



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I887352 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：110104483

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 02 月 05 日

(51)Int. Cl. : C07D495/14 (2006.01)

A61K31/551 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/02/06 日本

2020-019227

(71)申請人：日商田邊三菱製藥股份有限公司 (日本) MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION (JP)

日本

(72)發明人：大場清美 OHBA, KIYOMI (JP)；丹羽靖哉 NIWA, YASUKI (JP)；松平鉄二 MATSUDAIRA, TETSUJI (JP)；濱田真以子 HAMADA, MAIKO (JP)；山崎竜太 YAMAZAKI, RYUTA (JP)；伊吹達也 IBUKI, TATSUYA (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

WO 2018/188660A1

WO 2019/052519A1

WO 2020/009176A1

審查人員：方冠岳

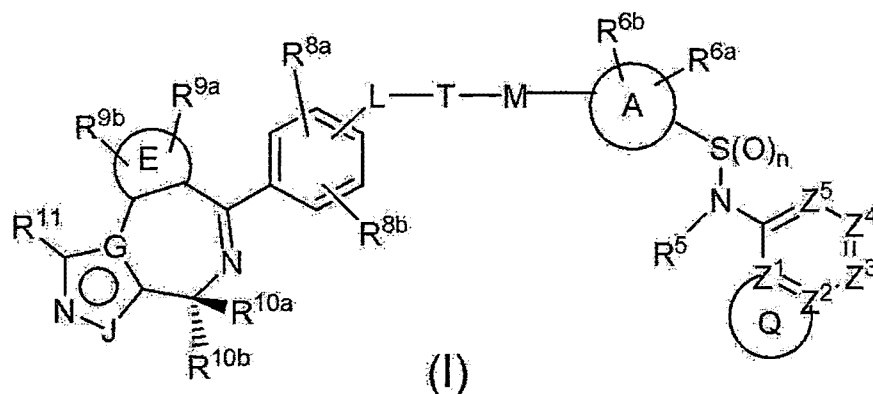
申請專利範圍項數：18 項 圖式數：2 共 337 頁

(54)名稱

具有 BRD4 蛋白質分解誘導作用的磺醯胺或亞磺醯胺化合物及其作為醫藥的用途

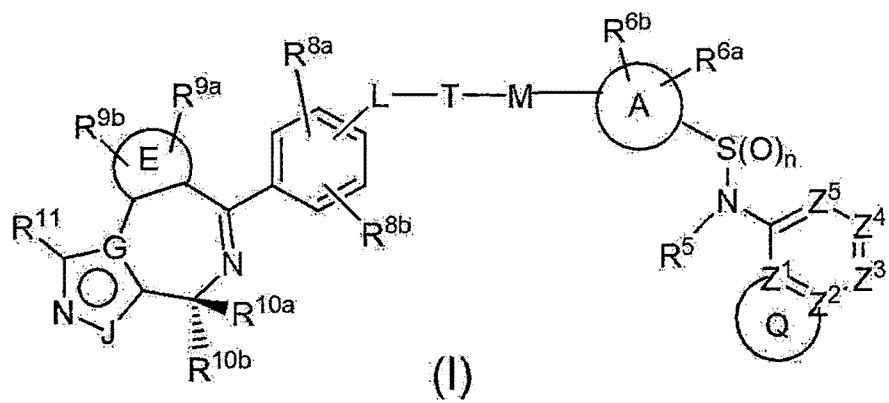
(57)摘要

本發明提供 BRD4 蛋白質分解誘導作用優良，在作為癌之治療劑上有用的化合物或其醫藥上可容許之鹽。亦即下述式(I)所示之化合物或其醫藥上可容許之鹽：



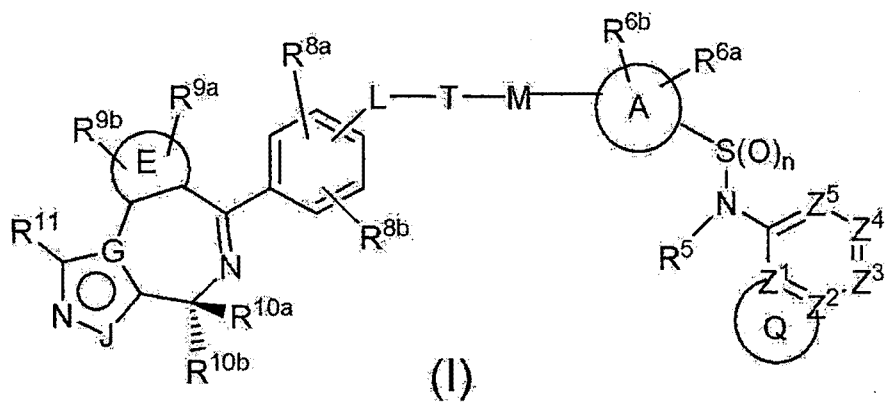
{式中，各記號如說明書中所定義}。

The present invention provides a compound which has an excellent effect of inducing BRD4 proteolysis and useful as a therapeutic agent for cancer or a pharmaceutically acceptable salt thereof. A compound represented by the following formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.



{In the formula, each symbol is as defined in the specification}

特徵化學式：



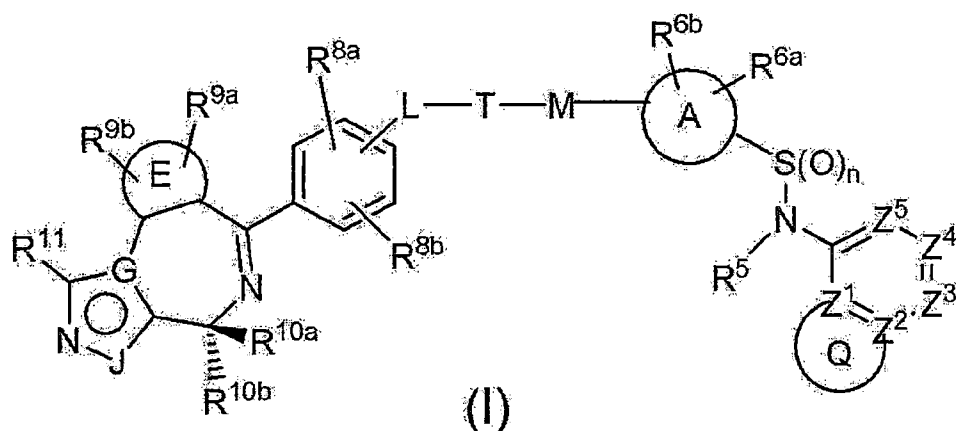
【發明摘要】

【中文發明名稱】 具有BRD4蛋白質分解誘導作用的磺醯胺或亞磺醯胺化合物及其作為醫藥的用途

【英文發明名稱】 SULFONAMIDE OR SULFINAMIDE COMPOUND
HAVING BRD4 PROTEOLYSIS INDUCING ACTION
AND ITS USE AS A MEDICINE

【中文】

本發明提供 BRD4 蛋白質分解誘導作用優良，在作為癌之治療劑上有用的化合物或其醫藥上可容許之鹽。亦即下述式(I)所示之化合物或其醫藥上可容許之鹽：

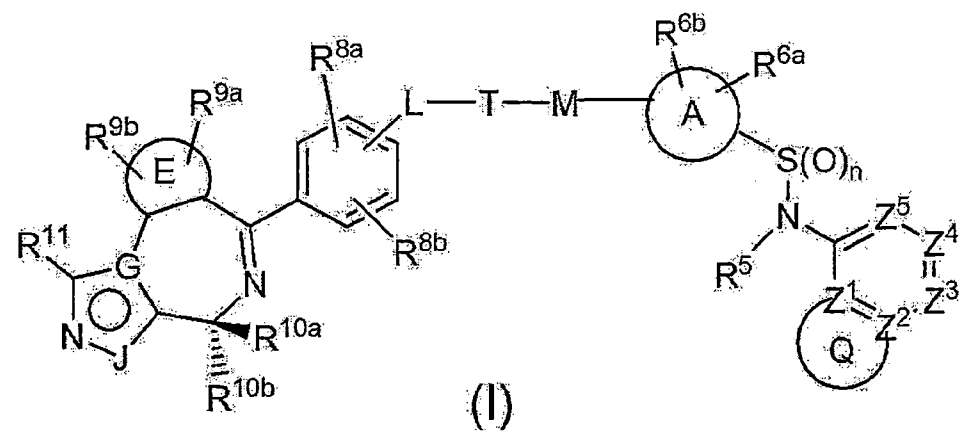


{式中，各記號如說明書中所定義}。

【英文】

The present invention provides a compound which has an excellent effect of inducing BRD4 proteolysis and useful as a therapeutic agent for cancer or a

pharmaceutically acceptable salt thereof. A compound represented by the following formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

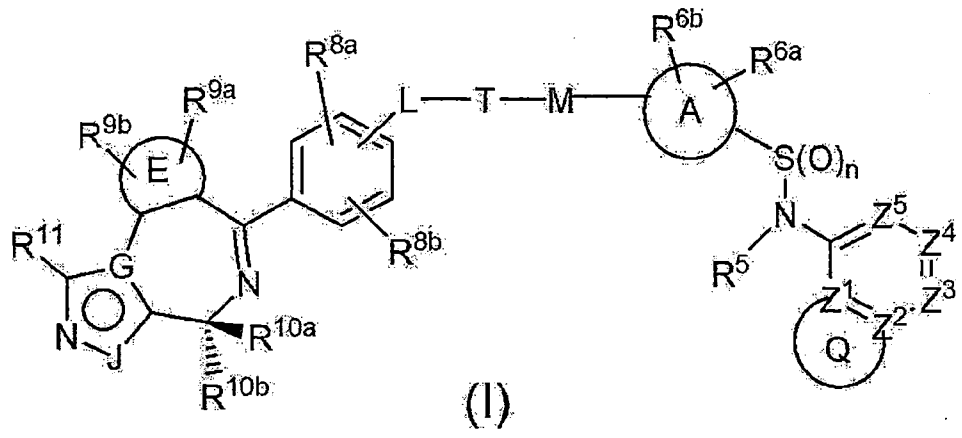


{In the formula, each symbol is as defined in the specification}

【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】 具有BRD4蛋白質分解誘導作用的磺醯胺或亞磺醯胺化合物及其作為醫藥的用途

【英文發明名稱】 SULFONAMIDE OR SULFINAMIDE COMPOUND
HAVING BRD4 PROTEOLYSIS INDUCING ACTION
AND ITS USE AS A MEDICINE

【技術領域】

【0001】本發明係關於在對癌細胞之細胞傷害作用、誘導癌細胞中的BRD4蛋白質分解的作用、及BRD4蛋白質與乙醯基化組蛋白(histone)之結合抑制作用上優良的抗癌劑；在作為BRD4蛋白質之分解誘導劑及BRD4蛋白質抑制劑上有用的磺醯胺或亞磺醯胺化合物或其醫藥上可容許之鹽。

【先前技術】

【0002】真核生物之DNA，形成染色質(chromatin)構造並收納於核內。為其構成單元之核小體(nucleosome)係在4種組蛋白H2A、H2B、H3、H4各2分子所形成的組蛋白八聚體中，形成DNA捲繞的構造。組蛋白之N末端側數十殘基被稱為組蛋白尾巴，存在乙醯基化、甲基化、磷酸化、泛蛋白化等各種轉譯後修飾。亦被稱組蛋白密碼之轉譯後修飾，擔任表觀遺傳(epigenetic)基因表現之控制機構之一，決定「何時」或「何處」表現DNA上之遺傳訊息。組蛋白修飾為可逆性，藉由對組蛋白插入修飾基之修飾酵素(writer)、將修飾基脫去之修飾酵素(eraser)、及特異地讀取經修飾組蛋白的組蛋白讀取子(reader)，進行

功能性控制。已知此種控制機構，對個體發生或細胞分化大有貢獻，同時表觀遺傳之異常參與各式各樣的疾病。

【0003】布羅莫結構域(bromodomain)為約 110 胺基酸構成之讀取(reader)蛋白質，能識別組蛋白之乙醯基化離胺酸。保有布羅莫結構域之蛋白質，迄今已知約有 50 種，藉由與組蛋白之乙醯基化離胺酸鍵結，有成為各種轉錄因子之腳架蛋白質的功能，同時經由自身之組蛋白乙醯基化轉移酵素活性或激酶活性，擔任染色質之再構成及轉錄調節等，而在細胞內發揮各種功能。保有布羅莫結構域之蛋白質的 BET(bromodomain and extraterminal(含溴結構域和額外終端域))家族蛋白質(在本說明書及申請專利範圍中，記載為 BET 蛋白質)所含的 BRD2、BRD3、BRD4 及 BRDT，保有家族內保存度高的 N 末端側之 2 個布羅莫結構域及 C 末端側之額外 C-終端(Extra C-Terminal)結構域，各個 BET 蛋白質獨自或協同地發揮其功能(非專利文獻 1)。

【0004】在 BET 家族蛋白質之中，BRD4 控制屬於癌原基因之 c-MYC 的表現(非專利文獻 2)，在各種癌(carcinoma)，例如，胃癌(非專利文獻 3)、卵巢癌(非專利文獻 4)、肺癌(非專利文獻 5)、肝臟癌(非專利文獻 6)、尿路上皮癌(非專利文獻 7)、睪丸腫瘤(非專利文獻 8)、皮膚癌(非專利文獻 9)、前列腺癌(非專利文獻 10)、乳癌(非專利文獻 11)、大腸癌(非專利文獻 12)及白血病(非專利文獻 13)中，據報告其與預後相關，可期待作為癌治療之創藥的目標。

【0005】迄今，就以 BRD4 作為目標之抗癌劑而言，臨床上正開發以抑制 BRD4 與組蛋白之結合的 BRD4 抑制劑(非專利文獻 14)。然而，由於 BRD4 抑制劑會引起 BRD4 之蓄積，故未顯示充分的效果(非專利文獻 15)，又，由於藉由使 BRD4 之表現安定化之蛋白質，或使 BRD4 所媒介之轉錄活性以非依存布

羅莫結構域之方式提高之蛋白質的表現而獲得耐性(非專利文獻 16、17)，所以正尋求開發藉由新手段之以 BRD4 為目標之抗癌劑。

【0006】近年，使用具有泛蛋白連接酶活性之 E3 連接酶[Von Hippel-Lindau (VHL)、沙力度安(Cereblon (CRBN))、細胞凋亡蛋白質 1 之細胞抑制劑(Cellular Inhibitor of Apoptosis Protein 1 (cIAP1))]的配體，以及連結有能結合於目標蛋白質之結合劑 (binder)的化合物，在細胞內形成 E3 連接酶與目標蛋白質之人工複合體，藉由利用細胞內之蛋白質分解機構，即泛蛋白-蛋白酶體 (proteasome)系，誘導目標蛋白質分解的技術(化學減除(chemical knockdown))，為新創藥技術而受到矚目(非專利文獻 18)。迄今，利用本技術之 BRD4 蛋白質分解誘導劑，據報導有利用 VHL 之配體的 ARV-771，或利用 CRBN 之配體的 ARV-825 等(非專利文獻 15、19)。

【0007】在癌化學療法中，從治療開始時即對抗癌劑無效之自然抗藥性，或長期連續使用抗癌劑，以致效果降低的後天抗藥性之出現，成為重大問題(非專利文獻 20)。對於此種抗癌劑之抗藥性的克服，有望提高癌化學療法之治療成果，迄今，已經闡明各種耐性機構之存在(非專利文獻 20)。關於 BRD4 蛋白質分解誘導劑，據報導，透過導致蛋白質分解作用之 E3 連接酶 VHL 或 CRBN 之複合體的功能異常，誘導癌細胞獲得抗藥性(非專利文獻 21)。又，起因於 VHL 基因變異的腎細胞癌等腫瘤(非專利文獻 22)，被認為對利用 VHL 之配體的 BRD4 蛋白質分解誘導劑呈現自然抗性，而期望開發一種能克服先前之 BRD4 蛋白質分解誘導劑之抗性，利用新穎 E3 連接酶之配體的新穎 BRD4 蛋白質分解誘導劑。近年，已經報導許多結合有 E3 連接酶之新穎配體及對目標蛋白質之結合劑 (binder)的目標蛋白質分解誘導化合物 (非專利文獻 23)。例如，

已報導利用新穎 E3 連接酶 DCAF15 的 BRD4 蛋白質分解誘導劑(非專利文獻 24)。然而，其之 BRD4 蛋白質分解誘導作用及細胞傷害作用難以稱得上充分。E3 連接酶之配體與對目標蛋白質之結合劑的組合目前仍然有限(非專利文獻 23)，因此尋求一種對 BRD4 蛋白質之結合劑、顯示足以作為抗癌劑之 BRD4 蛋白質分解誘導作用及細胞傷害作用之 E3 連接酶之適當配體與連接子(linker)構造的組合。

[先前技術文獻]

[非專利文獻]

【0008】

[非專利文獻 1] Taniguchi Y., Int J Mol Sci. 2016, 17: E1849

[非專利文獻 2] Kanno T., Nat Struct Mol Biol. 2014, 21: 1047-1057

[非專利文獻 3] Zhu Y., Oncotarget. 2017, 8: 31092-31100

[非專利文獻 4] Ucar D., Mol Clin Oncol. 2015, 3: 1291-1294

[非專利文獻 5] Liao YF., Oncotarget. 2016, 7: 9491-9500

[非專利文獻 6] Zhang P., Int J Immunopathol Pharmacol. 2015, 28: 36-44

[非專利文獻 7] Yan Y., Int J Clin Exp Pathol. 2014, 7: 4231-4238

[非專利文獻 8] Stathis A., Cancer Discov. 2016, 6: 492-500

[非專利文獻 9] Segura MF., Cancer Res. 2013, 73: 6264-6276

[非專利文獻 10] Dai X., Nat Med. 2017, 23: 1063-1071

[非專利文獻 11] Crawford NP., Proc Natl Acad Sci U S A. 2008, 105: 6380-

6385

[非專利文獻 12] Hu Y., Int J Mol Sci. 2015, 16: 1928-1948

- [非專利文獻 13] Herrmann H., Oncotarget. 2012, 3: 1588-1599
- [非專利文獻 14] Liu Z., J Med Chem. 2017, 60: 4533-4558
- [非專利文獻 15] Lu J., Chem Biol. 2015, 22: 755-763
- [非專利文獻 16] Dai X., Nat Med. 2017, 23: 1063-1071
- [非專利文獻 17] Shu S., Nature. 2016, 529: 413-417
- [非專利文獻 18] Toure M., Angew Chem Int Ed Engl. 2016, 55: 1966-1973
- [非專利文獻 19] Raina K., Proc Natl Acad Sci U S A. 2016, 113: 7124-7129
- [非專利文獻 20] Neil V., Nature. 2019, 575: 299-309
- [非專利文獻 21] Zhang L., Mol Cancer Ther. 2019, 18: 1302-1311.
- [非專利文獻 22] Iliopoulos O., Nat Med. 1995, 1: 822-826.
- [非專利文獻 23] Schapira M., Nat Rev Drug Discov. 2019, 18: 949-963.
- [非專利文獻 24] Li L., Signal Transduct Target Ther. 2020, 5: 129.

【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

【0009】本發明之課題為提供一種化合物或其醫藥上可容許之鹽，其經由利用 E3 連接酶 DCAF15 之配體，而具有優良的 BRD4 蛋白質分解誘導作用，且可作為癌之治療劑。

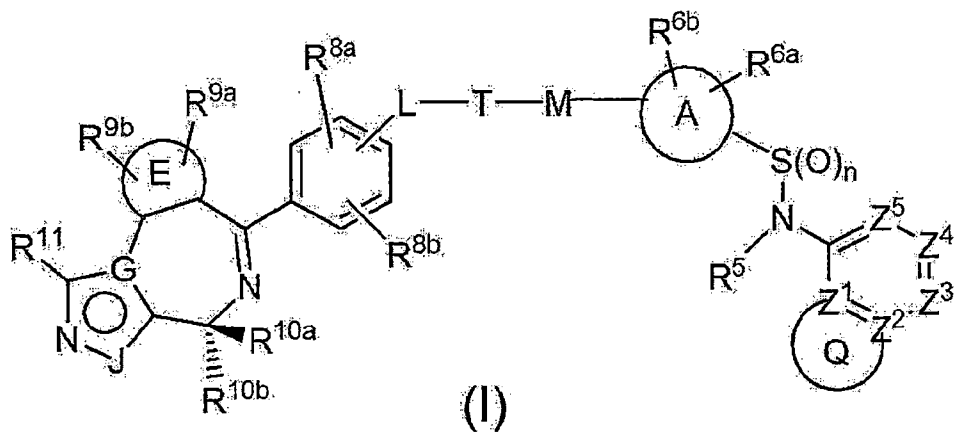
[用於解決課題之手段]

【0010】本發明人等為解決上述課題而專心研究的結果，發現一種經由利用 E3 連接酶 DCAF15 之配體而具有 BRD4 蛋白質分解誘導作用之化合物，並

發現可提供癌之治療劑，尤其發現對 DCAF15 之配體的最佳連接子(linker)構造，於是完成本發明。亦即，本發明之要旨如以下所述。

【0011】 [1]一種式(I)所示之化合物或其醫藥上可容許之鹽(本說明書中，有時被簡稱為「化合物(I)」)：

【0012】



【0013】 [式中，

A 及 Q 各自獨立地表示選自芳香族烴環；包含 1 至 3 個選自氧、硫及氮之原子的芳香族雜環；環烷環；以及包含 1 至 3 個選自氧、硫及氮之原子的脂肪族雜環之環，

該環可經選自下列之基取代：

鹵素原子；

羥基；

氰基；

羥基羰基；

側氧基；

硫酮基；

可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷基；

可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷氧基；

可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷氧基羰基； -CO-

N(R^{7a})(R^{7b})；

-N(R^{7a})(R^{7b})；以及

-N(R^{7c})-CO-R^{7d}，

Z¹ 為選自 C 及 N 之基，

Z² 為選自 C 及 N 之基，

Z³ 為選自=CR^{Z3}-及=N-之基，

Z⁴ 為選自=CR^{Z4}-及=N-之基，

Z⁵ 為選自=CR^{Z5}-及=N-之基，

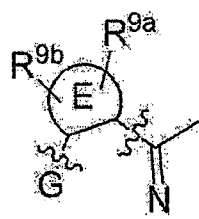
R^{Z3}、R^{Z4}、及 R^{Z5} 各自獨立地表示選自

氫原子；鹵素原子；羥基；氰基；羥基羰基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的環烷基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷氧基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷氧基羰基；-CO-

N(R^{7a})(R^{7b})；-N(R^{7a})(R^{7b})；-N(R^{7c})-CO-R^{7d}；芳香族羥基；及包含 1 至 3 個選自氧、硫及氮之原子的 5 至 6 員之芳香族雜環基的基，

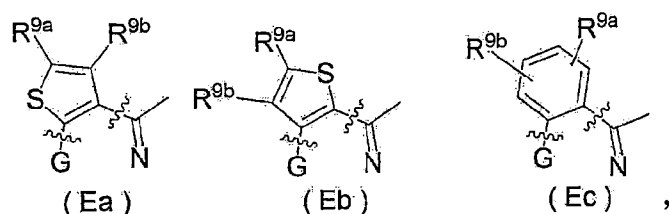
部分構造：

【0014】



【0015】表示下述式(Ea)、(Eb)或(Ec)之任一者：

【0016】



【0017】L、T、及 M 各自獨立地表示單鍵，或

表示選自-O-；-S-；-NR^{7a}-；-CO-；-SO-；-SO₂-；-CO-NR^{7c}-；-NR^{7c}-CO-；-SO₂-NR^{7c}-；-NR^{7c}-SO₂-；-NR^{7a}-CO-NR^{7b}-；-(OCH₂CH₂)_m-；-O-R^{7r}-；-R^{7r}-O-；-S-R^{7r}-；-R^{7r}-S-；-NR^{7a}-R^{7r}-；-R^{7r}-NR^{7a}-；-CO-NR^{7c}-R^{7r}-；-R^{7r}-CO-NR^{7c}-；-SO₂-NR^{7c}-R^{7r}-；及-R^{7r}-SO₂-NR^{7c}-之基，或

表示選自 2 價芳香族烴基；2 價脂肪族雜環基；一部分可氫化的 2 價芳香族雜環基；伸烷基；伸環烷基；伸烯基；以及伸炔基之基，

該等基可經選自下列者之取代基取代：鹵素原子；羥基；氰基；側氧基；羥基羰基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷基；以及可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷氧基，

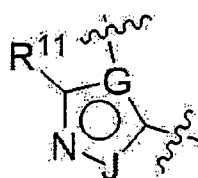
-L-T-M-全部或一部分之構造不表示選自-O-O-、-S-S-、-NR^{7a}-NR^{7a}-、-O-S-、-S-O-、-O-NR^{7a}-、-NR^{7a}-O-、-S-NR^{7a}-及-NR^{7a}-S-之基，

G 表示 N 或 C，

J 表示 N 或 O，

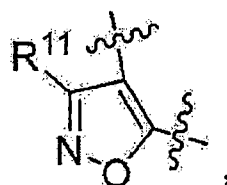
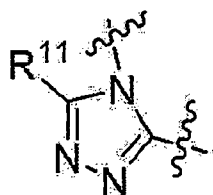
再者，部分構造：

【0018】



【0019】表示選自下列的部分構造：

【0020】



【0021】

n 為 1 或 2，

m 表示 1 至 6 之整數，

R^5 為選自氫原子以及烷基之基，其中該烷基可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代，

R^{6a} 及 R^{6b} 各自獨立地為選自下列者之基：

氫原子；鹵素原子；羥基；氰基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷基；以及可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷氧基，

R^{7a} 及 R^{7b} 各自獨立地為氫原子；或可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷基，

與相同之氮原子鍵結的 R^{7a} 及 R^{7b} 可鍵結，並與該氮原子一起形成可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的含有 1 個氮原子之脂肪族雜環，

R^{7c} 及 R^{7d} 各自獨立地為氫原子；或可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷基，

R^{7r} 為選自下列者之基：可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的伸烷基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的伸烯基；或可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的伸炔基，

R^{8a} 及 R^{8b} 各自獨立地為選自下列者之基：氫原子；鹵素原子；羥基；氰基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷基；以及可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷氧基，

R^{9a} 及 R^{9b} 各自獨立地為選自下列者之基：氫原子；鹵素原子；羥基；氰基；羥基羰基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷氧基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷氧基羰基；以及 $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$ ，

R^{9a} 及 R^{9b} 可一起表示可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的伸烷基；或可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的伸烯基，且與鄰接之環 E 形成稠合環，

R^{10a} 及 R^{10b} 各自獨立地表示選自氫原子；羥基；氰基； $-N(R^{7a})(R^{7b})$ ； $-N(R^{7c})-CO-OR^{7d}$ ；及烷基的取代基，

該烷基可經下列取代基取代：

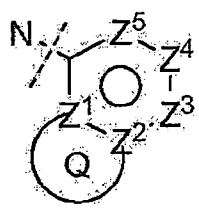
鹵素原子；羥基；氰基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷氧基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷氧基羰基；羥基羰基；以及 $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$ ，或者

R^{10a} 及 R^{10b} 一起表示可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的伸烷基，且形成環，

R^{11} 為選自下列者之基：氫原子；以及可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷基]。

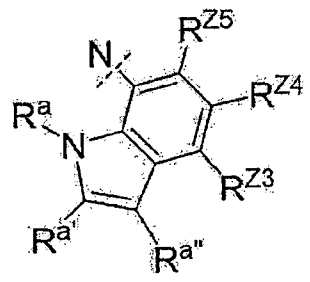
【0022】 [2]如[1]記載之化合物或其醫藥上可容許之鹽，其中部分構造：

【0023】



【0024】 係以下述式表示：

【0025】



【0026】 [式中，

R^a 表示氫原子；或可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷基，

$R^{a'}$ 表示氫原子；鹵素原子；羥基；氰基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷氧基羰基；或 $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$ ，

$R^{a''}$ 表示氫原子；鹵素原子；氰基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷氧基羰基；或 $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$]。

【0027】 [3]如[2]記載之化合物或其醫藥上可容許之鹽，其中

A 為選自芳香族烴環、包含 1 至 3 個選自氧、硫及氮之原子的 5 至 6 員之芳香族雜環及環烷環之環，

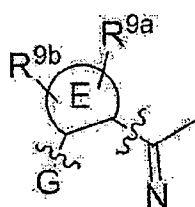
R^{Z3} 表示選自下列者之基：

氫原子；鹵素原子；羥基；氰基；羥基羰基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的環烷基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷氧基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷氧基羰基，

R^{Z4} 及 R^{Z5} 各自獨立地表示選自下列者之基：氫原子；鹵素原子；氰基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷氧基，

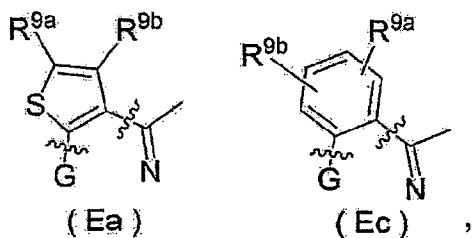
部分構造：

【0028】



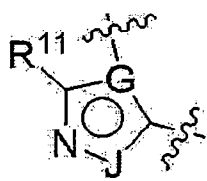
【0029】 表示下述式(Ea)或(Ec)：

【0030】



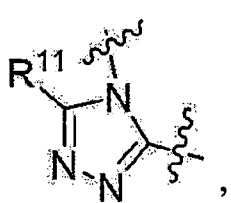
【0031】 部分構造：

【0032】



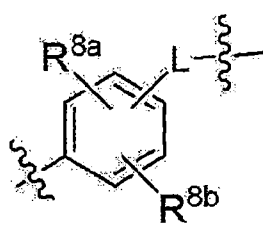
【0033】表示

【0034】



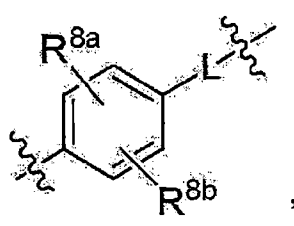
【0035】部分構造：

【0036】



【0037】表示

【0038】



【0039】L 為選自下列者之基：2 價芳香族烴基；2 價脂肪族雜環基；一部分可氫化的 2 價芳香族雜環基；伸烷基；伸環烷基；伸烯基；以及伸炔基，
該等基可經選自鹵素原子；羥基；氰基；羥基羰基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷基；以及可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷氧基之取代基取代，

T 表示單鍵、-CO-、-CO-NR^{7c}-、-NR^{7c}-CO-、或-O-，或者

為可經取代基取代的伸烷基，該伸烷基係選自：鹵素原子；羥基；氰基；側氧基；羥基羰基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷基；以及可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷氧基，

M 為單鍵，或者為選自下列者之基：

-O-；-S-；-NR^{7a}-；-CO-；-SO-；-SO₂-；-CO-NR^{7c}-；-NR^{7c}-CO-；-SO₂-NR^{7c}-；-NR^{7c}-SO₂-；-NR^{7a}-CO-NR^{7b}-；-(OCH₂CH₂)_m-；-O-R^{7r}-；-R^{7r}-O-；-S-R^{7r}-；-R^{7r}-S-；-NR^{7a}-R^{7r}-；-R^{7r}-NR^{7a}-；-CO-NR^{7c}-R^{7r}-；-R^{7r}-CO-NR^{7c}-；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的伸烷基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的伸炔基；以及可經選自 a)至 f)之取代基取代的 2 價脂肪族雜環基，其中 a)至 f)如下：a)鹵素原子、b)羥基、c)氰基、d)側氧基、e)可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷基、以及 f)可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷氧基，

R⁵ 為氫原子，

R^{6a} 及 R^{6b} 各自獨立地為選自下列者之基：氫原子；鹵素原子；羥基；氰基；及可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基，

R^{7c} 為氫原子，

R^{8a} 及 R^{8b} 各自獨立地為選自下列者之基：氫原子；鹵素原子；羥基；及氰基，

R^{9a} 及 R^{9b} 各自獨立地為選自下列者之基：氫原子；鹵素原子；氰基；可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基，

R^{10a} 及 R^{10b} 各自獨立地表示選自氫原子； $-N(R^{7c})-CO-OR^{7d}$ ；及烷基的取代基，

該烷基可經選自下列者之取代基取代：

鹵素原子；羥基；氰基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷氧基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷氧基羰基； $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$ ；以及羥基羰基。

【0040】 [4]如[2]或[3]記載之化合物或其醫藥上可容許之鹽，其中

A 為選自苯環；吡啶環；以及環烷環之環，

R^a 表示氫原子；或可經選自鹵素原子、羥基、及氰基之取代基取代的烷基，

$R^{a'}$ 表示氫原子；或可經選自鹵素原子、羥基、及氰基之取代基取代的烷基，

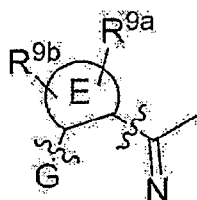
$R^{a''}$ 表示氫原子；鹵素原子；可經選自鹵素原子、羥基、及氰基之取代基取代的烷基；或氰基，

R^{Z3} 表示氫原子；鹵素原子；氰基；可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基；可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的環烷基；或可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷氧基，

R^{Z4} 及 R^{Z5} 各自獨立地表示氫原子；或可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基，

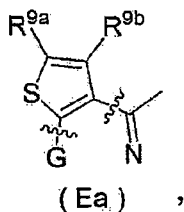
部分構造：

【0041】



【0042】表示下述式(Ea)：

【0043】



【0044】L 為選自下列者之基：可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的炔基；可經選自 a)至 e)之取代基取代的 2 價芳香族雜環基，其中 a)至 e) 如下：a)鹵素原子、b)羥基、c)氰基、d)可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基、以及 e)可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷氧基；可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的含有 1 個氮原子之 2 價脂肪族雜環基；以及一部分可氫化的含有 1 至 2 個選自氮原子、氧原子及硫原子之原子的 2 價芳香族雜環基，該芳香族雜環基可經選自鹵素原子、羥基、氰基及側氧基之取代基取代，該芳香族雜環基可經選自鹵素原子、羥基、氰基及側氧基的取代基取代，

T 表示單鍵；-CO-；-CO-NR^{7c}-；-NR^{7c}-CO-；或-O-，

M 為單鍵，或者為選自下列者之基：

-R^{7r}-O-；-R^{7r}-NR^{7a}-；可經選自鹵素原子、羥基、及氰基之取代基取代的伸烷基；可經選自鹵素原子、羥基、及氰基之取代基取代的伸炔基；以及 2 價脂肪族雜環基，

R^{6a} 及 R^{6b} 各自獨立地為選自下列者之基：氫原子；鹵素原子；氰基；及可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基，

R^{7a} 及 R^{7b} 各自獨立地表示氫原子；或可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基，

R^{7c} 表示氫原子，

R^{7d} 表示可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基，

R^{7r} 表示可經選自鹵素原子、羥基、及氰基之取代基取代的伸烷基，

R^{8a} 及 R^{8b} 任一者皆為氫原子，

R^{9a} 及 R^{9b} 各自獨立地為可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基，

R^{10a} 為選自下列者之基：氫原子；以及可經選自鹵素原子、羥基、氰基、-NH-CO-OR^{7d}、-CO-N(R^{7a})(R^{7b})、烷氧基羰基及羥基羰基之取代基取代的烷基，

R^{10b} 為氫原子，

R^{11} 為可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基。

【0045】[5]如[2]至[4]中任一項記載之化合物或其醫藥上可容許之鹽，其中

R^a 表示氫原子；或烷基，

$R^{a'}$ 表示氫原子；或烷基，

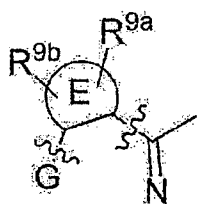
$R^{a''}$ 表示氫原子；鹵素原子；烷基；或氰基，

R^{Z3} 表示氫原子；鹵素原子；氰基；可經選自鹵素原子及羥基之 1 至 3 個取代基取代的烷基；環烷基；或烷氧基，

R^{Z4} 及 R^{Z5} 各自獨立地表示氫原子；或烷基，

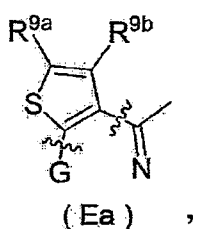
部分構造：

【0046】



【0047】表示下述式(Ea)：

【0048】



【0049】L 為選自下列者之基：伸炔基；可經 1 至 2 個選自鹵素原子、羥基、烷基(可經 1 至 3 個鹵素原子取代)、以及烷氧基之取代基取代的 2 價芳香族羥基；含有 1 個氮原子之 2 價脂肪族雜環基；以及一部分可氫化的含有 1 至 2 個選自氮原子、氧原子及硫原子之原子的 2 價芳香族雜環基，

該芳香族雜環基為一部分氫化的含有 1 至 2 個選自氮原子、氧原子及硫原子之原子的 2 價芳香族雜環基時，可經側氧基取代，

T 為單鍵，或者

表示-CO-；-CO-NR^{7c}-；-NR^{7c}-CO-；或-O-，

M 為單鍵，或者

為選自-R^{7r}-O-；-R^{7r}-NR^{7a}-；可經 1 個羥基取代之伸烷基；伸炔基；以及 2 價脂肪族雜環基之基，

R^{6a} 及 R^{6b} 各自獨立地為選自氫原子；鹵素原子；氰基；及烷基之基，

R^{7a} 及 R^{7b} 各自獨立地表示氫原子；或烷基，

R^{7c} 表示氫原子，

R^{7d} 表示烷基，

R^{7r} 表示伸烷基，

R^{8a} 及 R^{8b} 任一者皆為氫原子，

R^{9a} 及 R^{9b} 各自獨立地為可經 1 個羥基取代之烷基，

R^{10a} 為選自下列者之基：氫原子；以及可經選自 $-NH-CO-OR^{7d}$ 、 $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$ 、氰基、烷氧基羰基及羥基羰基之 1 個取代基取代的烷基，

R^{10b} 為氫原子，

R^{11} 為烷基。

【0050】 [6]如[2]至[5]中任一項記載之化合物或其醫藥上可容許之鹽，其中

A 表示苯環，

R^a 表示氫原子，

R^{10a} 為可經 1 個烷氧基羰基取代之烷基，

L 為選自下列者之基：可經選自鹵素原子、烷基(可經 1 至 3 個鹵素原子取代)、以及烷氧基之 1 至 2 個取代基取代的 2 價芳香族羥基；以及一部分可氫化的含有 1 至 2 個選自氮原子、氧原子及硫原子之原子的 2 價芳香族雜環基，

M 為可經選自羥基及氰基之 1 個取代基取代的伸烷基。

【0051】 [7]如[2]至[6]中任一項記載之化合物或其醫藥上可容許之鹽，其中

$R^{a'}$ 表示氫原子，

$R^{a''}$ 表示氰基，

R^{Z3} 表示可經 1 至 3 個鹵素原子或羥基取代之烷基；或烷氧基，

R^{Z4} 表示氫原子，

R^{Z5} 表示氫原子。

【0052】 [8]如[2]至[7]中任一項記載之化合物或其醫藥上可容許之鹽，其中

R^{8a} 及 R^{8b} 任一者皆為氫原子，

R^{9a} 及 R^{9b} 各自獨立地為可經 1 個羥基取代之烷基，

R^{10a} 為可經 1 個烷氧基羰基取代之烷基，

R^{10b} 為氫原子，

R^{11} 為烷基。

【0053】 [9]如[2]至[8]中任一項記載之化合物或其醫藥上可容許之鹽，其中

L 為可經選自鹵素原子及烷基之 1 至 2 個取代基取代的伸苯基；或吡啶二基，

T 為 $-\text{CO}-\text{NR}^{7c}-$ ， R^{7c} 為氫原子，

M 為 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 。

【0054】 [10]一種化合物、或其醫藥上可容許之鹽，該化合物係選自：

[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-{4'-[(4-{4-[(3-氰基-4-甲氧基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基]胺甲醯基}[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-{4'-[(4-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-{4'-[(4-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基]-2'-氟[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲醯基]-2'-氟[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-{2'-氯-4'-[(4-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲磺基]-3'-甲基[1,1'-聯苯]-4-基})-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4-{6-[(4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲磺基]吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲磺基][1,1'-聯苯]-4-基})-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸三級丁酯、

[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲磺基][1,1'-聯苯]-4-基})-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸三級丁酯、

[(6S)-4-(4-{5-[(4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲磺基]吡啶-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基]胺甲磺基}-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基})-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-(3'-氯-4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基]胺甲磺基}[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

5-氯-N-({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)-2-氟-4'-
 [(6S)-2,3,6,9-四甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基][1,1'-
 聯苯]-4-羧醯胺、

[(6S)-4-{4'-[{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基]胺甲醯
 基}-2',3'-二氟[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-
 a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基]
 胺甲醯基}-2'-氟[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并
 [4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

{(6S)-4-[4-(6-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙
 基]胺甲醯基}吡啶-3-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-
 a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基]
 胺甲醯基}-2',5'-二氟[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑
 并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基]
 胺甲醯基}-2'-氟-5'-甲基[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三
 唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基]
 胺甲醯基}-2',3'-二氟[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑
 并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲醯基]-2',3'-二氟[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4-{5-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲醯基]吡啶-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

{{(6S)-4-[4-(5-{{(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲醯基}吡啶-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4-{5-[(4-{(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基]吡啶-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

{{(6S)-4-[4-(5-{{(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲醯基}吡啶-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4-{5-[(2-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲醯基]吡啶-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4-{6-[(4-{(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基]吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

{(6S)-4-[4-(6-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基]胺甲醯基}吡啶-3-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4-{6-[(2-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲醯基]吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基]-2',3'-二氟[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基]胺甲醯基}[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、及

[(6S)-4-(4-{5-[(4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基]吡啶-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸三級丁酯。

【0055】 [11]一種化合物、或其醫藥上可容許之鹽，該化合物係選自：

[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基]胺甲醯基}[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-{2'-氯-4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4-{6-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基]吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸三級丁酯、

[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸三級丁酯、

甲基[(6S)-4-(4-{5-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基]吡啶-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸酯、

[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基]胺甲醯基}-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

5-氯-N-({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)-2-氟-4'-[(6S)-2,3,6,9-四甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基][1,1'-聯苯]-4-羧醯胺、

[(6S)-4-{4'-{[(4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基]胺甲醯基}-2',3'-二氟[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

{[(6S)-4-[4-(6-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基]胺甲醯基}吡啶-3-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4-{5-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲醯基]吡啶-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

{[(6S)-4-[4-(5-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基]胺甲醯基}吡啶-2-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4-{5-[(4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基]吡啶-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

{(6S)-4-[4-(5-{{(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基}胺甲醯基)吡啶-2-基}苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4-{5-[(2-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲醯基]吡啶-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4-{6-[(4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基]吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

{(6S)-4-[4-(6-{{(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基}胺甲醯基)吡啶-3-基}苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯、及

[(6S)-4-(4-{6-[(2-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲醯基]吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯。

【0056】 [12]一種醫藥組成物，其包含如[1]至[11]中任一項記載之化合物或其醫藥上可容許之鹽。

[13]如[12]記載之醫藥組成物，其係用於 BRD4 蛋白質分解誘導。

[14]如[12]或[13]記載之醫藥組成物，其係用於治療癌。

[15]如[14]記載之醫藥組成物，其中癌為選自急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、瀰漫性大細胞型 B 細胞性淋巴瘤、成人 T 細胞性白血病、淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、前列腺癌、卵巢癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸

癌、子宮肉瘤、胃癌、肺癌、大腸癌、神經膠質瘤、胰臟癌、肝臟癌、膽管癌、腎細胞癌、及纖維肉瘤之癌。

[16]如[15]記載之醫藥組成物，其中癌為選自急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴性白血病、瀰漫性大細胞型 B 細胞性淋巴瘤、多發性骨髓瘤、伯基特氏淋巴瘤、神經膠質瘤、胃癌、大腸癌、胰臟癌、肝臟癌、前列腺癌、非小細胞肺癌、乳癌、卵巢癌及子宮肉瘤之癌。

[17]如[16]記載之醫藥組成物，其中癌為選自急性骨髓性白血病、瀰漫性大細胞型 B 細胞性淋巴瘤、多發性骨髓瘤、前列腺癌、卵巢癌及乳癌之癌。

[18]一種[12]至[17]中任一項記載之醫藥組成物的使用，係用於治療癌。

[19]一種[1]至[11]中任一項記載之化合物或其醫藥上可容許之鹽的使用，係用於製造治療癌用的醫藥組成物。

[20]一種癌之治療方法，其包含投與如[1]至[11]中任一項記載之化合物或其醫藥上可容許之鹽或[12]至[17]中任一項記載的醫藥組成物。

[發明之效果]

【0057】 本發明之化合物，BRD4 蛋白質分解誘導作用優良，在作為癌之治療劑上有用。

【圖式簡單說明】

【0058】

圖 1 係展示試驗例 4 之 BRD4 蛋白質分解誘導作用的結果。

圖 2 係展示試驗例 6 之抗腫瘤效果的結果。

【實施方式】

[用於實施發明之型態]

【0059】本發明之化合物，為通式(I)所示的化合物或其醫藥上可容許之鹽。在本說明書中，有時將「通式(I)所示的化合物或其醫藥上可容許之鹽」總稱為本發明之化合物。

以下，記載本說明書中所用的術語之意義，更詳細地說明本發明。再者，下列術語之說明並非對本發明予以任何限定。

【0060】本說明書中，就「鹵素原子」而言，例如，可列舉氟原子、氯原子、溴原子、碘原子。

【0061】本說明書中，就「烷基」而言，例如，可列舉甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、戊基、異戊基、新戊基、1-乙基丙基、己基、異己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2-乙基丁基等「C₁₋₆烷基」。

【0062】本說明書中，就「環烷基」而言，例如，可列舉環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.2]辛基、雙環[3.2.1]辛基、金剛烷基等「C₃₋₁₀環烷基」。

【0063】本說明書中，就「烷氧基」而言，例如，可列舉甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基、三級丁氧基、戊基氧基、己基氧基等「C₁₋₆烷氧基」。

【0064】本說明書中，就「伸烷基」而言，例如，可列舉-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-(CH₂)₅-、-(CH₂)₆-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH(C₂H₅)-、-CH(C₃H₇)-、-CH(CH(CH₃)₂)-、-(CH(CH₃))₂-、-CH₂-CH(CH₃)-、-

$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-}$ 、 $\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-}$ 、 $\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 等「 C_{1-6} 伸烷基」。

【0065】本說明書中，就「伸烯基」而言，例如，可列舉 -CH=CH- 、 $\text{-CH}_2\text{-CH=CH-}$ 、 $\text{-CH=CH-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH=CH-}$ 、 $\text{-CH=CH-C}(\text{CH}_3)_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH=CH-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=CH-}$ 、 $\text{-CH=CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 、 -CH=CH-CH=CH- 、 $\text{-CH=CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=CH-}$ 等「 C_{2-6} 伸烯基」。

【0066】本說明書中，就「伸炔基」而言，例如，可列舉 $\text{-C}\equiv\text{C-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-}$ 、 $\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-C}\equiv\text{C-}$ 、 $\text{-C}\equiv\text{C-C}(\text{CH}_3)_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-}$ 、 $\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-C}\equiv\text{C-C}\equiv\text{C-}$ 、 $\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-}$ 等「 C_{2-6} 伸炔基」。

【0067】本說明書中，就「伸環烷基」而言，例如，可列舉伸環丙基、伸環丁基、伸環戊基、伸環己基、伸環庚基、伸環辛基等「 C_{3-10} 伸環烷基」。

【0068】本說明書中，就「烷氧基羰基」而言，例如，可列舉甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、異丙氧基羰基、丁氧基羰基、異丁氧基羰基、二級丁氧基羰基、三級丁氧基羰基、戊基氧基羰基、己基氧基羰基等「 C_{1-6} 烷氧基-羰基」。

【0069】本說明書中，就「環烷環」而言，例如，可列舉環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷、環庚烷、環辛烷等「 C_{3-10} 環烷環」。

【0070】本說明書中，就「芳香族烴環」而言，例如，可列舉苯、萘、蒽等「 C_{6-14} 芳香族烴環」。

【0071】本說明書中，就「芳香族烴基」而言，例如，可列舉苯基、1-萘基、2-萘基、1-蒽基、2-蒽基、9-蒽基等 C_{6-14} 芳基。

【0072】本說明書中，就「2 價芳香族烴基」而言，例如，可列舉伸苯基、伸萘基、伸蒽基等 C₆₋₁₄ 伸芳基。

【0073】本說明書中，就「包含 1 至 3 個選自氧、硫及氮之原子的脂肪族雜環」而言，例如，可列舉：除了含有碳原子外，含有 1 至 3 個選自氧、硫及氮之原子作為環構成原子的 3 至 14 員(較佳為 4 至 10 員)脂肪族雜環。就該「脂肪族雜環」之較佳例而言，可列舉氮丙啶(aziridine)、環氧乙烷、環硫乙烷(thiirane)、吡啶(azetidine)、氧雜環丁烷、硫雜環丁烷、四氫噁吩、四氫呋喃、吡咯啉、吡咯啶、咪唑啉、咪唑啶、噁唑啉、噁唑啶、吡唑啉、吡唑啶、噻唑啉、噻唑啶、四氫異噻唑、四氫噁唑、四氫異噁唑、哌啶、哌啶、四氫吡啶、二氫吡啶、二氫噻喃、四氫嘧啶、四氫嗒啶、二氫哌喃、四氫哌喃、四氫噻喃、咪啉、硫咪啉、氮雜環庚烷、二氮雜環庚烷、氮呋、氮雜環辛烷、二氮雜環辛烷、氧雜環庚烷等 3 至 8 員單環式脂肪族雜環；

二氫苯并呋喃、二氫苯并咪唑、二氫苯并噁唑、二氫苯并噻唑、二氫苯并異噻唑、二氫萘并[2,3-b]噻吩、四氫異喹啉、四氫喹啉、4H-喹啶、吡啶啉、異吡啶啉、四氫噁吩并[2,3-c]吡啶、四氫苯并氮呋、四氫喹啶啉、四氫啡啶、六氫啡噻啶、六氫啡噁啶、四氫呋啶、四氫噻啶、四氫噻啶啉、四氫啉、四氫呋啶、四氫-β-呋啶、四氫吡啶、四氫啡啶、四氫硫雜蒽、八氫異喹啉等 9 至 14 員稠合多環式(較佳為 2 或 3 環式)脂肪族雜環。

【0074】本說明書中，就「含有 1 個氮原子之脂肪族雜環」而言，例如，可列舉上述「包含 1 至 3 個選自氧、硫及氮之原子的脂肪族雜環」之中，含有 1 個氮原子的脂肪族雜環。

【0075】本說明書中，就「2 價脂肪族雜環基」而言，例如，可列舉從上述「脂肪族雜環」衍生的 2 價脂肪族雜環基。

【0076】本說明書中，就「含有 1 個氮原子之 2 價脂肪族雜環基」而言，例如，可列舉上述「脂肪族雜環」之中，從含有 1 個氮原子之脂肪族雜環衍生的 2 價脂肪族雜環基。

【0077】本說明書中，就「包含 1 至 3 個選自氧、硫及氮之原子的芳香族雜環」而言，例如，可列舉，除了含有碳原子以外，含有 1 至 3 個選自氧、硫及氮之原子作為環構成原子的 5 至 14 員(較佳為 5 至 10 員)芳香族雜環。就該「芳香族雜環」之較佳例而言，可列舉噻吩、呋喃、吡咯、咪唑、吡唑、噻唑、異噻唑、喹唑、異喹唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、塔吡、1,2,4-喹二唑、1,3,4-喹二唑、1,2,4-噻二唑、1,3,4-噻二唑、三唑、四唑、三吡等 5 至 6 員單環式芳香族雜環；

苯并噁吩、苯并呋喃、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并異噁唑、苯并噻唑、苯并異噻唑、苯并三唑、咪唑并吡啶、噁吩并吡啶、呋喃并吡啶、吡咯并吡啶、吡唑并吡啶、噁唑并吡啶、咪唑并吡啶、咪唑并嘧啶、噁吩并嘧啶、呋喃并嘧啶、吡咯并嘧啶、吡唑并嘧啶、噁唑并嘧啶、吡唑并嘧啶、吡唑并三嗪、蔡并[2,3-b]噁吩、氧硫雜蒽(phenoxathiin)、吡啶、異吡啶、1H-吡啶、嘌呤、異喹啉、喹啉、吡嗪、噻吩、噻唑、吡啶、吡啶、β-吡啶、啡啶、吡啶、啡啶、啡噻啶、啡噁啶等 8 至 14 員稠合多環式(較佳為 2 或 3 環式)芳香族雜環。

