$ 。

【第72項】

如請求項67之化合物，其中 R^1 為 $-\text{CONH}_2$ 。

【第73項】

如請求項71之化合物，其中 R^2 為 $-\text{H}$ 及 R^3 為視需要經取代之 C_{1-4} 烷基。

【第74項】

如請求項71之化合物，其中； R^2 為 $-\text{H}$ 及 R^3 係選自由 $-\text{H}$ 、視需要經 C -醯胺基取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、及 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基組成之群。

【第75項】

如請求項74之化合物，其中 R^3 係選自乙基或環丙基。

【第76項】

如請求項74之化合物，其中 R^3 為經 C -醯胺基取代之甲基。

【第77項】

如請求項74之化合物，其中 R^3 為 $-\text{H}$ 。

【第78項】

如請求項74之化合物，其中 R^3 為視需要經取代之 C_{1-4} 烷基。

【第79項】

如請求項74之化合物，其中 R^3 為苄基。

【第80項】

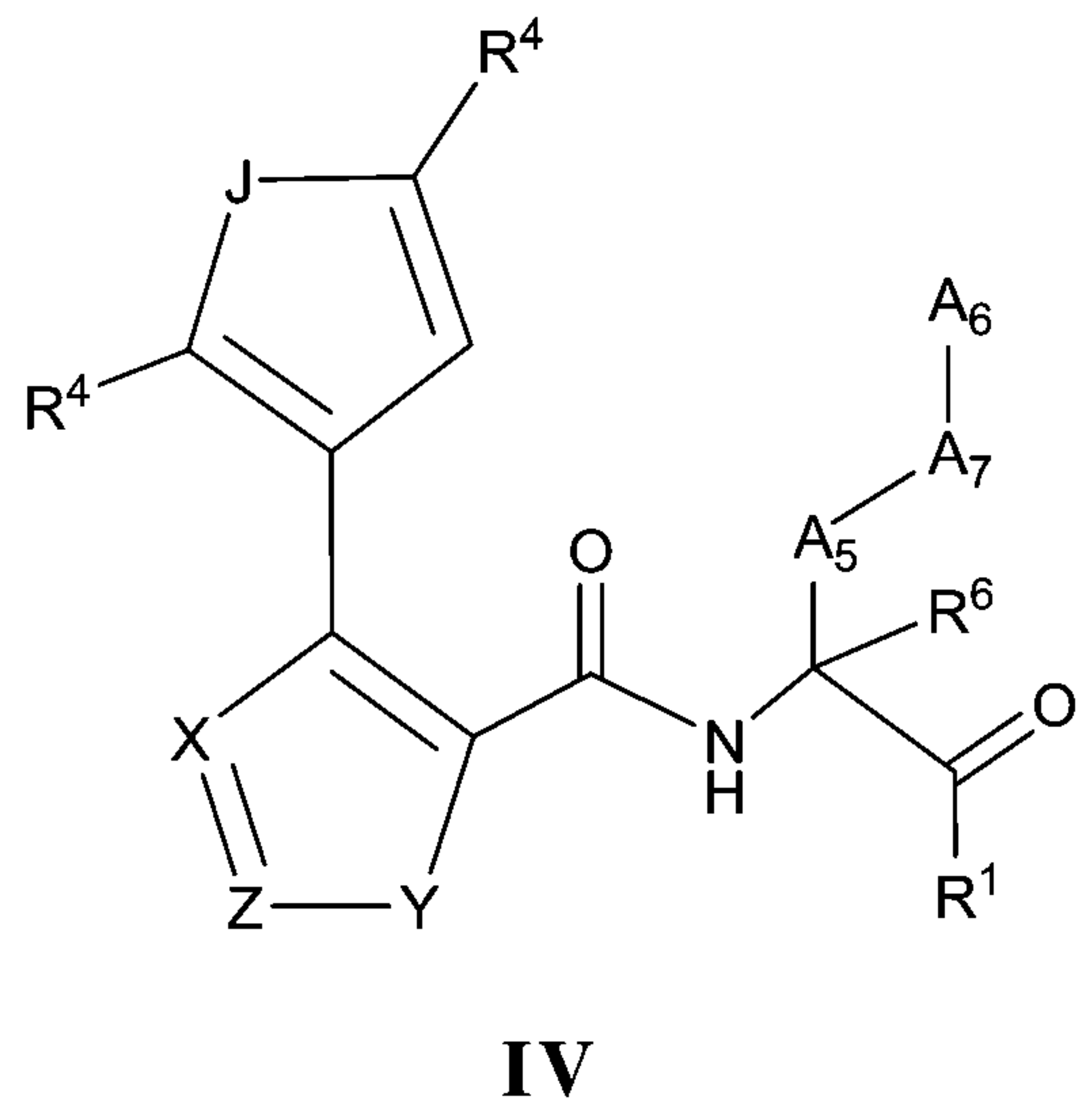
如請求項67之化合物，其中 R^1 為 $-\text{COOR}^2$ 。

【第81項】

如請求項80之化合物，其中； R^2 係選自由 $-\text{H}$ 、視需要經 C -醯胺基取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、及 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基組成之群。

【第82項】

一種化合物，其具有式IV之結構：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A₅係選自由視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之C₆₋₁₀芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之C₃₋₁₀碳環基、視需要經取代之C₁₋₈烷基、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-及單鍵組成之群；

A₆係選自由視需要經取代之C₆₋₁₀芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之C₃₋₁₀碳環基、視需要經取代之C₁₋₈烷基、視需要經取代之C₂₋₈烯基、視需要經取代之-O-C₁₋₆烷基、視需要經取代之-OC₂₋₆烯基、-OSO₂CF₃及任何天然或非天然胺基酸側鏈組成之群；

A₇係選自由視需要經取代之C₆₋₁₀芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之C₃₋₁₀碳環基、視需要經取代之C₁₋₈烷基、-S-、S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-

NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-及單鍵組成之群；

當A₅及A₇為單鍵時，A₆係直接連接至R⁶所連接的碳；

Y係選自由NR⁵、O、S及SO₂組成之群；

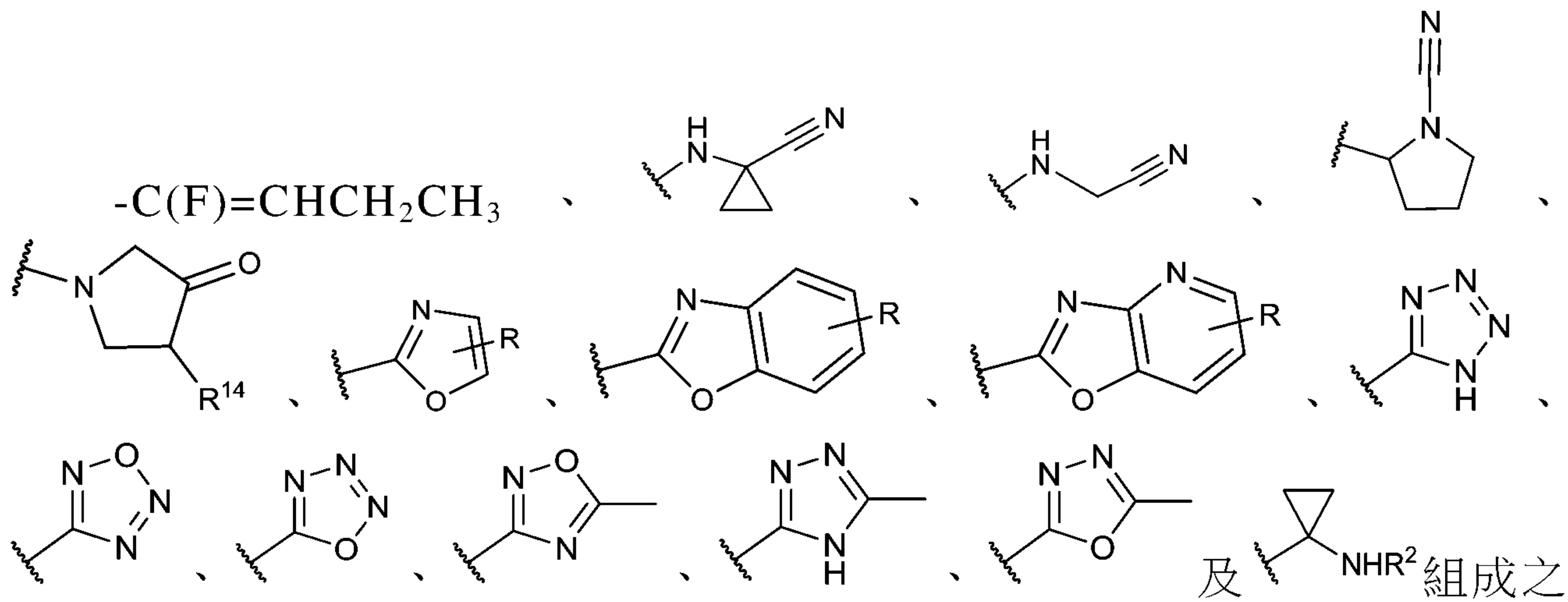
X及Z各獨立地選自由C(R⁴)及N組成之群；

J係選自由O及S組成之群；

各R⁴係獨立地選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₃₋₇碳環基(視需要經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)、鹵基、羥基及C₁-C₆烷氧基組成之群；且

R⁵係選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基及C₃₋₇碳環基(視需要經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)組成之群；

R¹係選自由H、-OH、-COOR²、C₁₋₄鹵烷基、-COOH、-CH₂NO₂、-C(=O)NOR、-NH₂、-CONR²R³、-CH(CH₃)=CH₂、-CH(CF₃)NR²R³、



群；

R¹⁴為鹵基；

各R、R²及R³係獨立地選自-H、視需要經取代之C₁₋₄烷基、視需要經取代之C₁₋₈烷氧基烷基、視需要經取代之2-至5員聚乙二醇、視需要經取

代之 C_{3-7} 碳環基、視需要經取代之5-10員雜環基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基(C_1-C_6)烷基及視需要經取代之5-10員雜芳基；