【0078】本說明書中，就「包含 1 至 3 個選自氧、硫及氮之原子的 5 至 6 員之芳香族雜環基」而言，例如，可列舉：除了含有碳原子以外，含有 1 至 3 個選自氧、硫及氮之原子作為環構成原子的 5 至 6 員之芳香族雜環基。

就該「芳香族雜環基」之較佳例而言，可列舉噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、塔吡基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、三唑基、四唑基、三吡基等 5 至 6 員單環式芳香族雜環基。

【0079】本說明書中，就「一部分可氫化的 2 價芳香族雜環基」而言，例如，可列舉從上述「脂肪族雜環」及上述「芳香族雜環」衍生的 2 價環基。

【0080】本說明書中，就「一部分可氫化的含有 1 至 2 個選自氮原子、氧原子及硫原子之原子的 2 價芳香族雜環基」而言，例如，可列舉上述「脂肪族雜環」及上述「芳香族雜環」之中，從含有 1 至 2 個選自氮原子、氧原子及硫原子之原子之環衍生的 2 價環基。

「一部分可氫化的含有 1 至 2 個選自氮原子、氧原子及硫原子之原子的 2 價芳香族雜環基」之中，就「一部分氫化的含有 1 至 2 個選自氮原子、氧原子及硫原子之原子的 2 價芳香族雜環基」之較佳例而言，可列舉四氫異喹啉二基 (尤其是 1,2,3,4-四氫異喹啉-2,6-二基)。

【0081】本說明書中，「經取代」情況之取代基的數目，除非特別明示，為 1 或 2 以上，取代基之種類可相同，亦可相異。

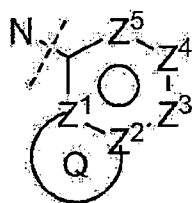
【0082】繼而，說明上述通式(I)中的較佳實施型態。

A 較佳為選自芳香族烴環(例如苯環)、包含 1 至 3 個選自氧、硫及氮之原子的 5 至 6 員之芳香族雜環及環烷環(例如環丁烷環)的環，更佳為選自苯環；吡啶環；以及環烷環(例如環丁烷環)的環，進一步更佳為苯環。

【0083】Q 較佳為包含 1 至 3 個選自氧、硫及氮之原子的 5 至 6 員之芳香族雜環(例如吡咯環)。

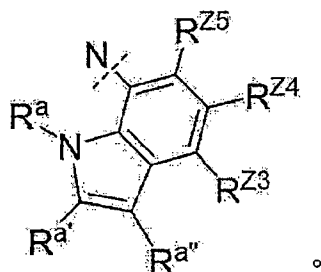
【0084】部分構造：

【0085】



【0086】較佳為下述式：

【0087】



【0088】亦即， Z^1 較佳為 C， Z^2 較佳為 C， Z^3 較佳為 $=CR^{Z3}-$ ， Z^4 較佳為 $=CR^{Z4}-$ ， Z^5 較佳為 $=CR^{Z5}-$ ，Q 較佳為吡咯環。

【0089】 R^{Z3} 較佳為選自下列者之基：氫原子；鹵素原子(例如氯原子、溴原子)；羥基；氰基；羥基羰基；可經選自鹵素原子(例如氟原子)、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷基(例如甲基、乙基)；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的環烷基(例如環丙基)；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷氧基(例如甲氧基)；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及

氰基之基取代的烷氧基羰基，更佳為選自下列者之基：氫原子；鹵素原子；氰基；可經選自鹵素原子、羥基及氰基之 1 至 3 個取代基取代的烷基；可經選自鹵素原子、羥基及氰基之 1 至 3 個取代基取代的環烷基；或可經選自鹵素原子、羥基及氰基之 1 至 3 個取代基取代的烷氧基，進一步更佳為可經 1 至 3 個鹵素原子或羥基取代之烷基；或烷氧基，特佳為烷基，更特佳為甲基或乙基。

【0090】 R^{Z4} 及 R^{Z5} 較佳係各自獨立地為選自下列者之基：氫原子；鹵素原子；氰基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷基(例如甲基)；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷氧基，更佳係各自獨立地為氫原子；可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基，進一步更佳係皆為氫原子。

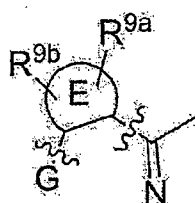
【0091】 R^a 較佳為氫原子；或可經選自鹵素原子、羥基、及氰基之取代基取代的烷基，更佳為氫原子；或烷基，進一步更佳為氫原子。

$R^{a'}$ 較佳為氫原子；可經選自鹵素原子、羥基、及氰基之取代基取代的烷基(例如甲基)，更佳為氫原子；或烷基，進一步更佳為氫原子。

$R^{a''}$ 較佳為氫原子；鹵素原子(例如氯原子)；可經選自鹵素原子、羥基、及氰基之取代基取代的烷基(例如甲基)；或氰基，更佳為氫原子；鹵素原子；烷基；或氰基，進一步更佳為氰基。

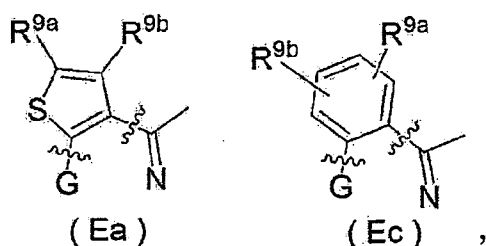
【0092】部分構造：

【0093】



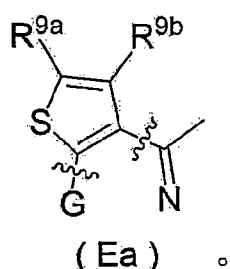
【0094】較佳為下述式(Ea)或(Ec)：

【0095】



【0096】更佳為

【0097】



【0098】 R^{9a} 及 R^{9b} 係例如各自獨立地為氫原子；鹵素原子；氰基；可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基(例如甲基)；及可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷氧基(例如甲氧基)，較佳係各自獨立地為選自下列者之基：氫原子；鹵素原子；氰基；可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基(例如甲基)，更佳係各自獨立地為可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基，進一步更佳係各自獨立地為可經羥基取代之烷基，特佳為無取代之烷基，更特佳為甲基。

【0099】L較佳為選自下列者之基：2價芳香族羥基(例如伸苯基)；2價脂肪族雜環基(例如吡咯啉二基)；一部分可氫化的2價芳香族雜環基(例如噻吩二基、吡啶二基、四氫吡啶二基、吡嗪二基、苯并呋喃二基、苯并噁吩二基、苯并噻吩二基、四氫喹啉二基)；伸烷基；伸環烷基；伸烯基；以及伸炔基(例如-

$C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-$), 該基可經選自鹵素原子(例如氟原子、氯原子); 羥基; 氰基; 羥基羰基; 可經選自鹵素原子(例如氟原子)、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷基(例如甲基); 以及可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷氧基(例如甲氧基)的取代基取代, 更佳為選自: 可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的炔基; 可經選自 a) 鹵素原子、b) 羥基、c) 氰基、d) 可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基、以及 e) 可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷氧基之取代基取代的 2 價芳香族羥基; 可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的含有 1 個氮原子之 2 價脂肪族雜環基; 以及一部分可氫化的含有 1 至 2 個選自氮原子、氧原子及硫原子之原子的 2 價芳香族雜環基的基, 該芳香族雜環基可經選自鹵素原子、羥基、氰基及側氧基的取代基取代, 進一步更佳為選自: 伸炔基; 可經選自鹵素原子、可經鹵素原子取代之烷基、以及烷氧基之取代基取代的 2 價芳香族羥基; 含有 1 個氮原子之 2 價脂肪族雜環基; 以及一部分可氫化的含有 1 至 2 個選自氮原子、氧原子及硫原子之原子的 2 價芳香族雜環基之基, 該芳香族雜環基可經側氧基取代, 特佳為選自: 可經選自鹵素原子、可經鹵素原子取代之烷基、以及烷氧基之取代基取代的芳香族羥基; 以及一部分可氫化的含有 1 至 2 個選自氮原子、氧原子及硫原子之原子的 2 價芳香族雜環基的基, 更特佳為選自: 可經 1 至 2 個鹵素原子取代的 2 價芳香族羥基; 及含有 1 至 2 個氮原子的 2 價芳香族雜環基的基, 特佳為選自: 可經 1 至 2 個鹵素原子取代之伸苯基; 吡啶二基; 及吡咩二基的基, 更特佳為選自: 可經 1 至 2 個鹵素原子取代之伸苯基; 及吡咩二基的基。

【0100】在其他態樣中，L 較佳為 2 價芳香族烴基(例如伸苯基)，該基可經選自下列者之取代基取代：鹵素原子(例如氟原子、氯原子)；羥基；氰基；羥基羰基；可經選自鹵素原子(例如氟原子)、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷基(例如甲基)；以及可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷氧基(例如甲氧基)，更佳為可經選自 a)至 e) 之取代基取代的 2 價芳香族烴基，該 a)至 e)如下：a)鹵素原子、b)羥基、c)氰基、d)可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基、以及 e)可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷氧基，特佳為可經選自鹵素原子、烷基(可經鹵素原子取代)、以及烷氧基之取代基取代的 2 價芳香族烴基，更特佳為可經 1 至 2 個鹵素原子取代的 2 價芳香族烴基，特佳為可經 1 至 2 個鹵素原子取代的伸苯基。

【0101】又在其他態樣中，L 較佳為一部分可氫化的 2 價芳香族雜環基(例如噻吩二基、吡啶二基、四氫吡啶二基、吡嗪二基、苯并呋喃二基、苯并噁吩二基、苯并噻吩二基、四氫喹啉二基)；伸烷基；伸環烷基；伸烯基；以及伸炔基(例如 $-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-$)，該基可經選自下列者之取代基取代：鹵素原子(例如氟原子、氯原子)；羥基；氰基；羥基羰基；可經選自鹵素原子(例如氟原子)、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷基(例如甲基)；以及可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷氧基(例如甲氧基)，更佳為一部分可氫化的含有 1 至 2 個選自氮原子、氧原子及硫原子之原子的 2 價芳香族雜環基，該基可經選自鹵素原子、羥基、氰基及側氧基之取代基取代，進一步更佳為選自：一部分可氫化的含有 1 至 2 個選自氮原子、氧原子及硫原子之原子的 2 價芳香族雜環基的基，該芳香族雜環基可經側氧基取代，特佳為可經選自鹵素原子、可經鹵素原子取代之烷基、以及烷氧基之取代基取代的 2 價芳香族烴基，

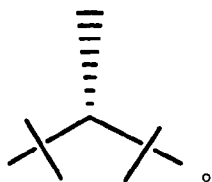
更特佳為選自含有 1 至 2 個氮原子的 2 價芳香族雜環基的基，特佳為選自吡啶二基；及吡啶二基之基，更特佳為吡啶二基。

【0102】T 較佳係表示單鍵、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^{7c}-$ 、 $-\text{NR}^{7c}-\text{CO}-$ 、或 $-\text{O}-$ ，或者為可經取代基取代的伸烷基(例如 $-\text{CH}_2-$)，該取代基係選自：鹵素原子；羥基；氰基；側氧基；羥基羰基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷基；以及可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷氧基，更佳為單鍵； $-\text{CO}-$ ； $-\text{CO}-\text{NR}^{7c}-$ ； $-\text{NR}^{7c}-\text{CO}-$ ；或 $-\text{O}-$ ，特佳為 $-\text{CO}-\text{NR}^{7c}-$ 。

【0103】M 較佳為單鍵，或為選自下列者之基： $-\text{O}-$ ； $-\text{S}-$ ； $-\text{NR}^{7a}-$ ； $-\text{CO}-$ ； $-\text{SO}-$ ； $-\text{SO}_2-$ ； $-\text{CO}-\text{NR}^{7c}-$ ； $-\text{NR}^{7c}-\text{CO}-$ ； $-\text{SO}_2-\text{NR}^{7c}-$ ； $-\text{NR}^{7c}-\text{SO}_2-$ ； $-\text{NR}^{7a}-\text{CO}-\text{NR}^{7b}-$ ； $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m-$ ； $-\text{O}-\text{R}^{7r}-$ ； $-\text{R}^{7r}-\text{O}-$ ； $-\text{S}-\text{R}^{7r}-$ ； $-\text{R}^{7r}-\text{S}-$ ； $-\text{NR}^{7a}-\text{R}^{7r}-$ ； $-\text{R}^{7r}-\text{NR}^{7a}-$ ； $-\text{CO}-\text{NR}^{7c}-\text{R}^{7r}-$ ； $-\text{R}^{7r}-\text{CO}-\text{NR}^{7c}-$ ；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的伸烷基(例如 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$)；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的伸炔基(例如 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$)；以及可經選自 a) 鹵素原子、b) 羥基、c) 氰基、d) 側氧基、e) 可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷基；以及 f) 可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷氧基之取代基取代的 2 價脂肪族雜環基(例如哌啶二基)，更佳為單鍵，或為選自下列者之基： $-\text{R}^{7r}-\text{O}-$ ； $-\text{R}^{7r}-\text{NR}^{7a}-$ ；可經選自鹵素原子、羥基、及氰基之取代基取代的伸烷基；可經選自鹵素原子、羥基、及氰基之取代基取代的伸炔基；以及 2 價脂肪族雜環基，進一步更佳為單鍵，或為選自下列者之基： $-\text{R}^{7r}-\text{O}-$ ； $-\text{R}^{7r}-\text{NR}^{7a}-$ ；可經選自羥基、及氰基之取代基取代的

伸烷基；伸炔基；以及 2 價脂肪族雜環基，特佳為可經選自羥基及氰基之 1 個取代基取代的伸烷基，特佳為-CH₂-、或-CH(CH₃)-，尤佳為-CH₂-，或

【0104】



【0105】

【0106】但是，-L-T-M-之全部或一部分構造不表示選自-O-O-、-S-S-、-NR^{7a}-NR^{7a}-、-O-S-、-S-O-、-O-NR^{7a}-、-NR^{7a}-O-、-S-NR^{7a}-及-NR^{7a}-S-之基。

【0107】-L-T-M-較佳為

L 係選自下列者之基：可經選自鹵素原子及烷基之 1 至 2 個取代基取代的芳香族羥基；以及含有 1 至 2 個氮原子的 2 價芳香族雜環基，

T 為-CO-NR^{7c}-，R^{7c}為氫原子，

M 為-CH₂-、-(CH₂)₂-或-CH(CH₃)-，

更佳為

L 係選自下列者之基：可經選自鹵素原子及烷基之 1 至 2 個取代基取代的伸苯基；吡啶二基；以及吡嘧二基，

T 為-CO-NR^{7c}-，R^{7c}為氫原子，

M 為-CH₂-、-(CH₂)₂-或-CH(CH₃)-，

進一步更佳係

L 為可經 1 至 2 個鹵素原子取代之伸苯基；以及吡嘧二基，

T 為-CO-NR^{7c}-，R^{7c}為氫原子，

M 為-CH₂-或-CH(CH₃)-，

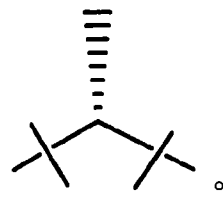
特佳係

L 為可經 1 至 2 個鹵素原子取代之伸苯基；以及吡咩二基，

T 為-CO-NR^{7c}-，R^{7c}為氫原子，

M 為-CH₂-，或

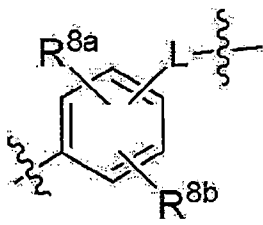
【0108】



【0109】

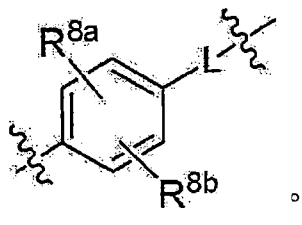
【0110】 部分構造：

【0111】



【0112】 較佳為

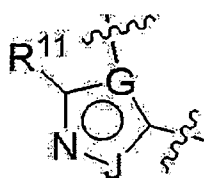
【0113】



【0114】

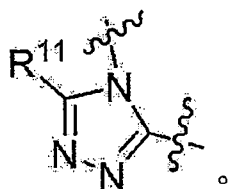
【0115】 部分構造：

【0116】



【0117】較佳為

【0118】



【0119】亦即，G較佳為N，J較佳為N。

【0120】 R^5 較佳為氫原子。

【0121】 R^{6a} 及 R^{6b} 較佳係各自獨立地為選自下列者之基：氫原子；鹵素原子(例如氟原子)；羥基；氰基；及可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基(例如甲基)，更佳係各自獨立地為選自下列者之基：氫原子；鹵素原子；氰基；及可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基，進一步更佳為選自氫原子；鹵素原子；氰基；及烷基之基。

【0122】 R^{7a} 及 R^{7b} 較佳係各自獨立地為氫原子；或可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基(例如甲基、乙基)，更佳係各自獨立地為氫原子；或可經羥基取代之烷基。

【0123】 R^{7c} 較佳為氫原子。

R^{7d} 較佳為可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基(例如甲基)，更佳為烷基。

【0124】 R^{7f} 較佳為可經選自鹵素原子、羥基、及氰基之取代基取代的伸烷基(例如 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$)，更佳為伸烷基。

【0125】 R^{8a} 及 R^{8b} 較佳係各自獨立地為選自氫原子；鹵素原子；羥基；及氰基之基，更佳係任一者皆為氫原子。

【0126】 R^{10a} 及 R^{10b} 較佳係各自獨立地表示選自氫原子； $-N(R^{7c})-CO-OR^{7d}$ ；及烷基(例如甲基)之取代基，該烷基可經選自下列者之取代基取代：鹵素原子；羥基；氰基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷氧基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷氧基羰基(例如甲氧基羰基、三級丁氧基羰基)； $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$ ；以及羥基羰基，更佳為 R^{10a} 係選自下列者之基：氫原子；以及可經選自鹵素原子、羥基、氰基、 $-NH-CO-OR^{7d}$ 、 $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$ 、烷氧基羰基、及羥基羰基之取代基取代的烷基，且 R^{10b} 為氫原子，進一步更佳為 R^{10a} 係選自下列者之基：氫原子；以及可經選自 $-NH-CO-OR^{7d}$ 、 $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$ 、氰基、烷氧基羰基、及羥基羰基之取代基取代的烷基，且 R^{10b} 為氫原子，特佳為 R^{10a} 係可經 1 個烷氧基羰基取代之烷基，且 R^{10b} 為氫原子，更特佳為 R^{10a} 係可經選自三級丁氧基羰基及甲氧基羰基之 1 個取代基取代的甲基，最佳為經甲氧基羰基取代之甲基。

【0127】 R^{11} 較佳為可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基(例如甲基)，更佳為烷基，特佳為甲基。

【0128】就通式(I)所示的化合物之較佳例而言，可列舉下列之化合物。

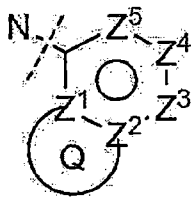
[化合物 I-A]

化合物 I 中，各代號如下定義：

A 為選自芳香族烴環、包含 1 至 3 個選自氧、硫及氮之原子的 5 至 6 員之芳香族雜環及環烷環之環，

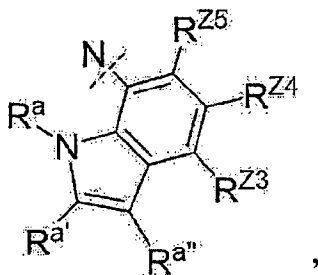
部分構造：

【0129】



【0130】表示下述式：

【0131】



【0132】 R^a 表示氫原子；或可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷基，

$R^{a'}$ 表示氫原子；鹵素原子；羥基；氰基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷氧基羰基；或 $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$ ，

$R^{a''}$ 表示氫原子；鹵素原子；氰基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷氧基羰基；或 $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$ ，

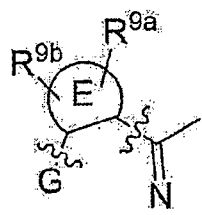
R^{Z3} 表示選自下列者之基：

氫原子；鹵素原子；羥基；氰基；羥基羰基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的環烷基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷氧基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷氧基羰基，

R^{Z4} 及 R^{Z5} 各自獨立地表示選自下列者之基：氫原子；鹵素原子；氰基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷氧基，

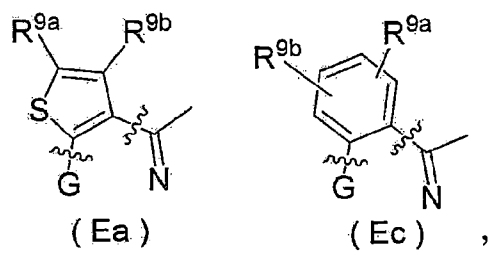
部分構造：

【0133】



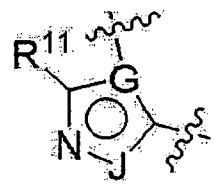
【0134】表示下述式(Ea)或(Ec)：

【0135】



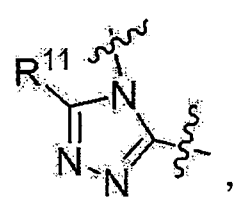
【0136】部分構造：

【0137】



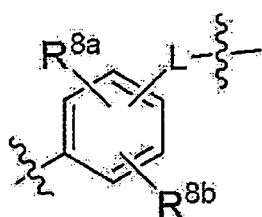
【0138】表示

【0139】



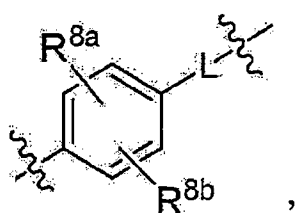
【0140】部分構造：

【0141】



【0142】表示

【0143】



【0144】L 為選自 2 價芳香族烴基；2 價脂肪族雜環基；一部分可氫化的 2 價芳香族雜環基；伸烷基；伸環烷基；伸烯基；以及伸炔基之基，

該基可經選自下列者之取代基取代：鹵素原子；羥基；氰基；羥基羰基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷基；以及可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷氧基，

T 表示單鍵、-CO-、-CO-NR^{7c}-、-NR^{7c}-CO-、或-O-，或為

可經取代基取代之伸烷基，該取代基係選自：鹵素原子；羥基；氰基；側氧基；羥基羰基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷基；以及可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷氧基，

M 為單鍵，或者為選自下列者之基：

-O-；-S-；-NR^{7a}-；-CO-；-SO-；-SO₂-；-CO-NR^{7c}-；-NR^{7c}-CO-；-SO₂-NR^{7c}-；-NR^{7c}-SO₂-；-NR^{7a}-CO-NR^{7b}-；-(OCH₂CH₂)_m-；-O-R^{7r}-；-R^{7r}-O-；-S-R^{7r}-；-R^{7r}-S-；-NR^{7a}-R^{7r}-；-R^{7r}-NR^{7a}-；-CO-NR^{7c}-R^{7r}-；-R^{7r}-CO-NR^{7c}-；可經選

自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的伸烷基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的伸炔基；以及可經取代基取代的 2 價脂肪族雜環基，該取代基係選自 a) 鹵素原子、b) 羥基、c) 氰基、d) 側氧基、e) 可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷基、以及 f) 可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷氧基，

R^5 為氫原子，

R^{6a} 及 R^{6b} 各自獨立地為選自下列者之基：氫原子；鹵素原子；羥基；氰基；及可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基，

R^{7c} 為氫原子，

R^{8a} 及 R^{8b} 各自獨立地為選自下列者之基：氫原子；鹵素原子；羥基；及氰基，

R^{9a} 及 R^{9b} 各自獨立地為選自下列者之基：氫原子；鹵素原子；氰基；可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基，

R^{10a} 及 R^{10b} 各自獨立地表示選自氫原子； $-N(R^{7c})-CO-OR^{7d}$ ；及烷基之取代基，

該烷基可經選自下列者之取代基取代：

鹵素原子；羥基；氰基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷氧基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷氧基羰基； $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$ ；以及羥基羰基。

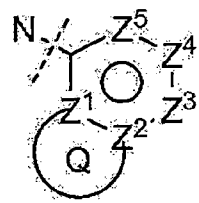
【0145】[化合物 I-B]

化合物 I 中，各代號如下定義：

A 為選自苯環；吡啶環；以及環烷環之環，

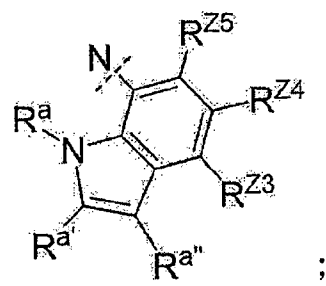
部分構造：

【0146】



【0147】表示下述式：

【0148】



【0149】R^a表示氫原子；或可經選自鹵素原子、羥基、及氰基之取代基取代的烷基，

R^{a'}表示氫原子；或可經選自鹵素原子、羥基、及氰基之取代基取代的烷基，

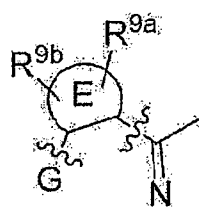
R^{a''}表示氫原子；鹵素原子；可經選自鹵素原子、羥基、及氰基之取代基取代的烷基；或氰基，

R^{Z3}表示氫原子；鹵素原子；氰基；可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基；可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的環烷基；或可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷氧基，

R^{Z4}及 R^{Z5}各自獨立地表示氫原子；或可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基，

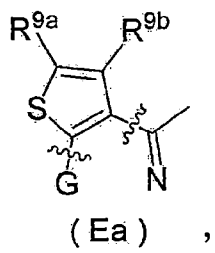
部分構造：

【0150】



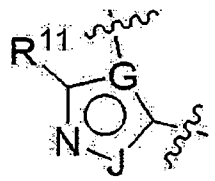
【0151】表示下述式(Ea)：

【0152】



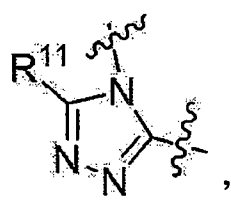
【0153】部分構造：

【0154】



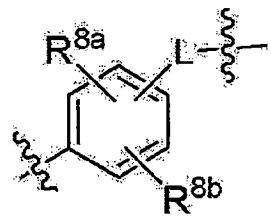
【0155】表示

【0156】



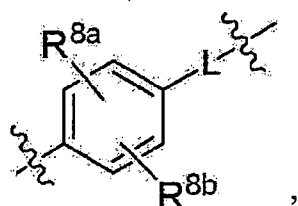
【0157】部分構造：

【0158】



【0159】表示

【0160】



【0161】L 為選自下列者之基：可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的炔基；可經取代基取代的 2 價芳香族羥基，該取代基係選自 a) 鹵素原子、b) 羥基、c) 氰基、d) 可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基、以及 e) 可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷氧基；可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的含有 1 個氮原子之 2 價脂肪族雜環基；以及一部分可氫化的含有 1 至 2 個選自氮原子、氧原子及硫原子之原子的 2 價芳香族雜環基，

該芳香族雜環基可經選自鹵素原子、羥基、氰基及側氧基之取代基取代，

T 表示單鍵；-CO-；-CO-NR^{7c}-；-NR^{7c}-CO-；或-O-，

M 為單鍵，或為選自下列者之基：

-R^{7r}-O-；-R^{7r}-NR^{7a}-；可經選自鹵素原子、羥基、及氰基之取代基取代的伸烷基；可經選自鹵素原子、羥基、及氰基之取代基取代的伸炔基；以及 2 價脂肪族雜環基，

R^{6a} 及 R^{6b} 各自獨立地為選自下列者之基：氫原子；鹵素原子；氰基；及可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基，

R^{7a} 及 R^{7b} 各自獨立地表示氫原子；或可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基，

R^{7c} 表示氫原子，

R^{7d} 表示可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基，

R^{7r} 表示可經選自鹵素原子、羥基、及氰基之取代基取代的伸烷基，

R^{8a} 及 R^{8b} 任一者皆為氫原子，

R^{9a} 及 R^{9b} 各自獨立地為可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基，

R^{10a} 為選自下列者之基：氫原子；以及可經選自鹵素原子、羥基、氰基、-NH-CO-OR^{7d}、-CO-N(R^{7a})(R^{7b})、烷氧基羰基及羥基羰基之取代基取代的烷基，

R^{10b} 為氫原子，

R^{11} 為可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基。

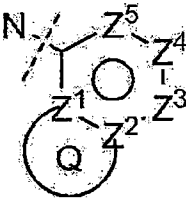
【0162】 [化合物 I-C]

化合物 I 中，各代號如下定義：

A 為選自苯環；吡啶環；以及環烷環之環，

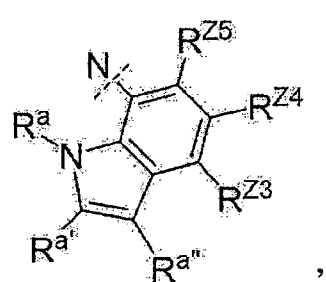
部分構造：

【0163】



【0164】 表示下述式：

【0165】



【0166】 R^a表示氫原子；或烷基，

R^{a'}表示氫原子；或烷基，

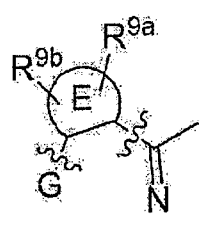
R^{a''}表示氫原子；鹵素原子；烷基；或氰基，

R^{Z3}表示氫原子；鹵素原子；氰基；可經鹵素原子或經基取代之烷基；環烷基；或烷氧基，

R^{Z4}及 R^{Z5} 各自獨立地表示氫原子；或烷基，

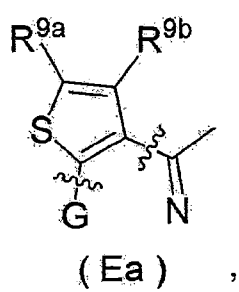
部分構造：

【0167】



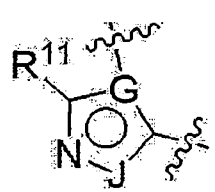
【0168】表示下述式(Ea)：

【0169】



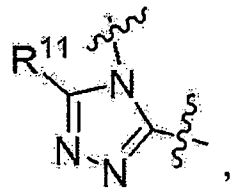
【0170】部分構造：

【0171】



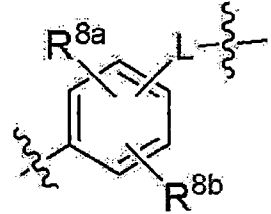
【0172】表示

【0173】



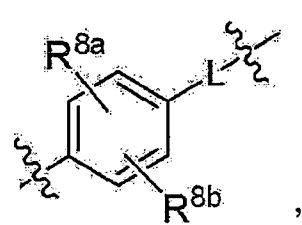
【0174】部分構造：

【0175】



【0176】表示

【0177】



【0178】L 為選自下列者之基：可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的炔基；可經取代基取代的 2 價芳香族羥基，該取代基係選自 a) 鹵素原子、b) 羥基、c) 氰基、d) 可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基、以及 e) 可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷氧基；可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的含有 1 個氮原子之 2 價脂肪族雜環基；

以及一部分可氫化的含有 1 至 2 個選自氫原子、氧原子及硫原子之原子的 2 價芳香族雜環基，

該芳香族雜環基可經選自鹵素原子、羥基、氰基及側氧基的取代基取代，

T 表示單鍵；-CO-；-CO-NR^{7c}-；-NR^{7c}-CO-；或-O-

M 為單鍵，或為選自下列者之基：

-R^{7r}-O-；-R^{7r}-NR^{7a}-；可經選自鹵素原子、羥基、及氰基之取代基取代的伸烷基；可經選自鹵素原子、羥基、及氰基之取代基取代的伸炔基；以及 2 價脂肪族雜環基，

R^{6a} 及 R^{6b} 各自獨立地為選自下列者之基：氫原子；鹵素原子；氰基；及可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基，

R^{7a} 及 R^{7b} 各自獨立地表示氫原子；或可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基，

R^{7c} 表示氫原子，

R^{7d} 表示可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基，

R^{7r} 表示可經選自鹵素原子、羥基、及氰基之取代基取代的伸烷基，

R^{8a} 及 R^{8b} 任一者皆為氫原子，

R^{9a} 及 R^{9b} 各自獨立地為可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基，

R^{10a} 為選自下列者之基：氫原子；以及可經選自鹵素原子、羥基、氰基、-NH-CO-OR^{7d}、-CO-N(R^{7a})(R^{7b})、烷氧基羰基及羥基羰基之取代基取代的烷基，

R^{10b} 為氫原子，

R¹¹ 為可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基。

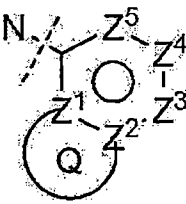
【0179】[化合物 I-D]

化合物 I 中，各代號如下定義：

A 為苯環，

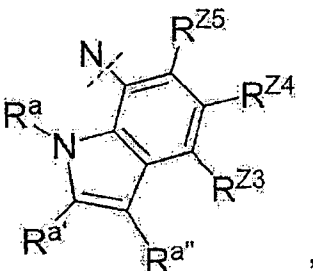
部分構造：

【0180】



【0181】表示下述式：

【0182】



【0183】R^a表示氫原子，

R^{a'}表示氫原子；或烷基，

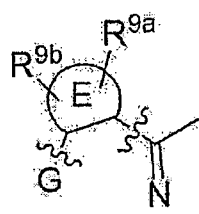
R^{a''}表示氫原子；鹵素原子；烷基；或氰基，

R^{Z3}表示氫原子；鹵素原子；氰基；可經鹵素原子或羥基取代的烷基；環烷基；或烷氧基，

R^{Z4}及 R^{Z5}各自獨立地表示氫原子；或烷基，

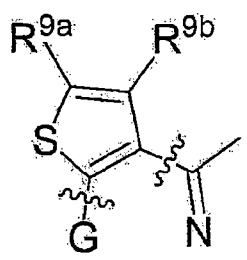
部分構造：

【0184】



【0185】表示下述式(Ea)：

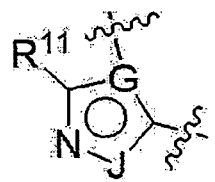
【0186】



(Ea) ，

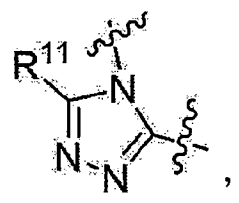
【0187】部分構造：

【0188】



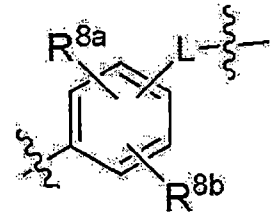
【0189】表示

【0190】



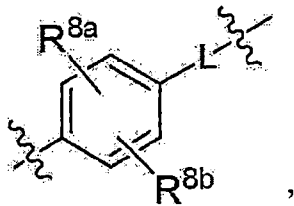
【0191】部分構造：

【0192】



【0193】表示

【0194】



【0195】L 為選自下列者之基：可經選自鹵素原子、烷基(可經鹵素原子取代)、以及烷氧基之取代基取代的 2 價芳香族烴基；以及一部分可氫化的含有 1 至 2 個選自氮原子、氧原子及硫原子之原子的 2 價芳香族雜環基，

T 表示單鍵；-CO-；-CO-NR^{7c}-；-NR^{7c}-CO-；或-O-，

M 為可經烴基及氰基取代之伸烷基，

R^{6a} 及 R^{6b} 各自獨立地為選自下列者之基：氫原子；鹵素原子；氰基；及可經選自鹵素原子、烴基及氰基之取代基取代的烷基，

R^{7a} 及 R^{7b} 各自獨立地表示氫原子；或可經選自鹵素原子、烴基及氰基之取代基取代的烷基，

R^{7c} 表示氫原子，

R^{7d} 表示可經選自鹵素原子、烴基及氰基之取代基取代的烷基，

R^{7r} 表示可經選自鹵素原子、烴基、及氰基之取代基取代的伸烷基，

R^{8a} 及 R^{8b} 任一者皆為氫原子，

R^{9a} 及 R^{9b} 各自獨立地為可經選自鹵素原子、烴基及氰基之取代基取代的烷基，

R^{10a} 為可經烷氧基羰基取代之烷基，

R^{10b} 為氫原子，

R¹¹ 為可經選自鹵素原子、羟基及氰基之取代基取代的烷基。

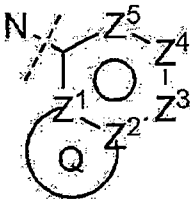
【0196】 [化合物 I-E]

化合物 I 中，各代號如下定義：

A 為苯環，

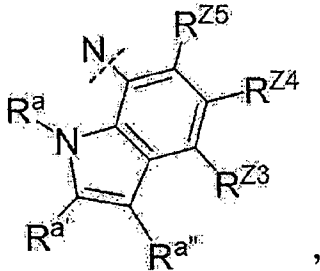
部分構造：

【0197】



【0198】 表示下述式：

【0199】



【0200】 R^a 表示氫原子，

R^{a'} 表示氫原子，

R^{a''} 表示氰基，

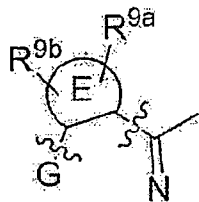
R^{Z3} 表示可經 1 至 3 個鹵素原子或羟基取代之烷基；或烷氧基，

R^{Z4} 表示氫原子，

R^{Z5} 表示氫原子，

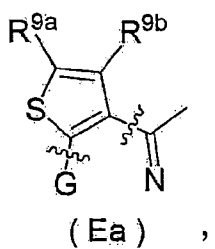
部分構造：

【0201】



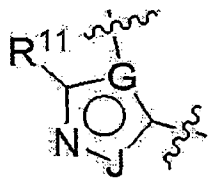
【0202】表示下述式(Ea)：

【0203】



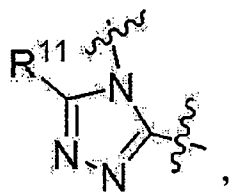
【0204】部分構造：

【0205】



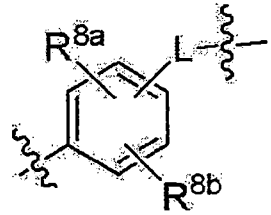
【0206】表示

【0207】



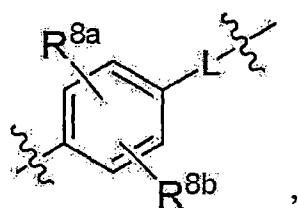
【0208】部分構造：

【0209】



【0210】表示

【0211】



【0212】L 為選自下列者之基：可經選自鹵素原子、可經 1 至 3 個鹵素原子取代之烷基、以及烷氧基之 1 至 2 個取代基取代的 2 價芳香族烴基；以及一部分可氫化的含有 1 至 2 個選自氮原子、氧原子及硫原子之原子的 2 價芳香族雜環基，

T 表示單鍵；-CO-；-CO-NR^{7c}-；-NR^{7c}-CO-；或-O-，

M 為可經選自烴基及氰基之 1 個取代基取代的伸烷基，

R^{6a} 及 R^{6b} 各自獨立地為選自下列者之基：氫原子；鹵素原子；氰基；及可經選自鹵素原子、烴基及氰基之 1 至 3 個取代基取代的烷基，

R^{7a} 及 R^{7b} 各自獨立地表示氫原子；或可經選自鹵素原子、烴基及氰基之 1 至 3 個取代基取代的烷基，

R^{7c} 表示氫原子，

R^{7d} 表示可經選自鹵素原子、烴基及氰基之 1 至 3 個取代基取代的烷基，

R^{7r} 表示可經選自鹵素原子、烴基、及氰基之 1 至 3 個取代基取代的伸烷基，

R^{8a} 及 R^{8b} 任一者皆為氫原子，

R^{9a} 及 R^{9b} 各自獨立地為可經選自鹵素原子、烴基及氰基之 1 個取代基取代的烷基，

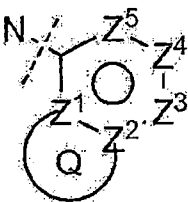
R^{10a} 為可經 1 個烷氧基羰基取代之烷基，

R^{10b} 為氫原子，
 R^{11} 為可經選自鹵素原子、羥基及氰基之 1 至 3 個取代基取代的烷基。

【0213】 [化合物 I-F]

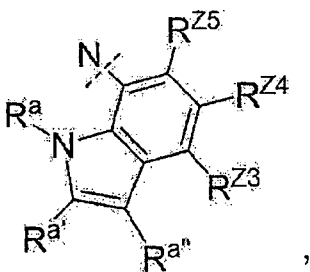
化合物 I 中，各代號如下定義：
A 為苯環，
部分構造：

【0214】



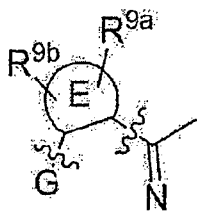
【0215】 表示下述式：

【0216】



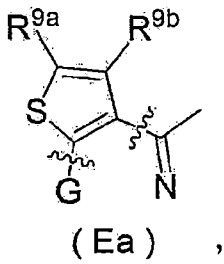
【0217】 $R^{a'}$ 表示氫原子，
 $R^{a''}$ 表示氰基，
 R^{Z3} 表示烷基；或烷氧基，
 R^{Z4} 表示氫原子，
 R^{Z5} 表示氫原子，
部分構造：

【0218】



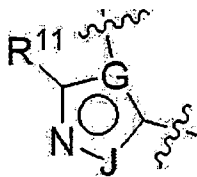
【0219】表示下述式(Ea)：

【0220】



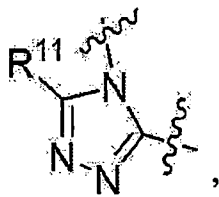
【0221】部分構造：

【0222】



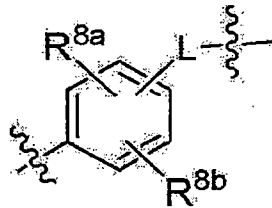
【0223】表示

【0224】



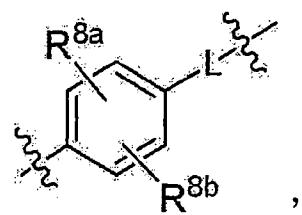
【0225】部分構造：

【0226】



【0227】表示

【0228】



【0229】 L 為選自下列者之基：可經選自鹵素原子及烷基之 1 至 2 個取代基取代的 2 價芳香族烴基；及含有 1 至 2 個氮原子的 2 價芳香族雜環基，

T 為-CO-NR^{7c}-，R^{7c} 為氫原子，

M 為-CH₂-、-(CH₂)₂-、或-CH(CH₃)-，

R^{8a} 及 R^{8b} 任一者皆為氫原子，

R^{9a} 及 R^{9b} 各自獨立地為烷基，

R^{10a} 為可經 1 個烷氧基羰基取代之烷基，

R^{10b} 為氫原子，

R¹¹ 為烷基。

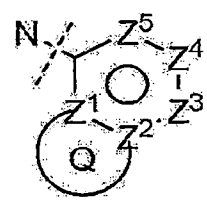
【0230】 [化合物 I-G]

化合物 I 中，各代號如下定義：

A 為苯環，

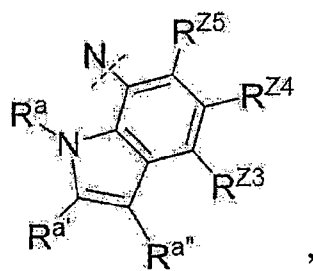
部分構造：

【0231】



【0232】 表示下述式：

【0233】



【0234】 R^{a'}表示氫原子，

R^{a''}表示氰基，

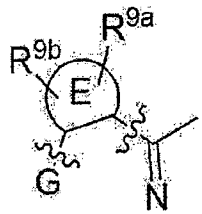
R^{Z3}表示烷基；或烷氧基，

R^{Z4}表示氫原子，

R^{Z5}表示氫原子，

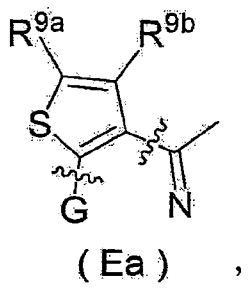
部分構造：

【0235】



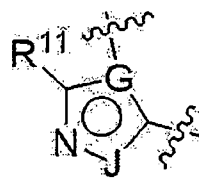
【0236】表示下述式(Ea)：

【0237】



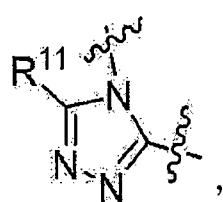
【0238】部分構造：

【0239】



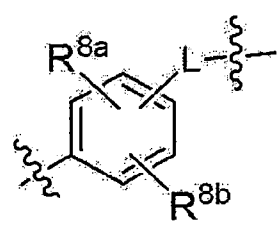
【0240】表示

【0241】



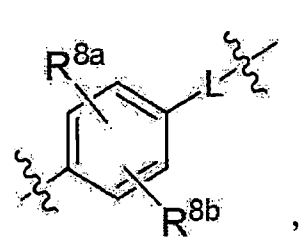
【0242】部分構造：

【0243】



【0244】表示

【0245】



【0246】L 為選自下列者之基：可經選自鹵素原子及烷基之 1 至 2 個取代基取代的伸苯基；吡啶二基；及吡啶二基，

T 為-CO-NR^{7c}-，R^{7c} 為氫原子，

M 為-CH₂-、-(CH₂)₂-、或-CH(CH₃)-，

R^{8a} 及 R^{8b} 任一者皆為氫原子，

R^{9a} 及 R^{9b} 各自獨立地為烷基，

R^{10a} 為可經 1 個烷氧基羰基取代之烷基，

R^{10b} 為氫原子，

R¹¹ 為烷基。

【0247】 [化合物 I-H]

化合物 I 中，各代號如下定義：

A 為苯環，

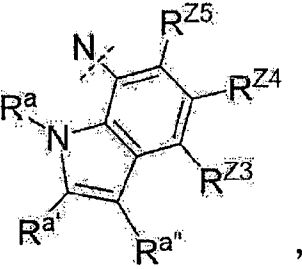
部分構造：

【0248】



【0249】 表示下述式：

【0250】



【0251】 R^{a'} 表示氫原子，

R^{a''} 表示氰基，

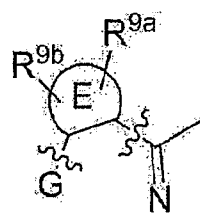
R^{Z3} 表示烷基；或烷氧基，

R^{Z4} 表示氫原子，

R^{Z5} 表示氫原子，

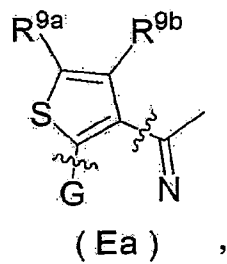
部分構造：

【0252】



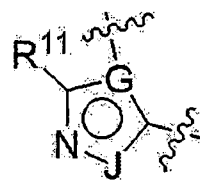
【0253】表示下述式(Ea)：

【0254】



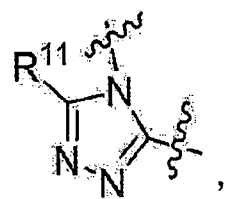
【0255】部分構造：

【0256】



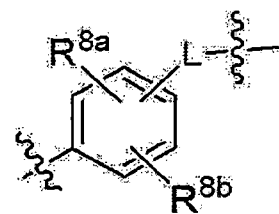
【0257】表示

【0258】



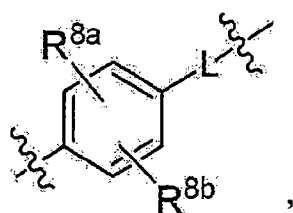
【0259】部分構造：

【0260】



【0261】表示

【0262】



【0263】L 為選自下列者之基：可經選自鹵素原子及烷基之 1 至 2 個取代基取代的伸苯基；及吡咩二基，

T 為 $-\text{CO}-\text{NR}^{7c}-$ ，

R^{7c} 為氫原子，

M 為 $-\text{CH}_2-$ 、或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ，

R^{8a} 及 R^{8b} 任一者皆為氫原子，

R^{9a} 及 R^{9b} 各自獨立地為烷基，

R^{10a} 為經 1 個烷氧基羰基取代之烷基，

R^{10b} 為氫原子，

R^{11} 為烷基。

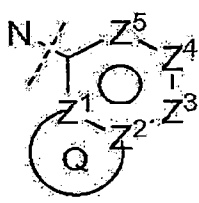
【0264】[化合物 I-I]

化合物 I 中，各代號如下定義：

A 為苯環，

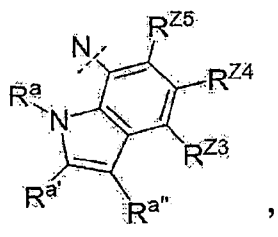
部分構造：

【0265】



【0266】表示下述式：

【0267】



【0268】R^a表示氫原子，

R^{a'}表示氫原子，

R^{a''}表示氰基，

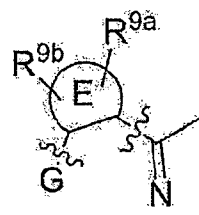
R^{Z3}表示可經 1 至 3 個鹵素原子或羟基取代之烷基；或烷氧基，

R^{Z4}表示氫原子，

R^{Z5}表示氫原子，

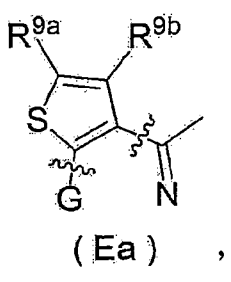
部分構造：

【0269】



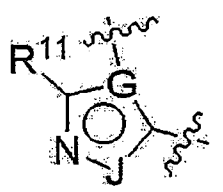
【0270】表示下述式(Ea)：

【0271】



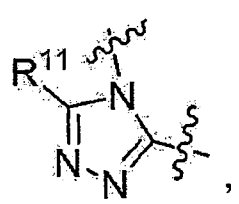
【0272】部分構造：

【0273】



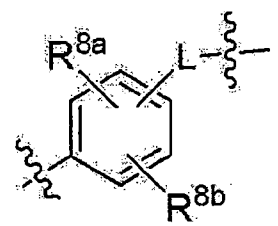
【0274】表示

【0275】



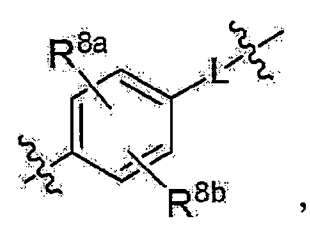
【0276】部分構造：

【0277】



【0278】表示

【0279】



【0280】L 為可經選自鹵素原子、烷基(可經 1 至 3 個鹵素原子取代)、以及烷氧基之 1 至 2 個取代基取代的 2 價芳香族烴基，

T 表示單鍵；-CO-；-CO-NR^{7c}-；-NR^{7c}-CO-；或-O-，

M 為可經選自烴基及氰基之 1 個取代基取代的伸烷基，

R^{6a} 及 R^{6b} 各自獨立地為選自下列者之基：氫原子；鹵素原子；氰基；及可經選自鹵素原子、烴基及氰基之 1 至 3 個取代基取代的烷基，

R^{7a} 及 R^{7b} 各自獨立地表示氫原子；或可經選自鹵素原子、烴基及氰基之 1 至 3 個取代基取代的烷基，

R^{7c} 表示氫原子，

R^{7d} 表示可經選自鹵素原子、烴基及氰基之 1 至 3 個取代基取代的烷基，

R^{7r} 表示可經選自鹵素原子、烴基及氰基之 1 至 3 個取代基取代的伸烷基，

R^{8a} 及 R^{8b} 任一者皆為氫原子，

R^{9a} 及 R^{9b} 各自獨立地為可經選自鹵素原子、烴基及氰基之 1 個取代基取代的烷基，

R^{10a} 為可經 1 個烷氧基羰基取代之烷基，

R^{10b} 為氫原子，

R¹¹ 為可經選自鹵素原子、烴基及氰基之 1 至 3 個取代基取代的烷基。

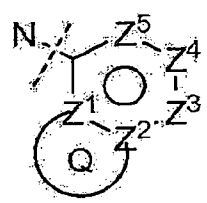
【0281】[化合物 I-J]

化合物 I 中，各代號如下定義：

A 為苯環，

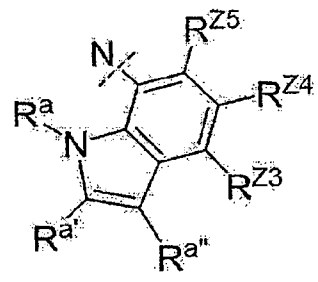
部分構造：

【0282】



【0283】表示下述式：

【0284】



【0285】R^a表示氫原子，

R^{a'}表示氫原子，

R^{a''}表示氰基，

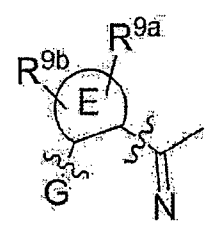
R^{Z3}表示可經 1 至 3 個鹵素原子或羥基取代之烷基；或烷氧基，

R^{Z4}表示氫原子，

R^{Z5}表示氫原子，

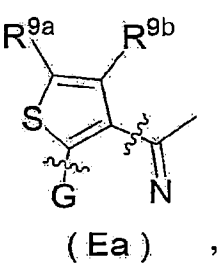
部分構造：

【0286】



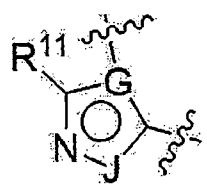
【0287】表示下述式(Ea)：

【0288】



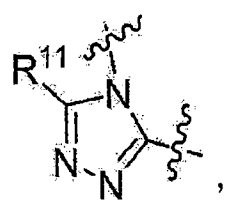
【0289】 部分構造：

【0290】



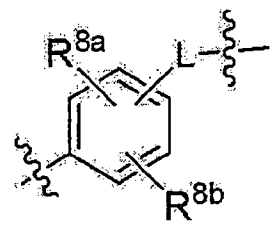
【0291】 表示

【0292】



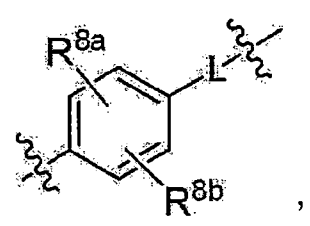
【0293】 部分構造：

【0294】



【0295】 表示

【0296】



【0297】L 為含有 1 至 2 個氮原子的 2 價芳香族雜環基，

T 表示單鍵；-CO-；-CO-NR^{7c}-；-NR^{7c}-CO-；或-O-，

M 為可經選自羥基及氰基之 1 個取代基取代的伸烷基，

R^{6a} 及 R^{6b} 各自獨立地為選自下列者之基：氫原子；鹵素原子；氰基；及可經選自鹵素原子、羥基及氰基之 1 至 3 個取代基取代的烷基，

R^{7a} 及 R^{7b} 各自獨立地表示氫原子；或可經選自鹵素原子、羥基及氰基之 1 至 3 個取代基取代的烷基，

R^{7c} 表示氫原子，

R^{7d} 表示可經選自鹵素原子、羥基及氰基之 1 至 3 個取代基取代的烷基，

R^{7r} 表示可經選自鹵素原子、羥基及氰基之 1 至 3 個取代基取代的伸烷基，

R^{8a} 及 R^{8b} 任一者皆為氫原子，

R^{9a} 及 R^{9b} 各自獨立地為可經選自鹵素原子、羥基及氰基之 1 個取代基取代的烷基，

R^{10a} 為可經 1 個烷氧基羰基取代之烷基，

R^{10b} 為氫原子，

R¹¹ 為可經選自鹵素原子、羥基及氰基之 1 至 3 個取代基取代的烷基。

【0298】就式(I)所示的化合物之具體例而言，例如，可列舉後述之實施例 1 至 126 之化合物，較佳為實施例 1、11、15、26、43、45、46、47、50、53、63、64、65、69、70、71、74、85、92、97、98、99、100、102、103、105、106、107、108、109、110、118、127 及 148 之化合物，更佳為實施例 1、11、26、43、47、53、63、64、65、69、71、74、92、102、103、105、106、

107、108、109 及 110 之化合物，進一步更佳為實施例 1、47、74 及 106 之化合物。

【0299】在本發明中，「醫藥上可容許之鹽」意指若為可容許作為醫藥之鹽，即無特別限制，可列舉與無機酸之鹽、與有機酸之鹽、與鹼金屬之鹽、與鹼土金屬之鹽、與無機鹼之鹽、與有機鹼之鹽。再者，屬於含水鹽之水合物及屬於含溶劑鹽之溶劑合物，亦包含於本發明中的醫藥上可容許之鹽中。

【0300】「醫藥上可容許」意指本說明書中所述者一般安全且無害，即使非生物學上所期望者，若為其他較佳之點亦可接受，在調製包含不僅可作為人類醫藥之使用，且於獸醫學上之使用亦有用者的醫藥組成物時有用。

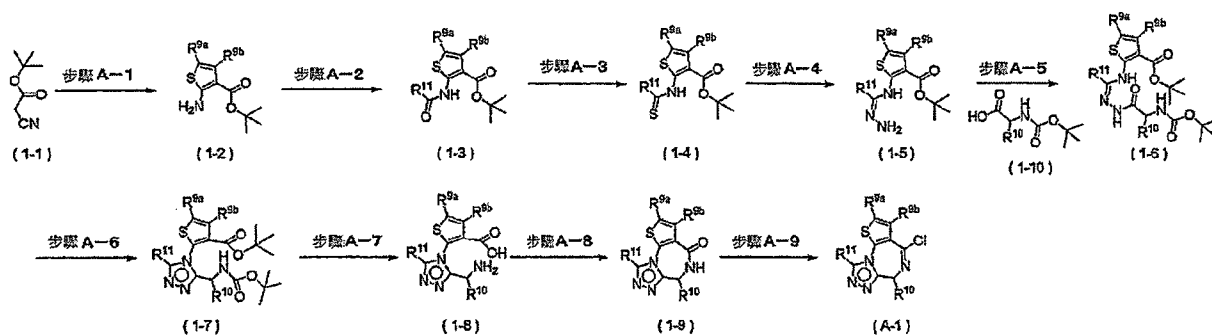
【0301】本發明之化合物可依照下列之方法 A 至 F 製造。此等方法或步驟可互相組合，然而其製造方法並不被此等所限定。

【0302】以下， R^{10} 表示 R^{10a} 或 R^{10b} ，依據下列之方法，雖舉例記載 R^{10a} 或 R^{10b} 之一為氫原子的情況，然而 R^{10a} 、 R^{10b} 亦有共同為可經取代之烷基的情況。
(R^{10a} 、 R^{10b} 與前述同義)

【0303】(方法 A)

(1)此處所述之製造方法，適於製造通式(I)所示的化合物中，環 E 係以上述之通式(Ea)所示，G 為氮原子，且 J 為氮原子之化合物的中間體，亦即下述之化合物(A-1)。

【0304】



【0305】(式中，各記號與前述同義)

步驟 A-1

化合物(1-2)可依據周知之方法(例如，J. Med. Chem. 1973, 16, 214-219)，從化合物(1-1)導出。

步驟 A-2

化合物(1-3)可藉由將化合物(1-2)鹽基化而得到。反應係使用鹼，於適當溶劑中，通常在 -20°C 至溶劑回流溫度下進行。反應時間隨所使用的原料或溶劑、反應溫度而異，然而通常為 0.5 小時至 24 小時。就鹽基化劑而言，可列舉三氟乙酸酐、乙酸酐、丙酸酐、乙鹽基氯等。就鹼而言，例如可列舉三乙基胺、吡啶等。就溶劑而言，可列舉如四氫呋喃、二氯甲烷、甲苯、1,4-二噁烷等。

步驟 A-3

化合物(1-4)可藉由將化合物(1-3)硫鹽胺化而得到。硫鹽胺化反應係使用硫化劑，於適當溶劑中，通常在室溫至溶劑回流溫度下進行。反應時間雖隨所使用的原料或溶劑、反應溫度而異，然而通常為 0.5 小時至 24 小時。就硫化劑而言，可列舉如勞森試藥(Lawesson's reagent)或五硫化二磷等。就溶劑而言，可列舉如 1,2-二氯乙烷、四氫呋喃、1,4-二噁烷等。

步驟 A-4

化合物(1-5)可藉由化合物(1-4)與胼之反應而得到。與胼之反應，係使用胼一水合物，於適當溶劑中，通常在室溫至溶劑回流溫度下進行。反應時間雖隨所使用的原料或溶劑、反應溫度而異，然而通常為 1 小時至 24 小時。就溶劑而言，可列舉四氫呋喃、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲醯胺等。

步驟 A-5

化合物(1-6)可藉由將具有 R^{10} 之取代基的羧酸體(1-10)，使用鹵化劑變換為醯鹵化物後，與化合物(1-5)反應而得到。反應係使用鹼，於適當溶劑中，通常在 0°C 至溶劑回流溫度下進行。反應時間雖隨所使用的原料或溶劑、反應溫度而異，然而通常為 1 小時至 24 小時。就鹵化劑而言，可列舉如亞硫醯氯、草醯氯、苯基膦醯二氯等。就鹼而言，可列舉三乙基胺、吡啶等。就溶劑而言，可列舉如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、吡啶、甲苯等。

步驟 A-6

化合物(1-7)可藉由化合物(1-6)之環化反應而得到。於適當溶劑中，通常在室溫至溶劑回流溫度下進行。反應時間雖隨所使用的原料或溶劑、反應溫度而異，然而通常為 1 小時至 24 小時。就溶劑而言，可列舉如 2-丙醇、1-丁醇、四氫呋喃等。

步驟 A-7

化合物(1-8)可藉由化合物(1-7)之脫保護反應而得到。反應係使用酸，於適當溶劑中，通常在室溫至溶劑回流溫度下進行。反應時間雖隨所使用的原料或溶劑、反應溫度而異，然而通常為 1 小時至 24 小時。就酸而言，可列舉如鹽酸、三氟乙酸等。就溶劑而言，可列舉如乙酸乙酯、1,4-二噁烷、四氫呋喃、二氯甲烷、氯仿等。

步驟 A-8

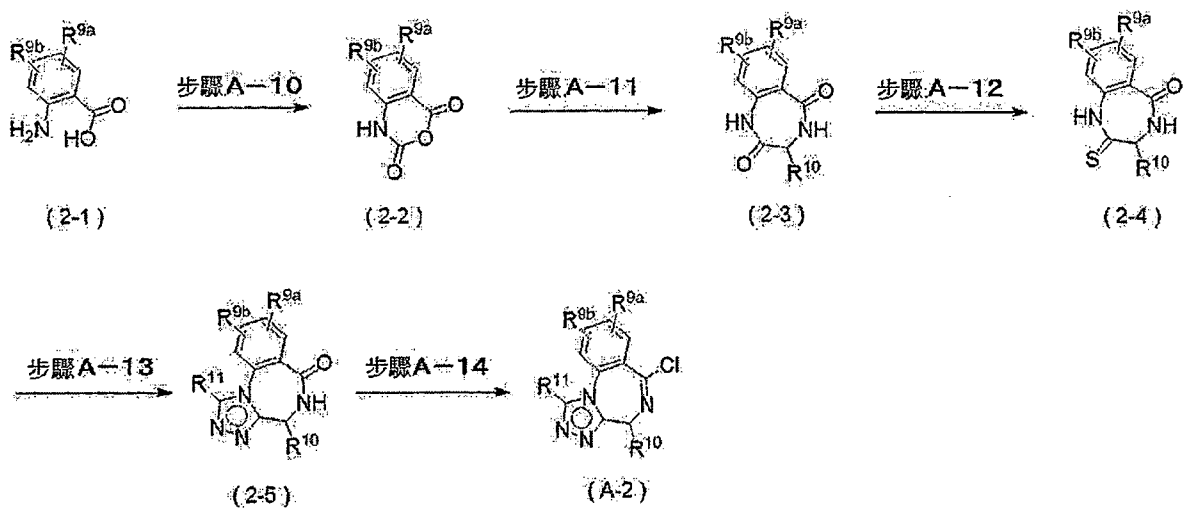
化合物(1-9)可藉由化合物(1-8)之環化反應而得到。反應係使用縮合劑，在適當之鹼存在下，於適當之溶劑中，0°C至溶劑回流溫度下進行。反應時間雖隨所使用的原料或溶劑、反應溫度而異，然而通常為1小時至24小時。就縮合劑而言，例如，可列舉1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(WSC·HCl)、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎗3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU)、氯化4-(4,6-二甲氧基[1.3.5]三唑-2-基)-4-甲基咪唑鎗水合物(DMT-MM)、碘化2-氯-1-甲基吡啶鎗等。就溶劑而言，可列舉甲醇、N,N-二甲基甲醯胺、氯仿、二氯甲烷、四氫呋喃等。又，可藉由添加1-羥基苯并三唑(HOBT)促進反應。就鹼而言，可列舉如三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺、吡啶等。

步驟 A-9

化合物(A-1)可藉由化合物(1-9)之鹵化而得到。反應係使用鹵化劑，通常在室溫至溶劑回流溫度下進行。反應時間雖隨所使用的原料或溶劑、反應溫度而異，然而通常為1小時至24小時。就鹵化劑而言，可列舉如氯化磷醯(phosphoryl chloride)等。

【0306】(2)此處所述之製造方法，適於製造通式(I)所示的化合物中，環E以上述之通式(Ec)表示，G為氮原子，且J為氮原子之化合物的中間體，亦即下述之化合物(A-2)。

【0307】

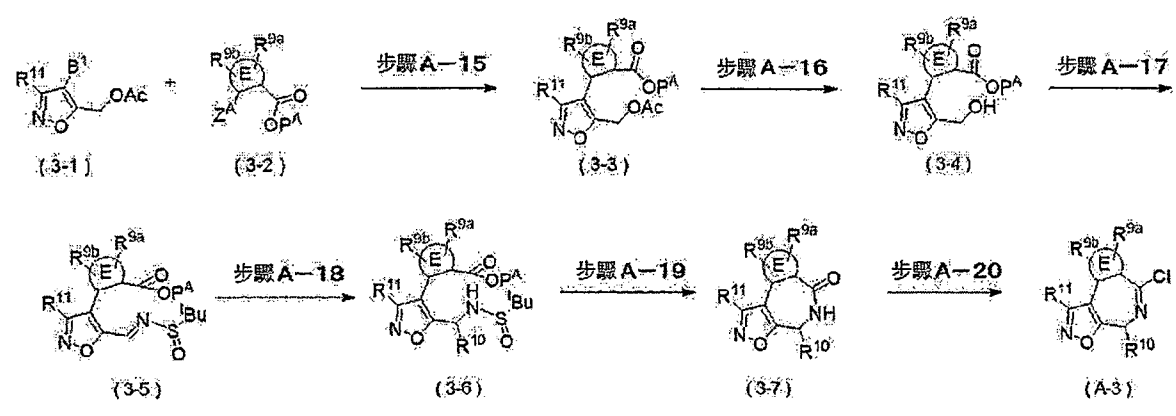


【0308】(式中，各記號與前述同義)

化合物(A-2)可依據周知之方法(例如，J. Med. Chem. 2016, 59, 1426)，從化合物(2-1)導出。

【0309】(3)此處所述之製造方法，適於製造通式(I)所示的化合物中，G為碳原子且J為氧原子的化合物之中間體，亦即下述之化合物(A-3)。

【0310】



【0311】(式中， B^1 表示硼酸或可具有取代基之硼酸酯， Z^A 表示鹵素原子， P^A 表示保護基，其他各記號與前述同義)

式中之 B^1 的可具有取代基之硼酸酯，表示頻哪醇化硼、新戊二醇化硼等， Z^A 之鹵素原子，表示氯原子、溴原子、碘原子。式中之 P^A 之保護基，意指保

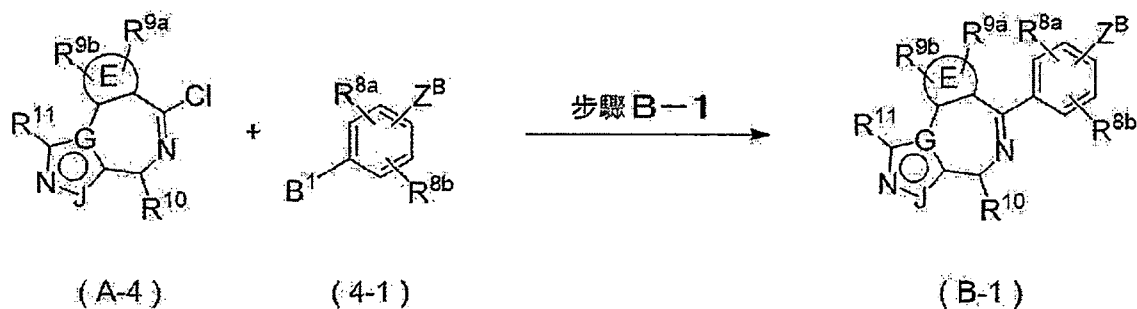
護羧基者，若為能得到化合物(3-7)者，無特別限定。例如，可列舉烷基(具體而言，甲基、乙基)等。

化合物(A-3)可依據周知之方法(例如，WO2012/075383)，從化合物(3-1)導出。

【0312】(方法 B)

(1)通式(I)所示的化合物之中間體，亦即下述之化合物(B-1)，可依照下列之方法合成。

【0313】



【0314】(式中，Z^B表示氯原子或羥基，其他記號與前述同義)

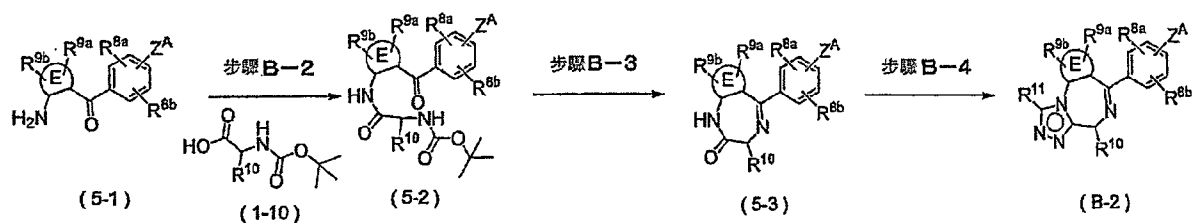
步驟 B-1

化合物(B-1)可藉由化合物(A-4)與硼酸衍生物(4-1)之偶合反應而得到。反應係在鈀觸媒、膦配體及鹼存在下，於適當之溶劑中，於 0℃ 至加熱下(尤其室溫至溶劑之沸點為較佳)進行。反應時間雖隨所使用的原料或溶劑、反應溫度而異，然而通常為 1 小時至 24 小時。就鈀觸媒而言，可列舉如乙酸鈀(II)、氯化鈀(II)、參(二亞苺基丙酮)二鈀(0)或其氯仿加成物等。就膦配體而言，可列舉三苯基膦、2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯、2-(二環己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯、2-(二環己基膦基)-2,6-二異丙氧基-1,1'-

聯苯、2-二-三級丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯、2-(二環己基膦基)-2-(N,N-二甲基胺基)聯苯、三-鄰-甲苯基膦、2-(二環己基膦基)聯苯、2-(二-三級丁基膦基)聯苯、2-(二-三級丁基膦基)-1,1-聯苯、三-三級丁基膦、三-三級丁基磷四氟硼酸鹽等。亦可使用鈮觸媒與膦配體形成錯化物的試藥，例如可列舉肆(三苯基膦)鈮(0)、1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵-鈮(II)二氯化物、二氯雙(三苯基膦)鈮(II)、二氯雙(三環己基膦)鈮(II)、雙(三-三級丁基膦)鈮(0)、氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈮(II)、[(2-二環己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)鈮(II)甲磺酸鹽、(2-二環己基膦基-2,6-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈮(II)甲磺酸鹽、[(2-二-三級丁基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)鈮(II)甲磺酸鹽、[1,3-雙(2,6-二-3-戊基苯基)咪唑-2-亞基](3-氯吡啶基)二氯鈮(II)等。就鹼而言，可列舉三級丁氧基鈉、乙酸鉀、磷酸三鉀、碳酸銨、碳酸鉀、碳酸氫鈉、雙(三甲基矽基)胺化鋰、三乙基胺、二異丙基乙基胺、二環己基乙基胺、氟化鉀、氟化銨等。就溶劑而言，例如，可列舉四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷等醚系溶劑；甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等醇系溶劑；N,N-二甲基甲醯胺；或此等有機溶劑與水之混合溶劑等。

【0315】(2)此處所述之製造方法，適於製造通式(I)所示的化合物中，G 為氮原子且 J 為氮原子之化合物的中間體，亦即下述之化合物(B-2)。

【0316】



【0317】(式中，各記號與前述同義)

步驟 B-2

化合物(5-2)可藉由將具有取代基 R^{10} 的羧酸體(1-10)，藉由鹵化劑變換為醯鹵化物後，與化合物(5-1)反應而得到。反應係使用鹼，在適當溶劑中，通常於 20°C 至溶劑回流溫度下進行。反應時間雖隨所使用的原料或溶劑、反應溫度而異，然而通常為 0.5 小時至 24 小時。就鹵化劑而言，可列舉如亞硫醯氯、草醯氯、苯基磷醯二氯等。就鹼而言，可列舉如三乙基胺、吡啶等。就溶劑而言，可列舉如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、吡啶、甲苯等。

【0318】步驟 B-3

化合物(5-3)係藉由化合物(5-2)之脫保護反應及環化反應而得到。脫保護反應係使用酸，於適當溶劑中，通常在 0°C 至溶劑回流溫度下進行。反應時間雖隨所使用的原料或溶劑、反應溫度而異，然而通常為 0.5 小時至 24 小時。就酸而言，可列舉如三氟乙酸、鹽酸等。就溶劑而言，可列舉如二氯甲烷、氯仿、四氫呋喃等。再者，本反應亦可只於酸中進行。環化反應係使用酸，於適當溶劑中，通常在室溫至溶劑回流溫度下進行。反應時間雖隨所使用的原料或溶劑、反應溫度而異，然而通常為 0.5 小時至 24 小時。就酸而言，可列舉如三氟乙酸、乙酸等。就溶劑而言，可列舉如四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、1-丁醇、2-丙醇等。

【0319】步驟 B-4

化合物(B-2)可從化合物(5-3)，藉由下列之 2 種方法而得到。

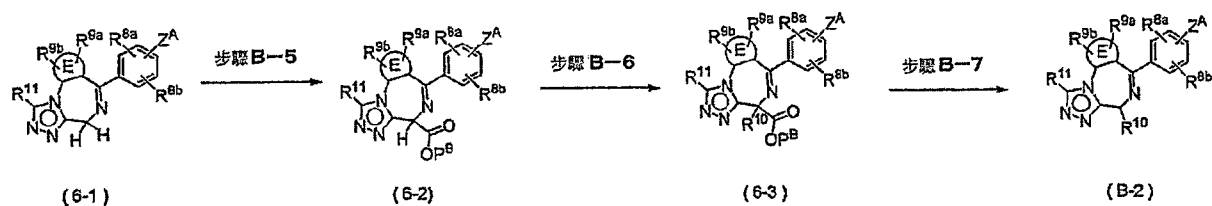
第 1 種，可藉由肼加成、醯基化及環化反應而得到。與肼之反應，係使用鹼及肼，在適當溶劑中，通常於 0°C 至室溫下進行。就鹼而言，可列舉如氫化鈉、三級丁氧基鈉、三級丁氧基鉀等。醯基化反應係使用醯基化劑，於適當溶劑中，通常在室溫至溶劑回流溫度下進行。反應時間雖隨所使用的原料或溶劑、反應溫度而異，然而通常為 0.5 小時至 24 小時。就醯基化劑而言，可列舉如三氟乙酸酐、乙酸酐、丙酸酐等。就溶劑而言，可列舉如四氫呋喃、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲醯胺，二氯甲烷等。亦可使用醯基肼化物，代替使用肼及醯氯化物或酸酐，進行上述反應。就醯基肼化物而言，可列舉如乙醯基肼等。環化反應係使用酸，於適當溶劑中，通常在室溫至溶劑回流溫度下進行。反應時間雖隨所使用的原料或溶劑、反應溫度而異，然而通常為 0.5 小時至 24 小時。就酸而言，可列舉如乙酸、三氟乙酸等。就溶劑而言，可列舉四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、1-丁醇、2-丙醇等。再者，本反應係在肼之加成後，使用對應之原酯體，於適當溶劑中，通常在室溫至溶劑回流溫度下進行。反應時間雖隨所使用的原料或溶劑、反應溫度而異，然而通常為 0.5 小時至 24 小時。就原酯體而言，可列舉如 1,1,1-三乙氧基乙烷、1,1,1-三甲氧基戊烷等。就溶劑而言，可列舉如甲苯、四氫呋喃等。

【0320】第 2 種，可在將醯胺基形成硫醯胺基後，藉由肼加成、醯基化及環化反應而得到。硫醯胺化反應係使用硫化劑，於適當溶劑中，通常在室溫至溶劑回流溫度下進行。反應時間雖隨所使用的原料或溶劑、反應溫度而異，然而通常為 0.5 小時至 24 小時。就硫化劑而言，可列舉如勞森試藥或五硫化二磷

等。就溶劑而言，可列舉如 1,2-二氯乙烷、四氫呋喃、1,4-二噁烷等。肼加成反應係使用肼，於適當溶劑中，通常在室溫至溶劑回流溫度下進行。反應時間雖隨所使用的原料或溶劑、反應溫度而異，然而通常為 1 小時至 24 小時。就溶劑而言，可列舉四氫呋喃、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲醯胺等。醯基化反應係使用醯基化劑，於適當溶劑中，通常在室溫至溶劑回流溫度下進行。反應時間雖隨所使用的原料或溶劑、反應溫度而異，然而通常為 1 小時至 24 小時。就醯基化劑而言，可列舉三氟乙酸酐、乙酸酐、丙酸酐等。亦可使用醯基肼化物，代替肼及醯氯化物或酸酐，進行上述反應。就醯基肼化物而言，可列舉如乙醯基肼等。就溶劑而言，可列舉四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺等。環化反應係使用酸，於適當溶劑中，通常在室溫至溶劑回流溫度下進行。反應時間雖隨所使用的原料或溶劑、反應溫度而異，然而通常為 0.5 小時至 24 小時。就酸而言，可列舉如乙酸、三氟乙酸等。就溶劑而言，可列舉四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、1-丁醇、2-丙醇等。再者，本反應係於肼之加成後，使用對應之原酯體，於適當溶劑中，通常在室溫至溶劑回流溫度下進行。反應時間雖隨所使用的原料或溶劑、反應溫度而異，然而通常為 0.5 小時至 24 小時。就原酯體而言，可列舉如 1,1,1-三乙氧基乙烷、1,1,1-三甲氧基戊烷等。就溶劑而言，可列舉如甲苯、四氫呋喃等。

【0321】(3)通式(I)所示的化合物中，G 為氮原子且 J 為氮原子之化合物的中間體，亦即下述之化合物(B-2)，亦可藉由下列之方法合成。

【0322】



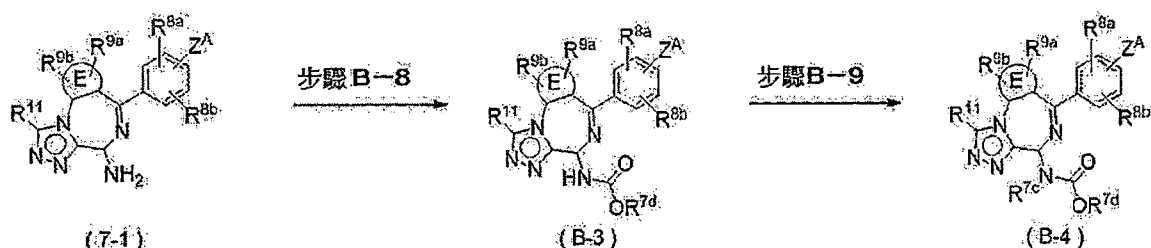
【0323】(式中， P^B 表示保護基，其他記號與前述同義)

式中之 P^B 若為保護羧基者，無特別限定。例如可列舉烷基(具體而言，甲基、乙基、三級丁基等)、芳烷基(苄基等)等。

化合物(B-2)亦可依據周知之方法(例如，WO1993/007129、WO1998/011111記載之方法)，從化合物(6-1)合成。

【0324】(4)此處所述之製造方法，適於製造通式(I)所示的化合物中， R^{10} 為 $-N(R^{7c})-CO-OR^{7d}$ 之化合物的中間體，亦即下述之化合物(B-3)、化合物(B-4)。(R^{7c} 及 R^{7d} 與前述同義)

【0325】



【0326】(式中，各記號與前述同義)

步驟 B-8

化合物(B-3)可依據周知之方法(例如日本公開公報：特開平 7-17941)，從合成之化合物(7-1)，藉由與對應之醯鹵化物($Cl-CO-OR^{7d}$)或酸酐($R^{7d}O-CO-O-CO-OR^{7d}$)反應而得到。反應係使用鹼，於適當之溶劑中，通常在 -20°C 至溶劑之回

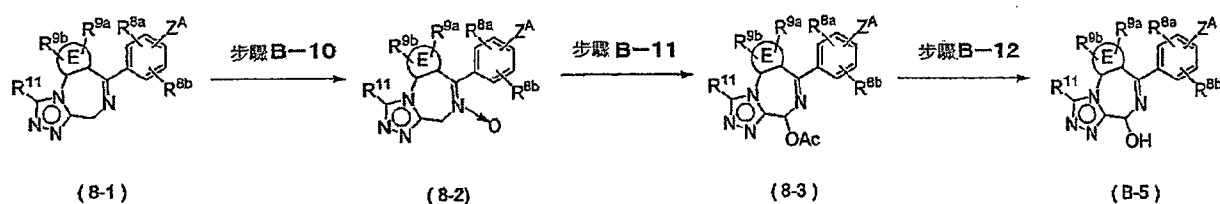
流溫度下進行。反應時間雖隨所使用的原料或溶劑、反應溫度等而異，然而通常為 30 分鐘至 24 小時。就鹼而言，可列舉如三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺、吡啶等。就溶劑而言，可列舉如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、N-甲基吡咯啉酮、吡啶、甲苯等。再者，亦可使用本反應中所用的鹼，作為溶劑。

【0327】步驟 B-9

化合物(B-4)係藉由將化合物(B-3)烷基化而得到。烷基化反應係使用鹼及鹵化烷基等烷基化劑，於適當溶劑中，通常在 0°C 至溶劑回流溫度下進行。反應時間雖隨所使用的原料或溶劑、反應溫度而異，然而通常為 10 分鐘至 24 小時。就鹼而言，可列舉氫化鈉、氫氧化鉀、碳酸鉀等無機鹼；三級丁氧化鉀等烷氧化物等。就溶劑而言，可列舉如 N,N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、二甲基亞碲等。

【0328】(5)此處所述之製造方法，適於製造通式(I)所示的化合物中， R^{10} 為羥基之化合物的中間體，亦即下述之化合物(B-5)。

【0329】

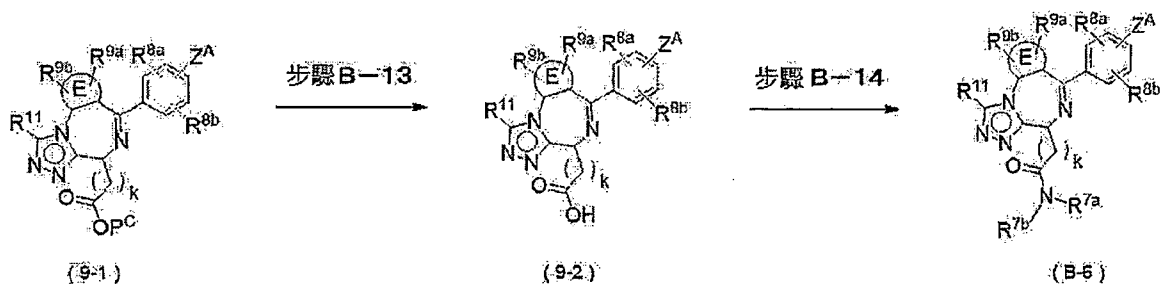


【0330】(式中，各記號與前述同義)

化合物(B-5)可依據周知之方法(例如，US4959361)，從化合物(8-1)導出。

【0331】(6)此處所述之製造方法，適於製造通式(I)所示的化合物中， R^{10} 為 $-(CH_2)_k-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$ 之化合物的中間體，亦即下述之化合物(B-6)。

【0332】



【0333】(式中，P^C表示氫原子或保護基，k表示1至6之任一整數；各記號與前述同義)

就式中之 P^C之保護基而言，若為保護羧基者，無特別限定。例如可列舉烷基(具體而言，甲基、乙基、三級丁基等)、芳烷基(苄基等)等。

步驟 B-13

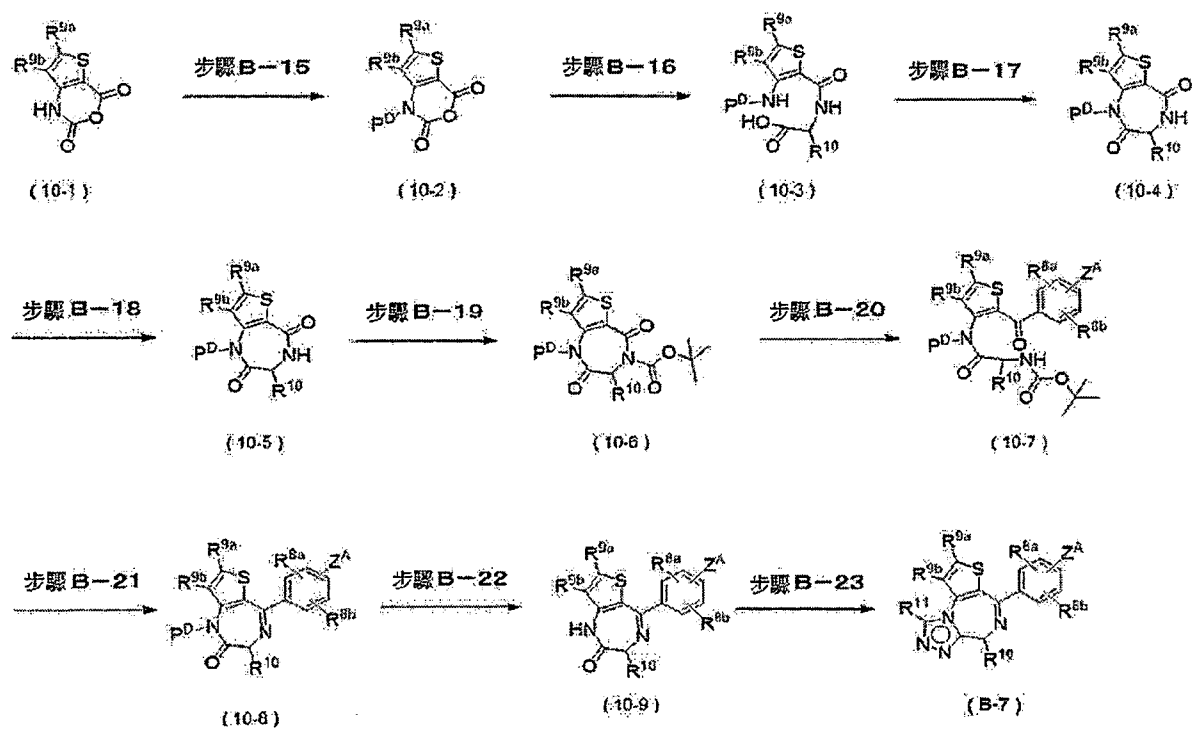
化合物(9-2)可藉由將化合物(9-1)之保護基 P^C除去而得到。在 P^C為氫原子的情況，可將此步驟省略。就脫保護之條件而言，若為使用於 P^C之脫保護者，無特別限定，然而例如若 P^C為甲基、乙基，可列舉在醇系溶劑與水之混合溶劑中使用氫氧化鈉等無機鹼的方法，若為三級丁基，可列舉使用鹽酸或三氟乙酸等酸的方法等。再者，若 P^C為苄基或取代苄基、苄基氧基甲基等，可列舉使用接觸氫化反應的方法。

步驟 B-14

化合物(B-6)可藉由使化合物(9-2)與具有對應之 R^{7a}、R^{7b}之胺縮合而得到。反應係使用縮合劑，於適當之鹼存在下，在適當之溶劑中，於 0℃至溶劑回流溫度下進行。反應時間以及所使用的縮合劑、溶劑、反應促進劑及鹼，與步驟 A-8 相同。

【0334】(7)此處所述之製造方法，適於製造通式(I)所示的化合物中，環 E 以上述之通式(Eb)表示，G 為氮原子且 J 為氮原子之化合物的中間體，亦即下述之化合物(B-7)。

【0335】



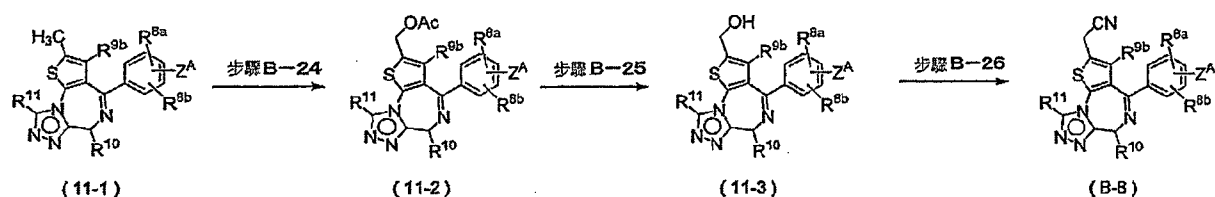
【0336】(式中，P^D表示保護基，各記號與前述同義)

式中之 P^D，若為保護醯胺基，得到化合物(10-9)者，無特別限定。例如可列舉 4-甲氧基苄基、2,4-二甲氧基苄基等。

化合物(B-7)可依據 SYNLETT, 2008, 15, 2360-2364 及 J. Org. Chem., 2009, 74, 4975-4981 記載之方法，從化合物(10-1)合成。

【0337】(8)通式(I)所示的化合物中，環 E 以上述之通式(Ea)表示，G 表示氮原子且 J 表示氮原子、R^{9a}表示氰基甲基之化合物的中間體，亦即下述之化合物(B-8)，亦可依照例如下列之製造方法製造。

【0338】



【0339】(式中之記號與前述同義)

步驟 B-24

化合物(11-2)可藉由將化合物(11-1)，與乙酸鎂二水合物、乙酸、乙酸酐及濃硫酸之混合物，於室溫以適當之時間反應而得到。

步驟 B-25

化合物(11-3)可藉由化合物(11-2)與鹼之反應而得到。反應係於適當溶劑中，通常在 0°C 至室溫下進行。反應時間雖隨所使用的原料或溶劑、反應溫度等而異，然而通常為 0.5 小時至 24 小時。就鹼而言，可列舉如氫氧化鈉水溶液、氫氧化鉀水溶液等。就溶劑而言，可列舉如甲醇、乙醇、四氫呋喃、1,4-二噁烷等。

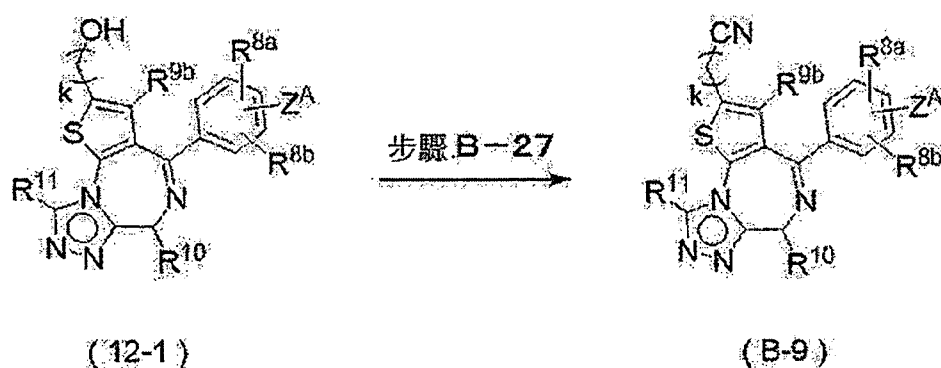
步驟 B-26

化合物(B-8)可藉由將化合物(11-3)之羟基變換為脫離基後，以氰基取代(氰基化)而得到。對脫離基之變換，係使用保護化劑及鹼，於適當溶劑中，通常在 0°C 至室溫下進行。就保護化劑而言，可列舉如對甲苯磺醯氯、甲磺醯氯等。反應時間雖隨所使用的原料或溶劑、反應溫度等而異，然而通常為 1 小時至 24 小時。就鹼而言，可列舉如三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺等。就溶劑而言，可列舉如二氯甲烷、四氫呋喃等。氰基化反應，係藉由使用氰基化劑，於適當溶劑中，通常在 0°C 至溶劑之回流溫度下進行。反應時間雖隨所使用的原料或

溶劑、反應溫度等而異，然而通常為 1 小時至 24 小時。就氰基化劑而言，例如可列舉氰化鈉、三甲基矽基氰化物等。就溶劑而言，可列舉如二甲基亞碲、乙腈、四氫呋喃等。再者，為三甲基矽基氰化物時，可使用氰化四丁基銨。

【0340】(9)通式(I)所示的化合物中，環 E 以上述之通式(Ea)表示，G 為氮原子且 J 為氮原子， R^{9a} 表示以氰基取代的碳數 1 至 6 之烷基之化合物的中間體，亦即下述之化合物(B-9)，亦可依照例如下列之製造方法製造。

【0341】



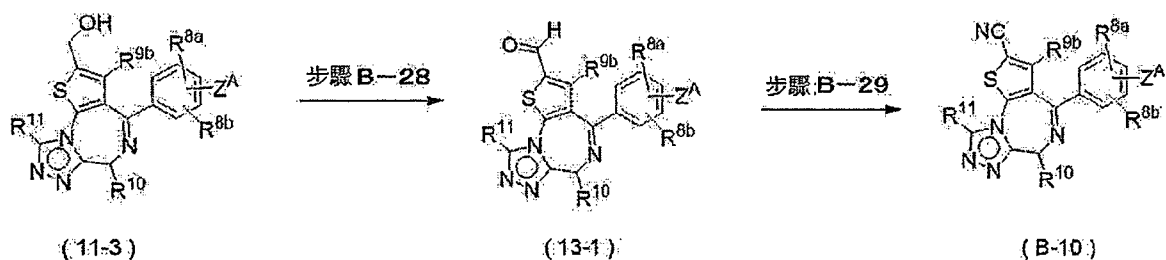
【0342】(式中，k 表示 1 至 6 之任一整數；其他之記號與前述同義)

步驟 B-27

化合物(B-9)可藉由將化合物(12-1)氰基化而得到。就反應條件而言，可列舉與上述之步驟 B-26 相同的條件。

【0343】(10)通式(I)所示的化合物中，環 E 以上述之通式(Ea)表示，G 為氮原子且 J 為氮原子， R^{9a} 表示氰基之化合物的中間體，亦即下述之化合物(B-10)，可依照例如下列之製造方法製造。

【0344】



【0345】(式中，各記號與前述同義)

步驟 B-28

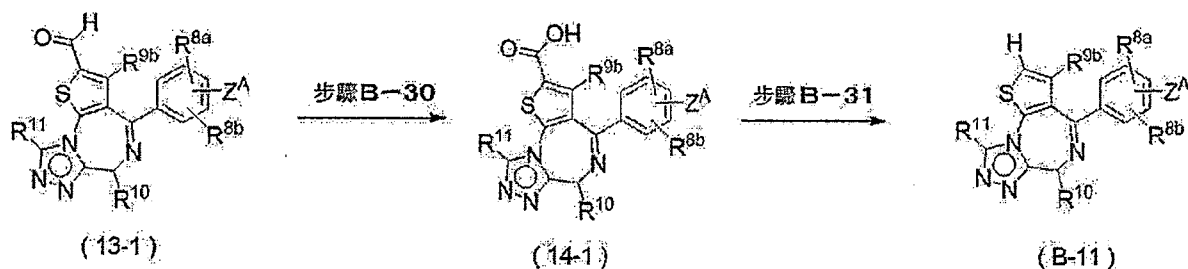
化合物(13-1)可藉由將化合物(11-3)氧化而得到。就反應條件而言，例如，可列舉將化合物(11-3)、二氧化錳及二氯甲烷之混合物以適當之時間，於室溫反應的條件。

步驟 B-29

化合物(B-10)可藉由將化合物(13-1)氰基化而得到。就反應條件而言，可列舉如將羥基胺鹽酸鹽及二甲基亞碲之混合物，以適當之時間，於加熱下反應的條件。

【0346】(11)通式(I)所示的化合物中，環 E 以上述之通式(Ea)表示，G 為氮原子且 J 為氮原子，R^{9a} 表示氫原子之化合物的中間體，亦即下述之化合物(B-11)，可依照例如下列之製造方法製造。

【0347】



【0348】(式中，各記號與前述同義)

步驟 B-30

化合物(14-1)可藉由將化合物(13-1)氧化而得到。反應係使用氧化劑，於適當溶劑中，通常在 0°C 至溶劑回流溫度下進行。反應時間雖隨所使用的原料或溶劑、反應溫度而異，然而通常為 0.5 小時至 24 小時。就氧化劑而言，可列舉如過氧化氫、三級丁基氫過氧化物、亞氯酸鈉、過錳酸鉀等。就溶劑而言，可列舉如甲醇、乙腈、水等。反應係藉由在例如乙腈與磷酸二氫鈉水溶液之混合液中，於 0°C 至室溫下添加 35% 過氧化氫水溶液、亞氯酸鈉水溶液而進行。

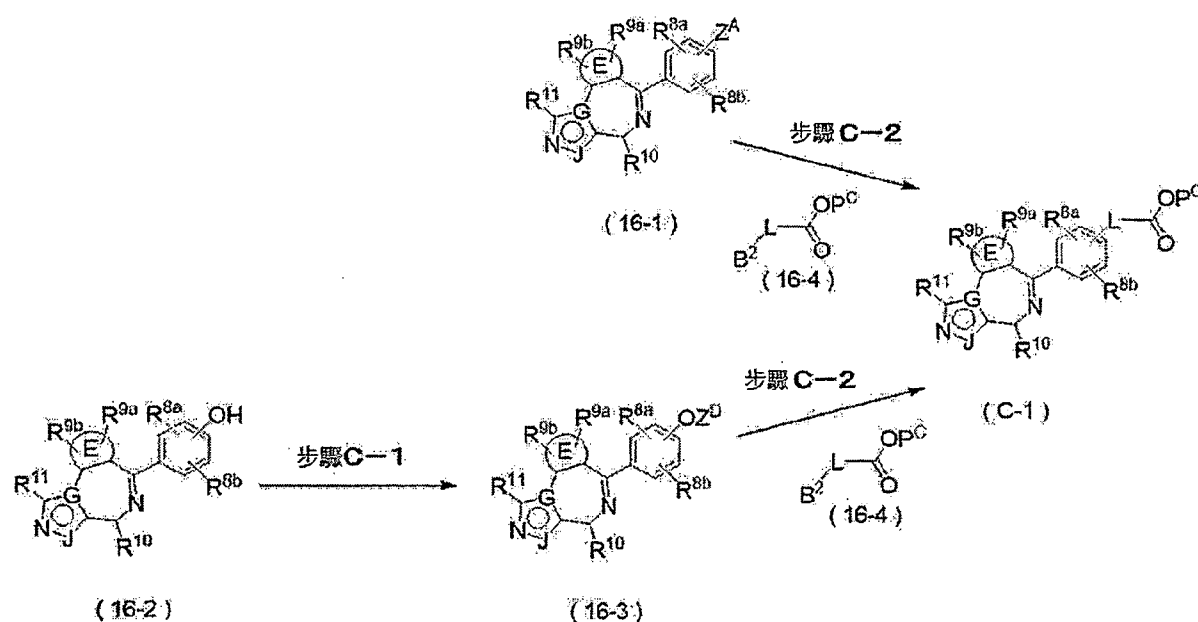
步驟 B-31

化合物(B-11)可藉由將化合物(14-1)脫碳酸而得到。就反應條件而言，可列舉如在銅存在之喹啉中，於 150°C 反應的條件。

【0349】(方法 C)

(1)通式(I)所示的化合物之中間體，亦即下述之化合物(C-1)，可依照例如下列之製造方法製造。

【0350】



【0351】(式中， Z^A 表示鹵素原子， Z^D 表示羥基之活性化基， B^2 表示氫原子、胺、烯烴、乙炔、硫醇、醇、硼酸或可具有取代基之硼酸酯；其他記號與前述同義)

式中 Z^A 之鹵素原子表示氯原子、溴原子、碘原子，就 Z^D 所示的羥基之活性化基而言，可列舉三氟甲磺醯基或甲苯磺醯基等磺醯基。式中 B^2 之可具有取代基之硼酸酯，表示頻哪醇化硼、新戊二醇化硼等。

步驟 C-1

為將化合物(16-2)之羥基變換為活性化基 OZ^D 的步驟。反應係在鹼存在下，於適當之溶劑中，在約-50 至 50°C(尤其 0°C 至室溫為較佳)進行。就活性化試藥而言，可使用如「三氟甲磺酸酐或 1-(三氟甲磺醯基)咪唑、甲苯磺醯氯」之活化磺酸衍生物。又，藉由合併使用磺酸及縮合劑，亦可進行本反應。就鹼而言，可列舉三乙基胺、吡啶、二甲吡啶等。就溶劑而言，可列舉如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、吡啶、甲苯等。

步驟 C-2

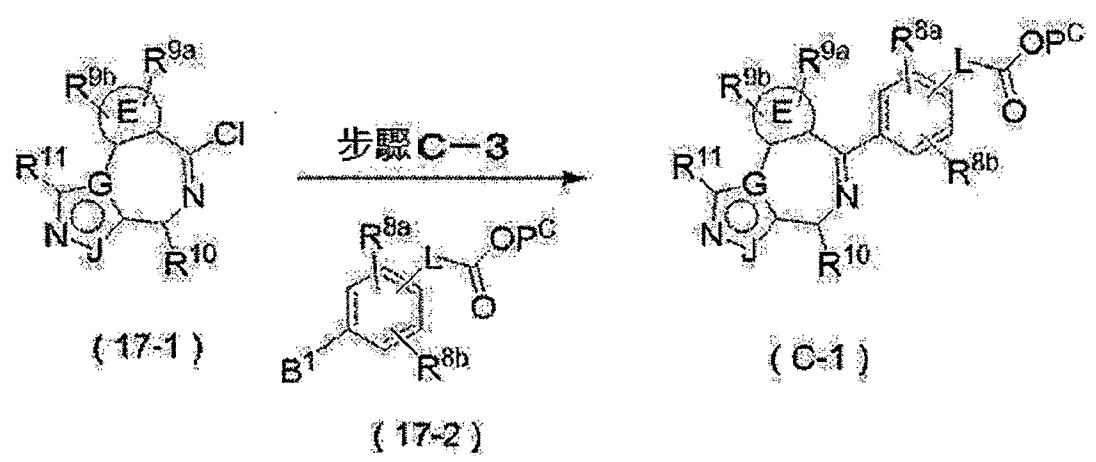
化合物(C-1)可藉由使化合物(16-1)或化合物(16-3)與化合物(16-4)反應而得到。

藉由化合物(16-1)或化合物(16-3)與 $P^C OC(O)-L-B^2$ (式中，L、 P^C 與前述同義) 所表示之胺、烯烴、乙炔、硫醇、醇、 $L-B(OH)_2$ 或其酯 (式中，L 與前述同義) 所表示的芳基硼酸衍生物之偶合反應，可得到化合物(C-1)。所使用的鈰觸媒、膦配體、鈰觸媒與膦配體形成錯化物之試藥、鹼及溶劑，與步驟 B-1 相同。

又，在 L 為碳數 6 至 12 之芳基、環之構成原子數為 5 至 12 之雜芳基、烯烴或乙炔的情況，亦可藉由 L 之有機金屬鹽 (例如，錫、鋅、銅等)、或 L 之烷基金屬衍生物 (例如，烷基鋁衍生物、烷基錫衍生物、烷基硼烷衍生物等) 等與化合物(16-1)或化合物(16-3)之偶合反應而得到化合物(C-1)。