R^6 係獨立地選自-H及視需要經取代之 C_{1-4} 烷基；且

各n係獨立選擇為0至3之整數。

【第83項】

如請求項82之化合物，其中X及Z係獨立地選自由 $C(R^4)$ 及N組成之群。

【第84項】

如請求項82之化合物，其中X為N，Z為 $C(R^4)$ ，且Y為O。

【第85項】

如請求項84之化合物，其中 R^4 係選自-H及 C_{1-4} 烷基。

【第86項】

如請求項82之化合物，其中 R^1 為 $-CONR^2R^3$ 。

【第87項】

如請求項82之化合物，其中 R^1 為 $-CONH_2$ 。

【第88項】

如請求項86之化合物，其中 R^2 為-H及 R^3 為視需要經取代之 C_{1-4} 烷基。

【第89項】

如請求項86之化合物，其中； R^2 為-H及 R^3 係選自由-H、視需要經C-醯胺基取代之 C_1-C_4 烷基、及 C_3-C_6 環烷基組成之群。

【第90項】

如請求項89之化合物，其中 R^3 係選自乙基或環丙基。

【第91項】

如請求項89之化合物，其中 R^3 為經C-醯胺基取代之甲基。

【第92項】

如請求項89之化合物，其中 R^3 為-H。

【第93項】

如請求項89之化合物，其中 R^3 為視需要經取代之 C_{1-4} 烷基。

【第94項】

如請求項89之化合物，其中 R^3 為苄基。

【第95項】

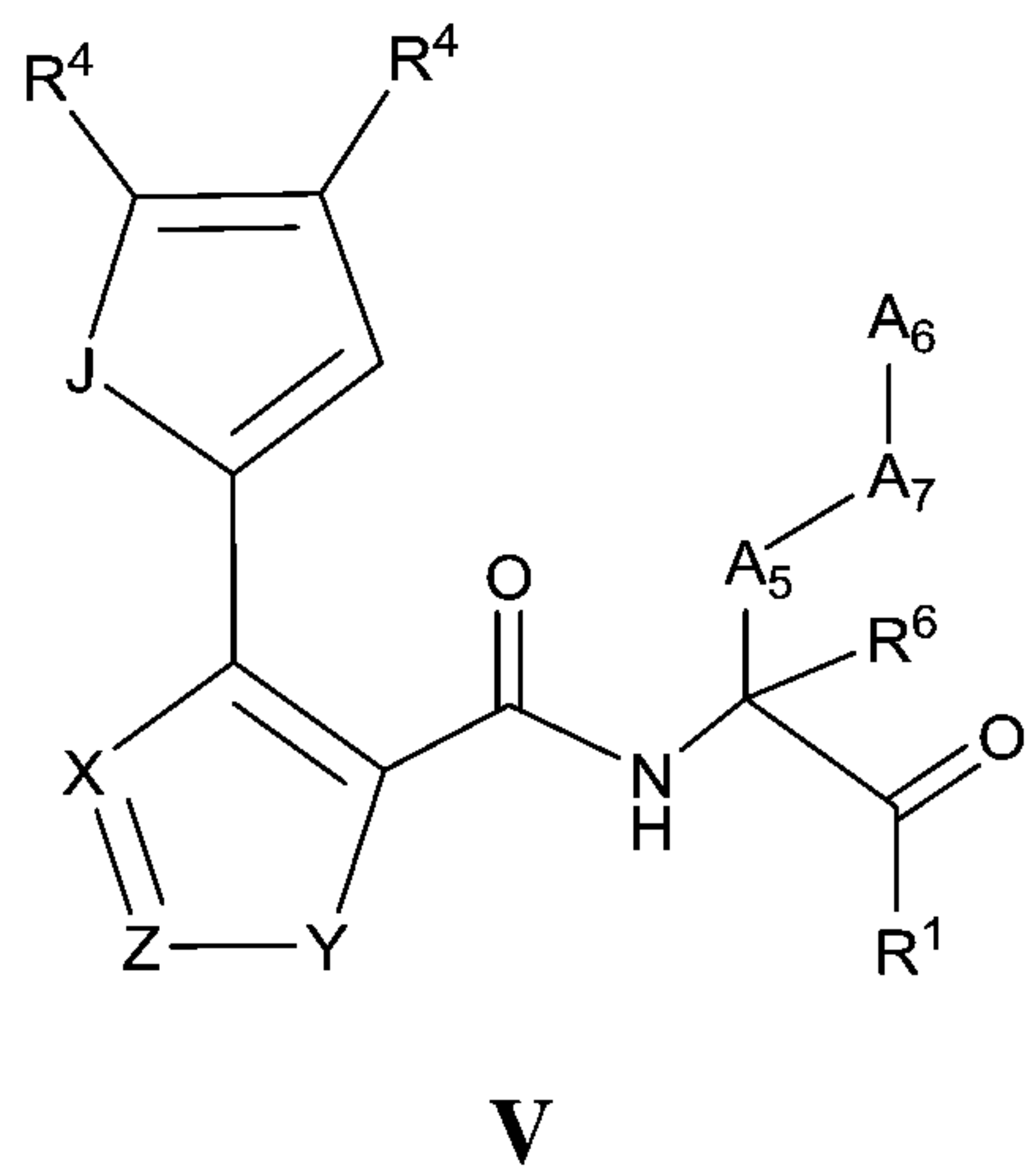
如請求項82之化合物，其中 R^1 為 $-COOR^2$ 。

【第96項】

如請求項95之化合物，其中； R^2 係選自由-H、視需要經C-醯胺基取代之 C_1-C_4 烷基、及 C_3-C_6 環烷基組成之群。

【第97項】

一種化合物，其具有式V之結構：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A₅係選自由視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之C₆₋₁₀芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之C₃₋₁₀碳環基、視需要經取代之C₁₋₈烷基、-S-、-S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-及單鍵組成之群；

A₆係選自由視需要經取代之C₆₋₁₀芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之C₃₋₁₀碳環基、視需要經取代之C₁₋₈烷基、視需要經取代之C₂₋₈烯基、視需要經取代之-O-C₁₋₆烷基、視需要經取代之-OC₂₋₆烯基、-OSO₂CF₃及任何天然或非天然胺基酸側鏈組成之群；

A₇係選自由視需要經取代之C₆₋₁₀芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之C₃₋₁₀碳環基、視需要經取代之C₁₋₈烷基、-S-、S(=O)-、-SO₂-、-O-、-C(=S)-、-C(=O)-、-NR-、-CH=CH-、-OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)O-、-NHC(O)-、-NHC(S)NH-、-NHC(S)O-、-NHC(S)-及單鍵組成之群；

當A₅及A₇為單鍵時，A₆係直接連接至R⁶所連接的碳；

Y係選自由NR⁵、O、S及SO₂組成之群；

X及Z各獨立地選自由C(R⁴)及N組成之群；

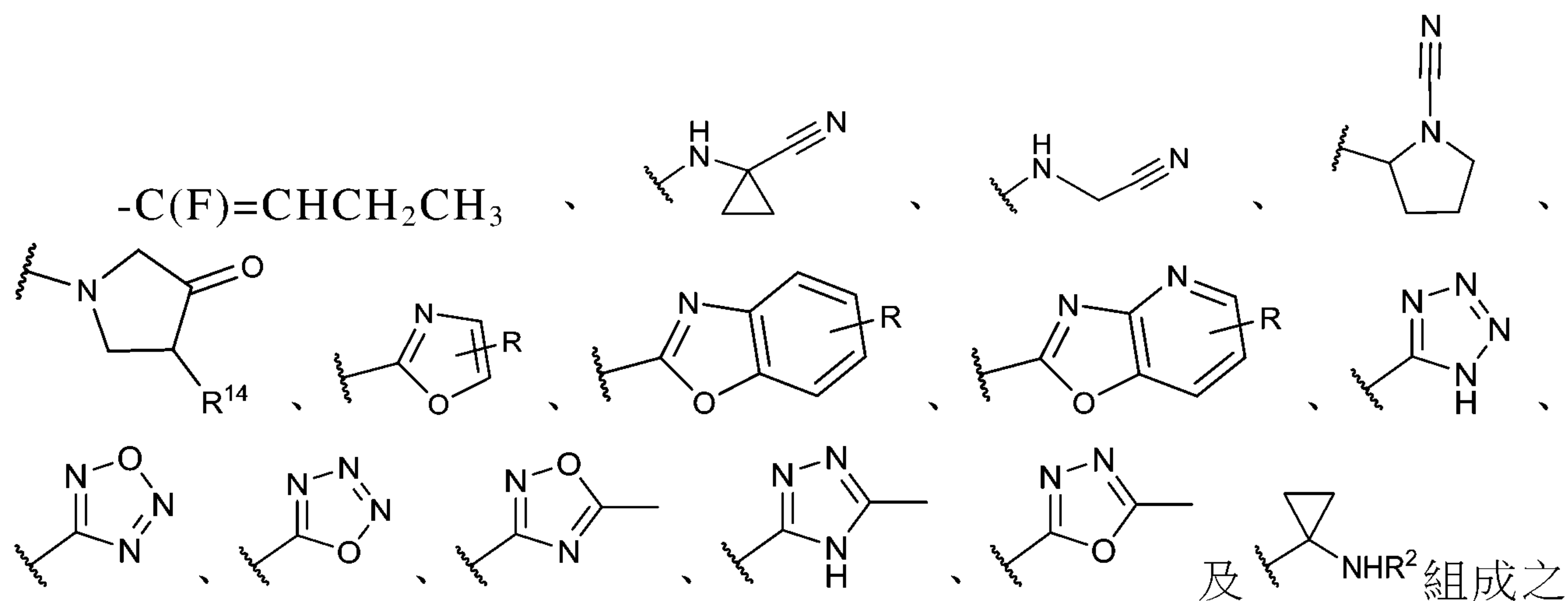
J係選自由O及S組成之群；

各R⁴係獨立地選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₃₋₇碳環基(視需要經鹵基、C_{1-C6}烷基、C_{1-C6}烷氧基、C_{1-C6}鹵烷基及C_{1-C6}鹵烷氧基取代)、鹵基、羥基及C_{1-C6}烷氧基組成之群；且