【0352】 (2) 通式(I)所示的化合物之中間體，亦即下述之化合物(C-1)，可藉由例如下列之製造方法製造。

【0353】

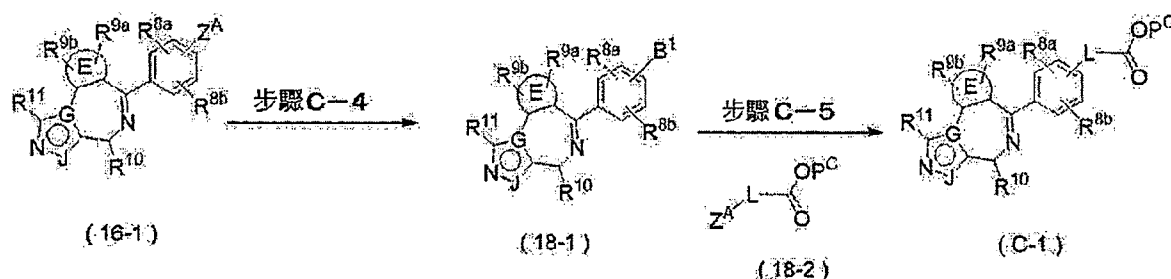


【0354】 (式中，各記號與前述同義)

化合物(C-1)可藉由化合物(17-1)與硼酸衍生物(17-2)之偶合反應而得到。就反應條件而言，可列舉與上述之步驟 B-1 同樣的條件。

【0355】(3)下述之步驟適於製造化合物(C-1)中，L 可藉由與硼酸(18-1)之反應而導入的化合物(例如，L 為無取代或經取代的碳數 6 至 10 之芳基、無取代或經取代的含有 1 至 5 個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子的環之構成原子數為 3 至 10 的雜芳基、烯烴及乙炔等)。

【0356】



【0357】(式中，各記號與前述同義)

步驟 C-4

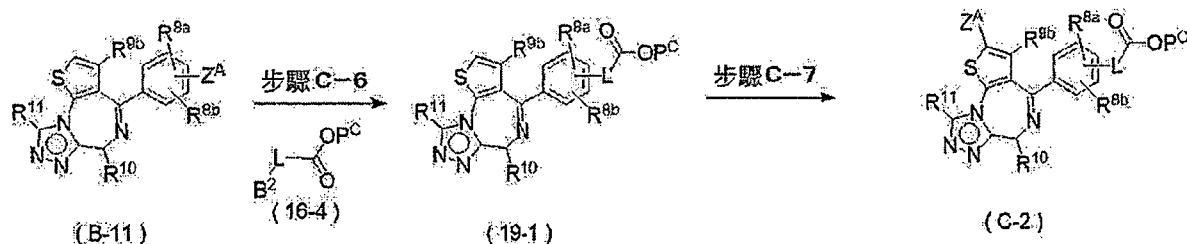
藉由化合物(16-1)與硼酸衍生物(例如，雙頻哪醇基二硼、雙新戊二醇化二硼等)之反應，可得到硼酸(18-1)。反應係在鈹觸媒、膦配體及鹼存在下，於適當之溶劑中，0°C 至加熱下(尤其以室溫至溶劑之沸點為較佳)進行。鈹觸媒、膦配體、鹼及溶劑，可使用步驟 B-1 中所列舉者。

步驟 C-5

藉由硼酸(18-1)與化合物(18-2)之反應，可得到化合物(C-1)。反應係在鈹觸媒、膦配體及鹼存在下，於適當之溶劑中，0°C 至加熱下(尤其以室溫至溶劑之沸點為較佳)進行。鈹觸媒、膦配體、鹼及溶劑，可使用步驟 B-1 中所列舉者。

【0358】(4)通式(I)所示的化合物中，環 E 以上述之通式(Ea)表示，G 為氮原子且 J 為氮原子， R^{9a} 為鹵素原子的化合物之中間體，亦即下述之化合物(C-2)，亦可依照例如下列之製造方法製造。

【0359】



【0360】(式中，各記號與前述同義)

步驟 C-6

化合物(19-1)可藉由使化合物(B-11)及化合物(16-4)反應而得到。就反應條件而言，可列舉與步驟 C-2 相同之條件。

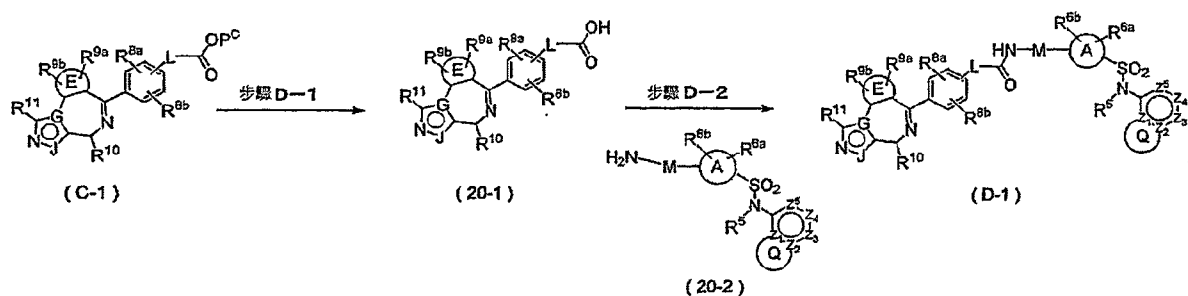
步驟 C-7

藉由使化合物(19-1)，於乙酸或乙酸及氯仿之混合液中，與硫鹽氯、N-溴琥珀鹽亞胺等，在室溫至 50°C 反應，可得到化合物(C-2)。

【0361】(方法 D)

(1)通式(I)所示的化合物中，T 為-CO-NH-，且 n 為 2 之化合物，亦即下述之化合物(D-1)，可依照例如下列之製造方法製造。

【0362】



【0363】(式中，各記號與前述同義)

步驟 D-1

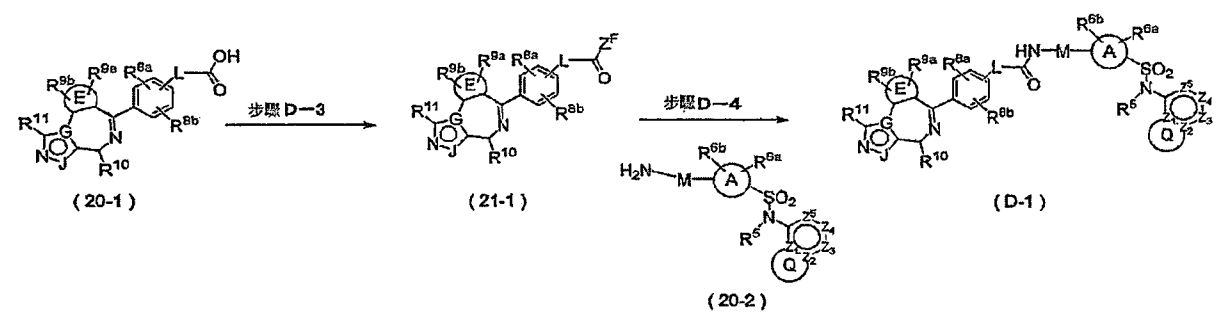
化合物(20-1)可藉由將化合物(C-1)之保護基 P^C 除去而得到。在 P^C 為氫原子的情況，此步驟可省略。就保護基 P^C 之脫保護的條件，若為可使用於 P^C 之脫保護者，無特別限定，例如， P^C 若為甲基，可列舉在二氯甲烷溶劑中使用三溴化硼等路易斯酸的方法，或在醇系溶劑與水之混合溶劑中使用氫氧化鈉等無機鹼的方法；若為乙基，可列舉在醇系溶劑與水之混合溶劑中使用氫氧化鈉等無機鹼的方法，若為三級丁基，可列舉使用鹽酸或三氟乙酸等酸的方法等。再者， P^C 若為苄基或經取代苄基、苄氧基甲基等，可列舉使用接觸氫化反應之方法。

步驟 D-2

化合物(D-1)可藉由羧酸衍生物(20-1)與胺衍生物(20-2)之縮合反應而得到。就反應條件而言，可列舉與上述之步驟 B-14 相同之條件。

【0364】(2)通式(I)所示的化合物中，T 為 $-CO-NH-$ ，且 n 為 2 的化合物，亦即下述之化合物(D-1)，亦可依照如下列之製造方法製造。

【0365】



【0366】(式中，Z^F表示氯原子、溴原子，其他記號與前述同義)

步驟 D-3

係將化合物(20-1)變換為醯鹵化物(21-1)之步驟。反應係在適當溶劑中，通常於 0℃至溶劑回流溫度，進行 1 小時至 24 小時。就鹵化劑而言，可列舉如亞硫醯氯、草醯氯、苯基磷醯二氯等。就鹼而言，可列舉三乙基胺、吡啶等。就溶劑而言，可列舉如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、吡啶、甲苯等。

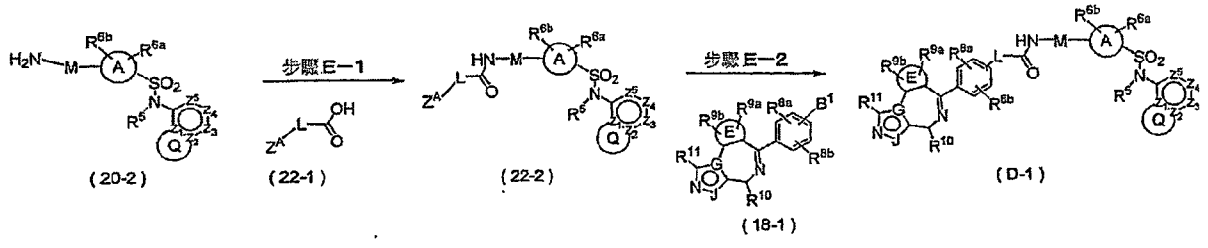
步驟 D-4

化合物(D-1)可藉由醯鹵化物(21-1)與胺衍生物(20-2)之反應而得到。反應係使用鹼，於適當之溶劑中，通常在 0℃至溶劑回流溫度下進行。反應時間雖隨所使用的原料或溶劑、反應溫度等而異，然而通常為 30 分鐘至 12 小時。就鹼而言，可列舉如三乙基胺、吡啶等。就溶劑而言，可列舉如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、N-甲基吡咯啶酮、吡啶、甲苯等。

【0367】(方法 E)

(1)通式(I)所示的化合物中，T 為-CO-NH-，且 n 為 2 的化合物，亦即下述之化合物(D-1)，亦可依照例如下列之製造方法製造。

【0368】



【0369】(式中，各記號與前述同義)

步驟 E-1

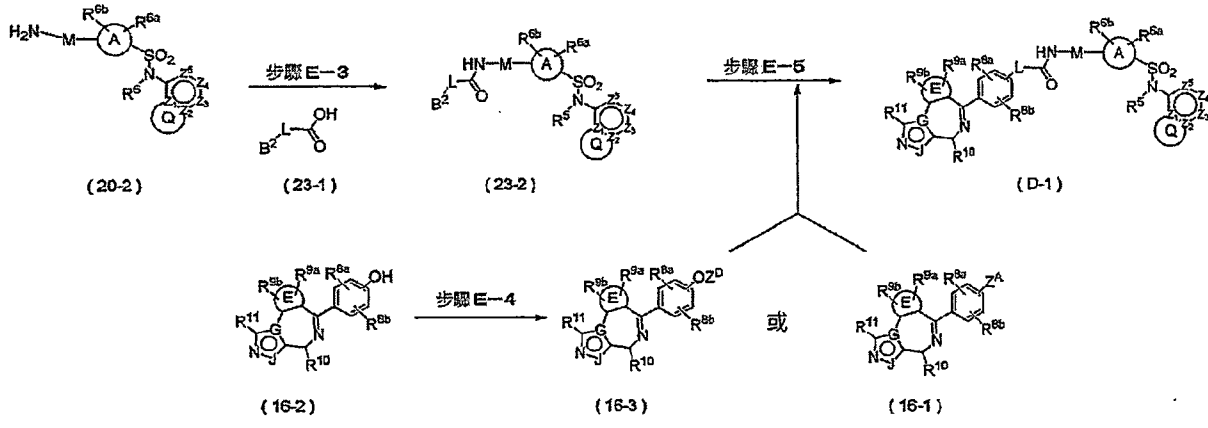
化合物(22-2)可藉由胺(20-2)與 HOC(O)-L-Z^A (式中， Z^A 與前述同義) 所表示之羧酸(22-1)的反應而得到。就反應條件而言，可列舉與上述之步驟 B-14 相同的條件。

步驟 E-2

此步驟為藉由化合物(22-2)與硼酸或其酯衍生物(18-1)之反應，得到化合物(D-1)的步驟。就反應條件而言，可列舉與步驟 B-1 相同之條件。

【0370】(2)通式(I)所示的化合物中，T 為 -CO-NH- ，且 n 為 2 之化合物，亦即下述之化合物(D-1)，亦可依照例如下列之製造方法製造。

【0371】



【0372】(式中之記號與前述同義)

步驟 E-3

化合物(23-2)可藉由胺衍生物(20-2)與羧酸衍生物(23-1)之反應而得到。就反應條件而言，可列舉與上述之步驟 B-14 相同之條件。在 B² 為胺等有自行縮合之可能性的情況，可加入適宜保護、脫保護之步驟。

步驟 E-4

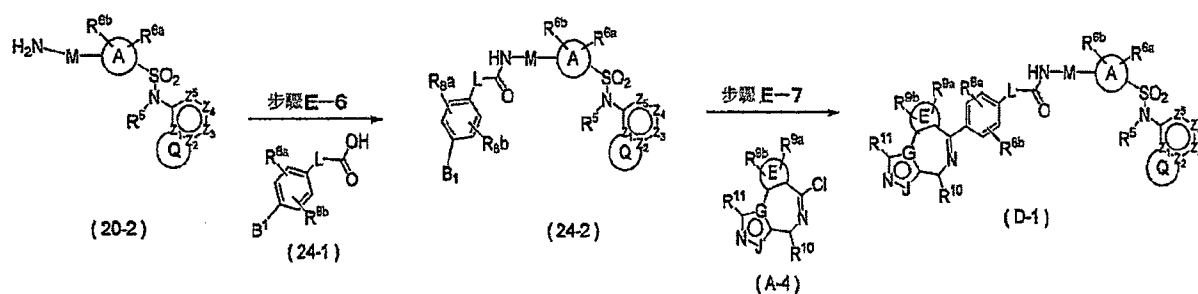
為將化合物(16-2)之羥基變換為活性化基 OZ^D 的步驟。就反應條件而言，可列舉與上述之步驟 C-1 相同之條件。

步驟 E-5

為藉由化合物(16-1)或步驟 E-4 所得到之化合物(16-3)與化合物(23-2)之反應，而得到化合物(D-1)的步驟。就反應條件而言，可列舉與上述之步驟 C-2 相同之條件。

【0373】(3)通式(I)所示的化合物中，T 為-CO-NH-、且 n 為 2 的化合物，亦即下述之化合物(D-1)，亦可藉由例如下列之製造方法製造。

【0374】



【0375】(式中之記號與前述同義)

為在上述方法 E 之(2)中，使用化合物(24-1)代替化合物(23-1)，得到硼酸衍生物(24-2)後，藉由與亞胺基氯化物(A-4)之反應，得到化合物(D-1)的方法。

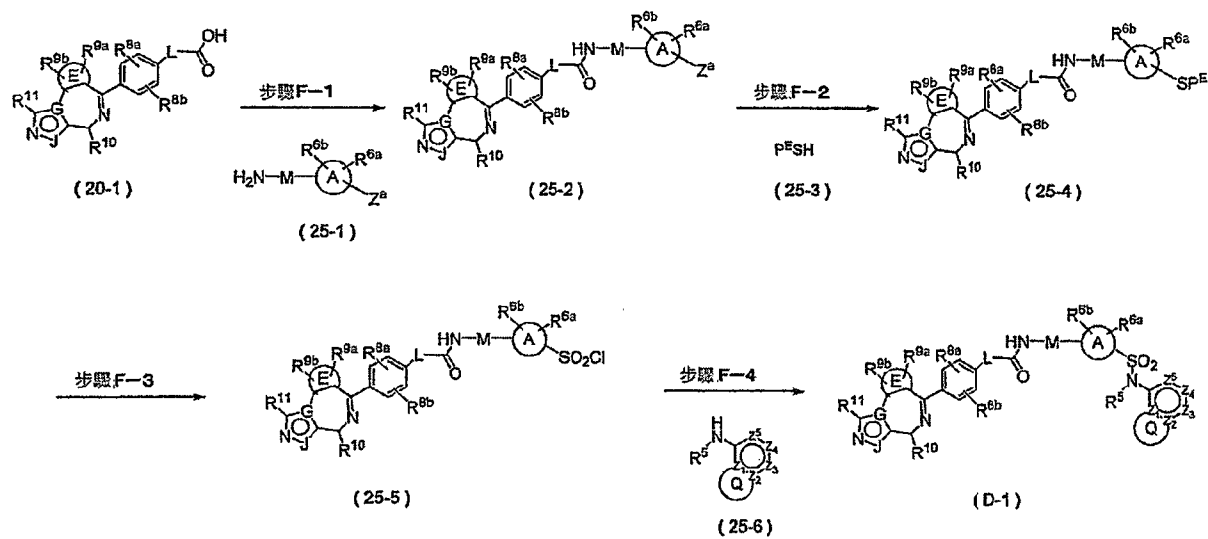
就步驟 E-6 之反應條件而言，可列舉與步驟 B-14 相同之條件。

就步驟 E-7 之反應條件而言，可列舉與步驟 B-1 相同之條件。

【0376】(方法 F)

(1)通式(I)所示的化合物中，T 為-CO-NH-，且 n 為 2 的化合物，亦即下述之化合物(D-1)，亦可依照例如下列之製造方法製造。

【0377】



【0378】(式中，P^E表示保護基，其他各記號與前述同義)

式中之 P^E 若為能保護硫醇基，得到化合物(25-5)者，無特別限定。可列舉如苄基等。

步驟 F-1

化合物(25-2)可藉由羧酸衍生物(20-1)與胺衍生物(25-1)之反應而得到。就反應條件而言，可列舉與上述之步驟 B-14 相同之條件。

步驟 F-2

為藉由化合物(25-2)與 P^ESH(25-3)之反應而得到化合物(25-4)的步驟。就反應條件而言，可列舉與上述之步驟 C-2 相同之條件。

步驟 F-3

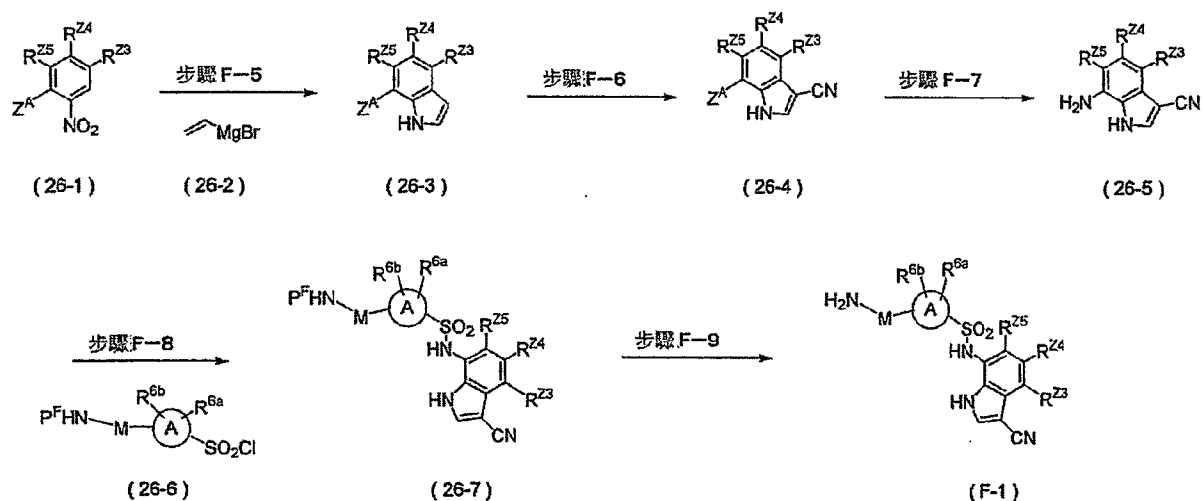
化合物(25-5)可藉由使化合物(25-4)，於乙腈-鹽酸之混合液中，或乙酸中，與 N-氯琥珀醯亞胺等於 0°C 至 50°C 反應而得到。

步驟 F-4

化合物(D-1)可藉由使磺醯氯衍生物(25-5)與胺衍生物(25-6)反應而得到。反應係使用鹼，於適當溶劑中，通常在 0°C 至溶劑回流溫度下進行。反應時間雖隨所使用的原料或溶劑、反應溫度而異，然而通常為 0.5 小時至 24 小時。就鹼而言，可列舉如三乙基胺、吡啶等。就溶劑而言，可列舉如四氫呋喃、二氯甲烷、乙腈等。

【0379】(2)上述之(20-2)所示的化合物中，稠環部分為 3-氰基-1H-吲哚的化合物，亦即下述之化合物(F-1)，可依照例如下列之製造方法製造。

【0380】



【0381】(式中，P^F表示胺基之保護基，其他各記號與前述同義)

式中之 P^F 若為可保護胺基，得到化合物(26-6)者，無特別限定。例如可列舉三級丁基氧基羰基、苄基氧基羰基等。

步驟 F-5

化合物(26-3)可藉由硝基化合物(26-1)與乙烯基鎂溴化物(26-2)之反應而得到。反應係在適當溶劑中，通常於-78°C至室溫下進行。反應時間雖隨所使用的原料或溶劑、反應溫度而異，然而通常為 0.5 小時至 24 小時。就溶劑而言，可列舉如四氫呋喃。

步驟 F-6

化合物(26-4)可藉由例如，吡啶衍生物(26-3)之甲醯基化，繼而肟之生成、脫水反應而得到。甲醯基化反應係使用鹵化劑及 DMF，通常在室溫至溶劑回流溫度下進行。反應時間雖隨所使用的原料或溶劑、反應溫度而異，然而通常為 1 小時至 24 小時。就鹵化劑而言，可列舉如氯化磷醯、苯基磷醯二氯等。就溶劑而言，可列舉如 DMF、或二氯苯-DMF 混合溶液等。化合物(26-4)可藉由在上述反應溶液中添加鹽酸羥胺，並加熱而得到。反應通常係在 40°C 至溶劑回流溫度下進行。反應時間雖隨所使用的原料或溶劑、反應溫度而異，然而通常為 0.5 小時至 24 小時。

步驟 F-7

化合物(26-5)可藉由化合物(26-4)及二苯酮亞胺之偶合反應，繼而脫保護反應而得到。就偶合反應之反應條件而言，可列舉與步驟 C-2 相同之條件。就脫保護之反應條件而言，係使與鹽酸等酸作用，或與羥胺等作用。反應通常係在室溫至溶劑回流溫度下進行。反應時間雖隨所使用的原料或溶劑、反應溫度而異，然而通常為 1 小時至 24 小時。就溶劑而言，可列舉甲醇、四氫呋喃、1,4-二噁烷或彼等之混合溶液等。

步驟 F-8

化合物(26-7)可藉由使磺醯氯衍生物(26-6)及胺衍生物(26-5)反應而得到。就步驟 F-8 之反應條件而言，可列舉與步驟 F-4 相同之條件。

步驟 F-9

化合物(F-1)可藉由將化合物(26-7)之保護基 P^F 除去而得到。就脫保護之條件而言，若為使用於 P^F 之脫保護者，無特別限定，然而例如，在 P^F 為三級丁基氧基羰基的情況，可藉由酸脫保護。就此時之酸而言，可列舉鹽酸等無機酸或三氟乙酸等。又，就反應條件而言，可列舉在乙醇等醇性溶劑或四氫呋喃等醚系溶劑、水、或彼等之混合溶劑中，於冰冷至 80°C ，進行約 10 分鐘至 12 小時。在 P^F 為苄基氧基羰基的情況，藉由接觸氫化進行還原，可脫保護。就觸媒而言，可列舉如鈀碳等，其反應溫度通常為室溫至溶劑之回流溫度，氫壓為 1 至 20 氣壓，反應時間雖隨所使用的原料或溶劑、反應溫度等而異，然而通常為 1 小時至 48 小時。

【0382】依照上述之方法所製造之通式(I)所示的化合物，可藉由慣用之精製手段，例如，施行濃縮、萃取、層析、再沉澱、再結晶等手段，精製至任意的純度。又，視需要藉由於適當之溶劑(水、醇、醚等)中，以酸或鹼等處理，可形成醫藥上可容許之鹽。再者，將所得到的本發明之化合物或其醫藥上可容許之鹽，藉由水、含水溶劑或其他溶劑處理，可形成水合物或溶劑合物。

【0383】本發明之化合物或其醫藥上可容許之鹽，包含消旋化合物、立體異構物、及此等化合物之混合物，亦包含同位素標識、及放射能標識化合物。此種異構物可藉由包含分別結晶及手性管柱層析的標準分離技術單離。又，本發明之化合物具有不對稱碳原子。因此，包含鏡像異構物(enantiomer)或非對映異構物(diastereomer)。非對映異構物混合物，可基於彼等之物理/化學之相異

性，藉由先前技術中周知之方法，例如層析及/或分別結晶，分離為彼等之各個非對映異構物。鏡像異構物可藉由手性管柱層析，或使鏡像異構物化合物與適當光學活性化合物反應，變換為非對映異構物混合物，將各非對映異構物分離後，再轉換為對應於各個非對映異構物的鏡像異構物而分離。就本發明之化合物而言，可為包含非對映異構物、鏡像異構物及此等之混合物的任何異構物之任一者。

【0384】本發明之化合物或其醫藥上可容許之鹽，對於癌細胞具有細胞傷害作用。再者，亦具有誘導癌細胞中的 BET 蛋白質分解的作用，或 BET 蛋白質與乙醯基化組蛋白之結合抑制作用。因此，本發明之化合物或其醫藥上可容許之鹽可作為抗癌劑使用，再者，亦可使用作為 BET 蛋白質之分解誘導劑或 BET 蛋白質抑制劑。又，若依照本發明，亦可提供使用本發明之化合物或其醫藥上可容許之鹽的癌之治療方法、BET 蛋白質之分解誘導方法及 BET 蛋白質抑制方法。

【0385】再者，本發明之化合物或其醫藥上可容許之鹽，亦具有誘導癌細胞中的 BRD4 蛋白質之分解的作用，或 BRD4 蛋白質與乙醯基化組蛋白之結合抑制作用。因此，本發明之化合物或其醫藥上可容許之鹽，亦可使用作為 BRD4 蛋白質之分解誘導劑或 BRD4 蛋白質抑制劑。又，若依照本發明，亦可提供使用本發明之化合物或其醫藥上可容許之鹽的癌治療方法、BRD4 蛋白質的分解誘導方法及 BRD4 蛋白質抑制方法。

【0386】本發明中所述之癌，可為各種種類，然而就其具體例而言，可列舉口腔癌、咽頭癌、喉頭癌、甲狀腺癌、食道癌、胃癌、十二指腸癌、小腸癌、大腸癌、肛門癌、肝臟癌、膽道癌、胰臟癌、消化管間質腫瘤、肺癌、皮

膚癌、乳癌、子宮癌、卵巢癌、前列腺癌、睪丸腫瘤、膀胱癌、腎臟癌、尿路上皮癌、腦腫瘤、骨軟部腫瘤、白血病、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤、肉瘤(例如，尤文(Ewing)肉瘤、橫紋肌肉瘤、骨軟部肉瘤)等。

【0387】在醫療之領域中，大腸癌亦被稱為結腸癌或直腸癌；肝臟癌亦被稱為肝細胞癌；膽道癌亦被稱為膽管癌或膽囊癌；胰臟癌亦被稱為胰管癌或胰內分泌腫瘤，肺癌亦被稱為非小細胞肺癌、小細胞肺癌、大細胞肺癌、惡性胸膜中皮瘤或胸腺腫瘤；皮膚癌亦被稱為皮膚惡性腫瘤或皮膚淋巴瘤；子宮癌亦被稱為子宮頸部癌、子宮體部癌或子宮肉瘤；腎臟癌亦被稱為腎細胞癌；尿路上皮癌亦被稱為腎盂癌或尿管癌；腦腫瘤亦被稱為神經膠質瘤。又，乳癌方面，存在被稱為三陰性(triple-negative)乳癌、HER2 陽性乳癌、管狀 A 型乳癌及管狀 B 型乳癌等亞型；而前列腺癌方面，存在被稱為荷爾蒙依存性前列腺癌、荷爾蒙非依存性前列腺癌及去勢抵抗性前列腺癌等亞型；白血病方面，存在被稱為急性骨髓性白血病(AML)、急性前骨髓球性白血病(APL)、急性淋巴芽球性白血病(ALL)、淋巴芽球性淋巴瘤(LBL)、慢性骨髓性白血病(CML)、骨髓增殖性腫瘤(MPN)、慢性淋巴性白血病(CLL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、骨髓異形成症候群(MDS)等亞型；在惡性淋巴瘤方面，存在濾泡性淋巴瘤(FL)、MALT 淋巴瘤、邊緣帶淋巴瘤、淋巴形質細胞性淋巴瘤(LPL)、華氏巨球蛋白血症(Waldenstroem macroglobulinemia, WM)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、瀰漫性大細胞型 B 細胞淋巴瘤(DLBCL, NOS)、伯基特氏淋巴瘤(BL)、末梢性 T 細胞淋巴瘤(PTCL)、成人 T 細胞白血病・淋巴瘤(ATL)、節外性 NK/T 細胞淋巴瘤、鼻型(ENKL)及霍奇金淋巴瘤(HL)等亞型。

【0388】在一實施型態中，本發明之化合物或其醫藥上可容許之鹽，在急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、瀰漫性大細胞型 B 細胞性淋巴瘤、成人 T 細胞性白血病、淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、前列腺癌、卵巢癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、子宮肉瘤、胃癌、肺癌、大腸癌、神經膠質瘤、胰臟癌、肝臟癌、膽管癌、腎細胞癌及纖維肉瘤之治療上有用。

在另一實施型態中，本發明之化合物或其醫藥上可容許之鹽，在急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴性白血病、瀰漫性大細胞型 B 細胞性淋巴瘤、多發性骨髓瘤、伯基特氏淋巴瘤、神經膠質瘤、胃癌、大腸癌、胰臟癌、肝臟癌、前列腺癌、非小細胞肺癌、乳癌、卵巢癌及子宮肉瘤之治療上有用。

在又一實施型態中，本發明之化合物或其醫藥上可容許之鹽，在急性骨髓性白血病、瀰漫性大細胞型 B 細胞性淋巴瘤、多發性骨髓瘤、前列腺癌、非小細胞肺癌、卵巢癌及乳癌之治療上有用。

在再一實施型態中，本發明之化合物或其醫藥上可容許之鹽，在急性骨髓性白血病、瀰漫性大細胞型 B 細胞性淋巴瘤、多發性骨髓瘤、前列腺癌、卵巢癌及乳癌之治療上有用。

【0389】本說明書中，抗癌劑包含制癌劑、抗腫瘤劑等概念，在治療癌之目的中，具有傷害癌細胞或腫瘤細胞，使其滅絕或減弱，或使細胞異常增加所形成的腫塊縮小或消滅，或使其不增大的效果。又，治療意指對病症、疾病或症狀已發作之個體，投與本發明之化合物或其醫藥上可容許之鹽或包含此等之醫藥組成物的行為。因此，對於病症、疾病或症狀已發作的個體，防止症狀等之惡化或再發而投與之行為為治療之一態樣。

【0390】在使用本發明之化合物作為醫藥的情況，可將本發明之化合物與製藥上可容許之添加劑(賦形劑、結合劑、崩散劑、矯味劑、矯臭劑、乳化劑、稀釋劑、助溶劑等)混合所得到的醫藥組成物，以經口方式或非經口方式投與。醫藥組成物可依照通常之方法，進行製劑化。

【0391】投與本發明之化合物或醫藥組成物的對象，無特別限定，然而以哺乳動物為較佳。就哺乳動物而言，例如，可列舉靈長類(例如，人類、猴、黑猩猩)、齧齒類(例如，小鼠、大鼠、天竺鼠)、寵物(例如，狗、貓、兔)、役用動物或家畜(例如，牛、馬、豬、綿羊、山羊)，然而以人類為較佳。

【0392】本說明書中，非經口意指包含皮下注射、靜脈內注射、肌肉內注射、腹腔內注射、點滴法或局部投與(關節內投與、經皮投與、經眼投與、經肺·支氣管投與、經鼻投與或經直腸投與等)等者。

【0393】本發明之化合物的投與量，係考慮年齡、體重、一般健康狀態、性別、飲食、投與時間、投與方法、排泄速度、患者此時所治療之病狀的程度或其他要因而決定。本發明化合物每1日之投與量，雖隨患者之狀態或體重、化合物之種類、投與途徑等而異，然而例如非經口方面，皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、經皮、經眼、經肺·支氣管、經鼻或直腸內，以約0.001至100mg/人/日之量投與；又經口方面，以約0.01至1000mg/人/日之量投與。

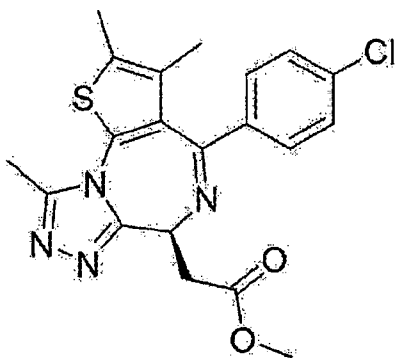
[實施例]

【0394】以下，藉由參考例、實施例及試驗例詳細說明本發明，然而本發明不受此等之任何限定。

【0395】參考例 1

(1-1)[(6S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(參考例化合物 1)

【0396】

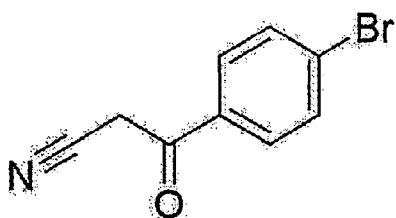


【0397】在(6S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-乙酸(300g)之甲醇(1.5L)懸浮液中，於冰冷下以 1 小時滴入 (10 至 25°C)亞硫鹽氯(320g)，在室溫攪拌 4 小時。反應終了後，將溶劑減壓餾除，添加氯仿(1.5L)及水(1L)進行分液，進一步用氯仿(500mL)萃取。將有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液(500mL)洗淨，用無水硫酸鈉乾燥，將溶劑減壓餾除(以甲醇共沸 2 次)。將殘餘物用甲醇/水(300mL/300mL)洗淨，得到標題化合物 (250g)。MS(ESI)m/z：415.2[M+H]⁺

【0398】參考例 2

(2-1)3-(4-溴苯基)-3-側氧基丙腈(參考例化合物 2-1)

【0399】

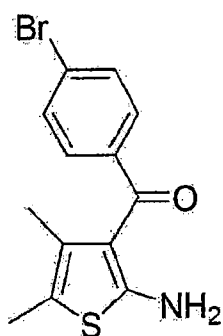


【0400】於室溫在甲氧化鈉(12.4g)之二甲基亞砷(23mL)懸浮液中加入乙腈 (12.3g)，於室溫攪拌 2 小時後，緩慢添加 4-溴苄酸乙酯(22.9g)之二甲基亞砷

(23mL)溶液，並於 45°C 攪拌 3 小時。將反應溶液以冰冷冷卻，添加水及濃鹽酸，並攪拌 0.5 小時後，濾取析出物。藉由將所得到的殘餘物乾燥，得到為淡褐色固體之標題化合物(22.4g)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 4.75(brs, 2H), 7.87-7.70(m, 4H)

【0401】(2-2)(2-胺基-4,5-二甲基噻吩-3-基)(4-溴苯基)甲酮(參考例化合物 2-2)

【0402】

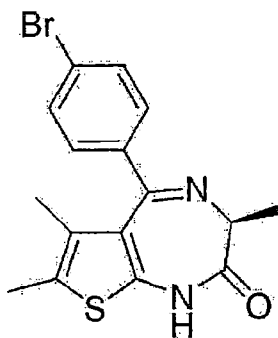


【0403】將參考例化合物 2-1(25.0g)與乙基甲基酮(8.0g)、硫(3.6g)、味啉(9.7mL)及乙醇(325mL)之混合物，於 70°C 攪拌 7 小時。餾除溶劑後，添加乙酸乙酯。將有機層用 1N 鹽酸、1N 氫氧化鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，過濾，將濾液減壓濃縮。藉由在所得之固體中添加乙醇，於室溫攪拌 2 小時後，濾取析出物，得到為黃色固體之標題化合物(13.5g)。

MS(ESI)m/z: 310.2, 312.1[M+H]⁺

【0404】(2-3)(3S)-5-(4-溴苯基)-3,6,7-三甲基-1,3-二氫-2H-噻吩并[2,3-e][1,4]二氮呋-2-酮(參考例化合物 2-3)

【0405】

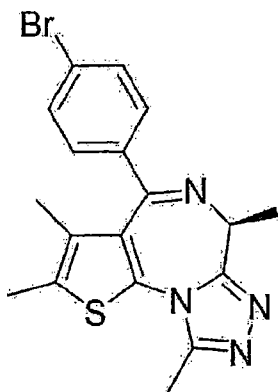


【0406】於冰冷下在參考例化合物 2-2(43.0g)中添加(2S)-2-(三級丁氧基羰基氨基)丙酸(27.6g)及吡啶(200mL)後，緩慢滴入苯基膦醯二氯(29.7g)，於冰冷下攪拌 1 小時。餾除溶劑後，添加乙酸乙酯，將有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液及水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，過濾，將濾液減壓濃縮。在所得之殘餘物的二氯甲烷(70mL)溶液中添加三氟乙酸(53mL)，於室溫攪拌 2 小時後，添加三氟乙酸(53mL)，於室溫攪拌 2 小時。將反應溶液濃縮，使用甲苯進行共沸。在所得之混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，用乙酸乙酯萃取，將有機層以無水硫酸鈉乾燥後，過濾，將濾液減壓濃縮。在所得之殘餘物的 2-丙醇(200mL)懸浮液中添加乙酸(12mL)，於 90°C 攪拌 1 小時。在反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液及乙酸乙酯，並萃取。將有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，過濾，將濾液減壓濃縮。在所得之殘餘物中添加乙酸乙酯(43mL)，於 45°C 攪拌 1 小時後，濾取不溶物。藉由將所得之固體於減壓下乾燥，得到為黃色固體之標題化合物(25.7g)。MS(ESI)m/z：363.2，

365.2[M+H]⁺

【0407】(2-4)(6S)-4-(4-溴苯基)-2,3,6,9-四甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋(參考例化合物 2)

【0408】

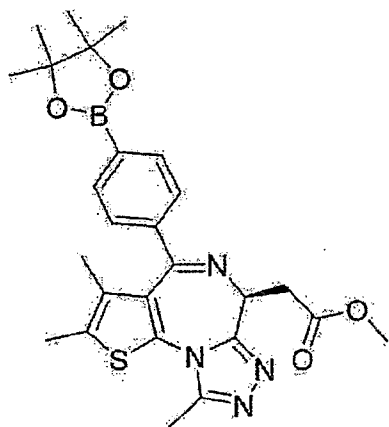


【0409】於冰冷下在參考例化合物 2-3(9.6g)之四氫呋喃(65mL)溶液中添加氫化鈉(60%，1.1g)，攪拌 0.5 小時後，添加二乙基膦鹽基氯 (5.5g)，於室溫攪拌 0.25 小時。添加乙醯肼 (2.9g)及正丁醇(10mL)，於 70℃攪拌 0.5 小時。在反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，用乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，過濾，將濾液減壓濃縮。藉由將所得到之殘餘物以 NH 矽膠管柱層析(正己烷：乙酸乙酯)精製，得到為黃色粉體之標題化合物(8.9g)。MS(ESI)m/z：401.1，403.1[M+H]⁺

【0410】參考例 3

(3-1){(6S)-2,3,9-三甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)苯基]-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯(參考例化合物 3)

【0411】

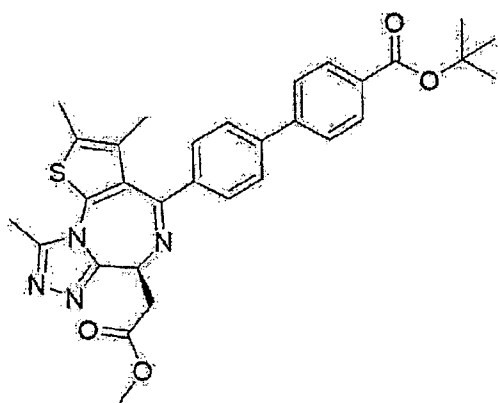


【0412】氬氣流下，將參考例化合物 1(5.00g)、雙(頻哪醇合)二硼(4.59g)、乙酸鉀(2.37g)、二氯雙(三環己基膦)鈾(445mg)於四氫呋喃溶劑中加熱回流 25 小時。進一步添加二氯雙(三環己基膦)鈾(445mg)、雙(頻哪醇合)二硼(1.53g)，加熱回流 7 小時後，追加雙(頻哪醇合)二硼(1.53g)、乙酸鉀(1.18g)、二氯雙(三環己基膦)鈾(445mg)，並加熱回流 16 小時。冷卻至室溫，使用乙酸乙酯，將反應液進行矽藻土過濾。將濾液用飽和食鹽水洗淨 2 次，並將有機層於減壓下濃縮。藉由將殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿/甲醇=100：0 至 97：3)精製，繼而以矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇=100：0 至 95：5)精製，得到為淡黃色固體之標題化合物(5.27g)。MS(ESI)m/z：507.2[M+H]⁺

【0413】參考例 4

(4-1)4'-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3,9-三甲基-6H-嚟吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基][1,1'-聯苯]-4-羧酸三級丁酯(參考例化合物 4-1)

【0414】

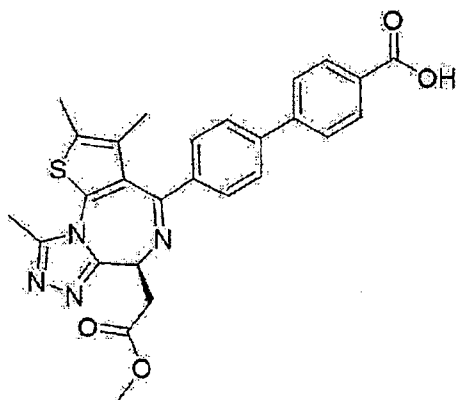


【0415】將參考例化合物 1(5.00g)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)苯酸三級丁酯(4.03g)、氟化鉀(2.10g)、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯(以下，記載為 S-phos，495mg)、乙酸鈮(271mg)、四氫呋喃(40.2mL)、水(0.78mL)之混合物於加熱回流下攪拌 40 小時。進一步添加(4-三級丁氧基羰基苯基)硼酸(803mg)、S-phos(247mg)、乙酸鈮(135mg)、水(0.78mL)，並攪拌 20 小時。在反應液中添加乙酸乙酯，將反應液之不溶物藉由矽藻土濾除後，將濾液減壓濃縮。在殘餘物中添加氯仿、水，萃取有機層，將水層用氯仿再萃取。將有機層集中，以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下餾除溶劑，將殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=98：2 至 95：5)精製。進一步以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=100：0 至 95：5)精製，得到為黃色固體之粗精製體的標題化合物(6.55g)。

MS(ESI)m/z：557.3[M+H]⁺

【0416】(4-2)4'-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基][1,1'-聯苯]-4-羧酸(參考例化合物 4)

【0417】



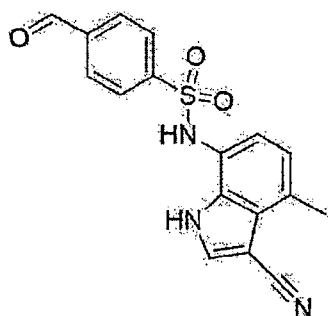
【0418】使參考例化合物 4-1(7.05g)於氯仿(8.0mL)中溶解，於室溫添加三氟乙酸(8.0mL)，並在室溫攪拌 7 小時。將反應液減壓濃縮，進行 2 次甲苯共沸。在乙酸乙酯中溶解，冷卻至 0℃，少量逐次添加飽和碳酸氫鈉水溶液，調至 pH=8。分離有機層，用乙酸乙酯洗淨。在水層中緩慢添加 1N 鹽酸，調至 pH=5，以氯仿萃取 2 次。藉由將有機層減壓濃縮，得到淡黃色固體(6.29g)。

MS(ESI)m/z：501.2[M+H]⁺

【0419】參考例 5

(5-1)N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)-4-甲醯基苯-1-磺醯胺(參考例化合物 5-1)

【0420】

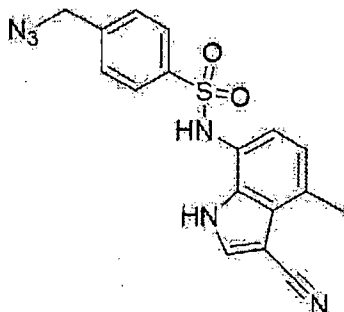


【0421】在參考例化合物 9(100mg)、4-甲醯基苯磺醯氯(132mg)之四氫呋喃(6.0mL)溶液中，於室溫添加吡啶(0.29mL)，在同溫攪拌 16 小時。追加 4-甲醯基苯磺醯氯(48mg)，於室溫攪拌 1 小時。在反應液中添加 1N 鹽酸，調成酸

性後，以乙酸乙酯萃取 2 次。將有機層用無水硫酸鎂乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析精製(己烷：乙酸乙酯=100：0 至 40：60)，並在所得之精製物中添加氯仿固化後，減壓濃縮，得到為黃色粉體之標題化合物(126mg)。MS(ESI)m/z：340.1[M+H]⁺

【0422】(5-2)4-(疊氨基甲基)-N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)苯-1-磺醯胺
(參考例化合物 5-2)

【0423】

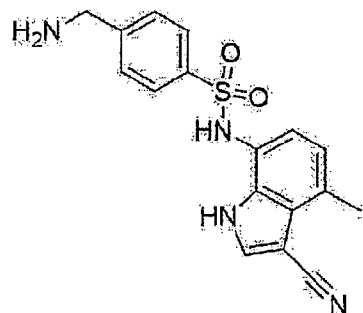


【0424】在參考例化合物 5-1(730mg)之甲醇(21.0mL)溶液中，於室溫添加氫化硼鈉(163mg)，並於同溫攪拌 20 分鐘。在反應液中添加 1N 鹽酸-水-飽和食鹽水及乙酸乙酯-丙酮，進行分液。將水層用乙酸乙酯萃取 1 次，將合併之有機層用無水硫酸鎂乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。使所得之殘餘物於四氫呋喃(30.0mL)中溶解，於室溫添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯(0.49mL)及 2-疊氨基-1,3-二甲基咪唑鎗六氟磷酸鹽(736mg)，在同溫攪拌 15 小時。於室溫追加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯(0.486mL)及 2-疊氨基-1,3-二甲基咪唑鎗六氟磷酸鹽(736mg)，並於同溫攪拌 4 小時。在反應液中添加 1N 鹽酸，用乙酸乙酯萃取 2 次。將有機層以無水硫酸鎂乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析精製(己烷：乙酸乙酯=100：0 至 60：40)，在所得

之精製物中添加氯仿固化後，減壓濃縮，得到為淡黃色粉體之標題化合物 (355mg)。MS(ESI)m/z：365.3[M-H]⁻

【0425】(5-3)4-(胺基甲基)-N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)苯-1-磺醯胺(參考例化合物 5)

【0426】

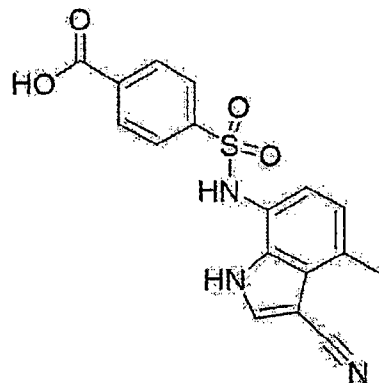


【0427】在參考例化合物 5-2(350mg)及三苯基膦(326mg)之混合物中，添加四氫呋喃(10.0mL)及水(1.0mL)，於 50℃ 攪拌 3 小時。藉由將反應液減壓濃縮，在所得之殘餘物中添加氯仿，濾取析出物，得到為白色粉體之標題化合物(300mg)。MS(ESI)m/z：341.1[M+H]⁺

【0428】參考例 6

(6-1)4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯酸(參考例化合物 6)

【0429】

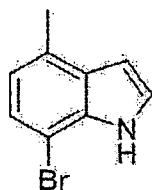


【0430】在參考例化合物 9(1.00g)、四氫呋喃(30.0mL)之混合物中，於冰冷下添加 4-氯磺醯基苄酸(1.42g)，並在室溫攪拌 24 小時。在反應液中添加 1N 鹽酸，用乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由在所得之殘餘物中添加二乙基醚，濾取析出物，得到為褐色固體之標題化合物(1.81g)。MS(ESI)m/z：354.1[M-H]⁻

【0431】參考例 7

(7-1)7-溴-4-甲基-1H-吡啶(參考例化合物 7)

【0432】

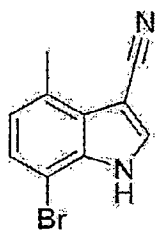


【0433】在 1-溴-4-甲基-2-硝基苯(1.08g)之四氫呋喃溶液(35.0mL)中，於-40℃添加 1M 乙烯基鎂溴化物/四氫呋喃溶液(15.0mL)。於同溫攪拌 40 分鐘後，在反應液中添加飽和氯化銨水溶液、水，進行分液。將水層以乙酸乙酯萃取 2 次，將合併之有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析精製(己烷：乙酸乙酯=98：2 至 95：5)，得到為黃色油狀物之標題化合物(600mg)。¹H NMR(400MHz，CDCl₃)δ ppm 2.52(3H，d，J=0.77Hz)，6.63(1H，dd，J=3.28，2.25Hz)，6.80(1H，dq，J=7.71，0.81Hz)，7.22-7.27(2H，m)，8.32(1H，brs)

【0434】參考例 8

(8-1)7-溴-4-甲基-1H-吡啶-3-甲腈(參考例化合物 8)

【0435】

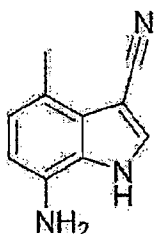


【0436】在參考例化合物 7(284mg)之 N,N-二甲基甲醯胺溶液(1.35mL)中，於室溫添加苯基膦醯二氯(0.23mL)。於室溫攪拌 0.5 小時後，追加苯基膦醯二氯(0.04mL)，並於同溫進一步攪拌 0.5 小時。在反應混合物中，於室溫添加羥胺鹽酸鹽(188mg)，於 60°C 加熱攪拌 1 小時，並於 100°C 加熱攪拌 2 小時。在反應液中添加乙酸乙酯稀釋後，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨 2 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得到之殘餘物以矽膠管柱層析精製(氯仿：甲醇=98：2)，得到為淡褐色固體之標題化合物(220mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ ppm 2.75(3H, d, J=0.6Hz), 6.92(1H, dq, J=7.6, 1.8Hz), 7.36(1H, d, J=7.7Hz), 7.78(1H, d, J=2.8Hz), 8.73(1H, brs)

【0437】參考例 9

(9-1)7-胺基-4-甲基-1H-吲哚-3-甲腈(參考例化合物 9)

【0438】



【0439】在參考例化合物 8(215mg)、二苯酮亞胺(240mg)、[1,3-雙(2,6-二-3-戊基苯基)咪唑-2-亞基](3-氯吡啶基)二氯鈣(II)(Pd-PEPPSI-IPent catalyst, 22mg)、四氫呋喃(2.3mL)之混合物中，於室溫添加 1.3M 鋰雙(三甲基矽基)醯胺

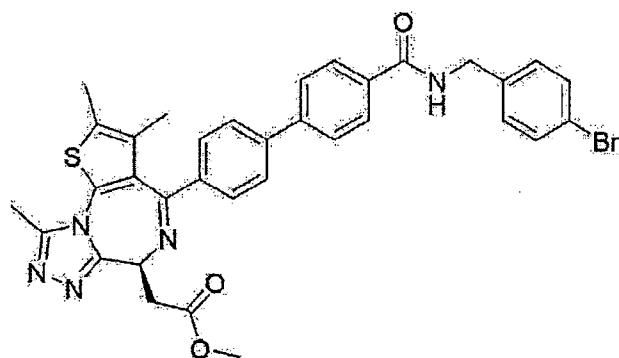
/四氫呋喃溶液(2.5mL)，在氮氣環境、微波照射下，於 120℃ 攪拌 0.5 小時。放冷至室溫後，在反應液中加水，用乙酸乙酯萃取 2 次。將有機層合併，用飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，過濾，於減壓下餾除溶劑。將所得之殘餘物溶解於四氫呋喃(2.3mL)-甲醇(2.3mL)，於室溫添加脛胺鹽酸鹽(159mg)及乙酸鈉(225mg)，在同溫攪拌 4 小時。在反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，用乙酸乙酯萃取 2 次。將有機層合併，用飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，過濾，於減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析精製(氯仿：甲醇=98：2)，得到為淡褐色固體之標題化合物(139mg)。MS(ESI)m/z：

172.1[M+H]⁺

【0440】 參考例 10

(10-1)[(6S)-4-(4'-{[(4-溴苯基)甲基]胺甲醯基}[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮吡-6-基]乙酸甲酯(參考例化合物 10-1)

【0441】

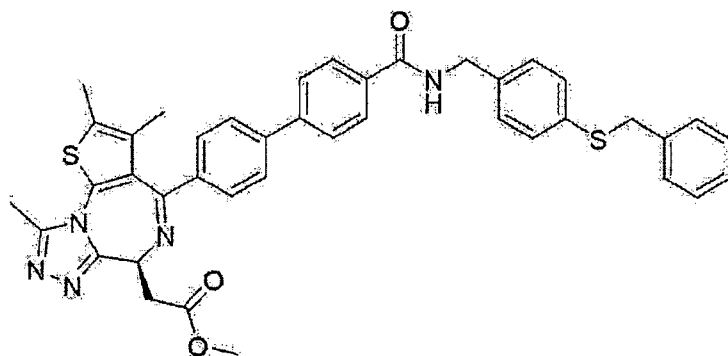


【0442】 在參考例化合物 4(500mg)、4-溴苄基胺(223mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(5.0mL)溶液中，於室溫添加 N,N-二異丙基乙基胺(0.52mL)、HATU(456mg)，並在同溫攪拌 1 小時。將反應液用乙酸乙酯稀釋，以飽和食鹽

水-水(1：1)洗淨 3 次，並用飽和食鹽水洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析精製(氯仿：甲醇=98：2 至 90：10)，得到為淡黃色粉體之標題化合物(643mg)。MS(ESI)m/z：668.3，670.3[M+H]⁺

【0443】(10-2){(6S)-4-[4'-([4-(苄基硫基)苯基]甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯(參考例化合物 10-2)

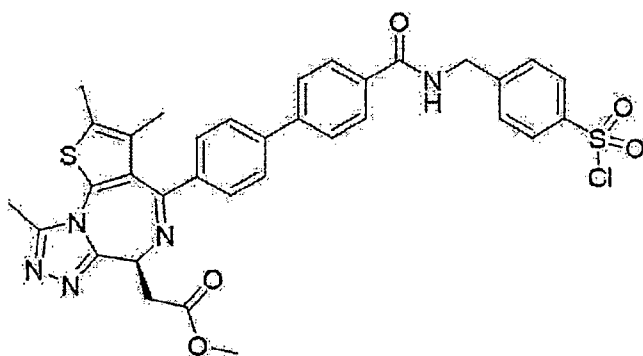
【0444】



【0445】將參考例化合物 10-1(635mg)、苄基硫醇(0.14mL)、N,N-二異丙基乙基胺(0.50mL)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos，110mg)、參(二亞苄基丙酮)二鈣(87mg)、甲苯(9.0mL)、四氫呋喃(3.0mL)之混合物，於氮氣環境、微波照射下，在 150℃攪拌 0.5 小時。藉由放冷至室溫後，將反應液直接以 NH 矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=50：50 至 0：100)精製，得到為淡黃色粉體之標題化合物(613mg)。MS(ESI)m/z：712.4[M+H]⁺

【0446】(10-3){(6S)-4-[4'-([4-(氯磺基)苯基]甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯(參考例化合物 10)

【0447】



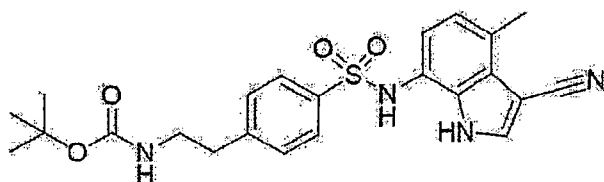
【0448】在參考例化合物 10-2(594mg)之乙腈(12.0mL)-2N 鹽酸(2.4mL)溶液中，於冰冷下添加 N-氯琥珀醯亞胺(390mg)，在同溫攪拌 1.5 小時。在反應液中追加 N-氯琥珀醯亞胺(23mg)，於同溫攪拌 0.5 小時。在反應液中添加飽和食鹽水-水(1：1)，用乙酸乙酯萃取 2 次。將合併之有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析精製(氯仿：甲醇=98：2)，得到為淡黃色粉體之標題化合物(570mg)。

MS(ESI)m/z：670.4[M-Cl+H₂O]⁺；¹H NMR(400MHz，CDCl₃)δ ppm 1.75(3H，d，J=0.64Hz)，2.41-2.46(3H，m)，2.70(3H，s)，3.66(2H，dd，J=7.06，3.72Hz)，3.79(3H，s)，4.44(1H，d，J=5.65Hz)，4.67(1H，dd，J=7.77，6.36Hz)，4.80(2H，d，J=6.04Hz)，7.55-7.63(6H，m)，7.68(2H，m，J=8.61Hz)，7.90(2H，m，J=8.61Hz)，8.02(2H，d，J=7.74Hz)

【0449】參考例 11

(11-1)(2-{4-[3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基]胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲酸三級丁酯(參考例化合物 11-1)

【0450】

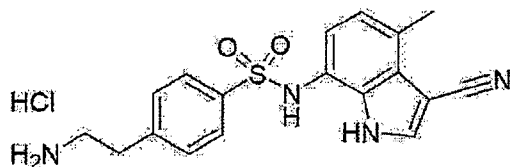


【0451】將參考例化合物 9(120mg)、N-2-[4-(氯磺醯基)苯基]乙基胺甲酸三級丁酯(250mg)、吡啶(0.28mL)、四氫呋喃(5.0mL)之混合溶液於室溫攪拌 3 小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋，用 1N 鹽酸洗淨 2 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以己烷懸浮洗淨後，濾取，得到為淡黃色固體之標題化合物(301mg)。

MS(ESI)m/z : 455.4[M+H]⁺

【0452】(11-2)4-(2-胺基乙基)-N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)苯-1-磺醯胺鹽酸鹽(參考例化合物 11)

【0453】



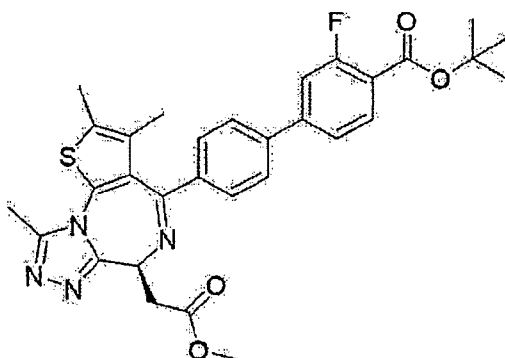
【0454】在實施例化合物 11-1(301mg)中，於室溫添加 4M 氯化氫/1,4-二噁烷溶液(3.0mL)。在同溫攪拌 1 小時後，將反應液減壓濃縮。藉由將殘餘物用二乙基醚懸浮洗淨後，濾取，得到為乳白色固體之標題化合物(260mg)。

MS(ESI)m/z : 355.1[M+H]⁺

【0455】參考例 12

(12-1)3-氟-4'--[(6S)-6-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基][1,1'-聯苯]-4-羧酸三級丁酯(參考例化合物 12-1)

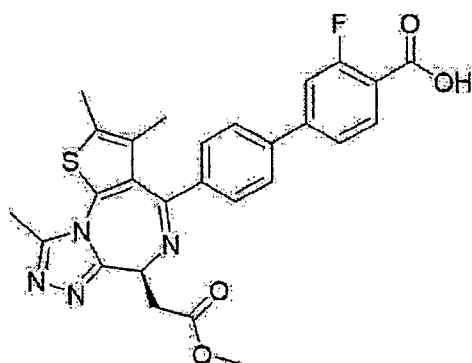
【0456】



【0457】使參考例化合物 3(300mg)於四氫呋喃(3.0mL)中溶解，添加 4-溴-2-氟苄酸三級丁酯(196mg)、肆(三苯基膦)鈰(0)(69mg)、磷酸鉀(377mg)及水(0.038mL)，於氮氣環境、微波照射下，在 90℃攪拌 0.5 小時。將反應液用乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物。藉由將濾液於減壓下濃縮，將殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=100：0 至 98：2，前置管柱：NH 矽膠)精製，得到為白色粉體之粗精製物的標題化合物(346mg)。MS(ESI)m/z：575.4[M+H]⁺

【0458】(12-2)3-氟-4'-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基][1,1'-聯苯]-4-羧酸(參考例化合物 12)

【0459】



【0460】使參考例化合物 12-1(240mg)溶解於二氯甲烷(2.0mL)，於室溫添加三氟乙酸(2.0mL)，在同溫攪拌 1 小時。將反應液減壓濃縮，將殘餘物溶解於

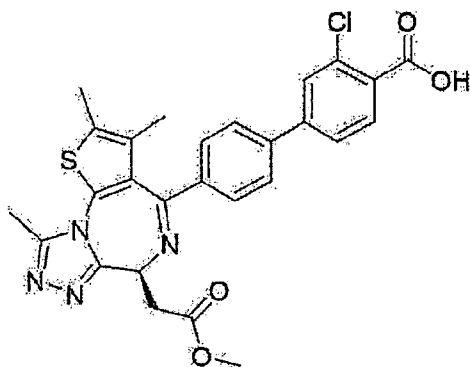
331771 第 125 頁，共 310 頁(發明說明書)

乙酸乙酯，以飽和碳酸氫鈉水溶液萃取 2 次。合併水層，於冰冷下少量逐次添加 2N 鹽酸，調至 pH=4。藉由用氯仿萃取 2 次，將合併之有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑，得到為白色粉體之標題化合物(205mg)。MS(ESI)m/z：519.1[M+H]⁺

【0461】參考例 13

(13-1)3-氯-4'-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基][1,1'-聯苯]-4-羧酸(參考例化合物 13)

【0462】

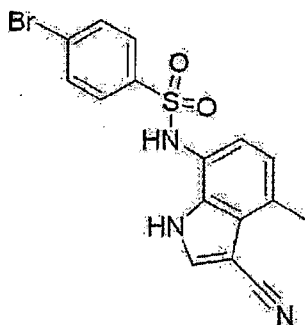


【0463】使參考例化合物 3(117mg)溶解於四氫呋喃(1.0mL)，添加 4-溴-2-氯苄酸(48mg)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(X-Phos、10mg)、X-Phos 胺基聯苯鈣氯化物預觸媒(16mg)、氟化鉀(93mg)及水(0.25mL)，在氮氣環境、微波照射下，於 120℃ 攪拌 1 小時。將反應液用乙酸乙酯稀釋後，以飽和碳酸氫鈉水溶液萃取 2 次。合併水層，於冰冷下少量逐次添加 2N 鹽酸，調至 pH=1。藉由將水層以乙酸乙酯萃取 2 次，將合併之有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，於減壓下餾除溶劑，得到為白色粉體之標題化合物(73mg)。MS(ESI)m/z：535.1，537.1[M+H]⁺

【0464】參考例 14

(14-1)4-溴-N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)苯-1-磺醯胺(參考例化合物 14)

【0465】

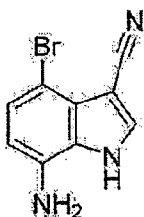


【0466】在參考例化合物 9(622mg)及吡啶(2.92mL)之四氫呋喃溶液(12.0mL)中，於室溫添加 4-溴苯磺醯氯(929mg)，於同溫攪拌 3 小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋，用飽和食鹽水-水(1：1)洗淨 1 次，並用飽和食鹽水洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物用氯仿懸浮洗淨後，濾取，得到為米色粉體之標題化合物(1061mg)。MS(ESI)m/z：390.2，392.1[M+H]⁺

【0467】參考例 15

(15-1)7-胺基-4-溴-1H-吡咯-3-甲腈(參考例化合物 15)

【0468】



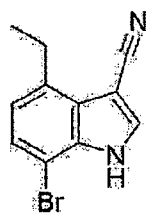
【0469】在 N,N-二甲基甲醯胺(11.0mL)中添加苯基膦醯二氯(1.27mL)，於 70℃ 攪拌 10 分鐘後，添加 N-(4-溴-1H-吡咯-7-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(929mg)及 N,N-二甲基甲醯胺(11.0mL)，於 70℃ 攪拌 1 小時。繼而添加羥胺鹽酸鹽(2.42g)，並於 100℃ 攪拌 2 小時。進一步添加乙二胺(2.02mL)及甲醇(22.0mL)，

於 70°C 攪拌 1 小時。冷卻至室溫後，減壓下餾除甲醇，在所得之殘餘物中添加乙酸乙酯、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水，進行分液。將有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水之混合液洗淨 2 次，用水洗淨 1 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。將所得之殘餘物藉由乙酸乙酯懸浮洗淨，濾取並減壓乾燥，得到為褐色粉體之標題化合物 (260mg)。又，藉由將濾液於減壓下餾除溶劑，將所得之殘餘物以矽膠管柱層析精製(己烷：乙酸乙酯=50：50 至 75：25)，得到為褐色固體之目標化合物 (104mg)。MS(ESI)m/z：236.0、237.9[M+H]⁺

【0470】參考例 16

(16-1)7-溴-4-乙基-1H-吡啶-3-甲腈(參考例化合物 16-1)

【0471】

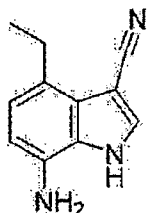


【0472】在 7-溴-4-乙基-1H-吡啶(3.90g)之 N,N-二甲基甲醯胺溶液(17.4mL)中，冰冷下添加苯基膦醯二氯(3.64mL)，於室溫攪拌 30 分鐘，並於 70°C 攪拌 40 分鐘。添加脛胺鹽酸鹽(2.42g)，於 70°C 攪拌 30 分鐘，並於 80°C 攪拌 30 分鐘。冷卻至室溫後，在反應液中添加乙酸乙酯，稀釋後冰冷，攪拌同時添加飽和碳酸氫鈉水溶液。以乙酸乙酯萃取 2 次，將萃取液合併，用飽和食鹽水及飽和碳酸氫鈉水溶液之混合水洗淨 2 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析精製(己

烷：乙酸乙酯=90：10 至 70：30)，並在殘餘物中添加甲苯，重覆 2 次減壓濃縮，得到為淡黃色固體之標題化合物(3.12g)。MS(ESI)m/z：246.9，248.9[M-H]⁻

【0473】(16-2)7-胺基-4-乙基-1H-吡啶-3-甲腈(參考例化合物 16)

【0474】

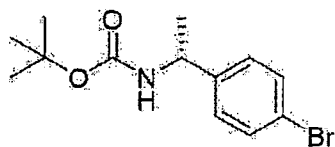


【0475】在參考例化合物 16-1(2.12g)、二苯酮亞胺(2.16g)、[1,3-雙(2,6-二-3-戊基苯基)咪唑-2-亞基](3-氯吡啶基)二氯鈣(II)(Pd-PEPPSI-IPent catalyst，202mg)之混合物中，於室溫添加 1.3M 雙(三甲基矽基)胺化鋰/四氫呋喃溶液(23.0mL)，在氮氣環境、微波照射下，於 120℃ 攪拌 1 小時。放冷至室溫後，在反應液中加水，用乙酸乙酯萃取 2 次。將有機層合併，用飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，過濾，於減壓下餾除溶劑。將所得之殘餘物溶解於四氫呋喃(11.0mL)-甲醇(11.0mL)，於室溫添加羥胺鹽酸鹽(1.48g)及乙酸鈉(2.09g)，並在同溫攪拌 16 小時。在反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，用乙酸乙酯萃取 2 次。將有機層合併，用飽和食鹽水與水之混液洗淨 1 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次後，以無水硫酸鈉乾燥，過濾，於減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析精製(氯仿：甲醇=100：0 至 98：2)，得到為淡褐色固體之標題化合物(954mg)。MS(ESI)m/z：186.1[M+H]⁺

【0476】參考例 17

(17-1)[(1R)-1-(4-溴苯基)乙基]胺甲酸三級丁酯(參考例化合物 17-1)

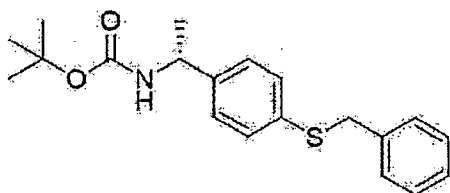
【0477】



【0478】在(R)-1-(4-溴苯基)乙烷胺(3.00g)及三乙基胺(2.50mL)之二氯甲烷溶液(45.0mL)中，於室溫添加碳酸二-三級丁酯(3.60g)，在室溫攪拌 14 小時。在反應液中添加 1N 鹽酸，進行分液。將水層用氯仿萃取 1 次，將合併之有機層以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物用己烷懸浮洗淨後，濾取，得到為白色固體之標題化合物(4.36g)。MS(ESI)m/z：300.2，302.1[M+H]⁺

【0479】(17-2){(1R)-1-[4-(苄基硫基)苯基]乙基}胺甲酸三級丁酯(參考例化合物 17-2)

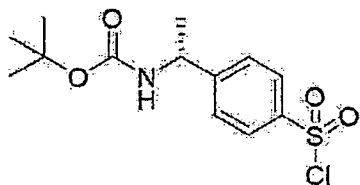
【0480】



【0481】將參考例化合物 17-1(4.34g)、苄基硫醇(2.04mL)、N,N-二異丙基乙基胺(3.75mL)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos，1.67g)、參(二亞苄基丙酮)二鈣(1.32g)、甲苯(10.0mL)之混合物，在氮氣環境、微波照射下，於 150°C 攪拌 0.5 小時。在反應液中添加乙酸乙酯，將不溶物藉由矽藻土濾除後，將濾液減壓濃縮。藉由將殘餘物以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=90：10 至 80：20)精製，得到為淡黃色固體之標題化合物(4.91g)。MS(ESI)m/z：344.3[M+H]⁺

【0482】 (17-3){(1R)-1-[4-(氯磺醯基)苯基]乙基}胺甲酸三級丁酯(參考例化合物 17-3)

【0483】

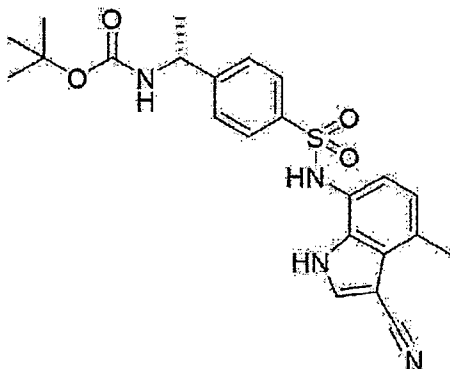


【0484】 在參考例化合物 17-2(2.72g)之乙腈(50.0mL)-2N 鹽酸(10.0mL)溶液中，於冰冷下添加 N-氯琥珀醯亞胺(4.30g)，並於同溫攪拌 2 小時。在反應液中加入水，用乙酸乙酯萃取 2 次。將合併之有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析精製(己烷：乙酸乙酯=90：10 至 75：25)，得到為白色固體之標題化合物(2.21g)。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.32-1.51(12H, m), 4.87(2H, brs), 7.48-7.60(2H, m), 7.93-8.06(2H, m)

【0485】 (17-4)[(1R)-1-{4-[3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基]胺磺醯基}苯基]乙基]胺甲酸三級丁酯(參考例化合物 17-4)

【0486】



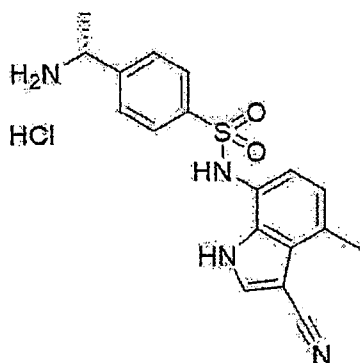
【0487】 在參考例化合物 17-3(2.20g)之四氫呋喃(66.0mL)溶液中，於室溫添加參考例化合物 9(1.18g)及吡啶(2.77mL)，於同溫攪拌 2 小時。將反應液以乙

酸乙酯稀釋，用 1N 鹽酸洗淨 2 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將殘餘物以氯仿懸浮洗淨，過濾，得到為淡褐色固體之標題化合物(1.67g)。藉由將濾液減壓濃縮，將殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=98：2)精製，得到為淡褐色固體之標題化合物(0.84g)。

MS(ESI)m/z：455.3[M+H]⁺

【0488】(17-5)4-[(1R)-1-胺基乙基]-N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)苯-1-磺醯胺鹽酸鹽(參考例化合物 17)

【0489】

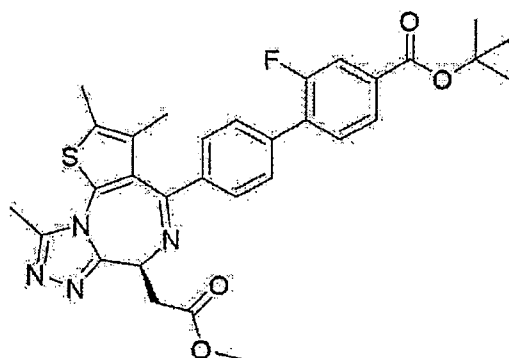


【0490】在實施例化合物 17-4(2.47g)中，於室溫添加 4M 氯化氫/1,4-二噁烷溶液(25.0mL)。在同溫攪拌 3 小時後，將反應液以二乙基醚稀釋，藉由將固體懸浮洗淨後，濾取，得到為乳白色固體之標題化合物(2.27g)。MS(ESI)m/z：355.2[M+H]⁺

【0491】參考例 18

(18-1)2-氟-4'-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基][1,1'-聯苯]-4-羧酸三級丁酯(參考例化合物 18-1)

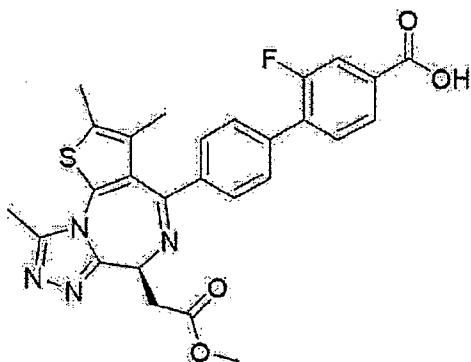
【0492】



【0493】將參考例化合物 3(300mg)於四氫呋喃(3.0mL)中溶解，添加 4-溴-3-氟苄酸三級丁酯(180mg)、肆(三苯基磷)鈰(0)(69mg)、磷酸鉀(378mg)及水(0.039mL)，於氮氣環境、微波照射下，在 90℃攪拌 0.5 小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋，將不溶物用矽藻土濾除。藉由將濾液於減壓下濃縮，將殘餘物以 NH 矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=50：50 至 0：100)精製，得到為白色粉體之標題化合物(300mg)。MS(ESI)m/z：575.3[M+H]⁺

【0494】(18-2)2-氟-4'-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基][1,1'-聯苯]-4-羧酸(參考例化合物 18)

【0495】



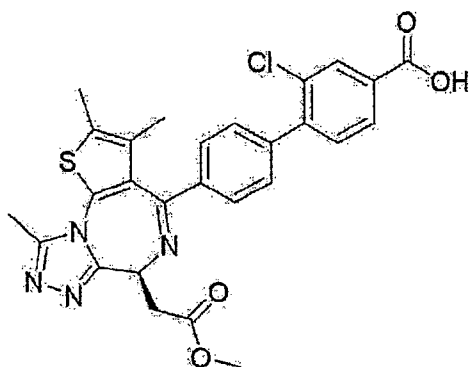
【0496】使參考例化合物 18-1(290mg)在二氯甲烷(2.0mL)中溶解，於室溫添加三氟乙酸(2.0mL)，並於同溫攪拌 1 小時。將反應液減壓濃縮，將殘餘物溶解於乙酸乙酯，以飽和碳酸氫鈉水溶液萃取 2 次。合併水層，於冰冷下少量逐

次添加 2N 鹽酸，調至 pH=4。藉由氯仿萃取 2 次，將合併之有機層以飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥過濾後，於減壓下餾除溶劑，得到為白色粉體之標題化合物(246mg)。MS(ESI)m/z：519.3[M+H]⁺

【0497】參考例 19

(19-1)2-氯-4'-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基][1,1'-聯苯]-4-羧酸(參考例化合物 19)

【0498】

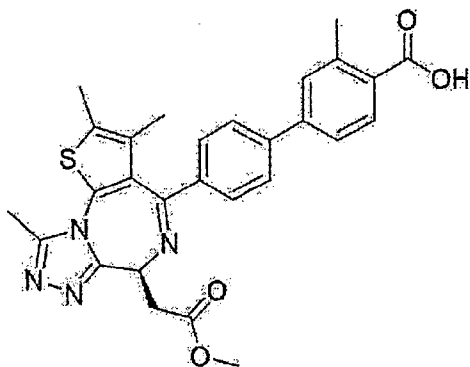


【0499】使參考例化合物 3(364mg)於四氫呋喃(3.2mL)中溶解，添加 4-溴-3-氯苄酸(150mg)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(X-Phos，30mg)、X-Phos 胺基聯苯鈹氯化物預觸媒(50mg)、氟化銫(290mg)及水(0.80mL)，在氮氣環境、微波照射下，於 120°C 攪拌 0.5 小時。將反應液用乙酸乙酯稀釋後，以飽和碳酸氫鈉水溶液萃取 2 次。合併水層，於冰冷下少量逐次添加 2N 鹽酸，調至 pH=1。將水層以乙酸乙酯萃取 2 次，將合併之有機層以飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥過濾後，於減壓下餾除溶劑，得到為淡黃色粉體之標題化合物(247mg)。MS(ESI)m/z：535.3，537.3[M+H]⁺

【0500】參考例 20

(20-1)4'-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基]-3-甲基[1,1'-聯苯]-4-羧酸(參考例化合物 20)

【0501】

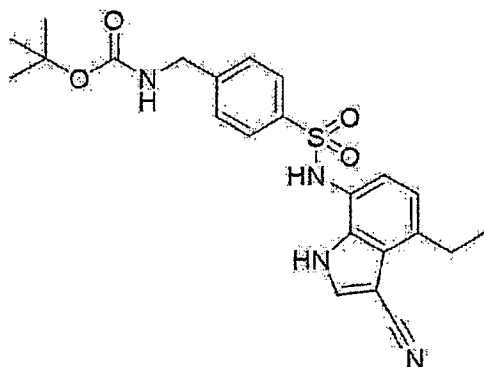


【0502】使參考例化合物 3(231mg)於四氫呋喃(2.0mL)中溶解，添加 4-溴-2-甲基苄酸(87mg)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(X-Phos、19mg)、X-Phos 胺基聯苯鈹氯化物預觸媒(32mg)、氟化銫(185mg)及水(0.50mL)，在氮氣環境、微波照射下，於 120℃攪拌 0.5 小時。將反應液用乙酸乙酯稀釋後，以飽和碳酸氫鈉水溶液萃取 2 次。合併水層，於冰冷下少量逐次添加 2N 鹽酸，調至 pH=1。將水層以乙酸乙酯萃取 2 次，將合併之有機層以飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥過濾後，於減壓下餾除溶劑，得到為白色粉體之粗精製物的標題化合物(229mg)。MS(ESI)m/z：515.3[M+H]⁺

【0503】參考例 21

(21-1)({4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺鹽基]苯基}甲基)胺甲酸三級丁酯(參考例化合物 21-1)

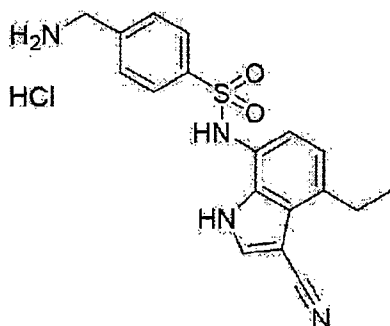
【0504】



【0505】在參考例化合物 16(347mg)之四氫呋喃(9.4mL)溶液中，於室溫添加 N-[(4-氯磺醯基苯基)甲基]胺甲酸三級丁酯(630mg)及吡啶(0.76mL)，於同溫攪拌 1 小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋，用 1N 鹽酸洗淨 2 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得到之殘餘物於二乙基醚-己烷(1：1)懸浮洗淨後，濾取，得到為米色固體之標題化合物(730mg)。MS(ESI)m/z：453.3[M-H]⁻

【0506】(21-2)4-(胺基甲基)-N-(3-氰基-4-乙基-1H-吡咯-7-基)苯-1-磺醯胺鹽
酸鹽(參考例化合物 21)

【0507】

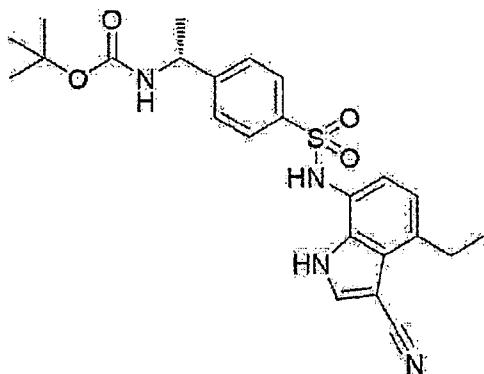


【0508】在參考例化合物 21-1(720mg)中，於室溫添加 4M 氯化氫/1,4-二噁烷溶液(7.2mL)。於同溫攪拌 16 小時後，藉由將反應液用二乙基醚稀釋，將固體懸浮洗淨後，濾取，得到為米色固體之標題化合物(653mg)。MS(ESI)m/z：355.0[M+H]⁺

【0509】參考例 22

(22-1)[(1R)-1-{4-[3-氰基-4-乙基-1H-吡咯-7-基]胺磺醯基]苯基}乙基]胺甲酸三級丁酯(參考例化合物 22-1)

【0510】

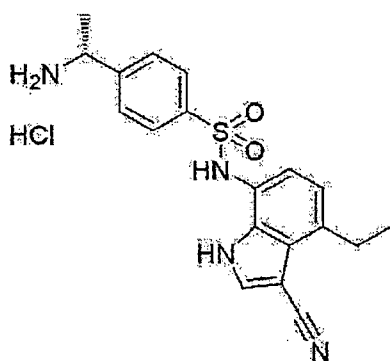


【0511】在參考例化合物 16(300mg)之四氫呋喃(8.0mL)溶液中，於室溫添加參考例化合物 17-3(570mg)及吡啶(0.65mL)，並於同溫攪拌 1 小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋，用 1N 鹽酸洗淨 2 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得到之殘餘物以己烷-氯仿(15：1)懸浮洗淨後，濾取，得到為淡褐色固體之標題化合物(710mg)。MS(ESI)m/z：

467.3[M-H]⁻

【0512】(22-2)4-[(1R)-1-胺基乙基]-N-(3-氰基-4-乙基-1H-吡咯-7-基)苯-1-磺醯胺鹽酸鹽(參考例化合物 22)

【0513】

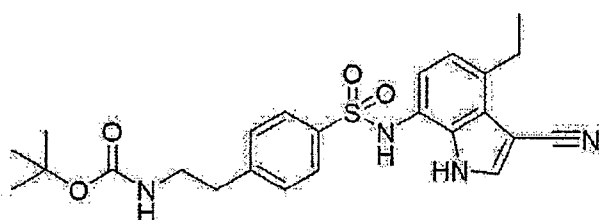


【0514】在參考例化合物 22-1(701mg)中，於室溫添加 4M 氯化氫/1,4-二噁烷溶液(7.0mL)。於同溫攪拌 16 小時後，藉由將反應液以二乙基醚稀釋，濾取固體，得到為米色固體之標題化合物(653mg)。MS(ESI)m/z：369.1[M+H]⁺

【0515】參考例 23

(23-1)(2-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲酸三級丁酯(參考例化合物 23-1)

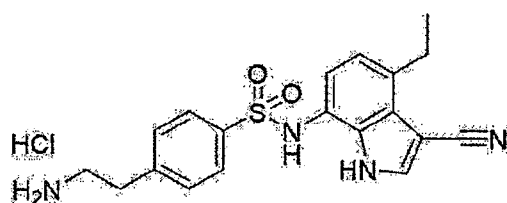
【0516】



【0517】在參考例化合物 16(300mg)之四氫呋喃(8.0mL)溶液中，於室溫添加 N-2-[4-(氯磺醯基)苯基]乙基胺甲酸三級丁酯(570mg)及吡啶(0.65mL)，於同溫攪拌 1 小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋，用 1N 鹽酸洗淨 2 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得到之殘餘物以二乙基醚-己烷(1：1)懸浮洗淨後，濾取，得到為米色固體之標題化合物(710mg)。MS(ESI)m/z：467.3[M-H]⁻

【0518】(23-2)4-(2-胺基乙基)-N-(3-氰基-4-乙基-1H-吡咯-7-基)苯-1-磺醯胺鹽酸鹽(參考例化合物 23)

【0519】



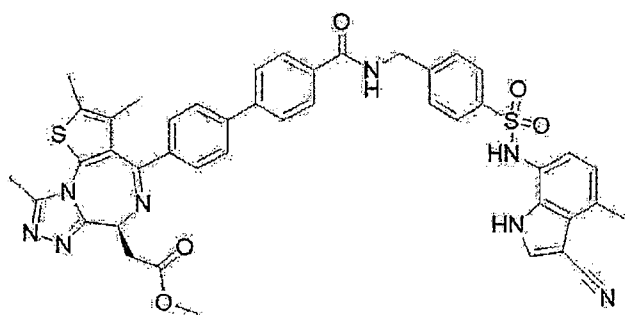
【0520】在參考例化合物 23-1(702mg)中，於室溫添加 4M 氯化氫/1,4-二噁烷溶液(7.0mL)。於同溫攪拌 16 小時後，藉由將反應液以二乙基醚稀釋，將固體懸浮洗淨後，濾取，得到為米色固體之標題化合物(610mg)。MS(ESI)m/z：

369.1[M+H]⁺

【0521】實施例 1

(1-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 1)

【0522】

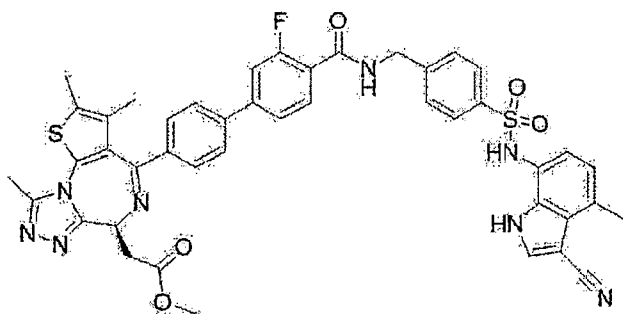


【0523】在參考例化合物 4(50mg)、參考例化合物 5(38mg)及三乙基胺(0.042mL)之 N,N-二甲基甲醯胺(2.0mL)溶液中，於室溫添加 HATU(46mg)，於同溫攪拌 5 小時。冰冷下，在反應液中加水，用氯仿萃取 2 次。將合併之有機層以水洗淨 2 次，用無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得到之殘餘物以分取 HPLC(10mM 碳酸銨水溶液-乙腈)精製，得到為淡黃色粉體之標題化合物(49mg)。MS(ESI)m/z：823.5[M+H]⁺

【0524】實施例 2

(2-1)[(6S)-4-{4'-[(4-{(3-氟基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基]-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 2)

【0525】

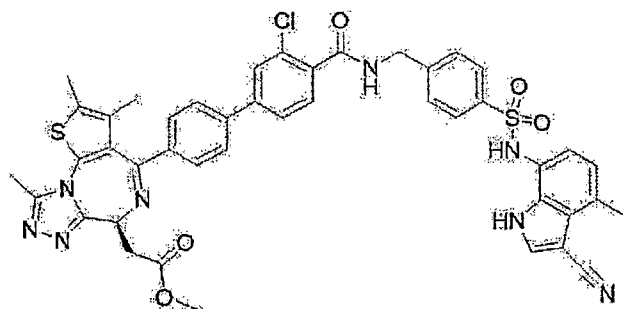


【0526】將參考例化合物 12(78mg)、參考例化合物 5(56mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.052mL)、HATU(86mg)之混合物於 N,N-二甲基甲醯胺(3.0mL)中，在室溫攪拌 2 小時。在反應液中加水，攪拌，過濾生成之固體。藉由矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=100：0 至 95：5)精製，得到為白色固體之標題化合物(86mg)。MS(ESI)m/z：841.6[M+H]⁺

【0527】實施例 3

(3-1)[(6S)-4-{3'-氯-4'-[(4-{(3-氟基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 3)

【0528】

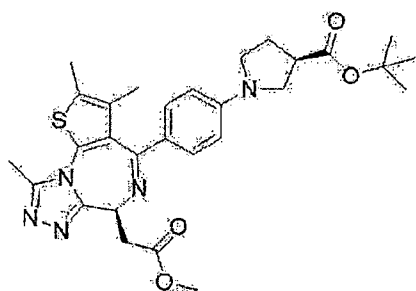


【0529】將參考例化合物 13(80mg)、參考例化合物 5(56mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.052mL)、HATU(86mg)之混合物，於 N,N-二甲基甲醯胺(3mL)中，在室溫攪拌 2 小時。於反應液中加水並攪拌，過濾生成之固體。藉由矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=100：0 至 95：5)精製，得到為淡黃色固體之標題化合物(115mg)。MS(ESI)m/z：857.6，859.6[M+H]⁺

【0530】實施例 4

(4-1)(3R)-1-{4-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基]苯基}吡咯啉-3-羧酸三級丁酯(實施例化合物 4-1)

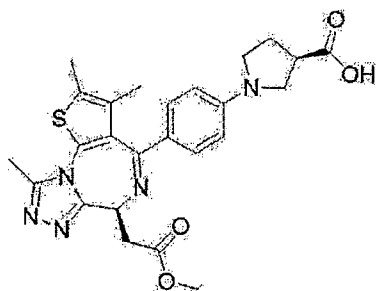
【0531】



【0532】在氫氣流下，將參考例化合物 1(200mg)、吡咯啉-3-羧酸三級丁酯(99mg)、(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鉍(II)甲磺酸鹽(40mg)、磷酸鉀(256mg)、水(0.043mL)於四氫呋喃(1.0mL)溶劑中，加熱回流 100 分鐘。將反應液放冷，用乙酸乙酯稀釋，以水、飽和食鹽水洗淨。用無水硫酸鈉乾燥後，以活性碳過濾，用甲醇、四氫呋喃洗淨，將濾液減壓濃縮。藉由將殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=100：0 至 95：5)精製，得到為淡黃色粉體之標題化合物(266mg)。MS(ESI)m/z：550.3[M+H]⁺

【0533】 (4-2)(3R)-1-{4-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基]苯基}吡咯啉-3-羧酸(實施例化合物 4-2)

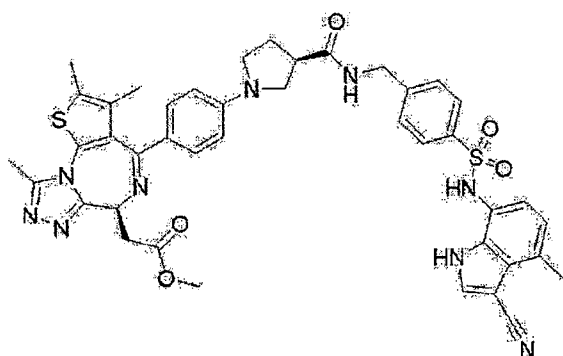
【0534】



【0535】 在實施例化合物 4-1(266mg)之二氯甲烷(1.0mL)溶液中，添加三氟乙酸(1.0mL)，於室溫攪拌 3 小時。將反應液減壓濃縮，將殘餘物以氯仿-甲苯共沸 3 次。將殘餘物溶解於乙酸乙酯，攪拌同時少量逐次添加 N,N-二異丙基乙基胺(0.30mL)。滴入己烷(2.5mL)，並於室溫攪拌 1 小時。藉由過濾生成之固體，用乙酸乙酯-己烷混合液(2：1)洗淨，得到為黃色粉體之標題化合物(181mg)。MS(ESI)m/z：494.3[M+H]⁺

【0536】 (4-3)[(6S)-4-(4-{(3R)-3-[(4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基]吡咯啉-1-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 4)

【0537】

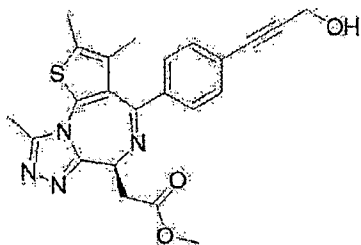


【0538】在實施例 2 中，使用實施例化合物 4-2(74mg)代替參考例化合物 12，藉由與(2-1)同樣之反應、處理，得到為黃色粉體之標題化合物(111mg)。
MS(ESI)m/z：816.3[M+H]⁺

【0539】實施例 5

(5-1){(6S)-4-[4-(3-羥基丙-1-炔-1-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯(實施例化合物 5-1)

【0540】

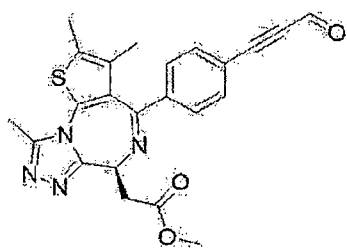


【0541】將參考例化合物 1(100mg)、炔丙基醇(27mg)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(X-Phos，12mg)、X-Phos 胺基聯苯鈣氯化物預觸媒(21mg)、磷酸鉀(102mg)及四氫呋喃(1.2mL)之混合物，在氮氣環境、微波照射下，於 90℃ 攪拌 1 小時。將反應液用乙酸乙酯稀釋後，以飽和食鹽水-水(1：1)洗淨 2 次，以飽和食鹽水洗淨 1 次，用無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=98：2 至 90：10，前置管柱：NH 矽膠)精製，得到為淡黃色黏體之標題化合物(63mg)。MS(ESI)m/z：

435.3[M+H]⁺

【0542】(5-2){(6S)-2,3,9-三甲基-4-[4-(3-側氧基丙-1-炔-1-基)苯基]-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯(實施例化合物 5-2)

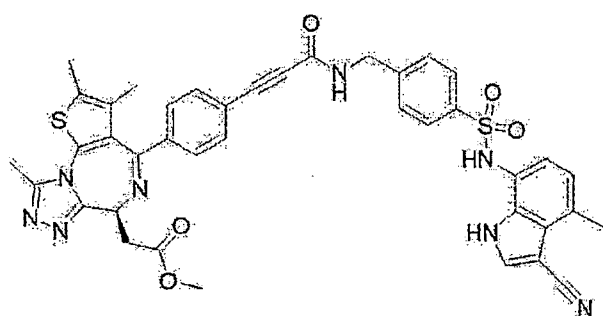
【0543】



【0544】在二氯甲烷(1.2mL)中之實施例化合物 5-1(60mg)中，添加 1,1,1-三乙鹽氧基-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧雜戊環-3-(1H)-酮(Dess-Martin 試藥，71mg)，於室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和硫代硫酸鈉水溶液，用乙酸乙酯萃取 2 次。將合併之有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨 2 次，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=98：2 至 90：10)精製，得到為淡黃色黏體之標題化合物(59mg)。MS(ESI)m/z：433.3[M+H]⁺

【0545】(5-3)[(6S)-4-(4-{3-[(4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺基]苯基}甲基)胺基]-3-側氧基丙-1-炔-1-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 5)

【0546】



【0547】在實施例化合物 5-2(57mg)、2-甲基-丁-2-烯(0.021mL)之乙腈(3.0mL)溶液中，添加 80%亞氯酸鈉(18mg)及磷酸二氫鈉(19mg)之水(1.0mL)溶液，於室溫攪拌 30 分鐘。在反應液中，於室溫追加 2-甲基-丁-2-烯(0.021mL)、80%亞氯酸鈉(18mg)及磷酸二氫鈉(19mg)，在同溫進一步攪拌 30 分鐘。將反應

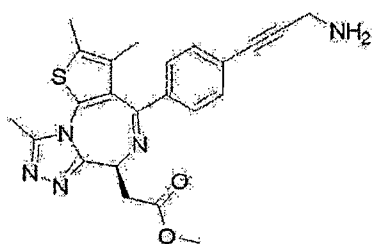
液減壓濃縮後，添加乙醇，再度減壓濃縮。在所得之殘餘物中，於室溫添加參考例化合物 5(47mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.11mL)、N,N-二甲基甲醯胺(2.0mL)，最後添加 HATU(57mg)。於同溫攪拌 16 小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋，用飽和食鹽水-水(1：1)洗淨 3 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，於減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析精製(氯仿：甲醇=98：2 至 90：10)，得到為米色粉體之標題化合物(17mg)。

MS(ESI)m/z：771.4[M+H]⁺

【0548】實施例 6

(6-1){((6S)-4-[4-(3-胺基丙-1-炔-1-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯(實施例化合物 6-1)

【0549】

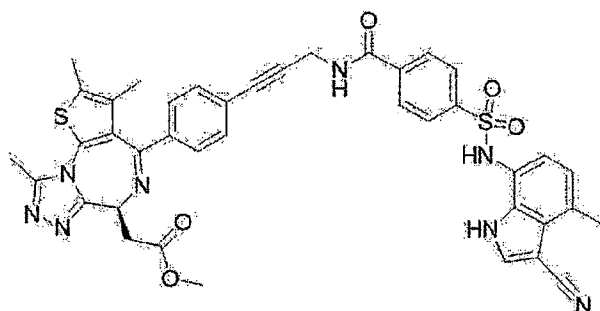


【0550】將參考例化合物 1(25mg)、炔丙基胺(0.019mL)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(X-Phos、3mg)、X-Phos 胺基聯苯鈹氯化物預觸媒(5mg)、磷酸鉀(64mg)及四氫呋喃(0.3mL)之混合物，在氮氣環境、微波照射下，於 90℃攪拌 2 小時。將反應液用乙酸乙酯稀釋後，用水洗淨 2 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。將殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=95：5 至 90：10)精製，得到為米色粉體之標題化合物(15mg)。

MS(ESI)m/z：434.3[M+H]⁺

【0551】 (6-2){(6S)-4-[4-(3-{4-[(3-氨基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苄醯胺}丙-1-炔-1-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯(實施例化合物 6)

【0552】

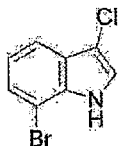


【0553】 在實施例化合物 6-1(14mg)、參考例化合物 6(13mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(0.4mL)溶液中，於室溫添加 N,N-二異丙基乙基胺(0.11mL)及 HATU(15mg)，並於同溫攪拌 1 小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋，用飽和食鹽水-水(1：1)洗淨 3 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析精製(氯仿：甲醇=98：2 至 90：10)，得到為白色粉體之標題化合物(20mg)。MS(ESI)m/z：771.4[M+H]⁺

【0554】 實施例 7

(7-1)7-溴-3-氯-1H-吡啶(實施例化合物 7-1)

【0555】



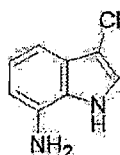
【0556】 在 7-溴-1H-吡啶(500mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(5.0mL)溶液中，於室溫添加 N-氯琥珀醯亞胺(358mg)，於同溫攪拌 2 小時。在反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和硫代硫酸鈉水溶液，用乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和

331771 第 146 頁，共 310 頁(發明說明書)

食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得到之殘餘物以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=95：5 至 90：10)精製，得到為淡黃色固體之標題化合物(577mg)。¹H NMR(400MHz，CDCl₃) δ ppm 7.09(1H，t，J=7.77Hz)，7.24-7.27(1H，m)，7.41(1H，dd，J=7.71，0.64Hz)，7.59(1H，dt，J=7.96，0.77Hz)，8.25(1H，brs)

【0557】(7-2)3-氯-1H-吡啶-7-胺(實施例化合物 7-2)

【0558】

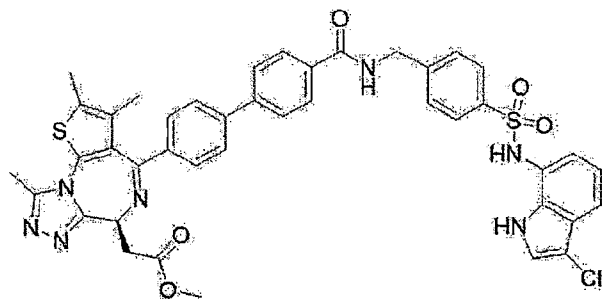


【0559】在參考例 9 中，使用實施例化合物 7-1(570mg)代替參考例化合物 8，依照同樣之反應、處理，得到為淡褐色固體之標題化合物(163mg)。

MS(ESI)m/z：167.0，169.0[M+H]⁺

【0560】(7-3)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氯-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呿-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 7)

【0561】



【0562】在實施例化合物 7-2(18mg)及參考例化合物 10(50mg)之四氫呋喃(2.0mL)溶液中，於室溫添加吡啶(0.060mL)，於同溫攪拌 16 小時。將反應液以

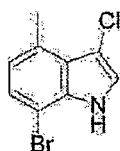
乙酸乙酯稀釋，用 1N 鹽酸洗淨 1 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=98：2 至 90：10)精製，得到為白色固體之標題化合物(37mg)。

MS(ESI)m/z：818.4，820.4[M+H]⁺

【0563】實施例 8

(8-1)7-溴-3-氯-4-甲基-1H-吡啶(實施例化合物 8-1)

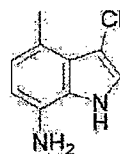
【0564】



【0565】在實施例 7 中，使用 7-溴-4-甲基-1H-吡啶(200mg)代替 7-溴-1H-吡啶，依照與(7-1)同樣之反應、處理，得到為黃色油狀物之標題化合物(212mg)。¹H NMR(400MHz，CDCl₃)δ ppm 2.75(3H，d，J=0.64Hz)，6.77(1H，d，J=7.87Hz)，7.20(1H，d，J=2.70Hz)，7.24(1H，d，J=7.71Hz)，8.22(1H，brd，J=1.67Hz)

【0566】(8-2)3-氯-4-甲基-1H-吡啶-7-胺(實施例化合物 8-2)

【0567】

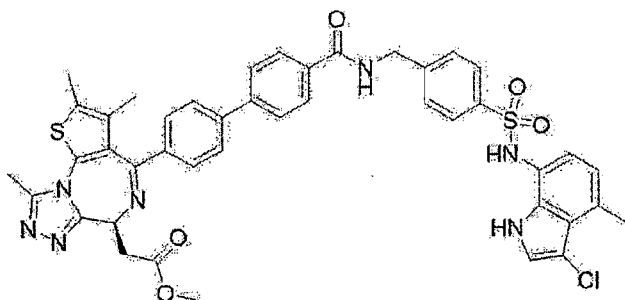


【0568】在參考例 9 中，使用實施例化合物 8-1(205mg)代替參考例化合物 8，依照同樣之反應、處理，得到為淡褐色固體之標題化合物(56mg)。

MS(ESI)m/z：181.0，183.0[M+H]⁺

【0569】 (8-3)[(6S)-4-{4'-[(4-[(3-氯-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺基]苯基)甲基)胺甲磺基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 8)

【0570】

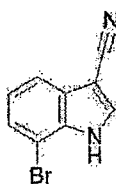


【0571】 在實施例 7 中，使用實施例化合物 8-2(20mg)、及參考例化合物 10(50mg)，代替實施例化合物 7-2，依照與(7-3)同樣之反應、處理，得到為灰色粉體之標題化合物(44mg)。MS(ESI)m/z：832.4，834.4[M+H]⁺

【0572】 實施例 9

(9-1)7-溴-1H-吡啶-3-甲腈(實施例化合物 9-1)