R⁵係選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基及C₃₋₇碳環基(視需要經鹵基、

C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)組成之群；

R¹係選自由H、-OH、-COOR²、C₁₋₄鹵烷基、-COOH、-CH₂NO₂、-C(=O)NOR、-NH₂、-CONR²R³、-CH(CH₃)=CH₂、-CH(CF₃)NR²R³、



群；

R¹⁴為鹵基；

各R、R²及R³係獨立地選自-H、視需要經取代之C₁₋₄烷基、視需要經取代之C₁₋₈烷氧基烷基、視需要經取代之2-至5員聚乙二醇、視需要經取代之C₃₋₇碳環基、視需要經取代之5-10員雜環基、視需要經取代之C₆₋₁₀芳基、視需要經取代之C₆₋₁₀芳基(C₁-C₆)烷基及視需要經取代之5-10員雜芳基；

R⁶係獨立地選自-H及視需要經取代之C₁₋₄烷基；且

各n係獨立選擇為0至3之整數。

【第98項】

如請求項97之化合物，其中X及Z係獨立地選自由C(R⁴)及N組成之群。

【第99項】

如請求項97之化合物，其中X為N，Z為C(R⁴)，且Y為O。

【第100項】

如請求項99之化合物，其中R⁴係選自-H及C₁₋₄烷基。

【第101項】

如請求項97之化合物，其中R¹為-CONR²R³。

【第102項】

如請求項97之化合物，其中R¹為-CONH₂。

【第103項】

如請求項101之化合物，其中R²為-H及R³為視需要經取代之C₁₋₄烷基。

【第104項】

如請求項101之化合物，其中；R²為-H及R³係選自由-H、視需要經C-醯胺基取代之C₁-C₄烷基、及C₃-C₆環烷基組成之群。

【第105項】

如請求項104之化合物，其中R³係選自乙基或環丙基。

【第106項】

如請求項104之化合物，其中R³為經C-醯胺基取代之甲基。

【第107項】

如請求項104之化合物，其中R³為-H。

【第108項】

如請求項104之化合物，其中R³為視需要經取代之C₁₋₄烷基。

【第109項】

如請求項104之化合物，其中R³為苄基。

【第110項】

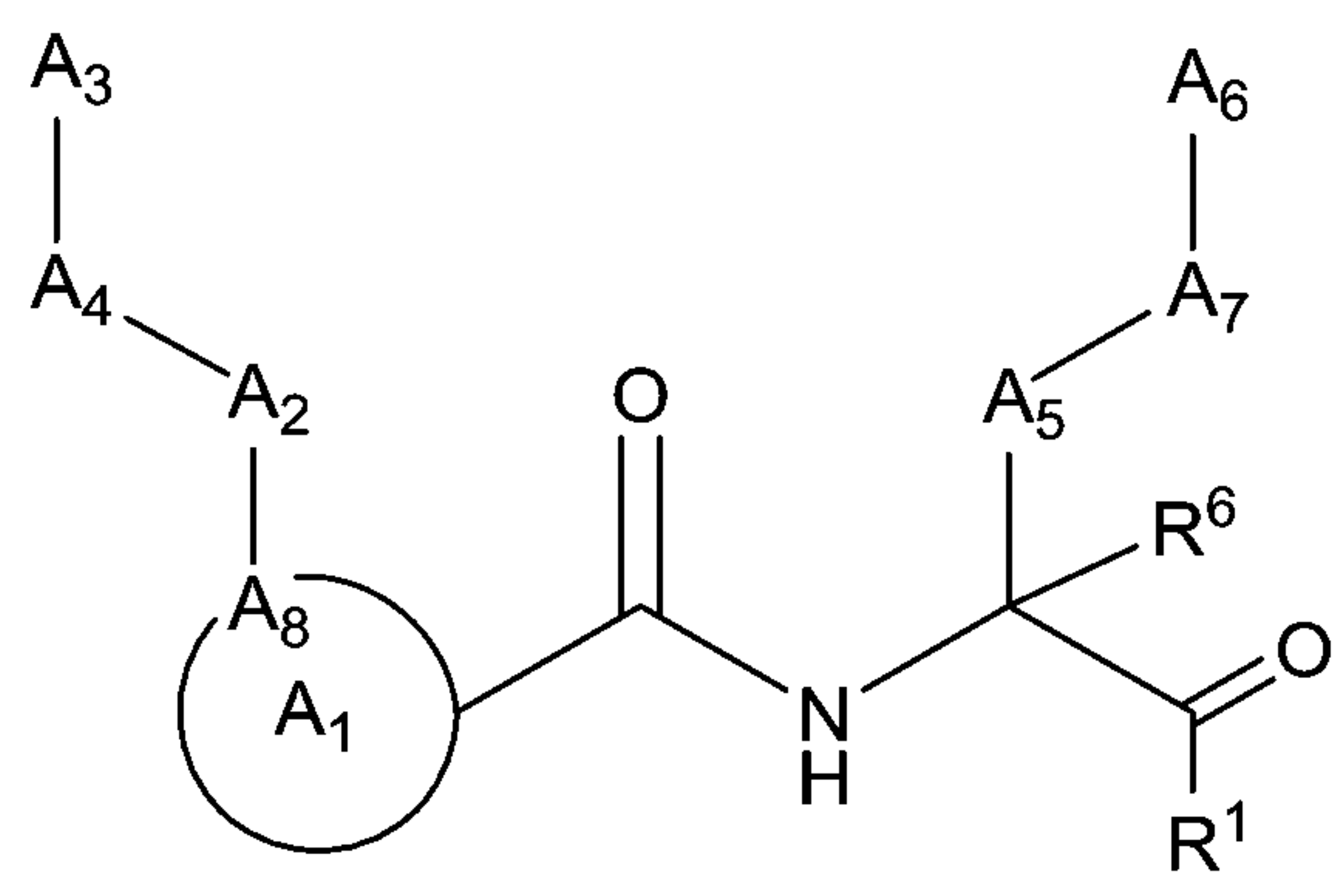
如請求項97之化合物，其中 R^1 為 $-COOR^2$ 。

【第111項】

如請求項110之化合物，其中； R^2 係選自由-H、視需要經C-醯胺基取代之 C_1-C_4 烷基、及 C_3-C_6 環烷基組成之群。

【第112項】

一種化合物，其具有式VI之結構：



VI

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A_1 係選自由視需要經取代之5-10員雜芳基；視需要經取代之5-10員雜環基；及視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基組成之群；

A_2 係選自由視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基、 $-CR_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-NHC(S)O-$ 、 $-NHC(S)-$ 及單鍵組成之群；

A_4 係選自由視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基、視需要經取代之 C_{1-4} 烷基、 $-(CR_2)_n-S-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-S(=O)-(CR_2)_n-$ 、 $-(CR_2)_n-$

$\text{SO}_2-(\text{CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n\text{-O}-(\text{CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n\text{-C(=S)}-(\text{CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n\text{-C(=O)}-(\text{CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n\text{-NR}-(\text{CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n\text{-CH=CH}-(\text{CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n\text{-OC(O)NH}-(\text{CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n\text{-NHC(O)NH}-(\text{CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n\text{-NHC(O)O}-(\text{CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n\text{-NHC(O)}-(\text{CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n\text{-NHC(S)NH}-(\text{CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n\text{-NHC(S)O}-(\text{CR}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_2)_n\text{-NHC(S)}-(\text{CR}_2)_n-$ 及單鍵組成之群；

當 A_2 及 A_4 為單鍵時， A_3 係直接連接至 A_8 ；

A_3 係選自由視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基及視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基組成之群，或若 A_2 係選自由視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基及視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基，則 A_3 係選自由氫、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 及視需要經取代之2-至5員聚乙二醇組成之群；

A_8 為 A_1 之環成員且係選自由C及N組成之群；

A_5 係選自由視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷基、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S(=O)}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C(=S)}-$ 、 $-\text{C(=O)}-$ 、 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{CH=CH}-$ 、 $-\text{OC(O)NH}-$ 、 $-\text{NHC(O)NH}-$ 、 $-\text{NHC(O)O}-$ 、 $-\text{NHC(O)}-$ 、 $-\text{NHC(S)NH}-$ 、 $-\text{NHC(S)O}-$ 、 $-\text{NHC(S)}-$ 及單鍵組成之群；

A_6 係選自由視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷基、視需要經取代之 C_{2-8} 烯基、視需要經取代之 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷

基、視需要經取代之 $-\text{OC}_{2-6}$ 烯基、 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ 及任何天然或非天然胺基酸側鏈組成之群；

A_7 係選自由視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10員雜環基、視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷基、 $-\text{S}-$ 、 $\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{O}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})-$ 及單鍵組成之群；