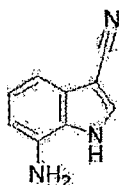
【0573】



【0574】 在參考例 8 中，使用 7-溴-1H-吡啶(500mg)代替參考例化合物 7，依照同樣之反應、處理，得到為淡褐色固體之標題化合物(548mg)。¹H NMR(400MHz，CDCl₃)δ ppm 7.20(1H，t，J=7.83Hz)，7.50(1H，dd，J=7.71，0.77Hz)，7.73(1H，d，J=7.96Hz)，7.80(1H，d，J=2.95Hz)，8.84(1H，brs)

【0575】 (9-2)7-胺基-1H-吡啶-3-甲腈(實施例化合物 9-2)

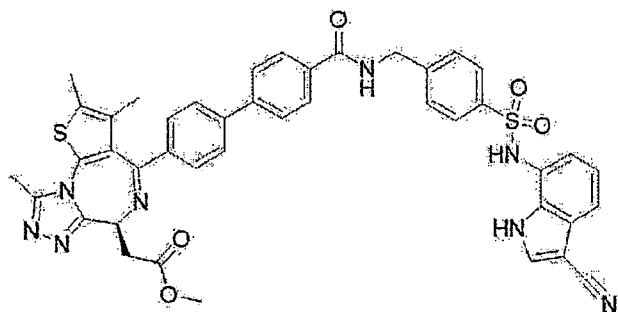
【0576】



【0577】在參考例 9 中，使用實施例化合物 9-1(542mg)代替參考例化合物 8，依照同樣之反應、處理，得到為淡褐色固體之標題化合物(322mg)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ ppm 5.33(2H, s), 6.47(1H, dd, J=7.58, 0.90Hz), 6.81(1H, dd, J=7.96, 0.90Hz), 6.94(1H, t, J=7.77Hz), 8.13(1H, s), 11.73(1H, brs)

【0578】(9-3)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-1H-吡啶-7-基)胺磺基]苯基}甲基)胺甲磺基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 9)

【0579】

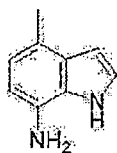


【0580】在實施例 7 中，使用實施例化合物 9-2(15mg)、及參考例化合物 10(44mg)，代替實施例化合物 7-2，依照與(7-3)同樣之反應、處理，得到為米色粉體之標題化合物(40mg)。MS(ESI)m/z: 809.4[M+H]⁺

【0581】實施例 10

(10-1)4-甲基-1H-吡啶-7-胺(實施例化合物 10-1)

【0582】

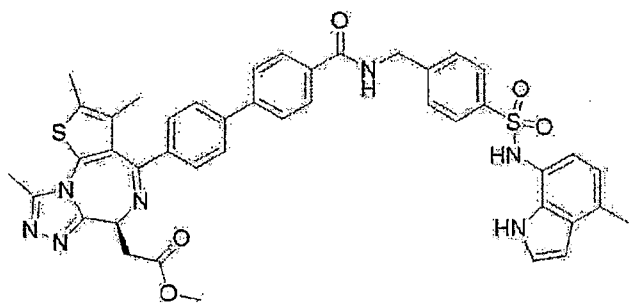


【0583】在參考例 9 中，使用參考例化合物 7(92mg)代替參考例化合物 8，依照同樣之反應、處理，得到為淡褐色固體之標題化合物(29mg)。

MS(ESI)m/z：147.1[M+H]⁺

【0584】(10-2)[(6S)-2,3,9-三甲基-4-{4'-[(4-{(4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基}苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮吡-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 10)

【0585】

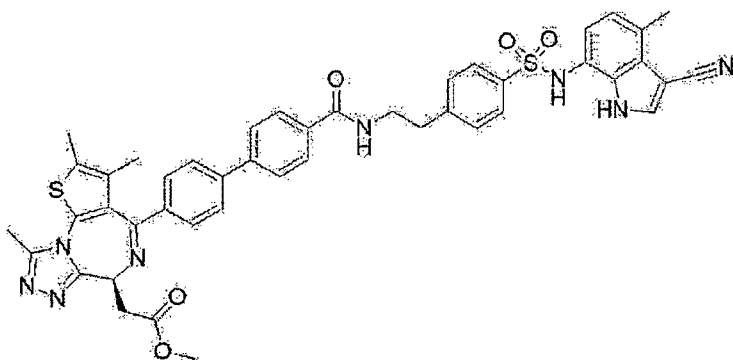


【0586】在實施例 7 中，使用實施例化合物 10-1(28mg)、及參考例化合物 10(120mg)，代替實施例化合物 7-2，依照與(7-3)同樣之反應、處理，得到為米色粉體之標題化合物(107mg)。MS(ESI)m/z：798.5[M+H]⁺

【0587】實施例 11

(11-1)[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮吡-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 11)

【0588】

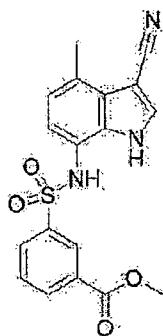


【0589】將參考例化合物 4(75mg)、參考例化合物 11(65mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.078mL)、HATU(86mg)之混合物於 N,N-二甲基甲醯胺(3.0mL)中，在室溫攪拌 2 小時。在反應液中加入水，攪拌，過濾生成之固體。藉由矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=100：0 至 95：5)精製，得到為淡黃色固體之標題化合物(115mg)。MS(ESI)m/z：837.4[M+H]⁺

【0590】實施例 12

(12-1)3-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苄酸甲酯(實施例化合物 12-1)

【0591】



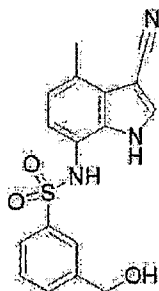
【0592】將參考例化合物 9(200mg)、3-(氯磺醯基)苄酸甲基(302mg)、三乙基胺(0.33mL)於氯仿(5.0mL)中，在室溫攪拌 7 小時。在反應液中加入水，攪拌，將水層以相分離器(Phase Separator)除去，將有機層減壓濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=70：30 至 30：70)、及矽膠管柱層析(氯仿：甲醇

=100 : 0 至 95 : 5)精製，得到為淡黃色固體之標題化合物(190mg)。

MS(ESI)m/z : 370.3[M+H]⁺

【0593】 (12-2)N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)-3-(羥基甲基)苯-1-磺醯胺
(實施例化合物 12-2)

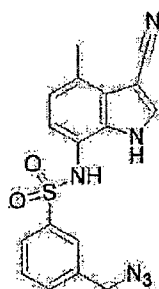
【0594】



【0595】 將實施例化合物 12-1(190mg)之四氫呋喃(5.0mL)溶液冷卻至 0 °C，添加 2M 氫化硼鋰/四氫呋喃溶液(0.77mL)及甲醇(0.063mL)，於室溫自然升溫，同時攪拌 4 小時。追加 2M 氫化硼鋰/四氫呋喃溶液(0.77mL)，並於室溫攪拌 3 小時。在反應液中少量逐次添加 1N 鹽酸，攪拌，繼而添加氯仿，並攪拌。將水層藉由相分離器(Phase Separator)除去，將有機層減壓濃縮。藉由將殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=100 : 0 至 95 : 5)精製，得到為白色固體之標題化合物(124mg)。MS(ESI)m/z : 342.1[M+H]⁺

【0596】 (12-3)3-(疊氮基甲基)-N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)苯-1-磺醯胺
(實施例化合物 12-3)

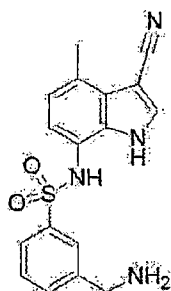
【0597】



【0598】在實施例化合物 12-2(124mg)之四氫呋喃(5.0mL)溶液中，添加 2-疊氨基-1,3-二甲基咪唑鎧六氟磷酸鹽(207mg)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯(111mg)，於室溫攪拌 4 小時。在反應液中添加 1N 鹽酸、乙酸乙酯，並攪拌。分離有機層，用食鹽水洗淨 2 次後，減壓濃縮。藉由將殘餘物以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=80：20 至 50：50)精製，得到為白色固體之標題化合物(69mg)。MS(ESI)m/z：367.1[M+H]⁺

【0599】(12-4)3-(胺基甲基)-N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)苯-1-磺醯胺(實施例化合物 12-4)

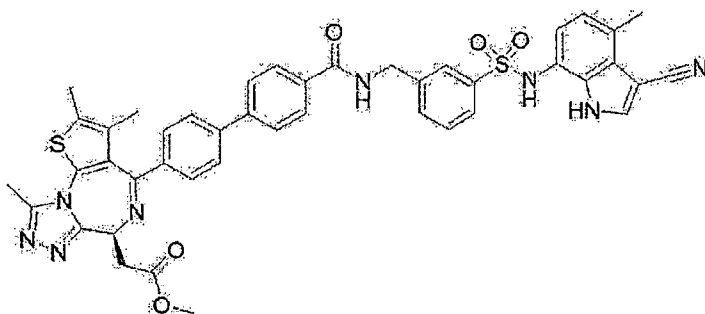
【0600】



【0601】將實施例化合物 12-3(69mg)、三苯基膦(64mg)、水(0.5mL)於四氫呋喃(5.0mL)中，在 50°C 攪拌 6 小時。將反應液減壓濃縮，藉由將所生成之固體以氯仿懸浮洗淨後，濾取，乾燥，得到為白色固體之標題化合物(60mg)。MS(ESI)m/z：341.1[M+H]⁺

【0602】(12-5)[(6S)-4-{4'-[(3-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 12)

【0603】



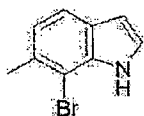
【0604】在實施例 11 中，使用實施例化合物 12-4 代替參考例化合物 11，依照與(11-1)同樣之反應、處理，得到為白色固體之標題化合物。

MS(ESI)m/z : 823.4[M+H]⁺

【0605】實施例 13

(13-1)7-溴-6-甲基-1H-吡咯(實施例化合物 13-1)

【0606】

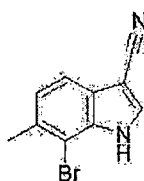


【0607】在參考例 7 中，使用 2-溴-3-硝基甲苯(2160mg)代替 1-溴-4-甲基-2-硝基苯，依照同樣之反應、處理，得到為白色固體之標題化合物(1108mg)。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ ppm 2.52(3H, s), 6.58(1H, dd, J=3.21, 2.18Hz), 7.00(1H, d, J=7.96Hz), 7.19(1H, dd, J=3.08, 2.44Hz), 7.46(1H, d, J=7.96Hz), 8.27(1H, brs)

【0608】(13-2)7-溴-6-甲基-1H-吡咯-3-甲腈(實施例化合物 13-2)

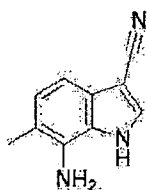
【0609】



【0610】在參考例 8 中，使用實施例化合物 13-1(500mg)代替參考例化合物 7，依照同樣之反應、處理，得到為米色固體之標題化合物(461mg)。¹H NMR(400MHz，CDCl₃)δ ppm 2.54(3H，s)，7.19(1H，d，J=8.1Hz)，7.61(1H，d，J=8.1Hz)，7.72(1H，d，J=2.8Hz)，8.72(1H，brs)

【0611】(13-3)7-胺基-6-甲基-1H-吡啶-3-甲腈(實施例化合物 13-3)

【0612】

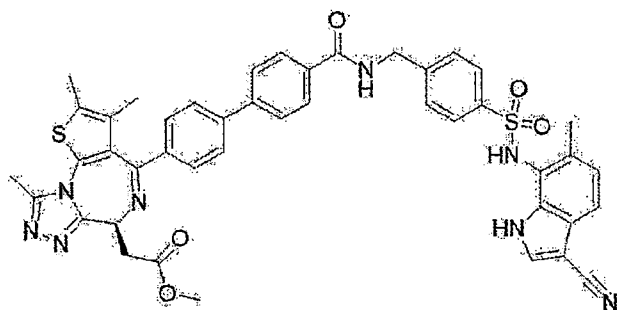


【0613】在參考例 9 中，使用實施例化合物 13-2(455mg)代替參考例化合物 8，依照同樣之反應、處理，得到為白色固體之標題化合物(146mg)。

MS(ESI)m/z：172.1[M+H]⁺

【0614】(13-4)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-6-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 13)

【0615】

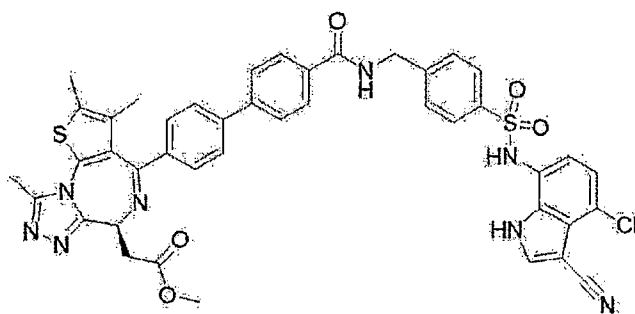


【0616】在實施例 7 中，使用實施例化合物 13-3(17mg)、及參考例化合物 10(60mg)，代替實施例化合物 7-2，依照與(7-3)同樣之反應、處理，得到為白色粉體之標題化合物(34mg)。MS(ESI)m/z：823.5[M+H]⁺

【0617】實施例 14

(14-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(4-氯-3-氰基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 14)

【0618】

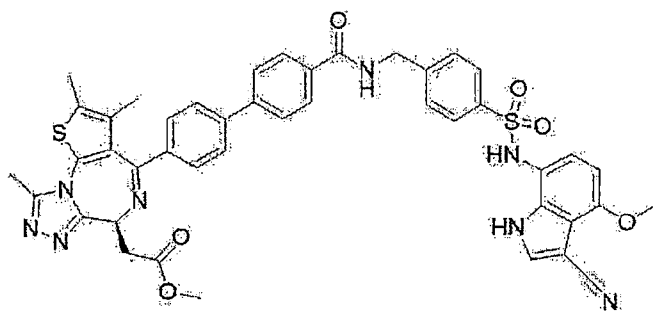


【0619】在實施例 13 中，使用 1-溴-4-氯-2-硝基苯，代替 2-溴-3-硝基甲 苯，依照與(13-1)至(13-4)同樣之反應、處理，得到為白色固體之標題化合物。MS(ESI)m/z：843.4，845.5[M+H]⁺

【0620】實施例 15

(15-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲氧基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 15)

【0621】



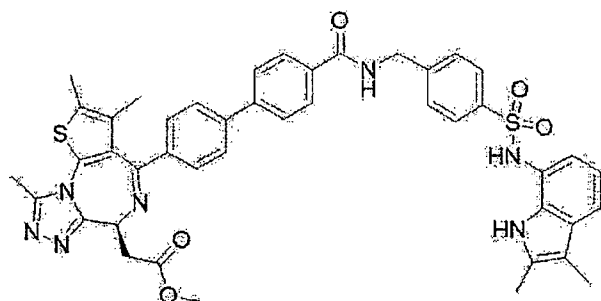
【0622】在實施例 13 中，使用 4-溴-3-硝基苯甲醚，代替 2-溴-3-硝基甲
 苯，依照與(13-1)至(13-4)同樣之反應、處理，得到為紫色固體之標題化合物。

MS(ESI)m/z : 839.5[M+H]⁺

【0623】實施例 16

(16-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(2,3-二甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲
 醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二
 氮吡-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 16)

【0624】

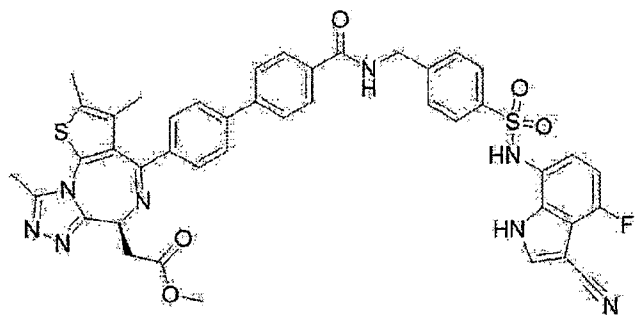


【0625】在實施例 7 中，使用 2,3-二甲基-1H-吡咯-7-胺(17mg)、及參考例
 化合物 10(50mg)，代替實施例化合物 7-2，依照與(7-3)同樣之反應、處理，得
 到為褐色固體之標題化合物(22mg)。MS(ESI)m/z : 812.5[M+H]⁺

【0626】實施例 17

(17-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-氟-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呿-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 17)

【0627】

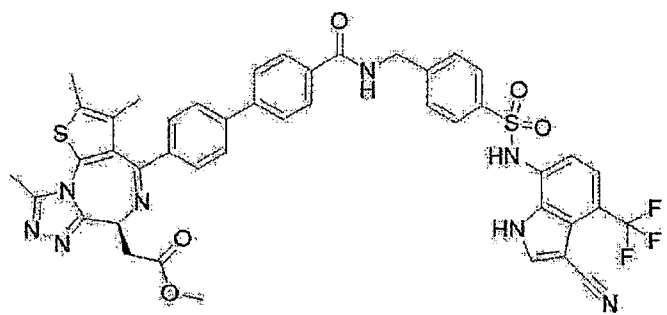


【0628】在實施例 13 中，使用 1-溴-4-氟-2-硝基苯，代替 2-溴-3-硝基甲
苯，依照與(13-1)至(13-4)同樣之反應、處理，得到為米色粉體之標題化合物。
MS(ESI)m/z：827.5[M+H]⁺

【0629】實施例 18

(18-1)[(6S)-4-(4'-{[(4-{[3-氰基-4-(三氟甲基)-1H-吡咯-7-基]胺磺醯基}苯基)
甲基]胺甲醯基}[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并
[4,3-a][1,4]二氮呿-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 18)

【0630】

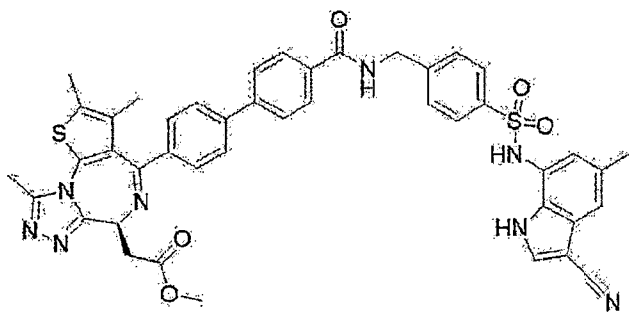


【0631】在實施例 13 中，使用 1-溴-2-硝基-4-三氟甲基苯，代替 2-溴-3-硝基甲苯，依照與(13-1)至(13-4)同樣之反應、處理，得到為白色粉體之標題化合物。MS(ESI)m/z：877.5[M+H]⁺

【0632】實施例 19

(19-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-5-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 19)

【0633】

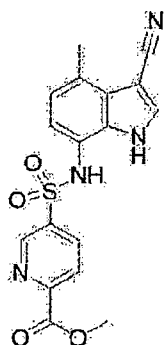


【0634】在實施例 13 中，使用 3-溴-4-硝基甲苯，代替 2-溴-3-硝基甲苯，依照與(13-1)至(13-4)同樣之反應、處理，得到為白色粉體之標題化合物。MS(ESI)m/z：823.5[M+H]⁺

【0635】實施例 20

(20-1)5-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]吡啶-2-羧酸甲酯(實施例化合物 20-1)

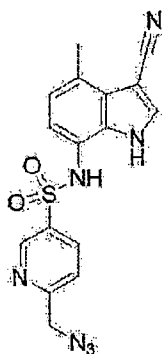
【0636】



【0637】將參考例化合物 9(300mg)、5-(氯磺醯基)吡啶-2-羧酸甲酯(454mg)、吡啶(0.71mL)於四氫呋喃(5.0mL)中，在室溫攪拌 4 小時。在反應液中添加乙酸乙酯及 1N 鹽酸，並攪拌，過濾生成之固體。在固體中添加飽和碳酸氫鈉水溶液、四氫呋喃，並攪拌，然後添加氯仿，將水層以相分離器(Phase Separator)除去，將有機層減壓濃縮。藉由將殘餘物以二乙基醚懸浮洗淨後，濾取，得到為黃色固體之標題化合物(210mg)。MS(ESI)m/z：371.1[M+H]⁺

【0638】(20-2)6-(疊氮基甲基)-N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)吡啶-3-磺醯胺(實施例化合物 20-2)

【0639】

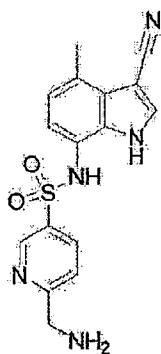


【0640】在氮氣流下，於實施例化合物 20-1(210mg)之四氫呋喃(5.0mL)懸浮液中，添加 2M 氫化硼鋰/四氫呋喃溶液(1.14mL)，並在室溫攪拌 5 小時。在反應液中添加飽和氯化銨水溶液，並攪拌，繼而添加氯仿，並攪拌，將水層以相分離器(Phase Separator)除去，將有機層減壓濃縮。藉由將殘餘物以矽膠管柱

層析(氯仿：甲醇=100：0 至 95：5)精製，得到白色固體(75mg)。將此固體、及 2-疊氮基-1,3-二甲基咪唑鎧六氟磷酸鹽(125mg)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯(0.066mL)於四氫呋喃(5.0mL)中，在室溫攪拌 2 小時。在反應液中，添加飽和氯化銨水溶液、氯仿，並攪拌，將水層以相分離器(Phase Separator)除去，將有機層減壓濃縮。將殘餘物以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=70：30 至 30：70)精製，得到為白色固體之標題化合物(63mg)。MS(ESI)m/z：368.2[M+H]⁺

【0641】(20-3)6-(胺基甲基)-N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)吡啶-3-磺醯胺
(實施例化合物 20-3)

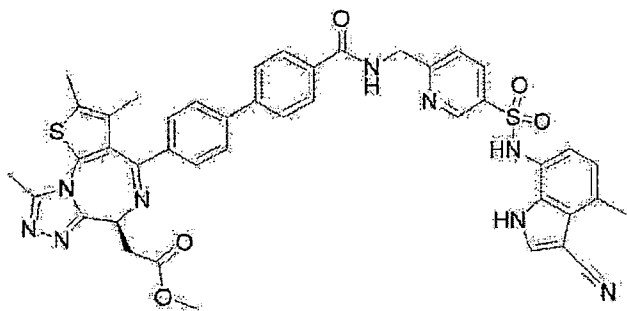
【0642】



【0643】在實施例 12 中，使用實施例化合物 20-2(63mg)，代替實施例化合物 12-3，依照與(12-4)同樣之反應、處理，得到為白色固體之標題化合物(24mg)。MS(ESI)m/z：342.1[M+H]⁺

【0644】(20-4)[(6S)-4-{4'-[({5-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]吡啶-2-基}甲基)胺甲磺醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 20)

【0645】



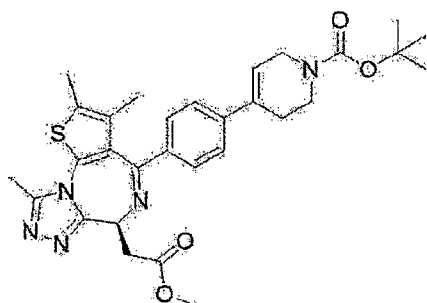
【0646】在實施例 11 中，使用實施例化合物 20-3，代替參考例化合物 11，依照與(11-1)同樣之反應、處理，得到為淡黃色固體之標題化合物。

MS(ESI)m/z : 824.3[M+H]⁺

【0647】實施例 21

(21-1)4-{4-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基]苯基}-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸三級丁酯 (實施例化合物 21-1)

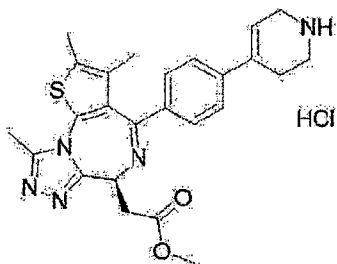
【0648】



【0649】在氬氣流下，將參考例化合物 1(500mg)、N-(三級丁氧基羰基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-硼酸頻哪醇酯(447mg)、乙酸鈮(7mg)、S-phos(99mg)、氟化鉀(210mg)、水(0.078mL)，於四氫呋喃(5.0mL)溶劑中，加熱回流 7 小時。使用乙酸乙酯，將反應液用矽藻土過濾，將濾液減壓濃縮。將殘餘物以 NH 矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=70：30 至 20：80)精製，得到為淡黃色固體之標題化合物(680mg)。MS(ESI)m/z : 562.5[M+H]⁺

【0650】 (21-2){(6S)-2,3,9-三甲基-4-[4-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯基]-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯鹽酸鹽(實施例化合物 21-2)

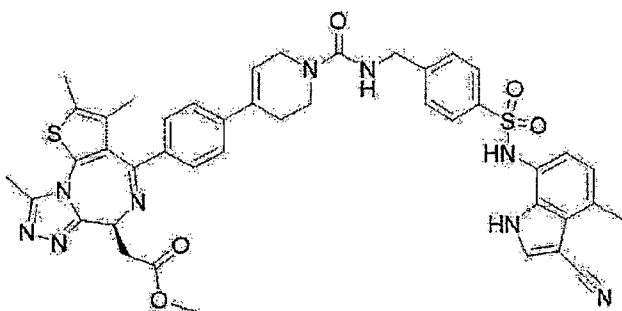
【0651】



【0652】 在實施例化合物 21-1(217mg)之甲醇(0.5mL)溶液中，添加 4M 氯化氫/1,4-二噁烷溶液(2.0mL)，並於室溫攪拌 1 小時。藉由將反應液減壓濃縮，將殘餘物以二異丙基醚懸浮洗淨，濾取、乾燥，得到為黃色固體之標題化合物 (198mg)。MS(ESI)m/z : 462.2[M+H]⁺

【0653】 (21-3)[(6S)-4-(4-{1-[(4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基}苯基)甲基)胺甲醯基]-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯(實施例化合物 21)

【0654】



【0655】 在三光氣(22mg)之四氫呋喃(3.0mL)溶液中，添加參考例化合物 5(68mg)、及 N,N-二異丙基乙基胺(0.11mL)，並於室溫攪拌 15 分鐘，繼而添加

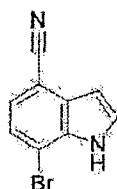
實施例化合物 21-2(100mg)、及 N,N-二甲基甲醯胺(0.5mL)，於室溫攪拌 2 小時。在反應液中加水，攪拌，並以乙酸乙酯萃取 3 次，將有機層減壓濃縮。藉由將殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=100：0 至 95：5)精製，用二乙基醚懸浮洗淨，濾取、乾燥，得到為乳白色粉體之標題化合物(60mg)。MS(ESI)m/z：

828.4[M+H]⁺

【0656】 實施例 22

(22-1)7-溴-1H-吡啶-4-甲腈(實施例化合物 22-1)

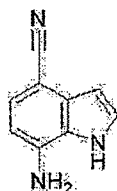
【0657】



【0658】 在參考例 7 中，使用 4-溴-3-苄腈(2270mg)，代替 1-溴-4-甲基-2-硝基苯，依照同樣之反應、處理，得到為淡黃色固體之標題化合物(540mg)。
¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ ppm 6.86(1H, dd, J=3.21, 2.18Hz), 7.36(1H, d, J=8.35Hz), 7.41(1H, d, J=7.83Hz), 7.46(1H, t, J=3.21Hz), 8.65(1H, brs)

【0659】 (22-2)7-胺基-1H-吡啶-4-甲腈(實施例化合物 22-2)

【0660】

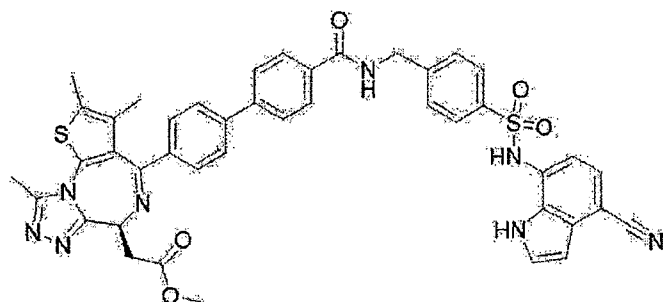


【0661】 在參考例 9 中，使用實施例化合物 22-1(100mg)，代替參考例化合物 8，依照同樣之反應、處理，得到為淡黃色固體之標題化合物(53mg)。¹H

NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.06(2H, s), 6.34-6.41(2H, m), 7.22(1H, d, J=7.96Hz), 7.49(1H, t, J=2.83Hz), 11.15(1H, brs)

【0662】(22-3)[(6S)-4-{4'-[(4-氰基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 22)

【0663】

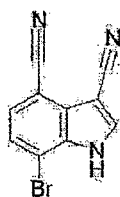


【0664】在實施例 7 中，使用實施例化合物 22-2(29mg)、及參考例化合物 10(80mg)，代替實施例化合物 7-2，依照與(7-3)同樣之反應、處理，得到為白色粉體之標題化合物(26mg)。MS(ESI)m/z：809.4[M+H]⁺

【0665】實施例 23

(23-1)7-溴-1H-吡啶-3,4-二甲腈(實施例化合物 23-1)

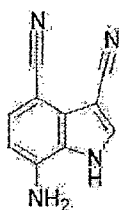
【0666】



【0667】在參考例 8 中，使用實施例化合物 22-1(100mg)，代替參考例化合物 7，依照同樣之反應、處理，得到為淡黃色固體之標題化合物(48mg)。MS(ESI)m/z：246.0, 248.0[M+H]⁺

【0668】(23-2)7-胺基-1H-吡啶-3,4-二甲腈(實施例化合物 23-2)

【0669】

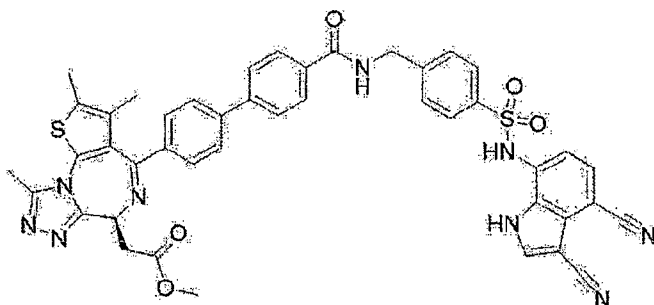


【0670】在參考例 9 中，使用實施例化合物 23-1(45mg)，代替參考例化合物 8，依照同樣之反應、處理，得到為淡黃色固體之標題化合物(10mg)。

MS(ESI)m/z：183.1[M+H]⁺

【0671】(23-3)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3,4-二氰基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 23)

【0672】

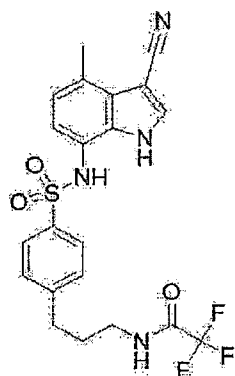


【0673】在實施例 7 中，使用實施例化合物 23-2(9.4mg)、及參考例化合物 10(72mg)，代替實施例化合物 7-2，依照與(7-3)同樣之反應、處理，得到為淡黃色粉體之標題化合物(15mg)。MS(ESI)m/z：834.5[M+H]⁺

【0674】實施例 24

(24-1)N-(3-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}丙基)-2,2,2-三氟乙醯胺(實施例化合物 24-1)

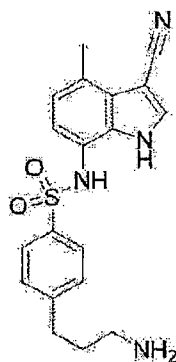
【0675】



【0676】在實施例 20 中，使用 4-[3-(三氟乙醯胺)丙基]苯磺醯氯，代替 5-(氯磺醯基)吡啶-2-羧酸甲酯，依照與(20-1)同樣之反應、處理，得到為褐色粉體之標題化合物。MS(ESI)m/z：465.2[M+H]⁺

【0677】(24-2)4-(3-胺基丙基)-N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)苯-1-磺醯胺
(實施例化合物 24-2)

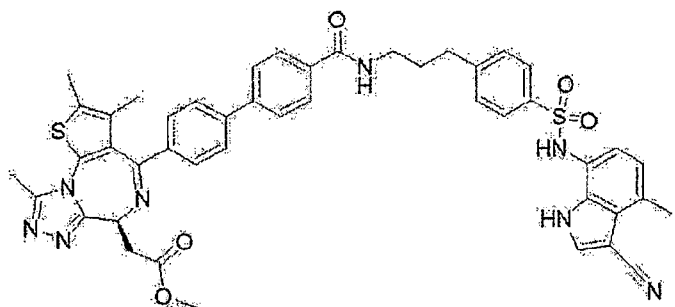
【0678】



【0679】將實施例化合物 24-1(610mg)、碳酸鉀(545mg)、水(0.8mL)於甲醇(8.0mL)中，在室溫攪拌 2 小時。將甲醇於減壓下餾除，加水並攪拌。添加 1N 鹽酸(5mL)，攪拌，過濾生成之固體。以水懸浮洗淨，藉由乾燥，得到灰色固體。在該固體中添加碳酸鉀(273mg)、水(0.5mL)、甲醇(5.0mL)，並加熱回流 6 小時。將甲醇於減壓下餾除，加水並攪拌。添加 1N 鹽酸並攪拌，過濾生成之固體。藉由用水懸浮洗淨，濾取、乾燥，得到為灰色固體之標題化合物(453mg)。MS(ESI)m/z：369.2[M+H]⁺

【0680】 (24-3)[(6S)-4-{4'-[(3-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}丙基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯(實施例化合物 24)

【0681】



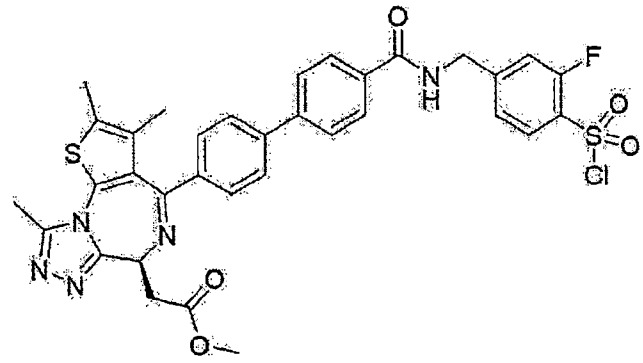
【0682】 在實施例 11 中，使用實施例化合物 24-2，代替參考例化合物 11，依照與(11-1)同樣之反應、處理，得到為米色固體之標題化合物。

MS(ESI)m/z：851.7[M+H]⁺

【0683】 實施例 25

(25-1){(6S)-4-[4'-({[4-(氯磺醯基)-3-氟苯基]甲基}胺甲醯基)[1,1'-聯苯]-4-基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯 (實施例化合物 25-1)

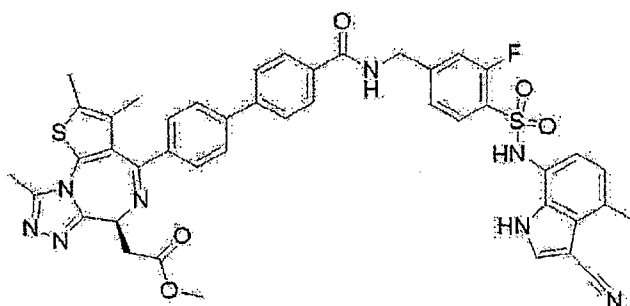
【0684】



【0685】在參考例 10 中，使用 4-溴-3-氟苯基甲烷胺鹽酸鹽，代替 4-溴苄基胺，依照與(10-1)至(10-3)同樣之反應、處理，得到為淡黃色粉體之標題化合物。MS(ESI)m/z：688.4[M-Cl+H₂O]⁺

【0686】(25-2)[(6S)-4-{4'-[(4-{(3-氟基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]-3-氟苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮吡-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 25)

【0687】



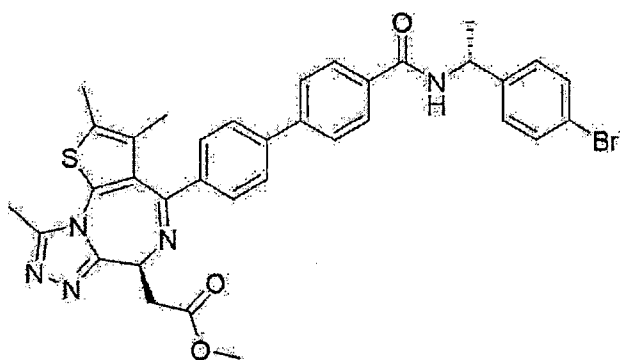
【0688】在實施例 7 中，使用參考例化合物 9(26mg)，代替實施例化合物 7-2，及使用實施例化合物 25-1(97mg)，代替實施例化合物 10，依照與(7-3)同樣之反應、處理，得到為米色粉體之標題化合物(69mg)。MS(ESI)m/z：

841.5[M+H]⁺

【0689】實施例 26

(26-1)[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-(4-溴苯基)乙基]胺甲醯基}[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮吡-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 26-1)

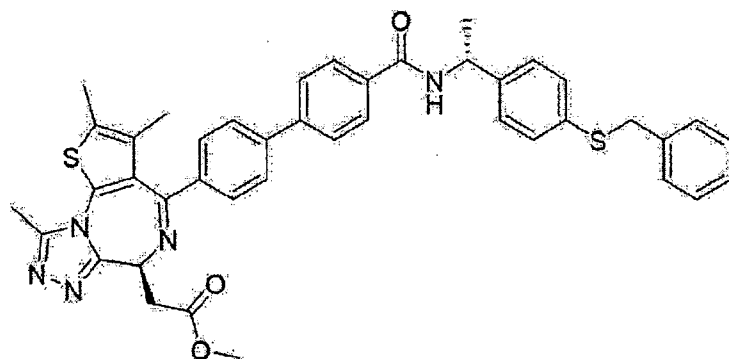
【0690】



【0691】將參考例化合物 4(100mg)、(1R)-1-(4-溴苯基)乙烷胺(48mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.10mL)、HATU(91mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(2.0mL)的混合溶液，於室溫攪拌 16 小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋，用飽和食鹽水-水(1：1)洗淨 3 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析精製(氯仿：甲醇=98：2 至 90：10)，得到為淡黃色粉體之粗精製物的標題化合物(156mg)。MS(ESI)m/z：682.4，684.4[M+H]⁺

【0692】(26-2){(6S)-4-[4'-{(1R)-1-[4-(苄基硫基)苯基]乙基}胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯(實施例化合物 26-2)

【0693】

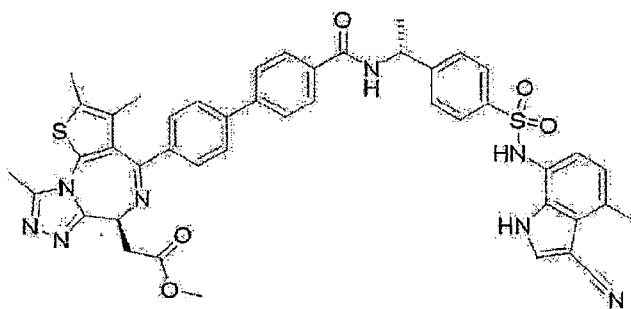


【0694】將實施例化合物 26-1(133mg)、苄基硫醇(0.028mL)、N,N-二異丙基乙基胺(0.10mL)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos，23mg)、

參(二亞苄基丙酮)二鈹(18mg)、甲苯(2.0mL)、四氫呋喃(0.70mL)之混合物，在氮氣環境、微波照射下，於 150℃ 攪拌 0.5 小時。放冷至室溫後，藉由將反應液以直接 NH 矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=50：50 至 0：100)精製，得到為淡黃色粉體之標題化合物(126mg)。MS(ESI)m/z：726.5[M+H]⁺

【0695】 (26-3)[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基]胺甲醯基}[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮吡-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 26)

【0696】



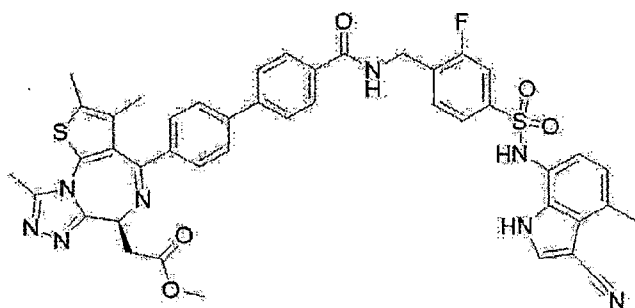
【0697】 在實施例化合物 26-2(124mg)之乙腈(2.5mL)-2N 鹽酸(0.50mL)溶液中，冰冷下添加 N-氯琥珀醯亞胺(80mg)，於同溫攪拌 2 小時。在反應液中添加飽和食鹽水-水(1：1)，用乙酸乙酯萃取 2 次。將合併之有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。在所得之殘餘物與參考例化合物 9(33mg)之四氫呋喃(5.0mL)溶液中，於室溫添加吡啶(0.14mL)，並於同溫攪拌 16 小時。在反應液中添加飽和食鹽水-水(1：1)，用氯仿-甲醇萃取 1 次，用氯仿萃取 2 次。將合併之有機層以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以 NH 矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=90：10 至 50：50)精製後，再度以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=98：2 至 90：10)精製，得到標

題化合物之粗精製物。藉由將粗精製物全量以分取 HPLC(10mM 碳酸銨水溶液-乙腈)精製，得到為白色粉體之標題化合物(16mg)。MS(ESI)m/z：837.5[M+H]⁺

【0698】 實施例 27

(27-1)[(6S)-4-{4'-[(4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]-2-氟苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 27)

【0699】

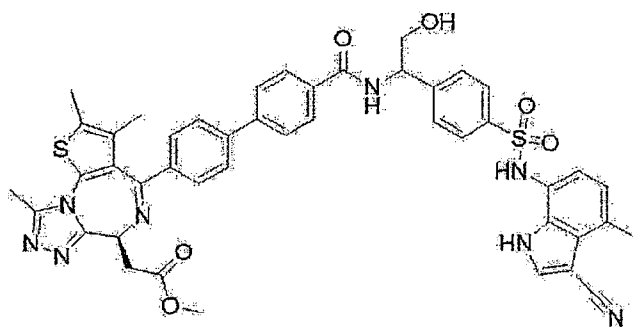


【0700】 在實施例 25 中，使用 4-溴-2-氟苯基甲烷胺鹽酸鹽，代替 4-溴-3-氟苯基甲烷胺鹽酸鹽，依照與(25-1)至(25-2)同樣之反應、處理，得到為米色粉體之標題化合物。MS(ESI)m/z：841.5[M+H]⁺

【0701】 實施例 28

(28-1)[(6S)-4-{4'-[(1-{4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}-2-羥基乙基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 28)

【0702】

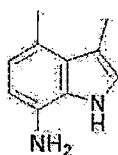


【0703】在實施例 25 中，使用 2-胺基-2-(4-溴苯基)乙醇，代替 4-溴-3-氟苯基甲烷胺鹽酸鹽，依照與(25-1)至(25-2)同樣之反應、處理，得到為白色粉體之標題化合物。MS(ESI)m/z：853.5[M+H]⁺

【0704】實施例 29

(29-1)3,4-二甲基-1H-吡啶-7-胺(實施例化合物 29-1)

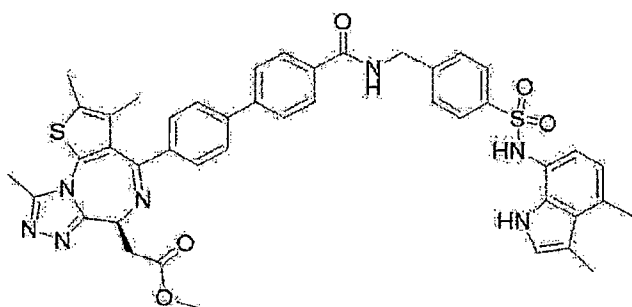
【0705】



【0706】在氮氣流下，將 7-溴-3,4-二甲基-1H-吡啶(443mg)、二苯酮亞胺(501mg)、1.3M 鋰雙(三甲基矽基)醯胺/四氫呋喃溶液(5.3mL)、[1,3-雙(2,6-二-3-戊基苯基)咪唑-2-亞基](3-氯吡啶基)二氯鈣(II)(Pd-PEPPSI-IPent catalyst, 47mg)於四氫呋喃(3.0mL)中，加熱回流 7 小時。在反應液中添加飽和氯化銨水溶液、氯仿，並攪拌，將水層以相分離器(Phase Separator)除去，將有機層減壓濃縮。將殘餘物及羥胺鹽酸鹽(344mg)、乙酸鈉(487mg)，在甲醇(3.0mL)-四氫呋喃(3.0mL)混合溶劑中，於室溫攪拌 3 小時。將反應液減壓濃縮，添加飽和碳酸氫鈉水溶液、氯仿，並攪拌，將水層以相分離器(Phase Separator)除去，將有機層減壓濃縮。藉由將殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=100：0 至 95：5)精製，得到為灰色固體之標題化合物(279mg)。MS(ESI)m/z：161.2[M+H]⁺

【0707】 (29-2)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3,4-二甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 29)

【0708】

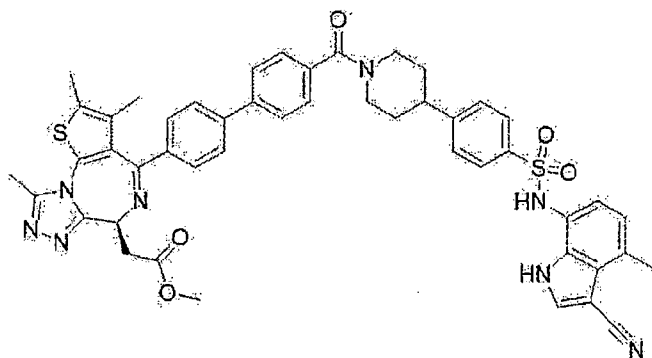


【0709】 將實施例化合物 29-1(19mg)、參考例化合物 10(70mg)、吡啶(0.041mL)於四氫呋喃(3.0mL)中，在室溫攪拌 5 小時。將反應液減壓濃縮，與甲苯共沸。將殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=100：0 至 95：5)、及矽膠管柱層析(乙酸乙酯：甲醇=100：0 至 95：5)精製，得到為淡黃色固體之標題化合物(57mg)。MS(ESI)m/z：812.7[M+H]⁺

【0710】 實施例 30

(30-1){(6S)-4-[4'-(4-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}吡啶-1-羰基)[1,1'-聯苯]-4-基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯(實施例化合物 30)

【0711】

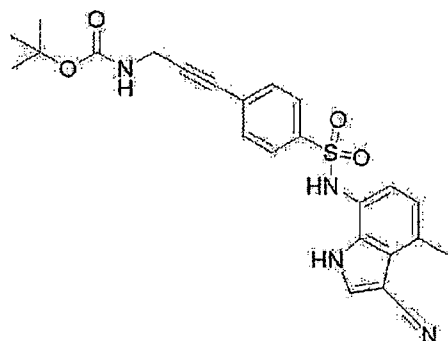


【0712】在實施例 25 中，使用 4-(4-溴苯基)哌啶鹽酸鹽，代替 4-溴-3-氟苯基甲烷胺鹽酸鹽，依照與(25-1)至(25-2)同樣之反應、處理，得到為白色粉體之標題化合物。MS(ESI)m/z：877.6[M+H]⁺

【0713】實施例 31

(31-1)(3-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}丙-2-炔-1-基)胺甲酸三級丁酯(實施例化合物 31-1)

【0714】

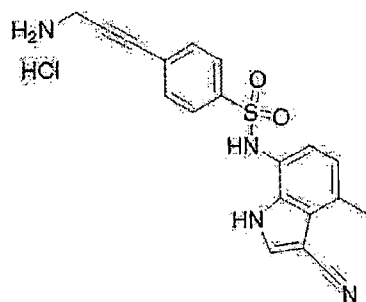


【0715】將參考例化合物 14(300mg)、N-(三級丁氧基羰基)炔丙基胺(239mg)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(X-Phos，37mg)、X-Phos 胺基聯苯鈣氯化物預觸媒(61mg)、磷酸鉀(490mg)及四氫呋喃(4.0mL)之混合物，在氮氣環境、微波照射下，於 120℃攪拌 1 小時。在反應液中添加飽和食鹽水-水(1：1)，用乙酸乙酯萃取 2 次。將合併之有機層以飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇

=98 : 2 至 95 : 5)精製後，再度以 NH 矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=95 : 5 至 50 : 50)精製，得到為淡黃色粉體之標題化合物(209mg)。MS(ESI)m/z : 465.3[M+H]⁺

【0716】 (31-2)4-(3-胺基丙-1-炔-1-基)-N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)苯-1-磺醯胺鹽酸鹽(實施例化合物 31-2)

【0717】

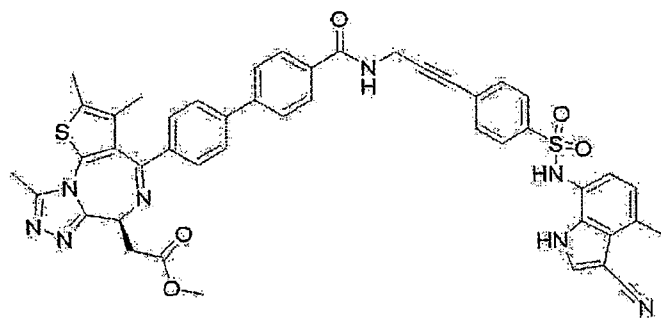


【0718】 在實施例化合物 31-1(205mg)中，於室溫添加 4M 氯化氫/1,4-二噁烷溶液(6.0mL)。於同溫攪拌 1.5 小時後，將反應液減壓濃縮。藉由將殘餘物以二乙基醚懸浮洗淨，並濾取，得到為褐色固體之標題化合物(150mg)。

MS(ESI)m/z : 365.2[M+H]⁺

【0719】 (31-3)[(6S)-4-{4'-[(3-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}丙-2-炔-1-基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮吡-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 31)

【0720】

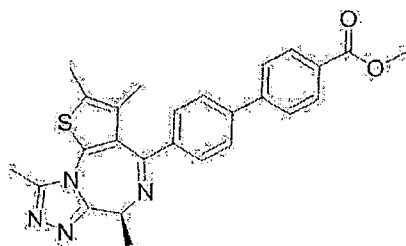


【0721】在實施例化合物 31-2(65mg)、參考例化合物 4(80mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(1.6mL)溶液中，於室溫添加 N,N-二異丙基乙基胺(0.083mL)及 HATU(73mg)，於同溫攪拌 1 小時。將反應液以甲醇稀釋，添加於乙酸乙酯及飽和食鹽水-水(1：1)中。濾除少量之不溶物後，將濾液進行分液。將有機層用飽和食鹽水-水(1：1)洗淨 2 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以 NH 矽膠管柱層析精製(氯仿：甲醇=95：5 至 50：50，前置管柱：矽膠)，得到為白色粉體之標題化合物(103mg)。MS(ESI)m/z：847.5[M+H]⁺

【0722】實施例 32

(32-1)4'-[(6S)-2,3,6,9-四甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基][1,1'-聯苯]-4-羧酸甲酯(實施例化合物 32-1)

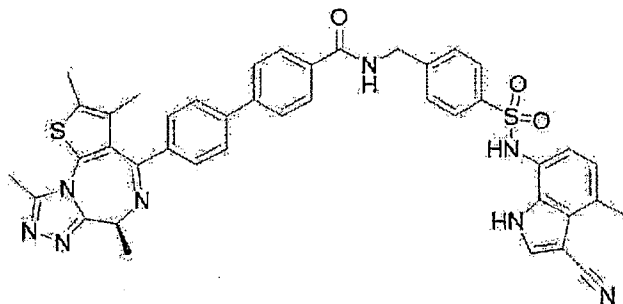
【0723】



【0724】將參考例化合物 2(150mg)、4-(甲氧基羰基)苯基硼酸(81mg)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯胺基聯苯鈀氯化物預觸媒(15mg)、碳酸鈉(79mg)、1,4-二噁烷(3.0mL)、水(1.0mL)混合，在微波照射下，於 100℃攪拌 20 分鐘。在反應混合物中加水，用乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，過濾，將濾液減壓濃縮。藉由將殘餘物以 NH 矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=80：20 至 0：100)精製，得到為白色粉體之標題化合物(161mg)。MS(ESI)m/z：457.3[M+H]⁺

【0725】 (32-2)N-({4-[(3-氨基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺基]苯基}甲基)-4'-[(6S)-2,3,6,9-四甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮吡-4-基][1,1'-聯苯]-4-羧醯胺(實施例化合物 32)

【0726】

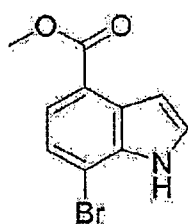


【0727】 在實施例化合物 32-1(73mg)之甲醇(3.0mL)溶液中添加 1N 氫氧化鈉水溶液(0.32mL)，於室溫攪拌 9 小時。在反應液中添加 1N 鹽酸，並攪拌、減壓濃縮。將所得之固體、及參考例化合物 5(60mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.082mL)、HATU(72mg)於 N,N-二甲基甲醯胺(3.0mL)中，在室溫攪拌 1 小時。在反應液中加水，攪拌，過濾生成之固體。藉由矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=100：0 至 95：5)精製，得到為白色固體之標題化合物(100mg)。MS(ESI)m/z：765.6[M+H]⁺

【0728】 實施例 33

(33-1)7-溴-1H-吡咯-4-羧酸甲酯(實施例化合物 33-1)

【0729】

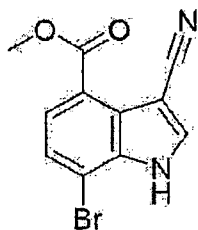


【0730】在 4-溴-3-硝基苄酸甲酯(2600mg)之四氫呋喃溶液(30.0mL)中，於-78℃，以 5 分鐘添加 1M 乙烯基鎂溴化物/四氫呋喃溶液(25.0mL)。在同溫攪拌 1 小時後，於反應液中添加飽和氯化銨水溶液、水，並升溫至室溫。分液後，將水層用乙酸乙酯萃取 1 次。將合併之有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析精製(己烷：乙酸乙酯=90：10)，得到為白色固體之標題化合物(1223mg)。

MS(ESI)m/z：254.1，256.0[M+H]⁺

【0731】(33-2)7-溴-3-氰基-1H-吡啶-4-羧酸甲酯(實施例化合物 33-2)

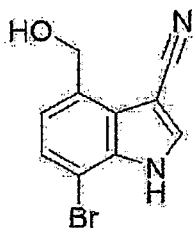
【0732】



【0733】在實施例化合物 33-1(1000mg)之 N,N-二甲基甲醯胺溶液(4.0mL)中，於室溫添加苯基膦醯二氯(1.0mL)。在 100℃攪拌 20 分鐘後，追加 N,N-二甲基甲醯胺(4.0mL)，於 100℃進一步攪拌 40 分鐘。添加脛胺鹽酸鹽(547mg)，於 100℃加熱攪拌 2 小時，並於 140℃加熱攪拌 0.5 小時。放冷至室溫後，在反應液中添加乙酸乙酯稀釋，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨 3 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析精製(氯仿：甲醇=98：2 至 95：5)，得到為褐色固體之粗精製物的標題化合物(703mg)。MS(ESI)m/z：279.2，281.2[M+H]⁺

【0734】(33-3)7-溴-4-(羥基甲基)-1H-吡啶-3-甲腈(實施例化合物 33-3)

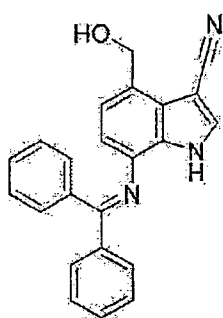
【0735】



【0736】在實施例化合物 33-2(391mg)之四氫呋喃(16.0mL)懸浮液中，於冰冷下滴入 2.5M 氫化鋰鋁/四氫呋喃溶液(1.70mL)。於同溫攪拌 10 分鐘後，添加 1N 鹽酸，用乙酸乙酯萃取 2 次。將合併之有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得到之殘餘物以氯仿懸浮洗淨，並濾取，得到為灰色固體之標題化合物(221mg)。MS(ESI)m/z：233.0，235.0[M-OH]⁺；¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ ppm 4.94(2H，d，J=5.27Hz)，5.33(1H，t，J=5.33Hz)，7.10-7.27(1H，m)，7.48(1H，d，J=7.83Hz)，8.31(1H，s)，12.44(1H，brs)

【0737】(33-4)7-[(二苯基亞甲基)胺基]-4-(羥基甲基)-1H-吡啶-3-甲腈(實施例化合物 33-4)

【0738】

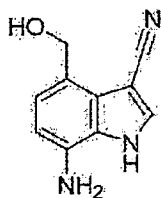


【0739】在實施例化合物 33-3(267mg)、二苯酮亞胺(270mg)、[1,3-雙(2,6-二-3-戊基苯基)咪唑-2-亞基](3-氯吡啶基)二氯鈣(II)(Pd-PEPPSI-IPent catalyst，26mg)、四氫呋喃(7.0mL)之混合物中，於室溫添加 1.3M 鋰雙(三甲基矽基)醯胺/四氫呋喃溶液(2.9mL)，在氮氣環境、微波照射下，於 140℃攪拌 0.5 小時。追

加 Pd-PEPPSI-IPent catalyst(85mg)、1.3M 鋰雙(三甲基矽基)醯胺/四氫呋喃溶液 (2.9mL)，在氮氣環境、微波照射下，於 160℃ 攪拌 0.5 小時。放冷至室溫後，在反應液中加水，用乙酸乙酯萃取 2 次。將有機層合併，用飽和食鹽水洗淨後以無水硫酸鈉乾燥，過濾，於減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析精製(氯仿：甲醇=98：2)，再度以 NH 矽膠管柱層析精製(氯仿：甲醇=98：2)，得到為淡黃色固體之標題化合物(59mg)。MS(ESI)m/z：352.2[M+H]⁺

【0740】(33-5)7-胺基-4-(羥基甲基)-1H-吡啶-3-甲腈(實施例化合物 33-5)

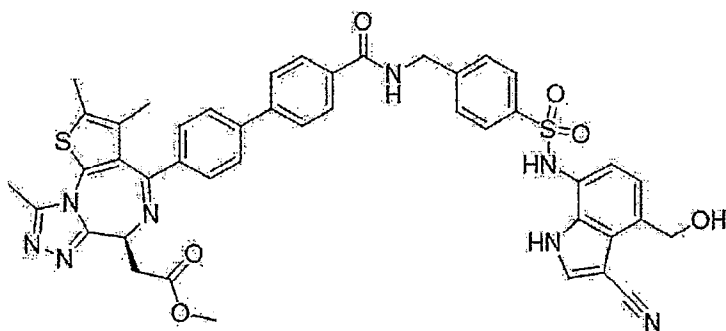
【0741】



【0742】將實施例化合物 33-4(57mg)於四氫呋喃(1.0mL)-甲醇(1.0mL)中溶解，於室溫添加羥胺鹽酸鹽(28mg)及乙酸鈉(40mg)，於同溫攪拌 2 小時。在反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，用乙酸乙酯萃取 2 次。將有機層合併，用飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，過濾，於減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以 NH 矽膠管柱層析精製(氯仿：甲醇=98：2 至 80：20)，得到為淡褐色固體之標題化合物(14mg)。MS(ESI)m/z：170.1[M-OH]⁺，¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ ppm 4.74-4.83(3H, m)，5.22(2H, s)，6.42(1H, d, J=7.7Hz)，6.91(1H, d, J=7.7Hz)，8.12(1H, s)，11.75(1H, brs)

【0743】(33-6)[(6S)-4-(4'-{[(4-{[3-氨基-4-(羥基甲基)-1H-吡啶-7-基]胺磺醯基}苯基)甲基]胺甲醯基}[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 33)

【0744】

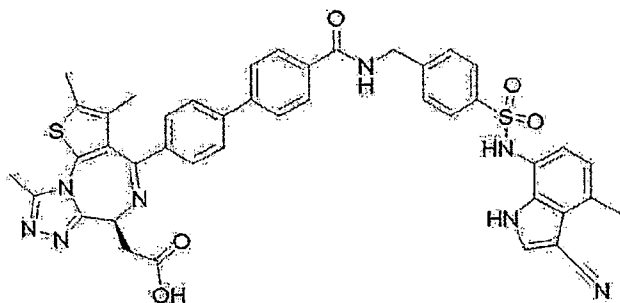


【0745】在實施例化合物 33-5(13mg)與參考例化合物 10(73mg)之四氫呋喃(1.0mL)溶液中，於室溫添加吡啶(0.17mL)，在同溫攪拌 14 小時。將反應液以乙酸乙酯-甲醇稀釋，用飽和食鹽水-水(1：1)洗淨 1 次，並用飽和食鹽水洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得到之殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=98：2 至 90：10)精製 2 次，得到為米色粉體之標題化合物(29mg)。MS(ESI)m/z：839.5[M+H]⁺

【0746】實施例 34

(34-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸(實施例化合物 34)

【0747】



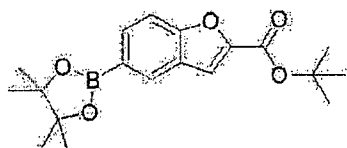
【0748】在實施例化合物 1(295mg)之四氫呋喃(2.0mL)-甲醇(2.0mL)混合溶液中，添加 2N 氫氧化鋰水溶液(0.72mL)，於室溫攪拌 2 小時。添加 1N 鹽酸，

攪拌，減壓濃縮。藉由將殘餘物以水懸浮洗淨，濾取，乾燥，得到為黃色粉體之標題化合物(258mg)。MS(ESI)m/z：809.4[M+H]⁺

【0749】 實施例 35

(35-1)5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-1-苯并呋喃-2-羧酸三級丁酯(實施例化合物 35-1)

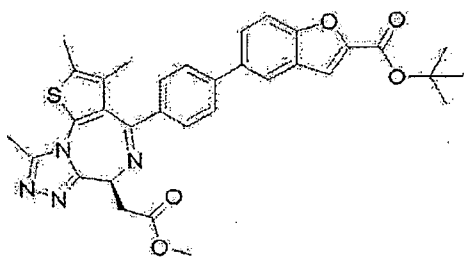
【0750】



【0751】 在 5-溴-1-苯并呋喃-2-羧酸三級丁酯(1.50g)、雙(頻哪醇合)二硼(1.41g)、1,1'-(二苯基膦基)二茂鐵-鈹(II)二氯甲烷錯化物(206mg)、乙酸鉀(991mg)之混合物中添加 1,4-二噁烷(17mL)，進行氬取代後，於微波照射下，在 130°C 加熱攪拌 30 分鐘。在反應液中添加水、乙酸乙酯及活性碳，將不溶物藉由矽藻土濾除後，以乙酸乙酯洗淨過濾物。將濾液進行分液，將有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，過濾後將溶劑減壓餾除。將殘餘物以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=100：0 至 90：10)精製，得到為淡黃色固體之標題化合物(1.38g)。¹H NMR(400MHz，CDCl₃)δppm 1.37(12H，s)，1.63(9H，s)，7.40(1H，d，J=1.0Hz)，7.56(1H，d，J=8.7Hz)，7.87(1H，dd，J=1.3，8.5Hz)，8.15(1H，s)

【0752】 (35-2)5-{4-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基]苯基}-1-苯并呋喃-2-羧酸三級丁酯(實施例化合物 35-2)

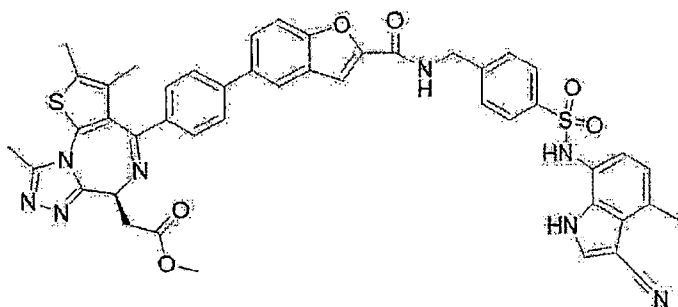
【0753】



【0754】將參考例化合物 1(80mg)、實施例化合物 35-1(73mg)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(X-Phos, 9mg)、X-Phos 胺基聯苯鈹氯化物預觸媒(15mg)、磷酸鉀(123mg)、水(0.013mL)及四氫呋喃(1.0mL)之混合物，在氮氣環境、微波照射下，於 90℃ 攪拌 0.5 小時。將反應液用乙酸乙酯稀釋後，用水洗淨 1 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。將殘餘物以 NH 矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=50：50 至 0：100)精製，得到為白色粉體之標題化合物(115mg)。MS(ESI)m/z：597.5[M+H]⁺

【0755】(35-3)[(6S)-4-(4-{2-[(4-{(3-氟基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺酰基}苯基)甲基)胺甲酰基]-1-苯并呋喃-5-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 35)

【0756】



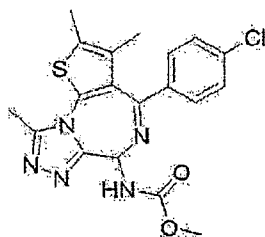
【0757】在實施例化合物 35-2(111mg)之二氯甲烷(1.0mL)溶液中，添加三氟乙酸(1.0mL)，於室溫攪拌 1 小時。將反應液濃縮後，添加甲苯，餾除溶劑。使所得到之殘餘物溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(2.0mL)，在室溫添加參考例化合物 5(64mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.32mL)、HATU(85mg)，於同溫攪拌 1 小

時。將反應液用乙酸乙酯稀釋後，加入飽和碳酸氫鈉水溶液中，濾取生成之析出物(A)。將濾液進行分液，將水層用乙酸乙酯萃取 1 次。將合併之有機層(B)以飽和食鹽水-水(1：1)洗淨 2 次，並以飽和食鹽水洗淨 1 次。使濾物(A)在氯仿中溶解，與有機層(B)合併，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析精製(氯仿：甲醇=98：2 至 95：5)，得到為白色粉體之標題化合物(104mg)。MS(ESI)m/z：863.5[M+H]⁺

【0758】實施例 36

(36-1)[4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮吡-6-基]胺甲酸甲酯(實施例化合物 36-1)

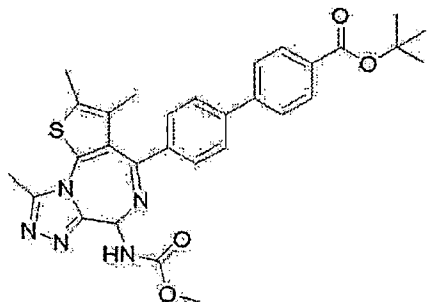
【0759】



【0760】在日本專利公開公報(特開平 7-17941，原料調製例 1)記載之 6-胺基-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮吡(200mg)的二氯甲烷(6.0mL)溶液中，冰冷下添加氯甲酸甲酯(0.048mL)及 N,N-二異丙基乙基胺(0.15mL)，於同溫攪拌 0.5 小時。在反應液中加水，用氯仿萃取 2 次後，以無水硫酸鈉乾燥，過濾後將溶劑減壓餾除。藉由將殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=100：0 至 97：3)精製，得到為淡橙色粉體之標題化合物(233mg)。MS(ESI)m/z：416.3[M+H]⁺

【0761】 (36-2)4'-{6-[(甲氧基羰基)胺基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基}[1,1'-聯苯]-4-羧酸三級丁酯(實施例化合物 36-2)

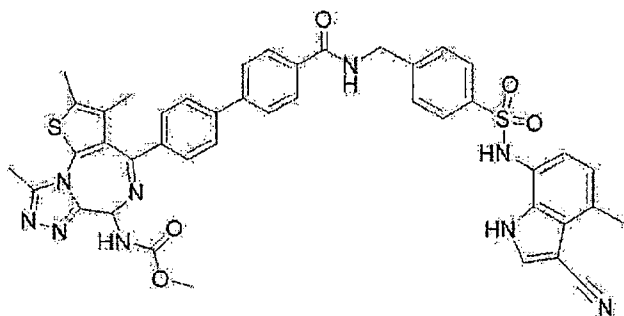
【0762】



【0763】 將實施例化合物 36-1(30mg)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)苄酸三級丁酯(25mg)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(X-Phos, 4mg)、X-Phos 胺基聯苯鈣氯化物預觸媒(6mg)、磷酸鉀(46mg)、水(0.005mL)及四氫呋喃(0.36mL)之混合物，在氮氣環境、微波照射下，於 90℃攪拌 0.5 小時。將反應液用乙酸乙酯稀釋後，用水洗淨 1 次、用飽和食鹽水洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。將殘餘物以 NH 矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=50：50 至 0：100)精製，得到為白色粉體之標題化合物(39mg)。MS(ESI)m/z：558.4[M+H]⁺

【0764】 (36-3)(4-{4'-[(4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺基]苯基}甲基)胺甲磺基][1,1'-聯苯]-4-基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)胺甲酸甲酯(實施例化合物 36)

【0765】



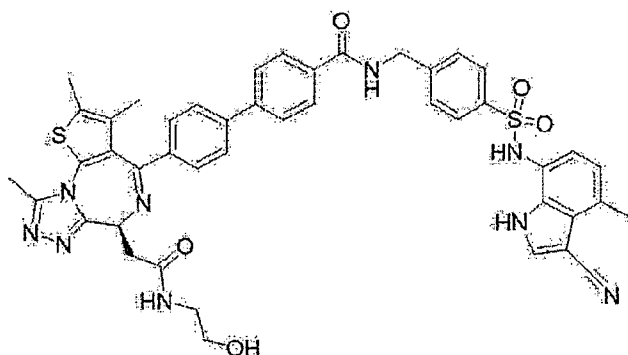
【0766】在實施例化合物 36-2(37mg)之二氯甲烷(1.0mL)溶液中，添加三氟乙酸(1.0mL)，並於室溫攪拌 1 小時。將反應液濃縮後，添加甲苯，餾除溶劑。使所得到之殘餘物在 N,N-二甲基甲醯胺(0.67mL)中溶解，於室溫添加參考例化合物 5(25mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.12mL)、HATU(31mg)，於同溫攪拌 15 小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨 1 次，用飽和食鹽水-水(1：1)洗淨 2 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次。以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得到之殘餘物以矽膠管柱層析精製(氯仿：甲醇 =98：2 至 95：5)，得到為白色粉體之標題化合物(43mg)。MS(ESI)m/z：

824.5[M+H]⁺

【0767】實施例 37

(37-1)N-({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)-4'-[(6S)-6-{2-[(2-羥基乙基)胺基]-2-側氧基乙基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基][1,1'-聯苯]-4-羧醯胺(實施例化合物 37)

【0768】



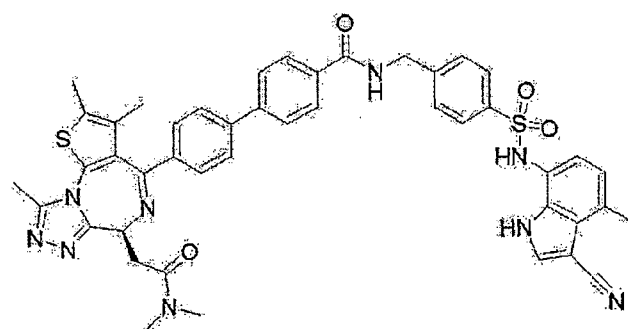
【0769】將實施例化合物 34(100mg)、2-胺基乙醇(12mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.064mL)、HATU(56mg)於 N,N-二甲基甲醯胺(3.0mL)中，在室溫攪拌 2 小時。在反應液中加入水，攪拌，用乙酸乙酯萃取 2 次。將合併之有機層以水洗淨 2 次後，減壓濃縮。藉由將殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=100：0 至 80：20)精製，得到為白色固體之標題化合物(97mg)。MS(ESI)m/z：

852.5[M+H]⁺

【0770】實施例 38

(38-1)N-({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)-4'-{(6S)-6-[2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基}[1,1'-聯苯]-4-羧醯胺(實施例化合物 38)

【0771】



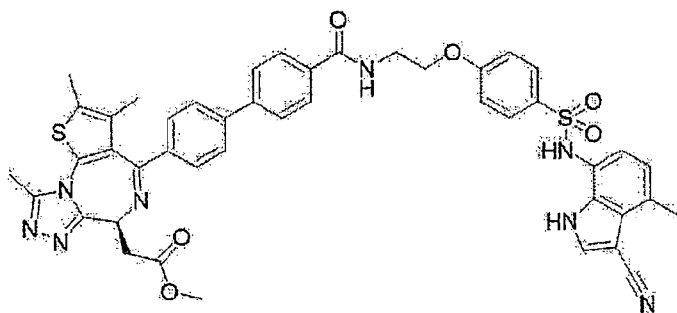
【0772】在實施例 37 中，使用二甲基胺鹽酸鹽，代替 2-胺基乙醇，依照與(37-1)同樣之反應、處理，得到為乳白色固體之標題化合物。MS(ESI)m/z：

836.5[M+H]⁺

【0773】實施例 39

(39-1)[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺基]苯氧基}乙基)胺甲基] [1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 39)

【0774】

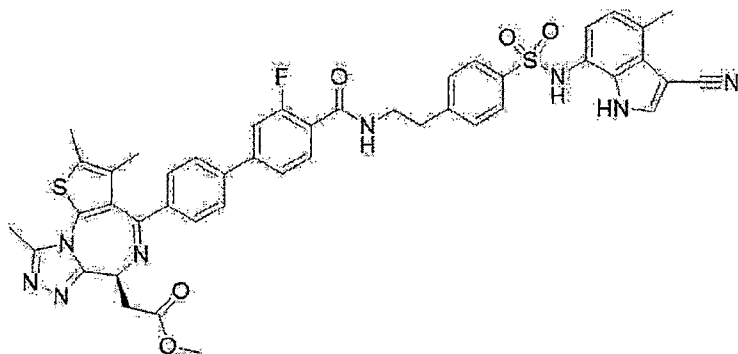


【0775】在實施例 25 中，使用 2-(4-溴苯氧基)乙烷胺，代替 4-溴-3-氟苯基甲烷胺鹽酸鹽，依照與(25-1)至(25-2)同樣之反應、處理，得到為米色粉體之標題化合物。MS(ESI)m/z：853.5[M+H]⁺

【0776】實施例 40

(40-1)[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺基]苯基}乙基)胺甲基]-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 40)

【0777】

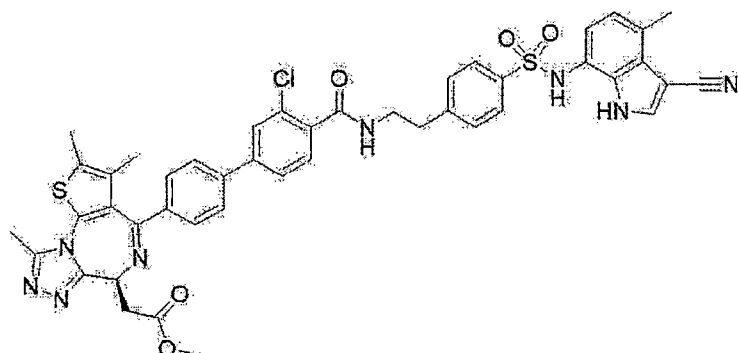


【0778】在參考例化合物 12(63mg)、參考例化合物 11(53mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(1.3mL)溶液中，於室溫添加 N,N-二異丙基乙基胺(0.063mL)及 HATU(56mg)，在同溫攪拌 1.5 小時。在反應液中加水，濾取析出物，水洗。使濾物於氯仿中溶解，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得到之殘餘物以矽膠管柱層析精製(氯仿：甲醇=98：2 至 95：5)，得到為淡黃色粉體之標題化合物(61mg)。MS(ESI)m/z：855.5[M+H]⁺

【0779】實施例 41

(41-1)[(6S)-4-{3'-氯-4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 41)

【0780】



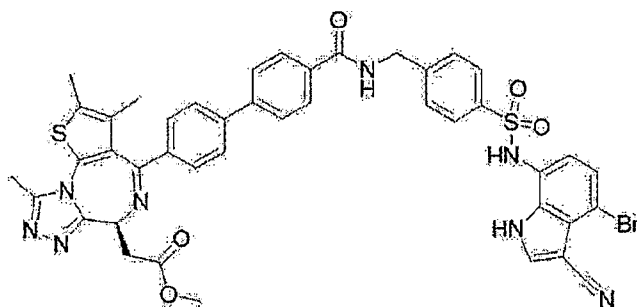
【0781】在實施例 40 中，使用參考例化合物 13(80mg)，代替參考例化合物 12，依照同樣之反應、處理，得到為白色粉體之標題化合物(115mg)。

MS(ESI)m/z：871.5[M+H]⁺

【0782】實施例 42

(42-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(4-溴-3-氰基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 42)

【0783】



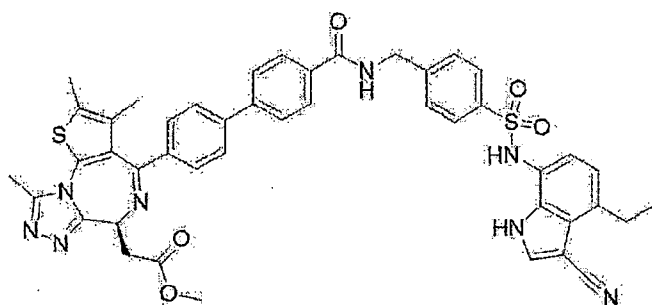
【0784】在實施例 7 中，使用參考例化合物 15(24mg)，代替實施例化合物 7-2，依照與(7-3)同樣之反應、處理，得到為淡黃色固體之標題化合物(56mg)。

MS(ESI)m/z：887.3，889.3[M+H]⁺

【0785】實施例 43

(43-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 43)

【0786】

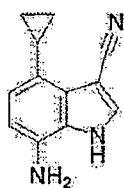


【0787】將參考例化合物 16(14mg)、吡啶(0.059mL)、四氫呋喃(2.0mL)、參考例化合物 10(50mg)之混合物，於室溫攪拌 24 小時。將反應液以四氫呋喃-乙酸乙酯(1：1)之混合液，及少量之甲醇稀釋、溶解。將有機層用飽和食鹽水與 1N 鹽酸水之混合液洗淨 1 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次，再用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨 1 次及用飽和食鹽水洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以分取 HPLC(10mM 碳酸銨水溶液-乙腈)精製，得到為淡黃色固體之標題化合物(42mg)。MS(ESI)m/z：837.5[M+H]⁺

【0788】實施例 44

(44-1)7-胺基-4-環丙基-1H-吡咯-3-甲腈(實施例化合物 44-1)

【0789】



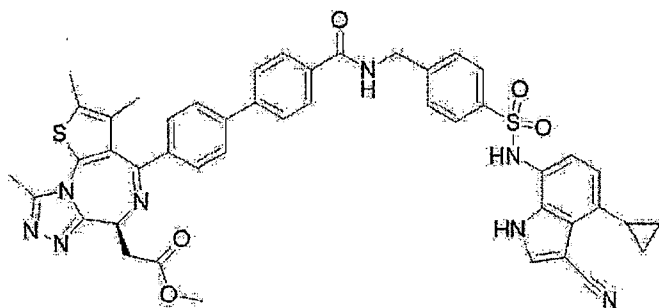
【0790】在參考例化合物 15(90mg)、甲磺醯基[(三-三級丁基膦)-2-(2-胺基聯苯)]鈹(II)之四氫呋喃(1.9mL)溶液中，於氮氣環境下，在冰冷下添加 0.5M 溴化環丙基鋅/四氫呋喃溶液(4.6mL)，並於室溫攪拌 50 分鐘。在反應液中，於冰冷下添加飽和氯化銨水溶液，於室溫攪拌 1 小時後，添加乙酸乙酯及水，進行分液。將有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨 1 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次後，

以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得到之殘餘物以矽膠管柱層析精製(己烷：乙酸乙酯=50：50 至 20：80)，繼而以分取 HPLC(10mM 碳酸銨水溶液-乙腈)精製，得到為白色固體之標題化合物(26mg)。MS(ESI)m/z：

198.1[M+H]⁺

【0791】 (44-2)[(6S)-4-{4'-[(4-{(3-氰基-4-環丙基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 44)

【0792】

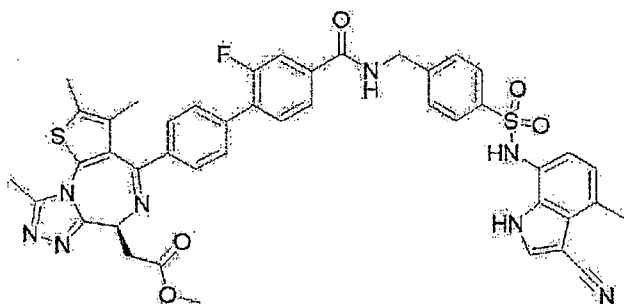


【0793】 在實施例 7 中，使用實施例化合物 44-1(18mg)，代替實施例化合物 7-2，依照與(7-3)同樣之反應、處理，得到為淡黃色固體之標題化合物(47mg)。MS(ESI)m/z：849.5[M+H]⁺

【0794】 實施例 45

(45-1)[(6S)-4-{4'-[(4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基]-2'-氟[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 45)

【0795】



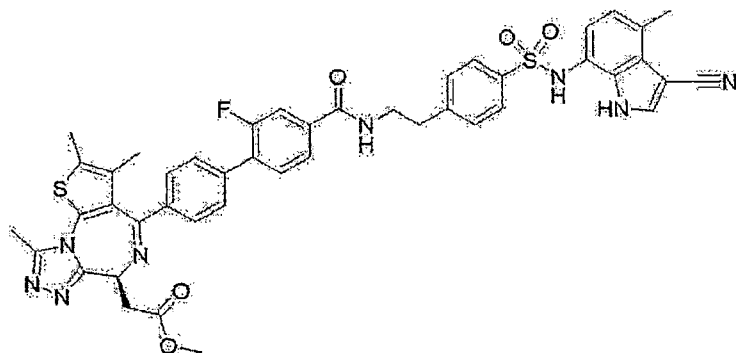
【0796】在參考例化合物 18-1(85mg)之二氯甲烷(1.0mL)溶液中，添加三氟乙酸(1.0mL)，於室溫攪拌 1 小時。將反應液濃縮後，添加甲苯，餾除溶劑。使所得到之殘餘物溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(1.5mL)，並於室溫添加參考例化合物 5(56mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.26mL)、HATU(68mg)，於同溫攪拌 16 小時。在反應液中加水，濾取析出物、水洗。使濾物溶解於氯仿，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得到之殘餘物以矽膠管柱層析精製(氯仿：甲醇=98：2 至 95：5)，得到為白色粉體之標題化合物(87mg)。

MS(ESI)m/z：841.5[M+H]⁺

【0797】實施例 46

(46-1)[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲醯基]-2'-氟[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 46)

【0798】



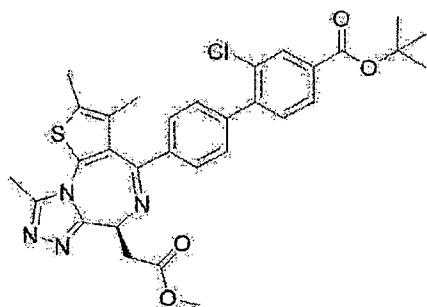
【0799】在參考例化合物 18-1(85mg)之二氯甲烷(1.0mL)溶液中，添加三氟乙酸(1.0mL)，於室溫攪拌 1 小時。將反應液濃縮後，添加甲苯，餾除溶劑。使所得到之殘餘物在 N,N-二甲基甲醯胺(1.5mL)中溶解，於室溫添加參考例化合物 11(64mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.26mL)、HATU(68mg)，於同溫攪拌 16 小時。在反應液中加水，濾取析出物、水洗。使濾物在氯仿中溶解，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得到之殘餘物以矽膠管柱層析精製(氯仿：甲醇=98：2 至 95：5)，得到為白色粉體之標題化合物(65mg)。

MS(ESI)m/z：855.5[M+H]⁺

【0800】實施例 47

(47-1)2-氯-4'-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基][1,1'-聯苯]-4-羧酸三級丁酯(實施例化合物 47-1)

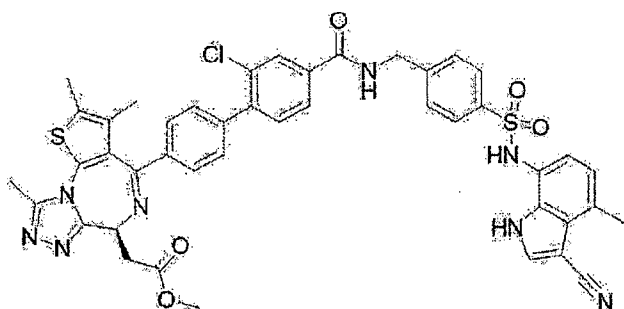
【0801】



【0802】在參考例 18 中，使用 4-溴-3-氯苄酸三級丁酯(207mg)，代替參考例化合物 3(300mg)及 4-溴-3-氯苄酸三級丁酯，依照同樣之反應、處理，得到為白色粉體之粗精製物的標題化合物(374mg)。MS(ESI)m/z：591.4，
593.4[M+H]⁺

【0803】 (47-2)[(6S)-4-{2'-氯-4'-[(4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 47)

【0804】



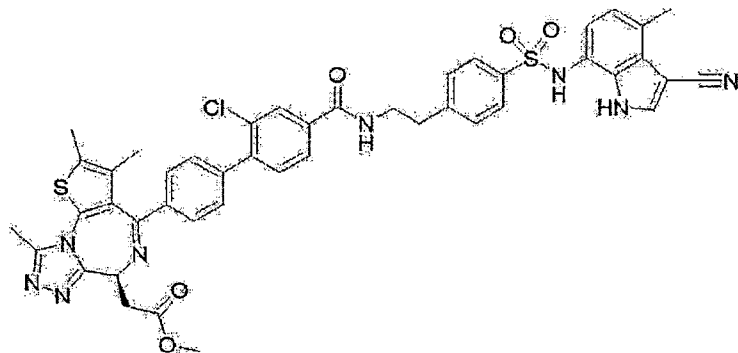
【0805】 在實施例 45 中，使用實施例化合物 47-1(180mg)，代替參考例化合物 18-1，依照同樣之反應、處理，得到為米色粉體之標題化合物(221mg)。

MS(ESI)m/z: 857.5, 859.5[M+H]⁺

【0806】 實施例 48

(48-1)[(6S)-4-{2'-氯-4'-[(2-{4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 48)

【0807】



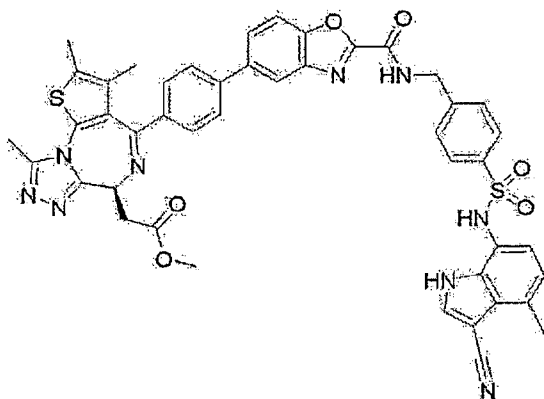
【0808】在實施例 46 中，使用實施例化合物 47-1(180mg)，代替參考例化合物 18-1，依照同樣之反應、處理，得到為米色粉體之標題化合物(189mg)。

MS(ESI)m/z：871.5，873.5[M+H]⁺

【0809】實施例 49

(49-1)[(6S)-4-(4-{2-[(4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基}苯基)甲基)胺甲醯基]-1,3-苯并呋唑-5-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 49)

【0810】



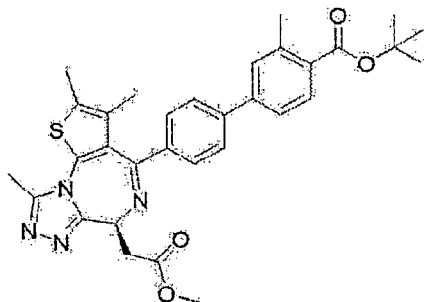
【0811】將參考例化合物 3(200mg)、5-溴-苯并呋唑-2-羧酸甲酯(121mg)、乙酸鉍(9mg)、S-phos(32mg)、氟化鉀(69mg)、水(0.026mL)於四氫呋喃(5.0mL)中，在氮氣環境、微波照射下，於 100℃攪拌 1 小時。使用乙酸乙酯過濾，藉由將濾液減壓濃縮，得到橙色黏體。將所得到之黏體、及參考例化合物 5(134mg)、1H-1,2,4-三唑(6mg)、三乙基胺(0.055mL)於四氫呋喃(5.0mL)中加熱回流 6 小時。將反應液減壓濃縮，藉由將殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=100：0 至 95：5)精製，得到為乳白色固體之標題化合物(190mg)。

MS(ESI)m/z：864.4[M+H]⁺

【0812】實施例 50

(50-1)4'-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基]-3-甲基[1,1'-聯苯]-4-羧酸三級丁酯(實施例化合物 50-1)

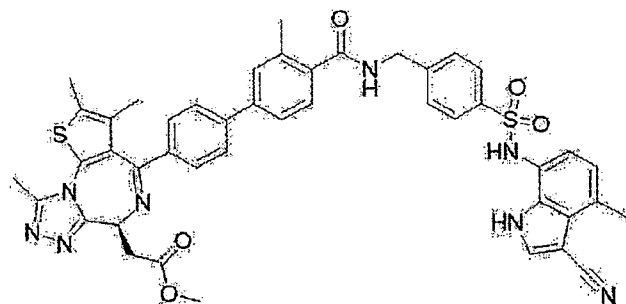
【0813】



【0814】使參考例化合物 3(100mg)於四氫呋喃(2.0mL)中溶解，添加 4-溴-2-甲基苄酸三級丁酯(65mg)、肆(三苯基磷)鈾(0)(23mg)、磷酸鉀(126mg)及水(0.013mL)，在氮氣環境、微波照射下，於 90℃攪拌 0.5 小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋，並以矽藻土濾除不溶物。藉由將濾液於減壓下濃縮，將殘餘物以 NH 矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=50：50 至 0：100)精製，得到為白色粉體之粗精製物的標題化合物(117mg)。MS(ESI)m/z：571.3[M+H]⁺

【0815】(50-2)[(6S)-4-{4'-[(4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基)苯基}甲基)胺甲醯基]-3'-甲基[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 50)

【0816】



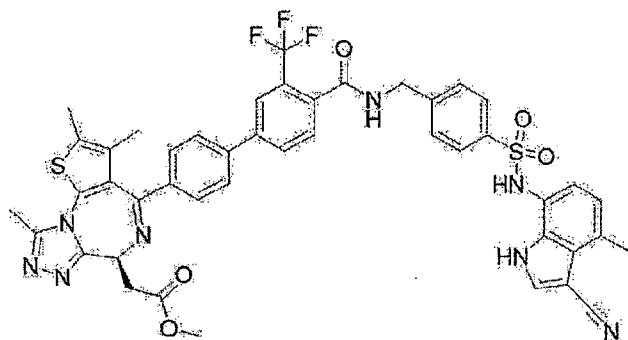
【0817】在實施例化合物 50-1(113mg)之二氯甲烷(2.0mL)溶液中，添加三氟乙酸(2.0mL)，於室溫攪拌 1 小時。將反應液濃縮後，添加甲苯，餾除溶劑。使所得到之殘餘物在 N,N-二甲基甲醯胺(2.0mL)中溶解，於室溫添加參考例化合物 5(74mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.34mL)、HATU(90mg)，並於同溫攪拌 1 小時。在反應液中加水，濾取析出物、水洗。使濾物在氯仿中溶解，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得到之殘餘物以矽膠管柱層析精製(氯仿：甲醇=98：2 至 95：5)，得到為白色粉體之標題化合物(121mg)。

MS(ESI)m/z：837.5[M+H]⁺

【0818】實施例 51

(51-1)[(6S)-4-{4'-[(4-{(3-氟基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基]-3'-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮吡-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 51)

【0819】

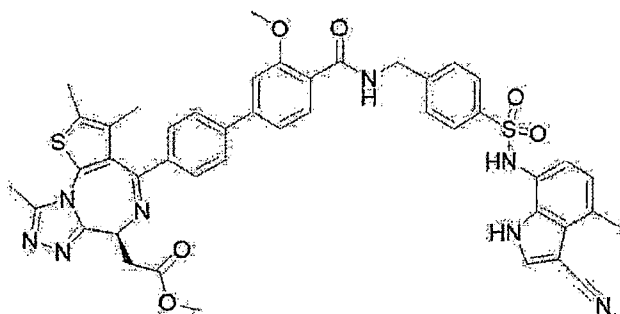


【0820】在實施例 50 中，使用 4-溴-2-三氟甲基苯酸三級丁酯，代替 4-溴-2-甲基苯酸三級丁酯，依照與(50-1)至(50-2)同樣之反應、處理，得到為白色粉體之標題化合物。MS(ESI)m/z：891.5[M+H]⁺

【0821】實施例 52

(52-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氟基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺基]苯基}甲基)胺甲磺基]-3'-甲氧基[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 52)

【0822】

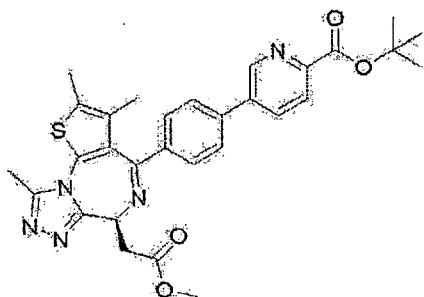


【0823】在實施例 50 中，使用 4-溴-2-甲氧基苯酸三級丁酯，代替 4-溴-2-甲基苯酸三級丁酯，依照與(50-1)至(50-2)同樣之反應、處理，得到為白色粉體之標題化合物。MS(ESI)m/z：853.5[M+H]⁺

【0824】實施例 53

(53-1)5-{4-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基]苯基}吡啶-2-羧酸三級丁酯(實施例化合物 53-1)

【0825】

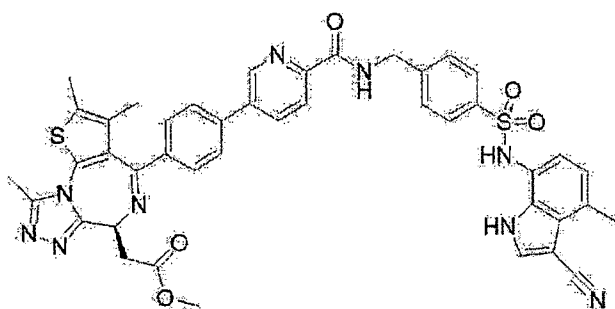


【0826】將實施例化合物 3(100mg)、5-溴吡啶-2-羧酸三級丁酯(77mg)、肆(三苯基膦)鈣(0)(23mg)、磷酸鉀(126mg)、水(0.014mL)於四氫呋喃(4.0mL)中，

在氮氣環境、微波照射下，於 100°C 攪拌 0.5 小時。將反應液過濾，將濾液濃縮，藉由將殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=100：0 至 95：5)精製，得到為無色黏體之標題化合物(109mg)。MS(ESI)m/z：558.5[M+H]⁺

【0827】(53-2)[(6S)-4-(4-{6-[(4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基]吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 53)

【0828】

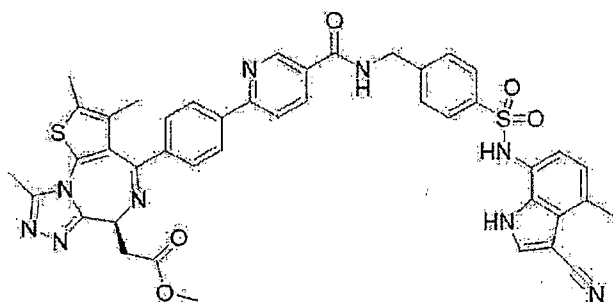


【0829】在實施例化合物 53-1(109mg)之氯仿(1.0mL)溶液中，添加三氟乙酸(1.0mL)，於室溫攪拌 2 小時。將反應液減壓濃縮，以甲苯進行 2 次共沸。將殘餘物及參考例化合物 5(73mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.17mL)、HATU(89mg)於 N,N-二甲基甲醯胺(3.0mL)中，在室溫攪拌 2 小時。在反應液中加水，攪拌，用乙酸乙酯萃取 2 次。將合併之有機層以水洗淨 2 次後，減壓濃縮。藉由將殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=100：0 至 95：5)精製，得到為乳白色固體之標題化合物(104mg)。MS(ESI)m/z：824.7[M+H]⁺

【0830】實施例 54

(54-1)[(6S)-4-(4-{5-[(4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基]吡啶-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 54)

【0831】

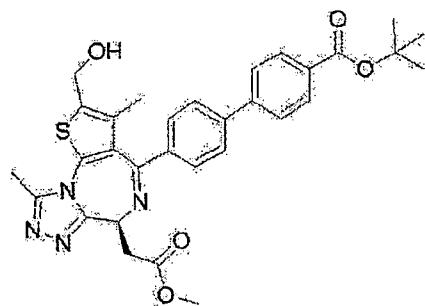


【0832】在實施例 53 中，使用 6-溴吡啶-3-羧酸三級丁酯，代替 5-溴吡啶-2-羧酸三級丁酯，依照與(53-1)至(53-2)同樣之反應、處理，得到為乳白色固體之標題化合物。MS(ESI)m/z：824.7[M+H]⁺

【0833】實施例 55

(55-1)4'-[(6S)-2-(羥基甲基)-6-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-3,9-二甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基][1,1'-聯苯]-4-羧酸三級丁酯(實施例化合物 55-1)

【0834】



【0835】將 WO2006/129623 記載的[(6S)-4-(4-氯苯基)-2-(羥基甲基)-3,9-二甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(500mg)、(4-三級丁氧基羰基苯基)硼酸(386mg)、磷酸鉀(616mg)、四氫呋喃(5.0mL)、水(0.52mL)、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯胺基聯苯鈹氯化物預觸媒(42mg)、S-phos(24mg)之混合物，於加熱回流下攪拌 3 小時。在反應液中加水，用乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，過

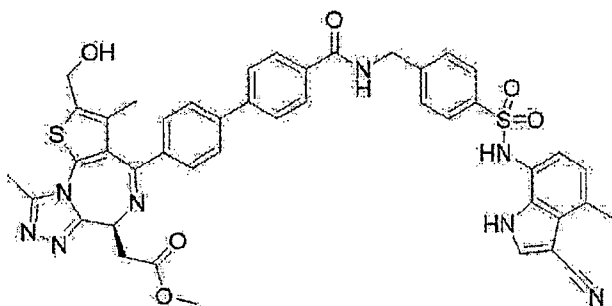
331771 第 203 頁，共 310 頁(發明說明書)

濾，將濾液減壓濃縮。藉由將殘餘物以 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯：甲醇=99：1 至 90：10)精製，得到為乳白色固體之標題化合物(610mg)。

MS(ESI)m/z：573.2[M+H]⁺

【0836】 (55-2)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2-(羥基甲基)-3,9-二甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 55)

【0837】



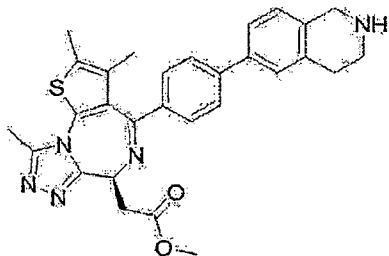
【0838】 在實施例化合物 55-1(80mg)之二氯甲烷(1.0mL)溶液中，添加三氟乙酸(1.0mL)，於室溫攪拌 5 小時。將反應液減壓濃縮。將所得之殘餘物及參考例化合物 5(57mg)以 N,N-二甲基甲醯胺(3.0mL)溶解，於室溫添加 N,N-二異丙基乙基胺(0.073mL)，冰冷下，添加 HATU(69mg)，並於室溫攪拌 7 小時。在反應溶液中添加乙酸乙酯-四氫呋喃(1：1)之混合液，並稀釋，添加 1N 鹽酸及飽和食鹽水，進行分液。將有機層用飽和食鹽水洗淨 1 次，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨 1 次，再用飽和食鹽水洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯：甲醇=100：0 至 85：15)精製，得到為淡黃色固體之標題化合物(51mg)。MS(ESI)m/z：

839.4[M+H]⁺

【0839】 實施例 56

(56-1){(6S)-2,3,9-三甲基-4-[4-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)苯基]-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯(實施例化合物 56-1)

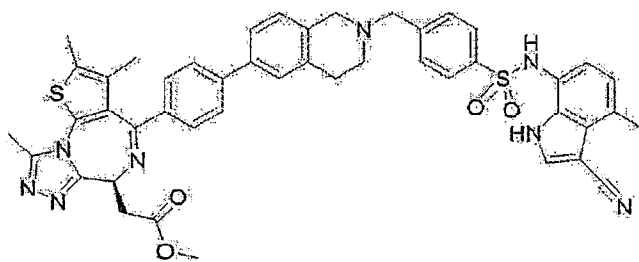
【0840】



【0841】將參考例化合物 1(200mg)、6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸三級丁酯(208mg)、X-Phos 胺基聯苯鈀氯化物預觸媒(38mg)、X-Phos(23mg)、磷酸鉀(307mg)、水(0.031mL)及四氫呋喃(2.4mL)之混合物，在微波照射下，於 90℃ 攪拌 0.5 小時。在反應液中添加乙酸乙酯及飽和食鹽水，過濾不溶物，將濾液進行分液。將有機層用飽和食鹽水洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。將所得之殘餘物於氯仿(1.0mL)中溶解，於室溫添加三氟乙酸(1.0mL)，並於同溫攪拌 6 小時。於減壓下餾除溶劑，進一步以甲苯進行共沸濃縮的操作，藉由將所得之殘餘物以 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯：甲醇=100：0 至 96：4)精製，得到為淡黃色粉體之標題化合物(244mg)。MS(ESI)m/z：512.3[M+H]⁺

【0842】(56-2)[(6S)-4-{4-[2-({4-[3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基]胺磺醯基}苯基)甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基]苯基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯(實施例化合物 56)

【0843】

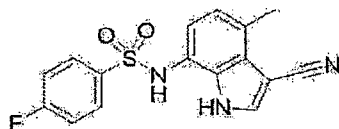


【0844】在實施例化合物 56-1(60mg)、參考例化合物 5-1(44mg)、氯仿(2.0mL)之混合物中，於室溫添加三乙醯氧基硼氫化鈉(50mg)，在同溫攪拌 22 小時。進一步於室溫添加三乙醯氧基硼氫化鈉(50mg)，並在同溫攪拌 8 小時。在反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，於室溫攪拌 30 分鐘。添加飽和食鹽水，用氯仿萃取 3 次，將萃取液以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將殘餘物以分取 HPLC(10mM 碳酸銨水溶液-乙腈)精製，得到為淡黃色固體之標題化合物(74mg)。MS(ESI)m/z：835.5[M+H]⁺

【0845】實施例 57

(57-1)N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)-4-氟苯-1-磺醯胺(實施例化合物 57-1)

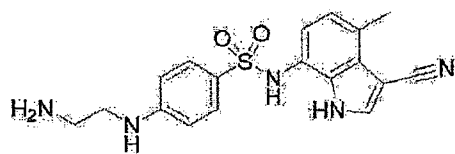
【0846】



【0847】在參考例化合物 9(300mg)、吡啶(0.71mL)、及四氫呋喃(3.0mL)之混合物中，於室溫添加 4-氟苯磺醯氯(375mg)，在同溫攪拌 1.5 小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋，添加飽和食鹽水、及 1N 鹽酸，進行分液。藉由將有機層用飽和食鹽水洗淨 2 次後，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，於減壓下餾除溶劑，得到為褐色固體之標題化合物(580mg)。MS(ESI)m/z：328.1[M-H]⁻

【0848】(57-2)4-[(2-胺基乙基)胺基]-N-(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)苯-1-磺醯胺(實施例化合物 57-2)

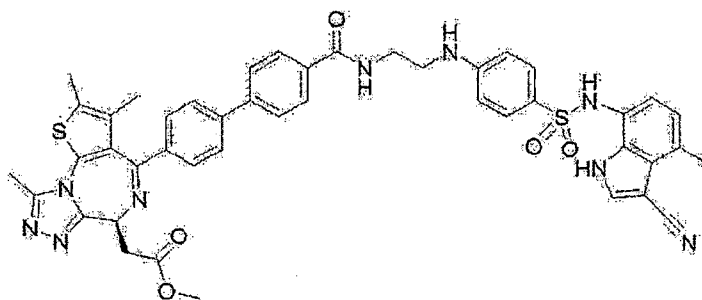
【0849】



【0850】將實施例化合物 57-1(200mg)、乙二胺(0.61mL)、及四氫呋喃(1.0mL)之混合物，於微波照射下，在 150°C 加熱攪拌 0.5 小時。在反應液中添加飽和食鹽水，用乙酸乙酯-四氫呋喃(1：1)之混合液萃取 3 次。將萃取液合併，用少量之飽和食鹽水洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以乙酸乙酯懸浮洗淨後，濾取，得到為褐色粉體之標題化合物(180mg)。MS(ESI)m/z：370.2[M+H]⁺