當 A_5 及 A_7 為單鍵時， A_6 係直接連接至 R^6 所連接的碳；

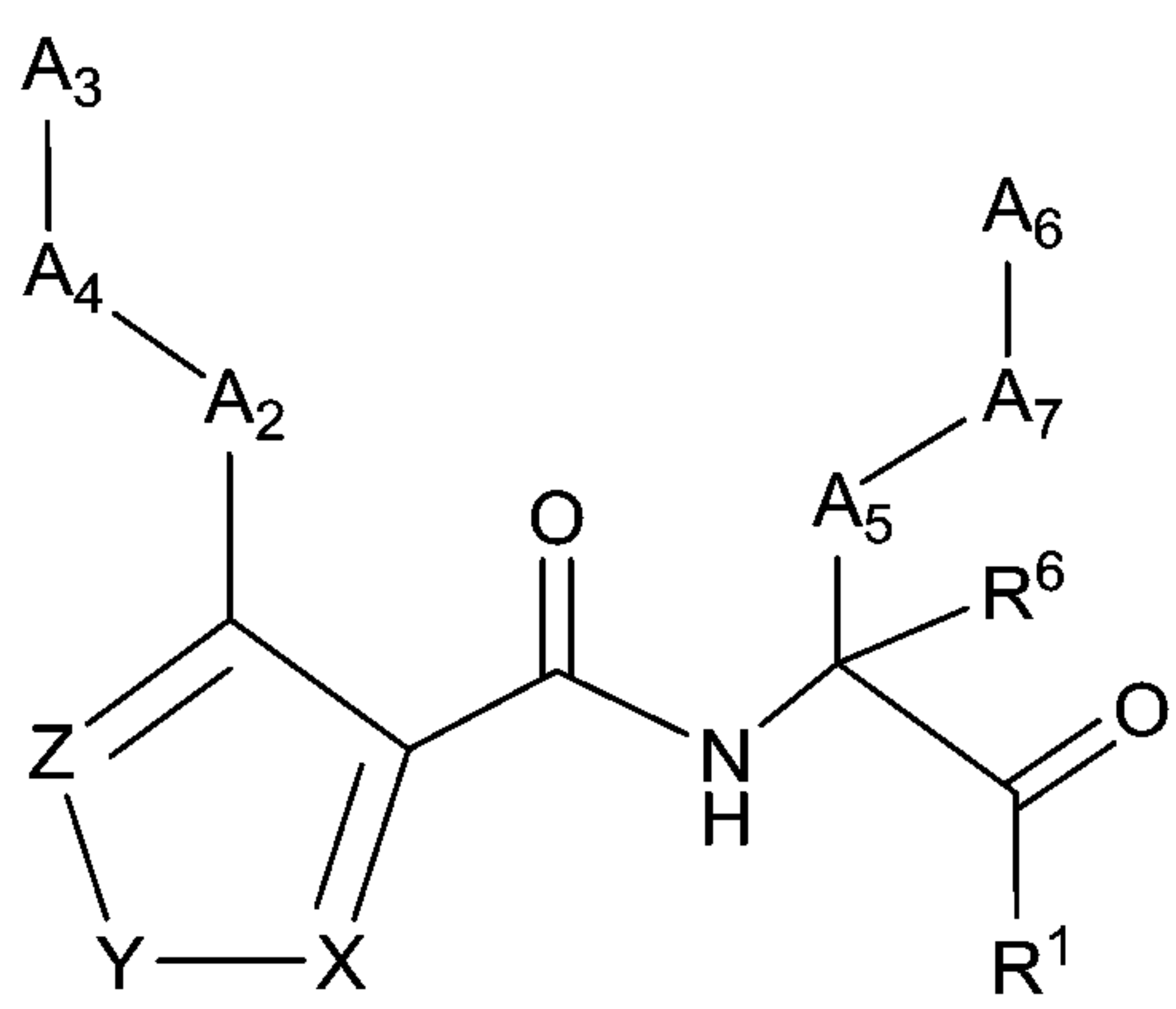
R^1 係選自由 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^2)\text{O}(\text{R}^3)$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^2)\text{NR}^2\text{R}^3$ 及 $-\text{CR}_2\text{OR}^3$ 組成之群；

各 R 、 R^2 及 R^3 係獨立地選自 $-\text{H}$ 、視需要經取代之 C_{1-4} 烷基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷氧基烷基、視需要經取代之2-至5員聚乙二醇、視需要經取代之 C_{3-7} 碳環基、視需要經取代之5-10員雜環基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基(C_1-C_6)烷基及視需要經取代之5-10員雜芳基；且

R^6 係獨立地選自 $-\text{H}$ 及視需要經取代之 C_{1-4} 烷基；且各 n 係獨立選擇為0至3之整數。

【第113項】

如請求項112之化合物，其具有式**VI-a**之結構：



VI-a

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

Y係選自由NR⁵、O、S及SO₂組成之群；

X及Z各獨立地選自由C(R⁴)及N組成之群；

各R⁴係獨立地選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₃₋₇碳環基(視需要經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)、鹵基、羥基及C₁-C₆烷氧基組成之群；且

R⁵係選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基及C₃₋₇碳環基(視需要經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)組成之群。

【第114項】

如請求項113之化合物，其中Z為N，Y為NR⁵，且X為CH。

【第115項】

如請求項114之化合物，其中R⁵係選自由-H、C₁₋₄烷基、C₁-C₄鹵烷基及環丙基組成之群。

【第116項】

如請求項113之化合物，其中Z為N，Y為S，且X為N。

【第117項】

如請求項113之化合物，其中； R^2 為-H及 R^3 係選自由視需要經取代之 C_{1-4} 烷基及 C_3-C_6 環烷基組成之群。

【第118項】

如請求項117之化合物，其中 R^2 為-H及 R^3 為視需要經取代之 C_{1-4} 烷基。

【第119項】

如請求項118之化合物，其中 R^3 係選自甲基、乙基或環丙基。

【第120項】

如請求項118之化合物，其中 R^2 為-H。

【第121項】

如請求項113之化合物，其中 R^1 係選自由-C(=O)NHOMe、-C(=O)NHN(Me)₂及-CH₂OH組成之群。

【第122項】

如請求項1至4及52至121中任一項之方法，其中A₅、A₇及A₆之視需要經取代之部分中之至少一者係經¹⁸F取代。

【第123項】

如請求項1至4及52至121中任一項之方法，其中A₅、A₇及A₆之視需要經取代之部分中之至少一者係經包含一或多個¹¹C之C₁-C₆烷基取代。

【第124項】

如請求項1至4及52至121中任一項之化合物，其中A₆為苯基。

【第125項】

如請求項1至4及52至121中任一項之化合物，其中A₆係選自由視需要經取代之C₆₋₁₀芳基、視需要經取代之5-10員雜芳基、視需要經取代之3-10

員雜環基、視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷基、視需要經取代之 $-O-C_{1-6}$ 烷基及視需要經取代之 $-OC_{2-6}$ 烯基組成之群。

【第126項】

如請求項1至4及52至121中任一項之化合物，其中 A_7 為 $-CH_2-$ 。

【第127項】

如請求項1至4及52至121中任一項之化合物，其中 A_7 為 O 。

【第128項】

如請求項1至4及52至121中任一項之化合物，其中 A_7 為 $-CH=CH-$ 。

【第129項】

如請求項1至4及52至121中任一項之化合物，其中 A_7 為 S 。

【第130項】

如請求項1至4及52至121中任一項之化合物，其中 A_7 為單鍵。

【第131項】

如請求項1至4及52至121中任一項之化合物，其中 A_7 為視需要經取代之 C_{6-10} 芳基。

【第132項】

如請求項131之化合物，其中 A_7 為苯基。

【第133項】

如請求項1至4及52至121中任一項之化合物，其中 A_5 為 $-CH_2-$ 。

【第134項】

如請求項1至4及52至121中任一項之化合物，其中 A_5 為 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ ； A_7 為單鍵；且 A_6 係選自由 C_1-C_4 烷基、視需要經取代之苯基、視需要經取代之5-10員雜芳基組成之群。

【第135項】

如請求項134之化合物，其中 A_6 為視需要經取代之苯基。

【第136項】

如請求項134之化合物，其中 A_6 為未經取代之苯基。

【第137項】

如請求項134之化合物，其中 A_6 為視需要經一或多個 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 碳環基、鹵基、羥基及 C_1-C_6 烷氧基取代之苯基。

【第138項】

如請求項1至4及52至121中任一項之化合物，其中 A_5 為單鍵， A_7 為單鍵；且 A_6 為 C_1-C_5 烷基。

【第139項】

如請求項1至4及52至121中任一項之化合物，其中 R^2 為-H及視需要經取代之 C_{1-4} 烷基。

【第140項】

如請求項139之化合物，其中 R^2 係選自由視需要經C-醯胺基取代之 C_1-C_4 烷基、及 C_3-C_6 環烷基組成之群。

【第141項】

如請求項139之化合物，其中 R^2 係選自甲基或乙基。

【第142項】

如請求項139之化合物，其中 R^2 為苄基。

【第143項】

如請求項1至4及52至121中任一項之化合物，其中 R^6 為-H及視需要經取代之 C_{1-4} 烷基。

【第144項】

如請求項143之化合物，其中 R^6 為視需要經取代之 C_{1-4} 烷基。

【第145項】

如請求項144之化合物，其中 R^6 為甲基。

【第146項】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中 A_1 係選自由視需要經取代之6-10員雜環基；視需要經一或多個 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 碳環基、鹵基、羥基或 C_1-C_6 烷氧基取代之5-員雜環基；視需要經取代之5-、8-或9員雜芳基；及視需要經取代之 C_{3-10} 碳環基組成之群。

【第147項】

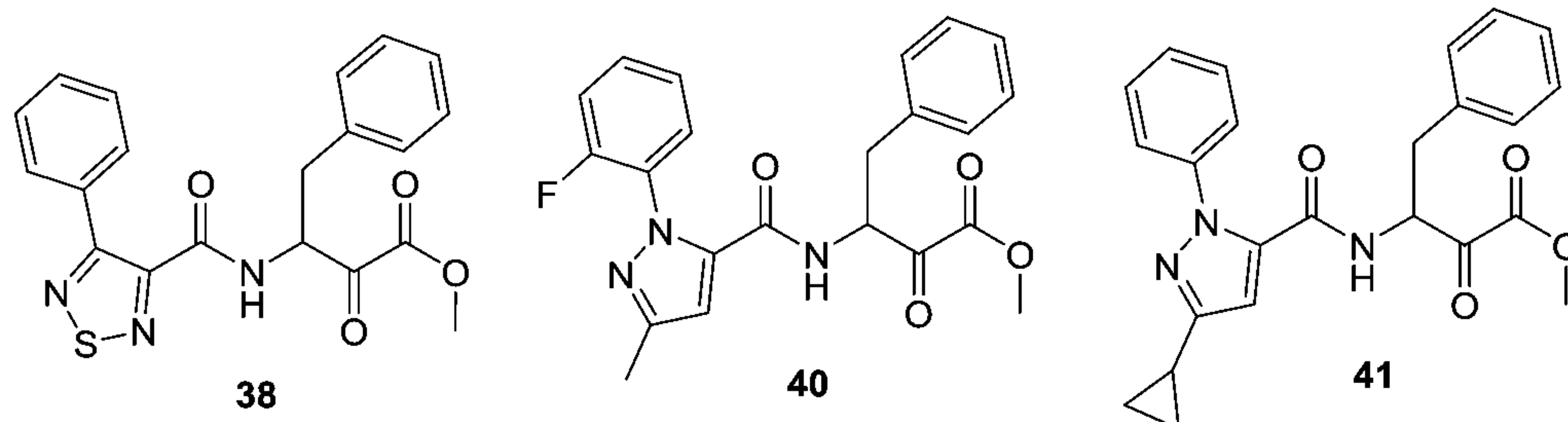
如請求項1至4中任一項之化合物，其中 A_1 係選自由視需要經一或多個 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 碳環基、鹵基、羥基或 C_1-C_6 烷氧基取代之5員雜環基、及視需要經取代之5-員雜芳基組成之群。

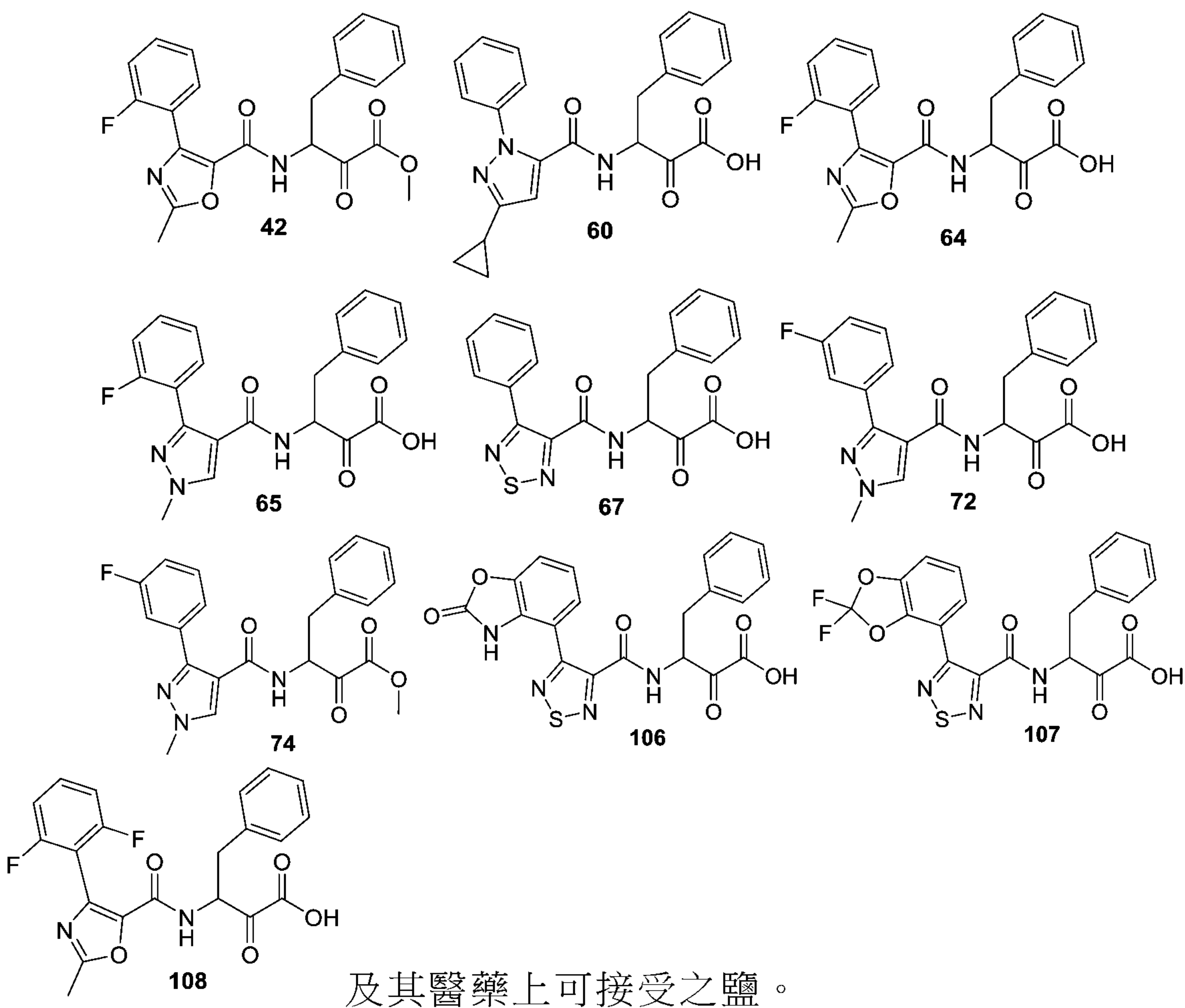
【第148項】

如請求項1至4中任一項之化合物，其中 A_1 為視需要經取代之5員雜芳基。

【第149項】

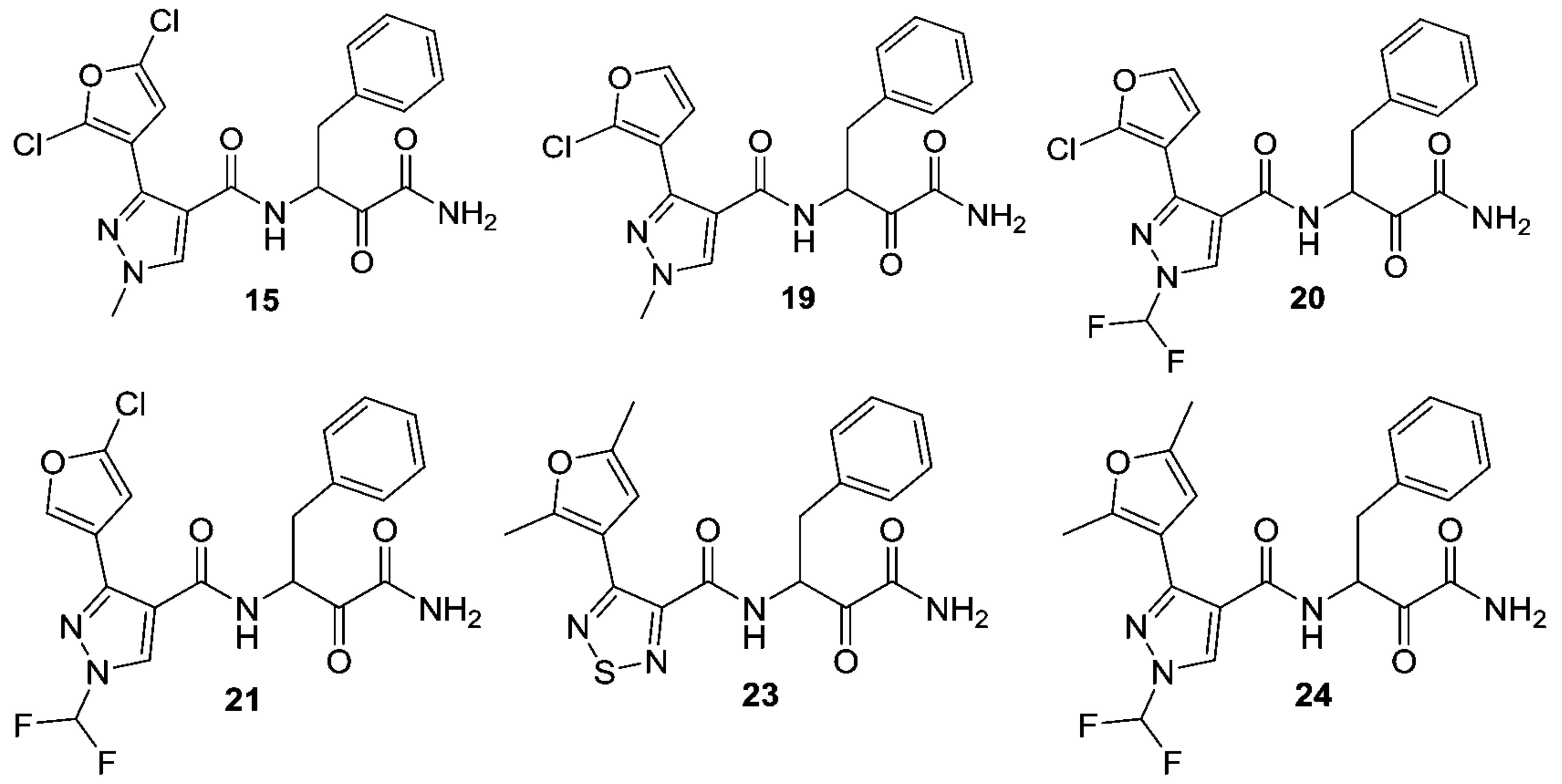
如請求項1之化合物，其具有選自由如下組成之群之結構：

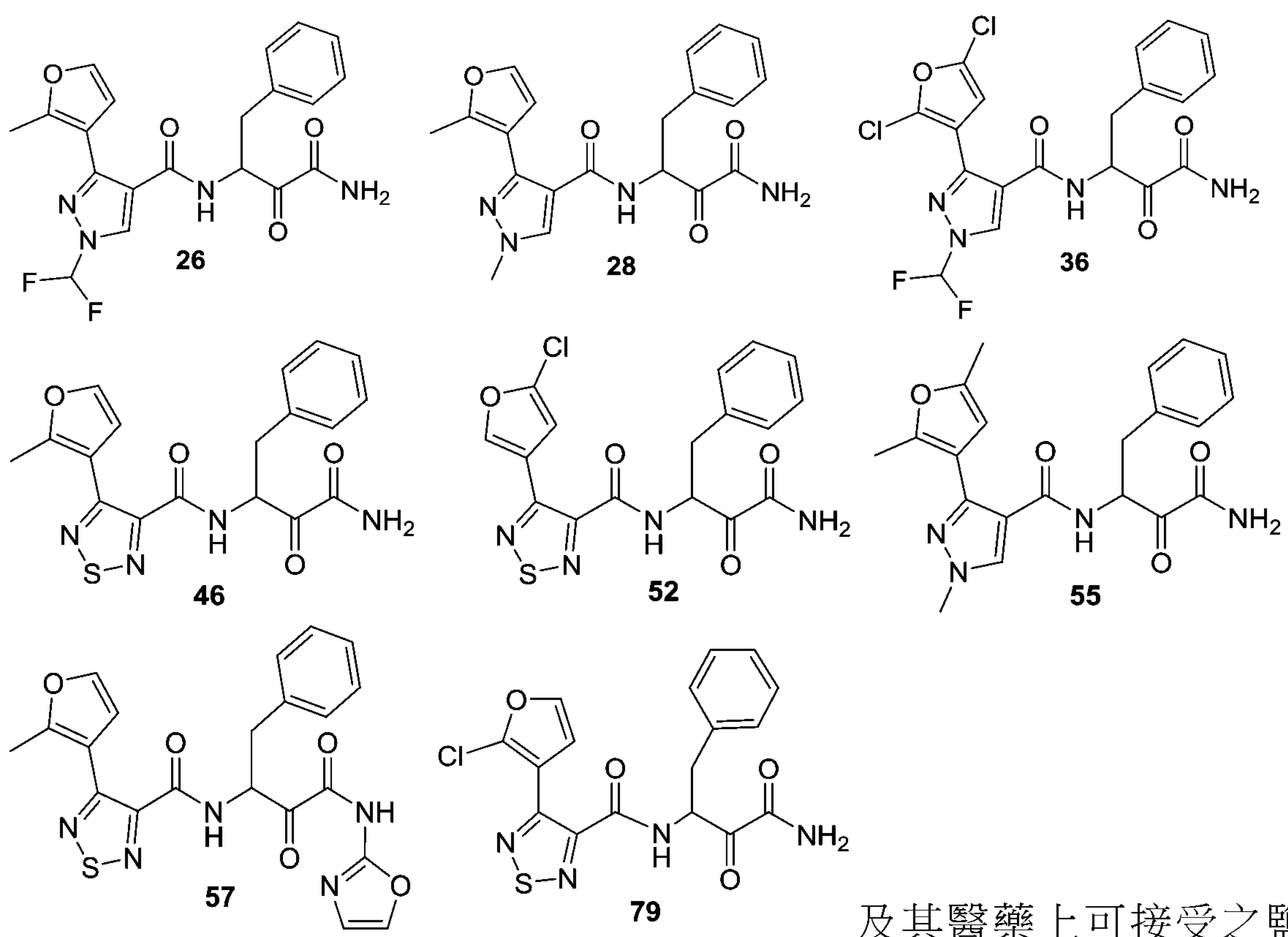




【第150項】

如請求項52之化合物，其具有選自由如下組成之群之結構：

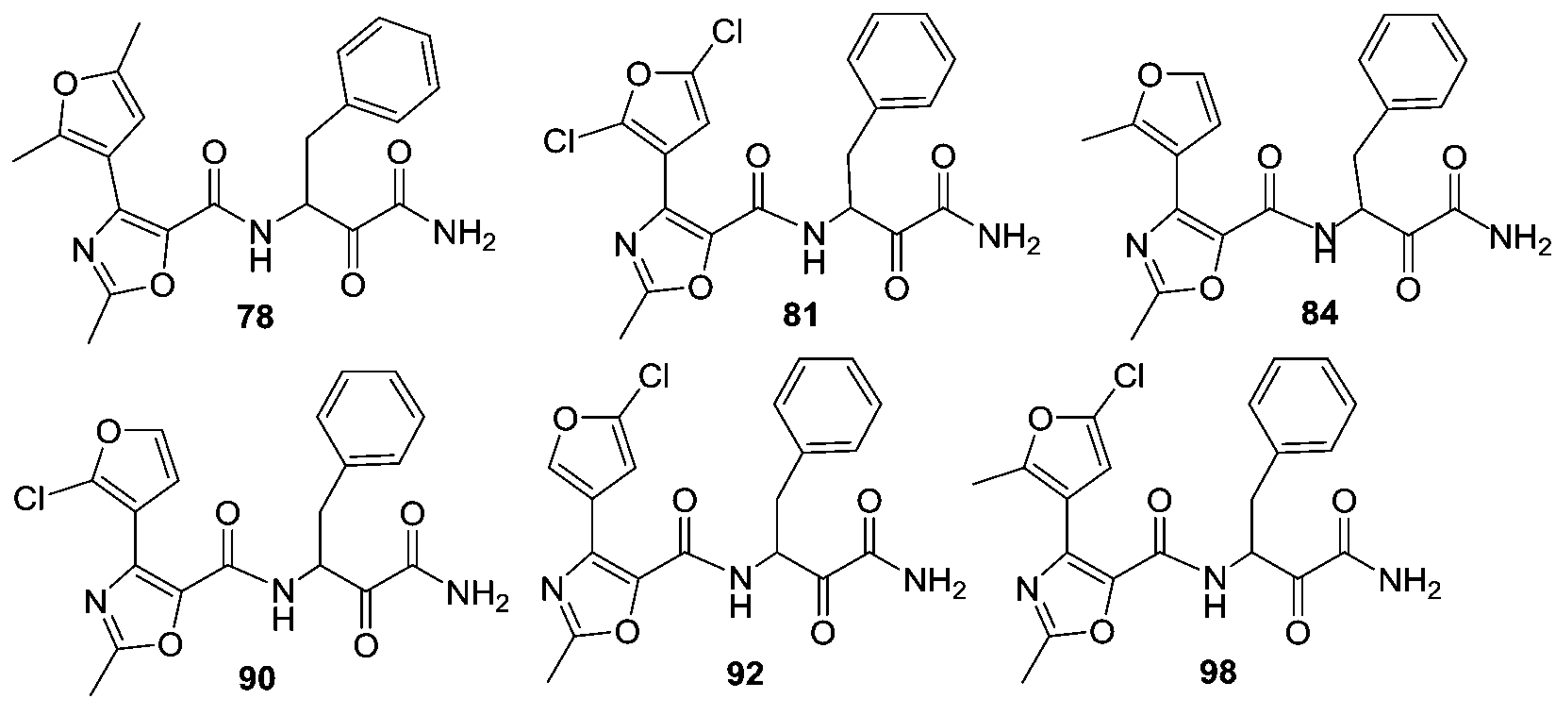




及其醫藥上可接受之鹽。

【第151項】

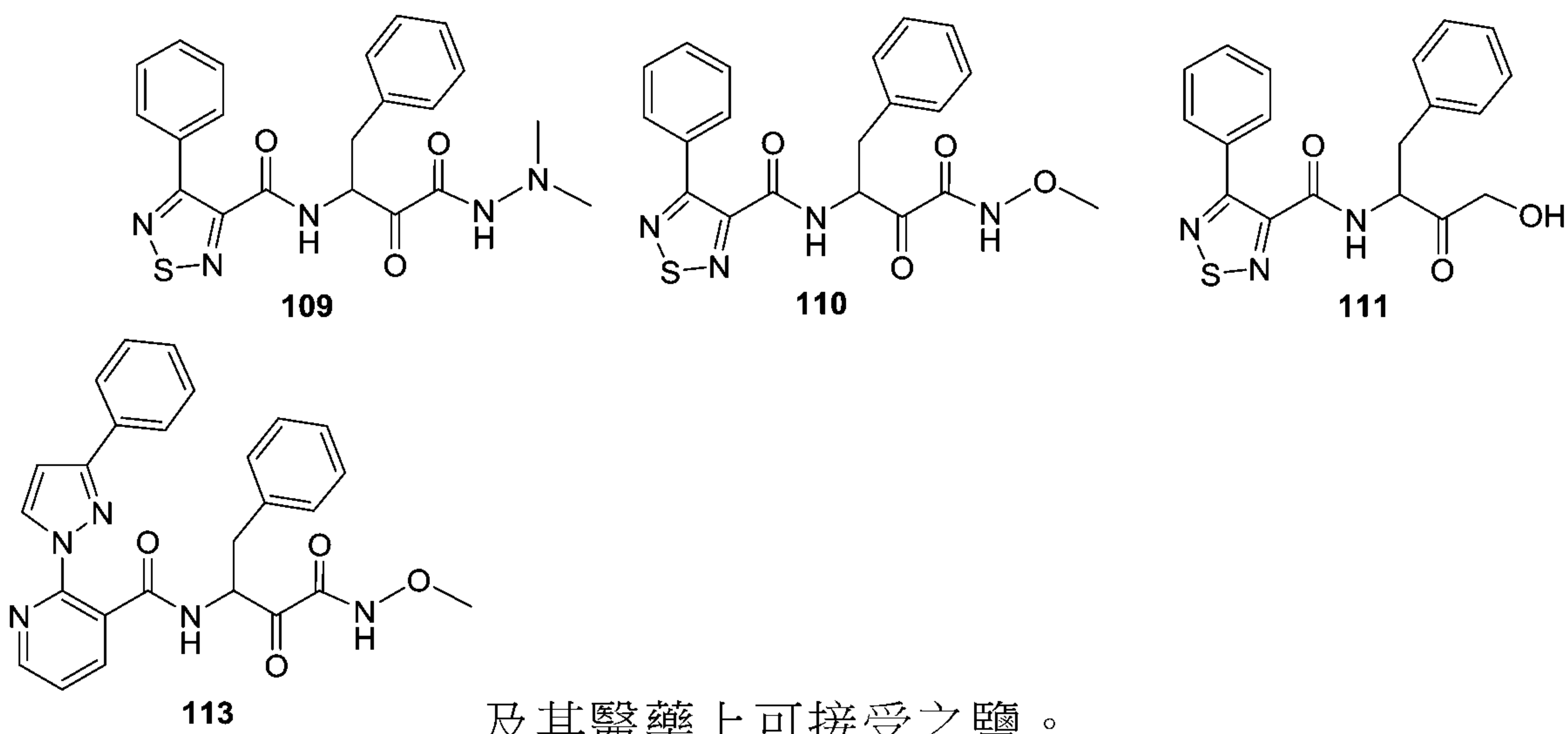
如請求項82之化合物，其具有選自由如下組成之群之結構：



及其醫藥上可接受之鹽。

【第152項】

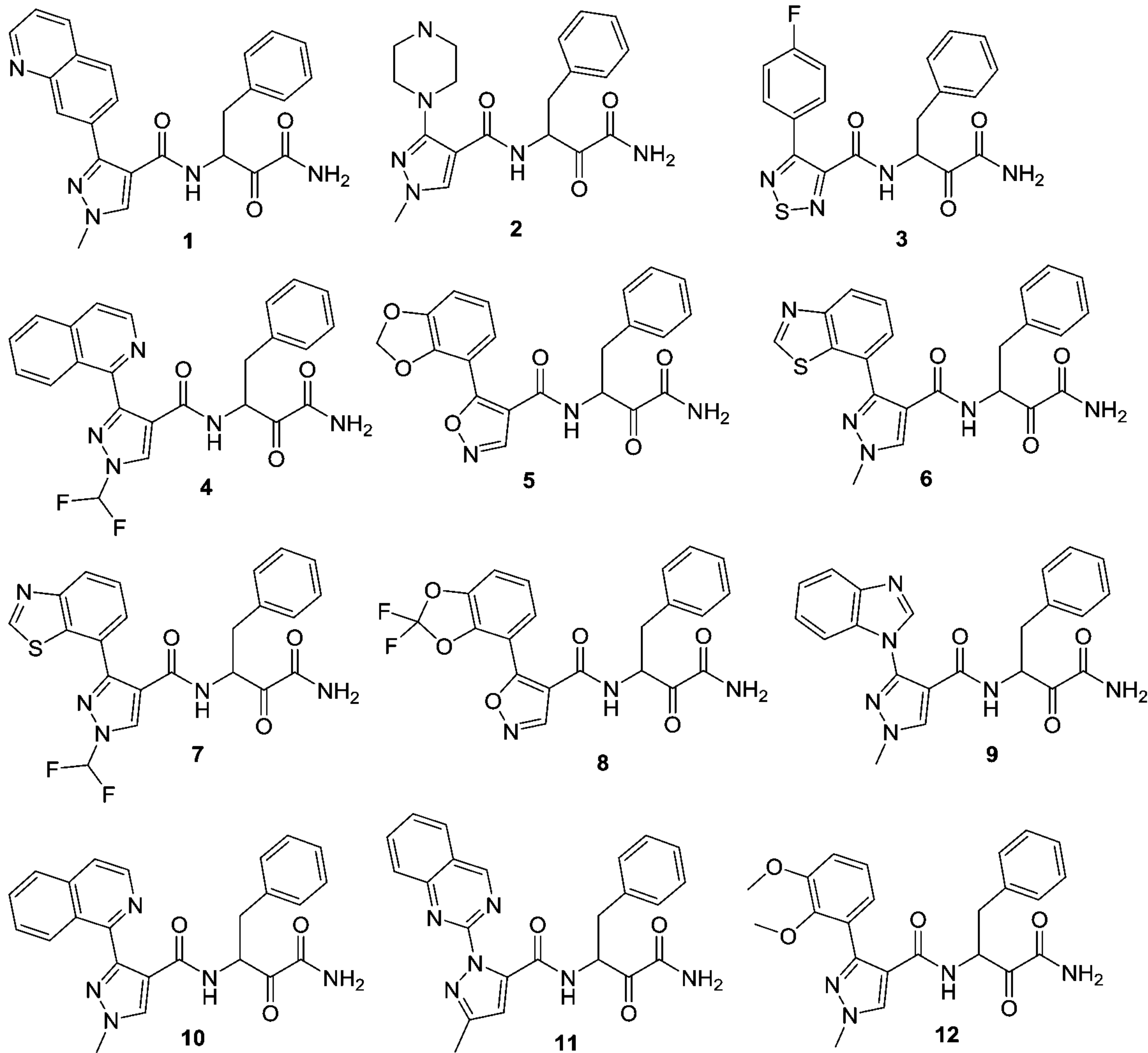
如請求項112之化合物，其具有選自由如下組成之群之結構：

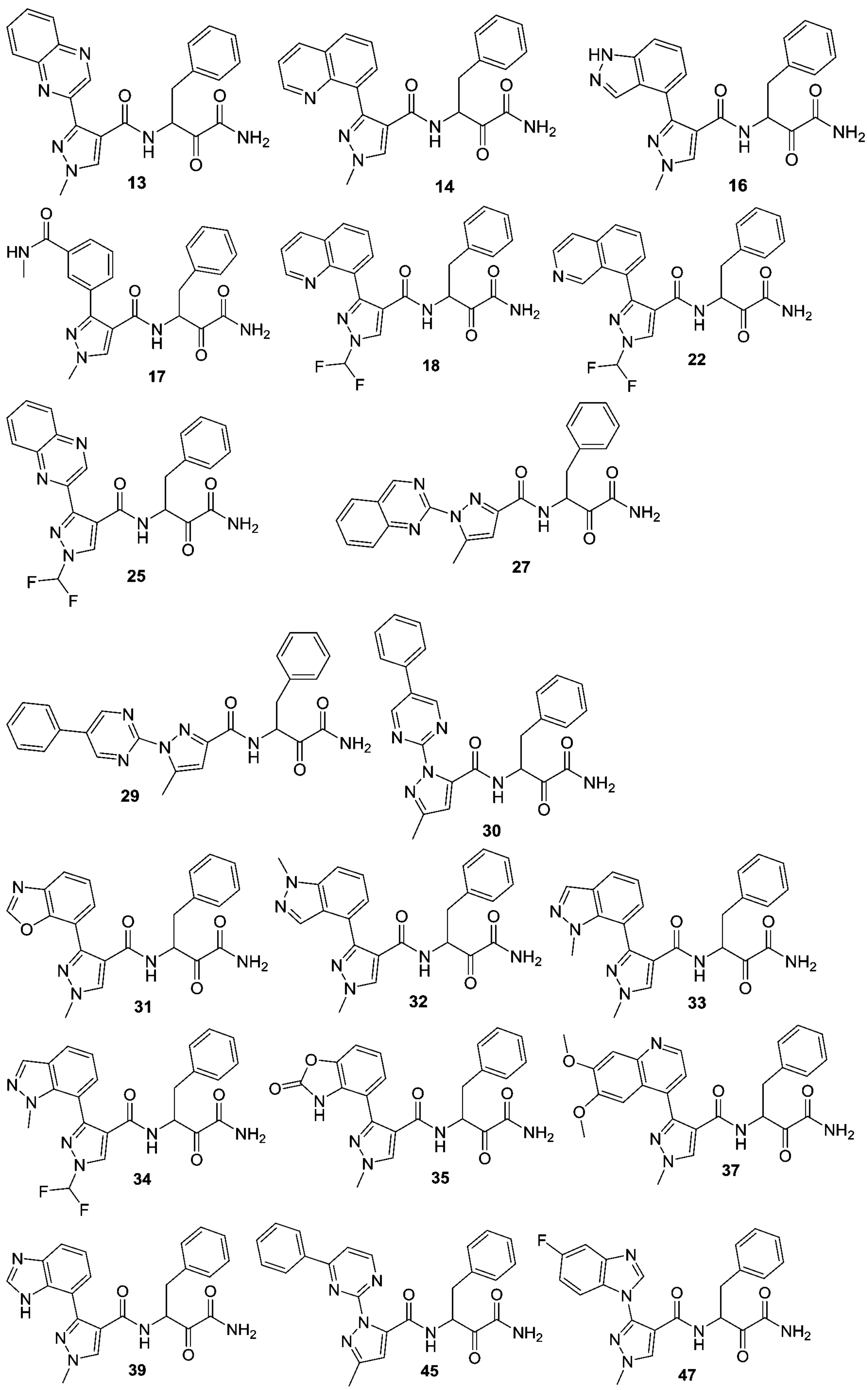


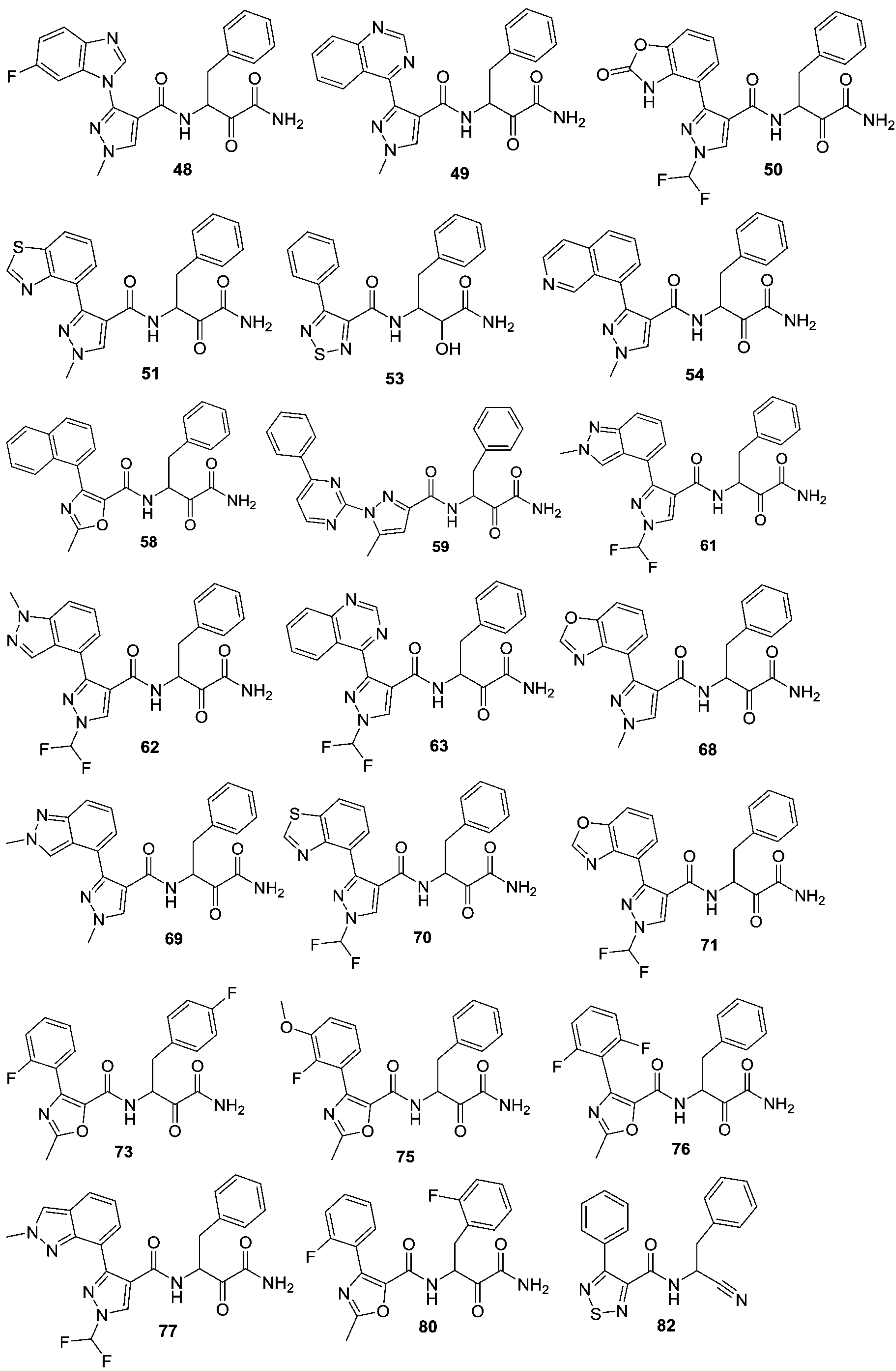
及其醫藥上可接受之鹽。

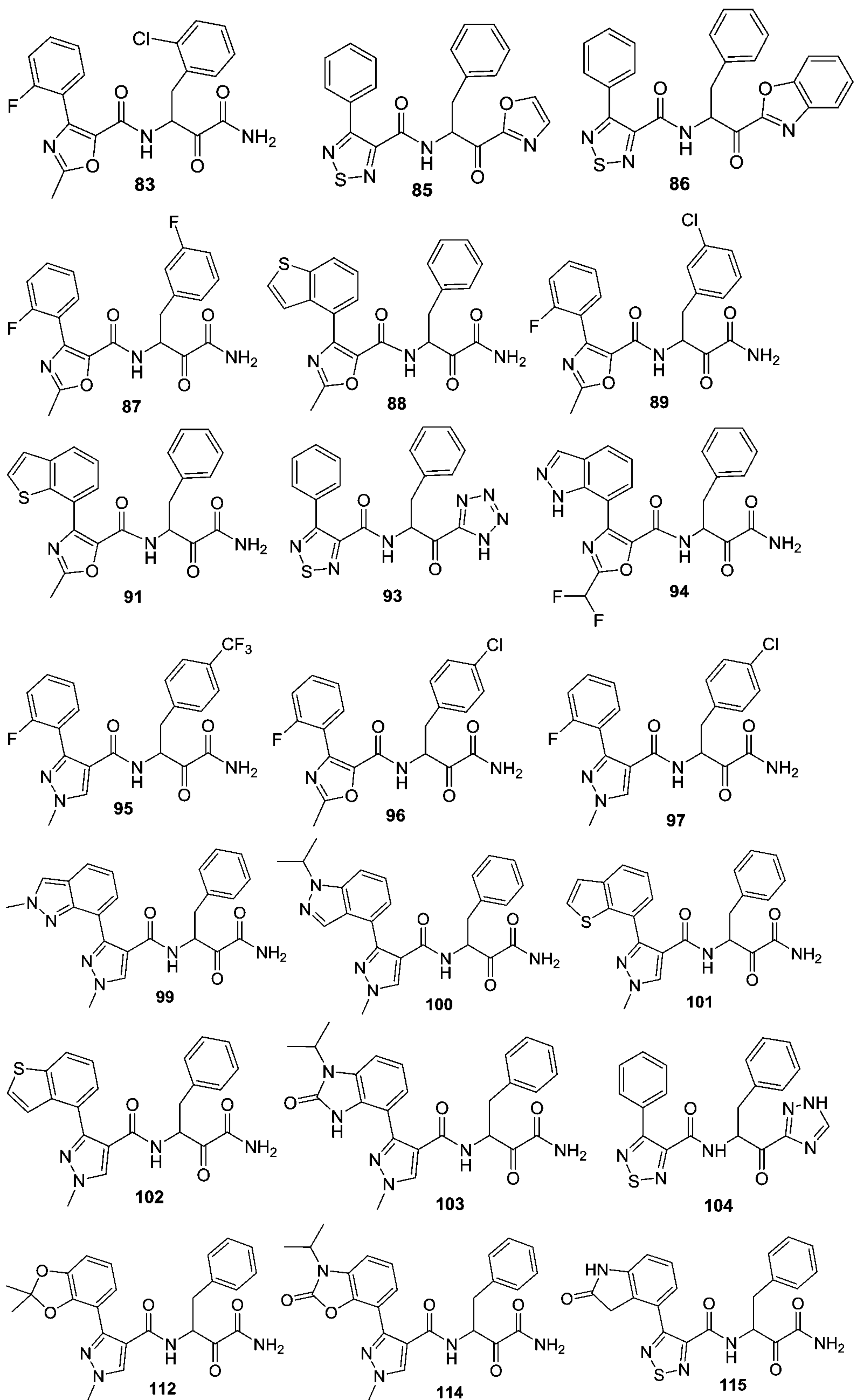
【第153項】

一種化合物，其具有選自由如下組成之群之結構：









及其醫藥

上可接受之鹽。

【第154項】

一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1至153中任一項之化合物及醫藥上可接受之賦形劑。

【第155項】

一種如請求項1至153中任一項之化合物之用途，其係用於製造為有此需要的個體治療纖維化疾病或其繼發性疾病狀態或病情的藥物。

【第156項】

如請求項155之用途，其中該疾病係選自由肝纖維化、腎纖維化、肺纖維化、過敏性肺炎、間質纖維化、全身性硬皮病、黃斑變性、胰臟纖維化、脾纖維化、心臟纖維化、縱隔纖維化、骨髓纖維化、心內膜心肌纖維化、腹膜後纖維化、進行性大塊纖維化、腎源性全身性纖維化、外科手術的纖維化併發症、慢性同種移植物血管病變及/或移植器官之慢性排斥、缺血性再灌注損傷相關纖維化、注射纖維化、肝硬化、瀰漫性實質性肺病、輸精管結紮術後疼痛症候群及類風濕性關節炎組成之群。

【第157項】

如請求項155之用途，其中該藥物降低鈣蛋白酶之表現程度及/或活性。

【第158項】

如請求項157之用途，其中該鈣蛋白酶為CAPN1、CAPN2或CAPN9。

【第159項】

如請求項155之用途，其中該藥物抑制肌纖維母細胞分化或治療與肌纖維母細胞分化相關聯之疾病。

【第160項】

如請求項155之用途，其中該藥物抑制纖維母細胞-肌纖維母細胞轉化(FMT)。

【第161項】

如請求項155之用途，其中該藥物抑制上皮-間質轉化或內皮-間質轉化。

【第162項】

如請求項161之用途，其中該肌纖維母細胞分化係由TGFβ介導之肌纖維母細胞分化。

【第163項】

如請求項155之用途，其中該纖維化疾病為癌症。

【第164項】

如請求項163之用途，其中該癌症為源自於上皮之癌症。

【第165項】

如請求項164之用途，其中該源自於上皮之癌症係選自由乳癌、基底細胞癌、腺癌、胃腸癌、唇癌、口腔癌、食道癌、小腸癌、胃癌、結腸癌、肝癌、腦癌、膀胱癌、胰臟癌、卵巢癌、子宮頸癌、肺癌、皮膚癌、前列腺癌及腎細胞癌組成之群。

【第166項】

如請求項155之用途，其中該纖維化疾病為僵硬性皮膚症候群(SKS)。

【第167項】

如請求項155之用途，其中該化合物係具有式I。

【第168項】

如請求項155之用途，其中該個體為哺乳動物。

【第169項】

如請求項155之用途，其中該個體為人類。

【第170項】

如請求項155之用途，其中該投藥途徑係選自由如下組成之群：腸內、靜脈內、口服、關節內、肌肉內、皮下、腹膜內、硬膜外、透皮及透黏膜。

【第171項】

如請求項155之用途，其中該藥物係經靜脈內使用。

【第172項】

一種肌纖維母細胞分化之體外抑制，其包括使細胞與如請求項1至153中任一項之化合物接觸。

【第173項】

如請求項172之方法，其中該細胞係在纖維化組織中。

【第174項】

如請求項172之方法，其中該細胞係在癌組織中。

【第175項】

如請求項172之方法，其中該細胞係在具有高TGFβ信號傳導之組織中。

【第176項】

一種如請求項1至153中任一項之化合物於製造抑制鈣蛋白酶的藥物之用途，其中該藥物係用於與存在於個體體內的CAPN1、CAPN2及/或CAPN9酵素接觸。

【第177項】

一種如請求項1至153中任一項之化合物於製造與鈣蛋白酶抑素 (calpastatin) (CAST)競爭性結合的藥物之用途，其中該藥物係用於與個體體內的CAPN1、CAPN2及/或CAPN9酵素接觸。