【0851】(57-3)[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺基]苯胺基}乙基)胺甲磺基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 57)

【0852】



【0853】在實施例化合物 57-2(41mg)、參考例化合物 4(50mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.043mL)、及 N,N-二甲基甲醯胺(1.0mL)之混合物中，於冰冷下添加 HATU(49mg)，在同溫攪拌 5 分鐘，於室溫攪拌 3 小時。將反應液以乙酸乙酯-四氫呋喃(1：1)之混合液稀釋，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨 1 次、用飽和食鹽水洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將殘餘物以

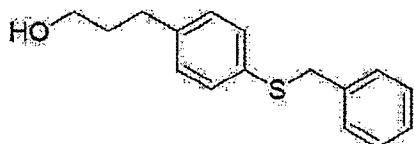
乙腈-水懸浮洗淨後，濾取，進行水洗淨，得到為粉紅色粉體之標題化合物

(45mg)。MS(ESI)m/z：852.5[M+H]⁺

【0854】實施例 58

(58-1)3-[4-(苄基硫基)苯基]丙烷-1-醇(實施例化合物 58-1)

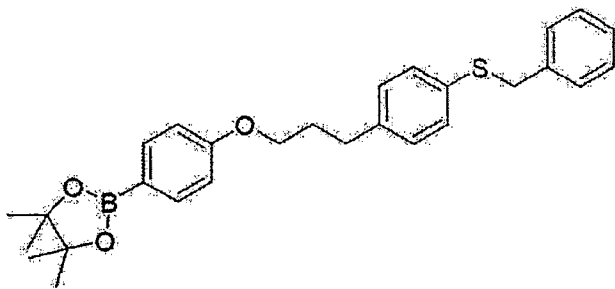
【0855】



【0856】將 3-(4-溴苯基)丙烷-1-醇(1000mg)、苄基硫醇(0.55mL)、N,N-二異丙基乙基胺(2.41mL)、4,5-雙(二苯基磷基)-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos，269mg)、參(二亞苄基丙酮)二鈮(213mg)、甲苯(15.0mL)之混合物，於氮氣環境下，在 100°C 攪拌 5 小時。放冷至室溫後，藉由將反應液以直接矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=60：40 至 20：80，前置管柱：NH 矽膠)精製，得到為紅色固體之標題化合物(681mg)。¹H NMR(400MHz，CDCl₃)δ ppm 1.23(1H，t，J=5.3Hz)，1.81-1.91(2H，m)，2.62-2.71(2H，m)，3.61-3.70(2H，m)，4.08(2H，s)，7.05-7.11(2H，m)，7.19-7.31(7H，m)

【0857】(58-2)2-(4-{3-[4-(苄基硫基)苯基]丙氧基}苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷(實施例化合物 58-2)

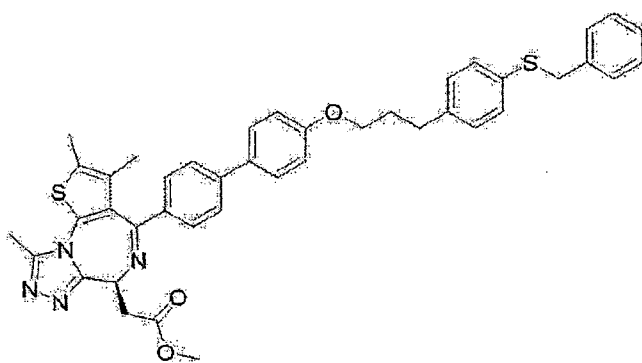
【0858】



【0859】在 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)酚(200mg)及實施例化合物 58-1(281mg)之甲苯(3.0mL)溶液中，於室溫添加氰基亞甲基三甲基正膦(157mg)，在氮氣環境、微波照射下，於 150℃攪拌 0.5 小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋，用飽和食鹽水-水(1：1)洗淨 1 次，並用飽和食鹽水洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析精製(己烷：乙酸乙酯=95：5)，得到為無色黏體之標題化合物(338mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ ppm 1.33(12H, s), 2.00-2.12(2H, m), 2.76(2H, t, J=7.6Hz), 3.96(2H, t, J=6.2Hz), 4.08(2H, s), 6.87(2H, d, J=8.7Hz), 7.09(2H, d, J=8.3Hz), 7.22(3H, d, J=8.3Hz), 7.25-7.28(4H, m), 7.74(2H, d, J=8.7Hz)

【0860】(58-3)[(6S)-4-(4'-{3-[4-(苄基硫基)苯基]丙氧基}[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 58-3)

【0861】

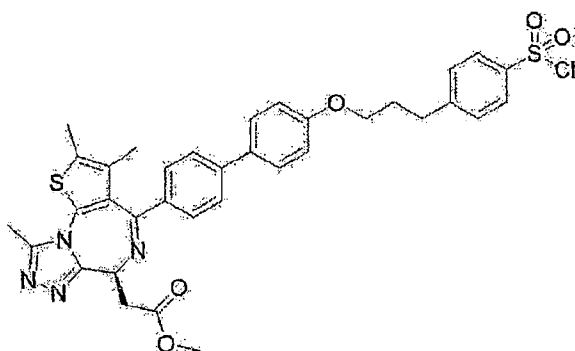


【0862】將參考例化合物 1(100mg)、實施例化合物 58-2(122mg)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(X-Phos, 12mg)、X-Phos 胺基聯苯鈣(II)甲磺酸鹽預觸媒(21mg)、磷酸鉀(154mg)、水(0.016mL)及四氫呋喃(1.2mL)之混合物，

在氮氣環境、微波照射下，於 90℃ 攪拌 0.5 小時。追加實施例化合物 58-2(67mg)、X-Phos(12mg)、X-Phos 胺基聯苯鈀(II)甲磺酸鹽預觸媒(21mg)，在氮氣環境、微波照射下，於 90℃ 攪拌 1 小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋，用矽藻土濾除不溶物。將濾液於減壓下濃縮，藉由將殘餘物以 NH 矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=50：50 至 0：100)精製，得到為淡黃色粉體之標題化合物(147mg)。MS(ESI)m/z：713.5[M+H]⁺

【0863】(58-4)[(6S)-4-(4'-{3-[4-(氯磺基)苯基]丙氧基}[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 58-4)

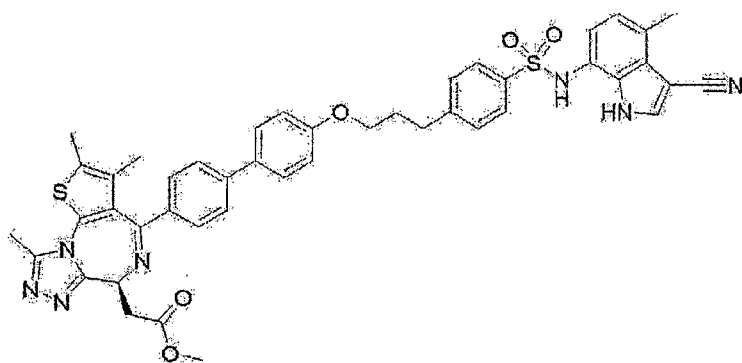
【0864】



【0865】在實施例化合物 58-3(141mg)之乙腈(3.0mL)-2N 鹽酸(0.60mL)溶液中，冰冷下添加 N-氯琥珀醯亞胺(93mg)，於同溫攪拌 1.5 小時。追加 N-氯琥珀醯亞胺(6mg)，於同溫攪拌 0.5 小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋，用飽和食鹽水-水(1：1)、飽和食鹽水依順序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=98：2)精製，得到為淡黃色粉體之標題化合物(134mg)。MS(ESI)m/z：671.4[M-Cl+H₂O]⁺

【0866】 (58-5){(6S)-4-[4'-(3-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺基]苯基}丙氧基)[1,1'-聯苯]-4-基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯(實施例化合物 58)

【0867】



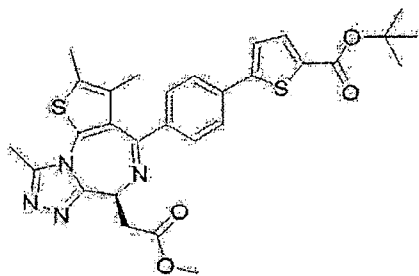
【0868】 在實施例化合物 58-4(130mg)及參考例化合物 9(39mg)之四氫呋喃(2.6mL)溶液中，於室溫添加吡啶(0.15mL)，在同溫攪拌 1.5 小時。將反應液減壓濃縮，使殘餘物於氯仿中溶解，用 1N 鹽酸洗淨 1 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以 NH 矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=95：5 至 50：50)精製後，再度以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=98：2 至 95：5)精製，得到為淡褐色粉體之標題化合物(52mg)。

MS(ESI)m/z：824.5[M+H]⁺

【0869】 實施例 59

(59-1)5-{4-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基]苯基}噻吩-2-羧酸三級丁酯(實施例化合物 59-1)

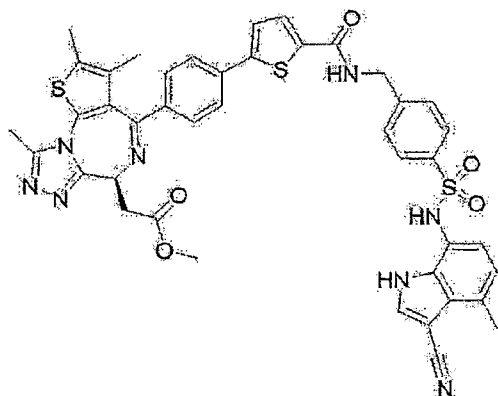
【0870】



【0871】將實施例化合物 3(100mg)、5-溴噻吩-2-羧酸三級丁酯(78mg)、肆(三苯基膦)鈾(0)(23mg)、磷酸鉀(126mg)、水(0.014mL)於四氫呋喃(4.0mL)中，在氮氣環境、微波照射下，於 100°C 攪拌 0.5 小時。過濾反應液，將濾液濃縮，藉由將殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=100：0 至 95：5)精製，得到為淡黃色固體之標題化合物(89mg)。MS(ESI)m/z：563.2[M+H]⁺

【0872】(59-2)[(6S)-4-(4-{5-[(4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基}苯基)甲基)胺甲醯基]噻吩-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 59)

【0873】



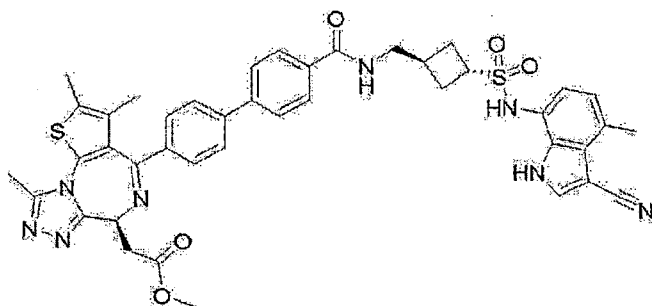
【0874】在實施例化合物 59-1(89mg)之氯仿(1.0mL)溶液中添加三氟乙酸(1.0mL)，於室溫攪拌 2 小時。將反應液減壓濃縮，用甲苯進行共沸 2 次。將殘餘物及參考例化合物 5(59mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.14mL)、HATU(72mg)於 N,N-二甲基甲醯胺(3.0mL)中，在室溫攪拌 2 小時。在反應液中加水，攪拌，用

乙酸乙酯萃取 2 次。將合併之有機層以水洗淨 2 次後，減壓濃縮。藉由將殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=100：0 至 95：5)精製，得到為米色固體之標題化合物(117mg)。MS(ESI)m/z：829.6[M+H]⁺

【0875】實施例 60

(60-1)[(6S)-4-{4'-[({反-3-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]環丁基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 60)

【0876】

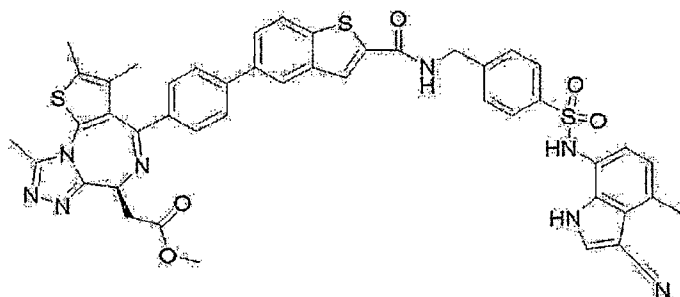


【0877】在實施例 20 中，使用反-3-(氯磺醯基)環丁烷-1-羧酸甲酯，代替 5-(氯磺醯基)吡啶-2-羧酸甲基，依照與(20-1)至(20-4)同樣之反應、處理，得到為米色固體之標題化合物。MS(ESI)m/z：801.7[M+H]⁺

【0878】實施例 61

(61-1)[(6S)-4-(4-{2-[(4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基]-1-苯并噻吩-5-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 61)

【0879】

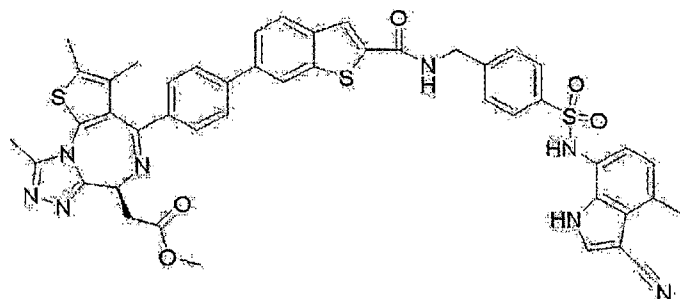


【0880】在實施例 50 中，使用 5-溴苯并噻吩-2-羧酸三級丁酯，代替 4-溴-2-甲基苄酸三級丁酯，依照與(50-1)至(50-2)同樣之反應、處理，得到為白色粉體之標題化合物。MS(ESI)m/z：879.5[M+H]⁺

【0881】實施例 62

(62-1)[(6S)-4-(4-{2-[(4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基}苯基)甲基]胺甲醯基]-1-苯并噻吩-6-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 62)

【0882】

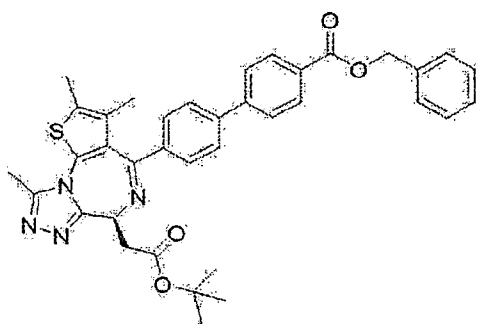


【0883】在實施例 50 中，使用 6-溴苯并噻吩-2-羧酸三級丁酯，代替 4-溴-2-甲基苄酸三級丁酯，依照與(50-1)至(50-2)同樣之反應、處理，得到為白色粉體之標題化合物。MS(ESI)m/z：879.5[M+H]⁺

【0884】實施例 63

(63-1)4'-[(6S)-6-(2-三級丁氧基-2-側氧基乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基][1,1'-聯苯]-4-羧酸苄酯(實施例化合物 63-

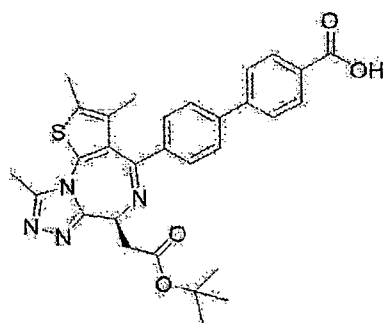
【0885】



【0886】將[(6S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呿-6-基]乙酸三級丁酯(100mg)、(4-苄基氧基羰基苯基)硼酸(68mg)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(X-Phos, 11mg)、X-Phos 胺基聯苯鈣氯化物預觸媒(18mg)、磷酸鉀(140mg)、水(0.015mL)及四氫呋喃(1.5mL)之混合物，在氮氣環境、微波照射下，於 90℃ 攪拌 0.5 小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物。藉由將濾液於減壓下濃縮，將殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=98：2)精製，得到為淡黃色粉體之標題化合物(107mg)。
MS(ESI)m/z：633.5[M+H]⁺

【0887】(63-2)4'-[(6S)-6-(2-三級丁氧基-2-側氧基乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呿-4-基][1,1'-聯苯]-4-羧酸(實施例化合物 63-2)

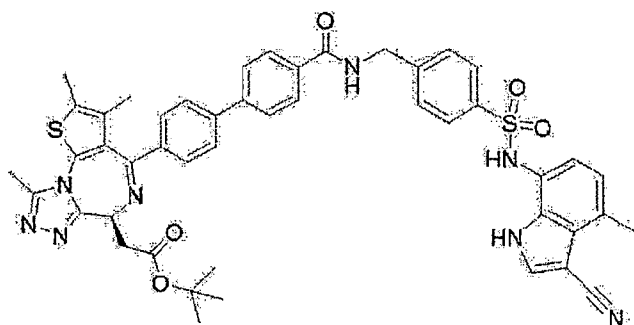
【0888】



【0889】將實施例化合物 63-1(103mg)於甲醇(5.0mL)中溶解，添加 10%氫氧化鈹碳(46mg)，將反應容器進行氫取代，於室溫攪拌 1 小時。將反應容器進行氫取代後，過濾反應液，藉由將溶劑減壓濃縮，得到為淡黃色粉體之標題化合物的粗精製體(89mg)。MS(ESI)m/z：543.4[M+H]⁺

【0890】(63-3)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸三級丁酯(實施例化合物 63)

【0891】

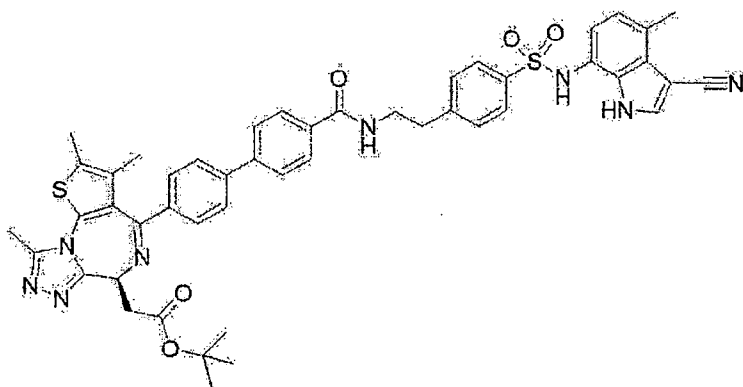


【0892】在實施例化合物 63-2(43mg)、參考例化合物 5(30mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(1.0mL)溶液中，在室溫添加 N,N-二異丙基乙基胺(0.027mL)及 HATU(37mg)，於同溫攪拌 3 小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋，用飽和食鹽水(1：1)洗淨 3 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得到之殘餘物以矽膠管柱層析精製(氯仿：甲醇=98：2 至 95：5)，得到為米色粉體之標題化合物(38mg)。MS(ESI)m/z：865.5[M+H]⁺

【0893】實施例 64

(64-1)[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸三級丁酯(實施例化合物 64)

【0894】

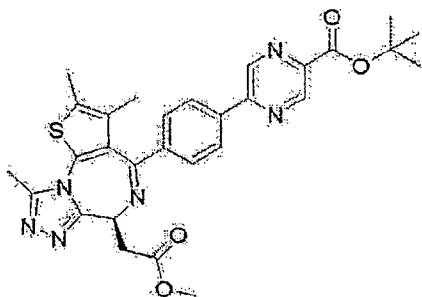


【0895】在實施例化合物 63-2(43mg)、參考例化合物 11(34mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(1.0mL)溶液中，於室溫添加 N,N-二異丙基乙基胺(0.041mL)及 HATU(37mg)，於同溫攪拌 3 小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋，用飽和食鹽水(1：1)洗淨 3 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析精製(氯仿：甲醇=98：2 至 95：5)，得到為白色粉體之標題化合物(49mg)。MS(ESI)m/z：879.6[M+H]⁺

【0896】實施例 65

(65-1)5-{4-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基]苯基}吡啶-2-羧酸三級丁酯(實施例化合物 65-1)

【0897】

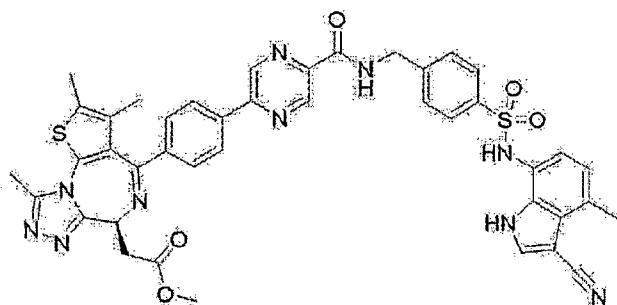


【0898】將實施例化合物 3(100mg)、5-溴吡啶-2-羧酸三級丁酯(77mg)、肆(三苯基膦)鈾(0)(23mg)、磷酸鉀(126mg)、水(0.014mL)於四氫呋喃(4.0mL)中，

在氮氣環境、微波照射下，於 100℃ 攪拌 0.5 小時。過濾反應液，將濾液濃縮，藉由將殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=100：0 至 95：5)精製，得到為淡黃色固體之標題化合物(97mg)。MS(ESI)m/z：559.3[M+H]⁺

【0899】 (65-2)[(6S)-4-(4-{5-[(4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基}苯基)甲基)胺甲醯基]吡啶-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 65)

【0900】

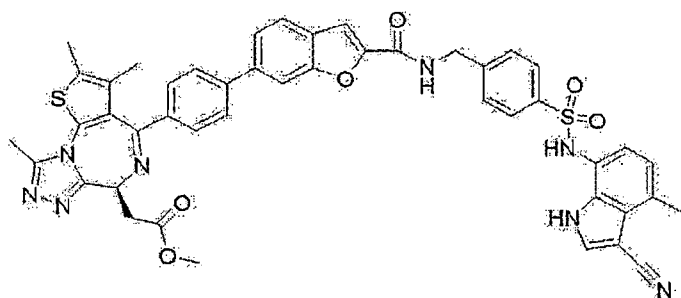


【0901】 在實施例化合物 65-1(97mg)之氯仿(1.0mL)溶液中添加三氟乙酸(1.0mL)，於室溫攪拌 2 小時。將反應液減壓濃縮，以甲苯進行 2 次共沸。將殘餘物及參考例化合物 5(65mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.15mL)、HATU(79mg)於 N,N-二甲基甲醯胺(3.0mL)中，在室溫攪拌 1 小時。在反應液中加水，攪拌，用乙酸乙酯萃取 2 次。將合併之有機層以水洗淨 2 次後，減壓濃縮。藉由將殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=100：0 至 95：5)精製，得到為米色固體之標題化合物(111mg)。MS(ESI)m/z：825.4[M+H]⁺

【0902】 實施例 66

(66-1)[(6S)-4-(4-{2-[(4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基}苯基)甲基)胺甲醯基]-1-苯并呋喃-6-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 66)

【0903】

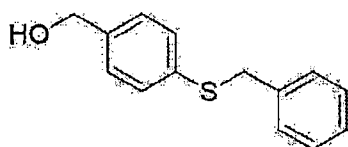


【0904】實施例 50 中，使用 6-溴苯并呋喃-2-羧酸三級丁酯，代替 4-溴-2-甲基苄酸三級丁酯，依照與(50-1)至(50-2)同樣之反應、處理，得到為白色粉體之標題化合物。MS(ESI)m/z：863.5[M+H]⁺

【0905】實施例 67

(67-1)[4-(苄基硫基)苯基]甲醇(實施例化合物 67-1)

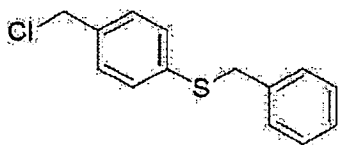
【0906】



【0907】將(4-溴苯基)甲醇(2000mg)、苄基硫醇(1.51mL)、N,N-二異丙基乙基胺(2.78mL)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos, 1237mg)、參(二亞苄基丙酮)二鈣(980mg)、甲苯(10.0mL)之混合物，在氮氣環境、微波照射下，於 150℃攪拌 0.5 小時。放冷至室溫後，濾除不溶物，將濾物以乙酸乙酯洗淨。將濾液減壓濃縮，藉由將殘餘物以 NH 矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=90：10 至 50：50，前置管柱：NH 矽膠)精製，得到為淡黃色固體之標題化合物(2141mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ ppm 1.61(1H, t, J=5.91Hz), 4.11(2H, s), 4.65(2H, d, J=5.91Hz), 7.17-7.35(9H, m)

【0908】(67-2)1-(苄基硫基)-4-(氯甲基)苯(實施例化合物 67-2)

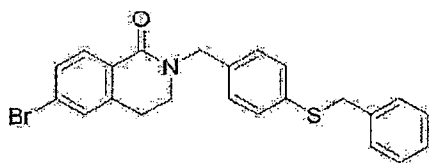
【0909】



【0910】在實施例化合物 67-1(556mg)之甲苯(5.6mL)懸浮液中，於室溫添加亞硫醯氯(0.21mL)，在同溫攪拌 0.5 小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋，用飽和食鹽水洗淨 2 次，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，於減壓下餾除溶劑，得到為淡褐色固體之粗精製物的標題化合物(592mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ ppm 4.13(2H, s), 4.54(2H, s), 7.18-7.35(9H, m)

【0911】(67-3)2-{[4-(苄基硫基)苯基]甲基}-6-溴-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮
(實施例化合物 67-3)

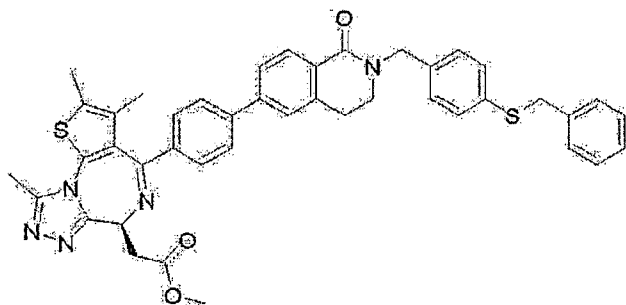
【0912】



【0913】在 6-溴-3,4-二氫-2H-異喹啉-1-酮(500mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(5.0mL)溶液中，於室溫添加氫化鈉(115mg, 60%，分散於流動石蠟)，攪拌 10 分鐘後，添加實施例化合物 67-2(585mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(5.0mL)溶液，並於同溫攪拌 2 小時。在反應液中添加 1N 鹽酸及乙酸乙酯，進行分液。將有機層用飽和食鹽水-水(1:1)洗淨 2 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥，過濾後將溶劑減壓餾除。將殘餘物以矽膠管柱層析(己烷: 乙酸乙酯=90:10 至 80:20)精製，得到為淡黃色固體之標題化合物(717mg)。MS(ESI)m/z: 438.2, 440.2[M+H]⁺

【0914】 (67-4){(6S)-4-[4-(2-{[4-(苄基硫基)苯基]甲基}-1-側氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯(實施例化合物 67-4)

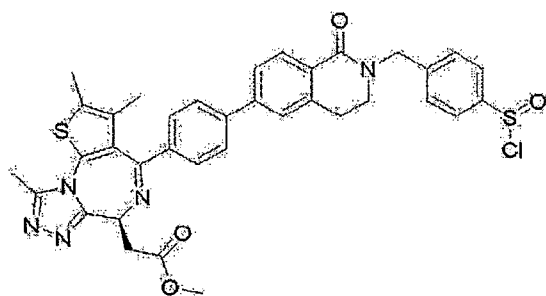
【0915】



【0916】使參考例化合物 3(100mg)於四氫呋喃(1.3mL)中溶解，添加實施例化合物 67-3(104mg)、肆(三苯基膦)鈰(0)(23mg)、磷酸鉀(126mg)及水(0.013mL)，在氮氣環境、微波照射下，於 90℃攪拌 0.5 小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物。將濾液於減壓下濃縮，藉由將殘餘物以 NH 矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=50：50 至 0：100)精製，得到為白色粉體之粗精製物的標題化合物(151mg)。MS(ESI)m/z：738.5[M+H]⁺

【0917】 (67-5)[(6S)-4-{4'--[{4-(氯亞磺基)苯基]甲基}(乙基)胺甲酰基]-3'-甲基[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 67-5)

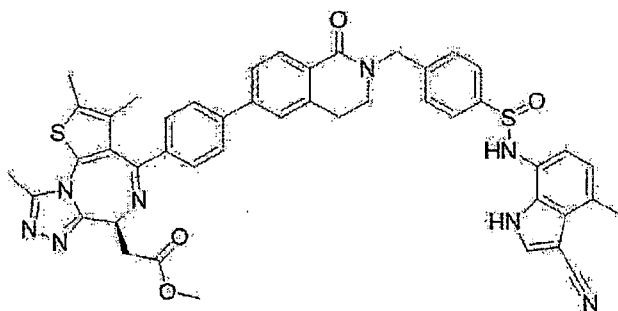
【0918】



【0919】在實施例化合物 67-4(145mg)之乙腈(3.0mL)-2N 鹽酸(0.60mL)懸浮液中，冰冷下添加 N-氯琥珀醯亞胺(92mg)，於同溫攪拌 1.5 小時。追加 N-氯琥珀醯亞胺(8mg)，於同溫攪拌 0.5 小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋，用飽和食鹽水-水(1：1)、飽和食鹽水依順次洗淨，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=98：2)精製，得到為白色粉體之標題化合物(80mg)。MS(ESI)m/z：696.4[M-Cl+H₂O]⁺；¹H NMR(400MHz，CDCl₃)δ ppm 1.74(3H，d，J=0.6Hz)，2.43(3H，d，J=0.6Hz)，2.69(3H，s)，3.08(2H，t，J=6.7Hz)，3.59(2H，t，J=6.6Hz)，3.67(2H，dd，J=7.1，4.1Hz)，3.79(3H，s)，4.66(1H，dd，J=7.8，6.4Hz)，4.91(2H，s)，7.41(1H，d，J=1.3Hz)，7.51-7.64(7H，m)，7.96-8.07(2H，m)，8.20(1H，d，J=8.2Hz)

【0920】(67-6)[(6S)-4-(4'-{[(4-{[(3-氟基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺基]亞磺醯基}苯基)甲基](乙基)胺甲醯基}-3'-甲基[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 67)

【0921】



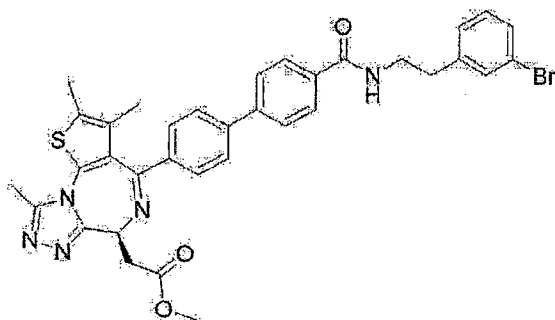
【0922】在實施例化合物 67-5(77mg)與參考例化合物 9(22mg)之四氫呋喃(1.5mL)溶液中，於室溫添加吡啶(0.085mL)，在同溫攪拌 16 小時。於反應液中添加氯仿，用 1N 鹽酸洗淨 1 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次。將水層用氯仿萃取 1

次，將合併之有機層以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=98：2至95：5)精製，得到為米色固體之標題化合物(70mg)。MS(ESI)m/z：849.5[M+H]⁺

【0923】 實施例 68

(68-1)[(6S)-4-(4'-{[2-(3-溴苯基)乙基]胺甲醯基}[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 68-1)

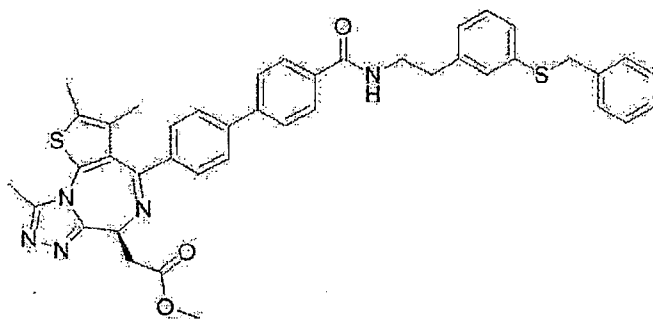
【0924】



【0925】 在實施例 11 中，使用 3-溴苯乙基胺，代替參考例化合物 11，依照與(11-1)同樣之反應、處理，得到為白色固體之標題化合物。MS(ESI)m/z：682.2，684.2[M+H]⁺

【0926】 (68-2){(6S)-4-[4'-({2-[3-(苄基硫基)苯基]乙基}胺甲醯基)[1,1'-聯苯]-4-基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯(實施例化合物 68-2)

【0927】

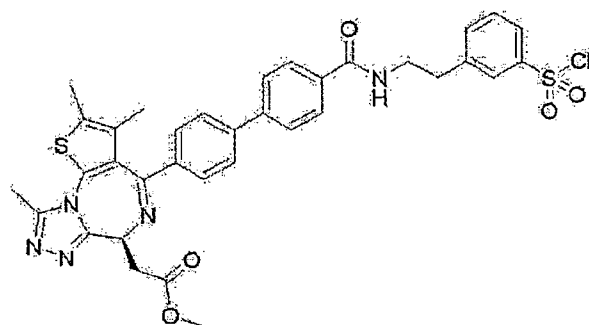


【0928】在氮氣流下，將實施例化合物 68-1(183mg)、苄基硫醇(0.038mL)、參(二亞苄基丙酮)二鈾(25mg)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧雜蒽(31mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.070mL)於甲苯(3.0mL)-四氫呋喃(1.5mL)混合溶劑中，於微波照射下，在 150℃攪拌 0.5 小時。藉由以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=100：0 至 95：5)精製，得到為黃色固體之標題化合物(193mg)。

MS(ESI)m/z：726.4[M+H]⁺

【0929】(68-3){(6S)-4-[4'-({2-[3-(氯磺基)苯基]乙基}胺甲酰基)[1,1'-聯苯]-4-基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯(實施例化合物 68-3)

【0930】

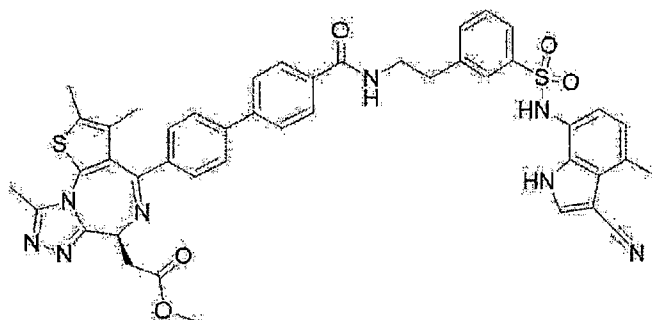


【0931】將實施例化合物 68-2(193mg)之乙腈(5.0mL)-2N 鹽酸(1.0mL)混合溶液冷卻至 0℃，添加 N-氯琥珀酰亞胺(124mg)，於同溫攪拌 3 小時。在反應液中加入水，攪拌，用乙酸乙酯萃取 2 次。將合併之有機層用水洗淨後，減壓濃

縮。藉由將殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=100：0 至 95：5)精製，得到為黃色固體之標題化合物(183mg)。MS(ESI)m/z：684.3[M-Cl+H₂O]⁺

【0932】 (68-4)[(6S)-4-{4'-[(2-{3-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 68)

【0933】

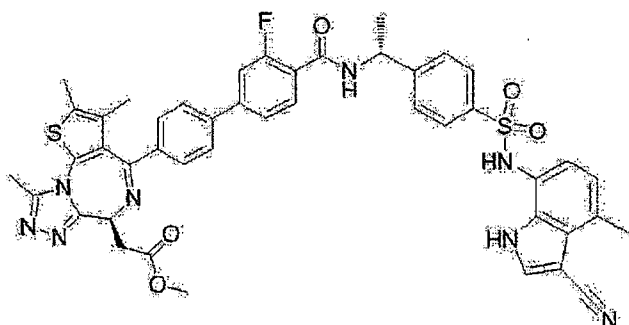


【0934】 在實施例 29 中，使用實施例化合物 68-3，代替參考例化合物 10，使用參考例化合物 9，代替實施例化合物 29-1，依照與(29-2)同樣之反應、處理，得到為米色固體之標題化合物。MS(ESI)m/z：837.6[M+H]⁺

【0935】 實施例 69

(69-1)[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基]胺甲醯基}-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 69)

【0936】

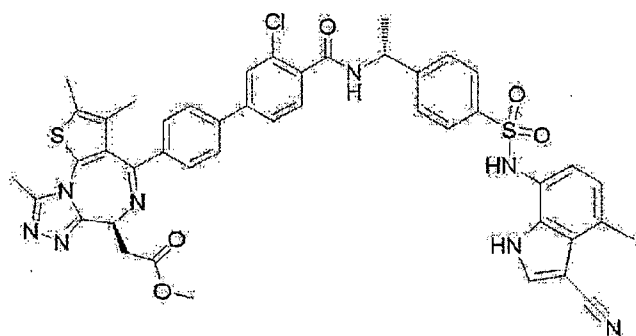


【0937】在參考例化合物 12-1(84mg)之二氯甲烷(2.0mL)溶液中，添加三氟乙酸(2.0mL)，於室溫攪拌 2 小時。將反應液濃縮後，添加甲苯，餾除溶劑。使所得到之殘餘物於 N,N-二甲基甲醯胺(1.5mL)中溶解，在室溫添加參考例化合物 17(63mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.25mL)、HATU(67mg)，並於同溫攪拌 16 小時。將反應液以乙酸乙酯-四氫呋喃稀釋，用飽和食鹽水-水(1：1)洗淨 3 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次。以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得到之殘餘物以矽膠管柱層析精製(氯仿：甲醇=98：2 至 95：5)，得到為白色粉體之標題化合物(77mg)。MS(ESI)m/z：855.5[M+H]⁺

【0938】實施例 70

(70-1)[(6S)-4-(3'-氯-4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基]胺甲醯基}[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-嘓吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 70)

【0939】



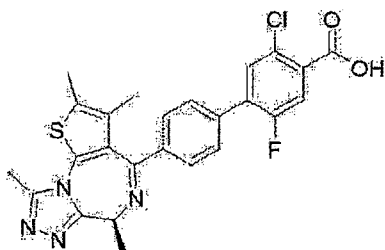
【0940】在參考例化合物 13(80mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(1.6mL)溶液中，於室溫添加參考例化合物 17(65mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.078mL)、HATU(69mg)，於同溫攪拌 16 小時。將反應液以乙酸乙酯-四氫呋喃稀釋，用飽和食鹽水-水(1：1)洗淨 3 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次。以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得到之殘餘物以矽膠管柱層析精製(氯仿：甲

醇=98：2 至 95：5)，得到為淡褐色粉體之標題化合物(53mg)。MS(ESI)m/z：
871.5，873.5[M+H]⁺

【0941】實施例 71

(71-1)5-氯-2-氟-4'-[(6S)-2,3,6,9-四甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基][1,1'-聯苯]-4-羧酸(實施例化合物 71-1)

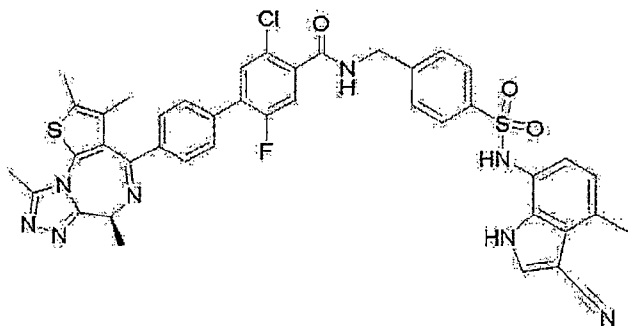
【0942】



【0943】將參考例化合物 2(370mg)、2-氯-5-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)苯酸三級丁酯(330mg)、磷酸鉀(587mg)、1,4-二噁烷(5.0mL)、水(1.1mL)、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯胺基聯苯鈹氯化物預觸媒(66mg)、S-phos(38mg)之混合物，於 75°C 加熱攪拌 4 小時。在反應液中加入水，用乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥後，過濾，將濾液減壓濃縮。將殘餘物以 NH 矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=85：15 至 45：55)精製。將所得之化合物於二氯甲烷(4.0mL)中溶解，添加三氟乙酸(1.5mL)，於室溫攪拌 2.5 小時。將反應液減壓濃縮後，將殘餘物以 1M 碳酸鈉水溶液溶解後，用甲苯洗淨。在水層中添加 2N 鹽酸，調成酸性，藉由濾取所生成的析出物，得到為白色固體之標題化合物(310mg)。MS(ESI)m/z：495.3，497.3[M+H]⁺

【0944】 (71-2)5-氯-N-({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)-2-氟-4'-[(6S)-2,3,6,9-四甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮吡-4-基][1,1'-聯苯]-4-羧醯胺(實施例化合物 71)

【0945】

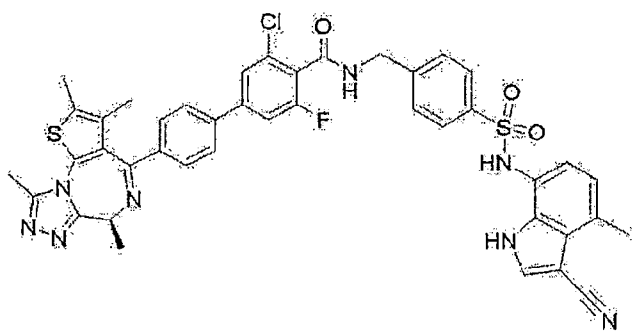


【0946】 在實施例化合物 71-1(50mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(1.0mL)溶液，於室溫添加參考例化合物 5(38mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.054mL)、HATU(46mg)，在同溫攪拌 2 小時。將反應液以乙酸乙酯-四氫呋稀釋，用飽和食鹽水-水(1：1)洗淨 3 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次。以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析精製(氯仿：甲醇=98：2 至 95：5)，得到為白色粉體之標題化合物(31mg)。MS(ESI)m/z：817.3，819.3[M+H]⁺

【0947】 實施例 72

(72-1)3-氯-N-({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)-5-氟-4'-[(6S)-2,3,6,9-四甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮吡-4-基][1,1'-聯苯]-4-羧醯胺(實施例化合物 72)

【0948】

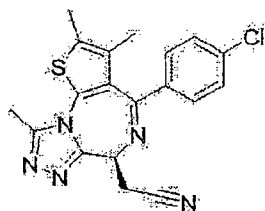


【0949】實施例 71 中，使用 2-氯-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)苄酸三級丁酯，代替 2-氯-5-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)苄酸三級丁酯，依照與(71-1)至(71-2)同樣之反應、處理，得到為白色粉體之標題化合物。MS(ESI)m/z：817.3，819.3[M+H]⁺

【0950】實施例 73

(73-1)[(6S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呿-6-基]乙腈(實施例化合物 73-1)

【0951】

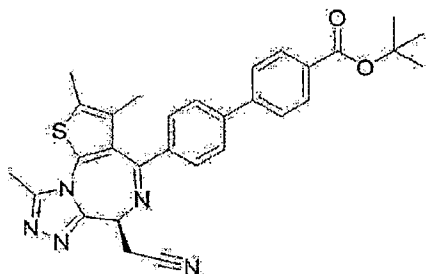


【0952】在(6S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呿-6-乙酸(500mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(6.0mL)溶液中添加 28% 氨水(0.30mL)後，添加 1-羥基-7-氮雜苯并三唑(HOAt)(170mg)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(WSCI)(311mg)，於室溫攪拌 5 小時。在反應液中加水，用乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，過濾，將濾液減壓濃縮。將殘餘物用四氫呋喃(18.0mL)及 N,N-二異丙基乙基胺(0.85mL)溶解後，添加三氟乙酸酐(0.34mL)，於室溫攪拌 3 小時。進一步

添加 N,N-二異丙基乙基胺(0.43mL)、三氟乙酸酐(0.17mL)，於室溫攪拌 16 小時。在反應液中加入水，用乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，過濾，將濾液減壓濃縮。藉由將殘餘物以 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯)精製，得到為乳白色粉體之標題化合物(255mg)。MS(ESI)m/z：382.2，384.2[M+H]⁺

【0953】(73-2)4'-[(6S)-6-(氰基甲基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基][1,1'-聯苯]-4-羧酸三級丁酯(實施例化合物 73-2)

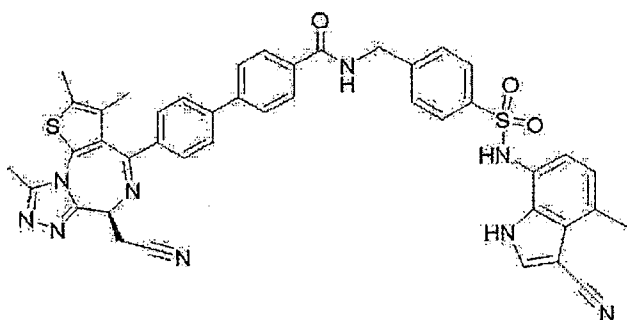
【0954】



【0955】將實施例化合物 73-1(114mg)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)苯酸三級丁酯(227mg)、碳酸鉀(124mg)、四氫呋喃(3.0mL)、水(0.80mL)、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯胺基聯苯鈹氯化物預觸媒(22mg)、S-phos(12mg)之混合物於加熱回流下攪拌 3 小時。在反應液中加入水，用乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，過濾，將濾液減壓濃縮。藉由將殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=99：1 至 90：10)精製，得到為灰色粉體之標題化合物(165mg)。MS(ESI)m/z：524.4[M+H]⁺

【0956】(73-3)N-({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺基]苯基}甲基)-4'-[(6S)-6-(氰基甲基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基][1,1'-聯苯]-4-羧酸三級丁酯(實施例化合物 73)

【0957】

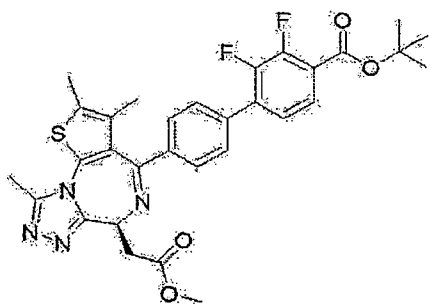


【0958】在實施例化合物 73-2(50mg)之二氯甲烷(1.0mL)溶液中，添加三氟乙酸(1.0mL)，於室溫攪拌 1 小時。將反應液濃縮後，添加甲苯，餾除溶劑。使所得到之殘餘物於 N,N-二甲基甲醯胺(1.0mL)中溶解，在室溫添加參考例化合物 5(36mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.17mL)、HATU(44mg)，於同溫攪拌 1 小時。將反應液以乙酸乙酯-四氫呋稀釋，用飽和食鹽水-水(1：1)清洗 3 次，用飽和食鹽水清洗 1 次。以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得到之殘餘物以矽膠管柱層析精製(氯仿：甲醇=98：2 至 95：5)，得到為白色粉體之標題化合物(51mg)。MS(ESI)m/z：790.3[M+H]⁺

【0959】實施例 74

(74-1)2,3-二氟-4'-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基][1,1'-聯苯]-4-羧酸三級丁酯(實施例化合物 74-1)

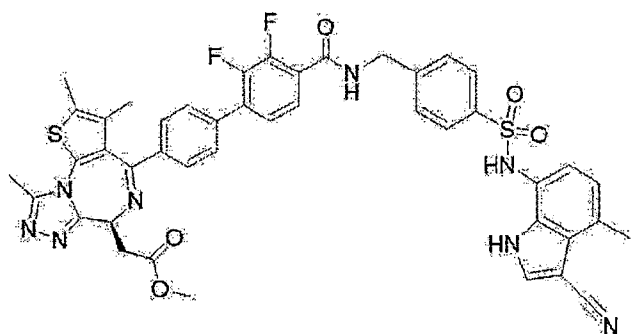
【0960】



【0961】使參考例化合物 3(100mg)於四氫呋喃(2.0mL)中溶解，添加 4-溴-2,3-二氟苄酸三級丁酯(70mg)、肆(三苯基膦)鈾(0)(23mg)、磷酸鉀(126mg)及水(0.013mL)，在氮氣環境、微波照射下，於 90℃ 攪拌 0.5 小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物。藉由將濾液於減壓下濃縮，將殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=100：0 至 98：2)精製，得到為白色粉體之粗精製物的標題化合物(125mg)。MS(ESI)m/z：593.4[M+H]⁺

【0962】(74-2)[(6S)-4-{4'-[(4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基]-2',3'-二氟[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 74)

【0963】

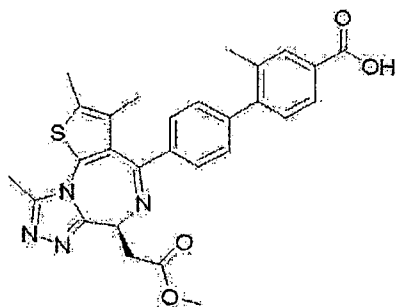


【0964】在實施例化合物 74-1(117mg)之二氯甲烷(2.0mL)溶液中，添加三氟乙酸(2.0mL)，於室溫攪拌 1 小時。將反應液濃縮後，添加甲苯，餾除溶劑。使所得到之殘餘物於 N,N-二甲基甲醯胺(2.0mL)中溶解，在室溫添加參考例化合物 5(74mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.34mL)、HATU(90mg)，於同溫攪拌 1 小時。將反應液以乙酸乙酯-四氫呋喃稀釋，用飽和食鹽水-水(1：1)洗淨 3 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次。以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得到之殘餘物以矽膠管柱層析精製(氯仿：甲醇=98：2 至 95：5)，得到為米色粉體之標題化合物(108mg)。MS(ESI)m/z：859.5[M+H]⁺

【0965】實施例 75

(75-1)4'-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基]-2-甲基[1,1'-聯苯]-4-羧酸(實施例化合物 75-1)

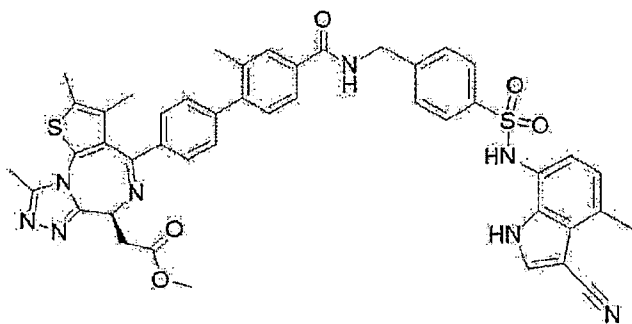
【0966】



【0967】使參考例化合物 3(55mg)於四氫呋喃(0.8mL)中溶解，添加 4-溴-3-甲基苄酸(22mg)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(X-Phos, 5mg)、X-Phos 胺基聯苯鈹氯化物預觸媒(8mg)、氟化鉀(46mg)及水(0.2mL)，在氮氣環境、微波照射下，於 120℃攪拌 0.5 小時。將反應液用乙酸乙酯稀釋後，以飽和碳酸氫鈉水溶液萃取 2 次。合併水層，於冰冷下少量逐次添加 2N 鹽酸，調至 pH=1。藉由將水層以乙酸乙酯萃取 2 次，將合併之有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，於減壓下餾除溶劑，得到為白色粉體之標題化合物(52mg)。MS(ESI)m/z: 515.3[M+H]⁺

【0968】(75-2)[(6S)-4-{4'-[(4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基}苯基)胺甲磺醯基]-2'-甲基[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 75)

【0969】



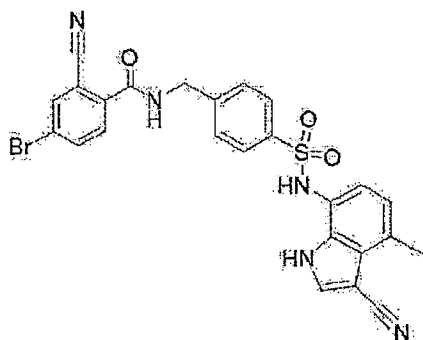
【0970】在實施例化合物 75-1(50mg)與參考例化合物 5(37mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(1.0mL)溶液中，於室溫添加 N,N-二異丙基乙基胺(0.050mL)、HATU(45mg)，於同溫攪拌 1 小時。將反應液以乙酸乙酯-四氫呋喃稀釋，用飽和食鹽水-水(1：1)洗淨 3 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次。以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析精製(氯仿：甲醇=98：2 至 95：5)，得到為米色粉體之標題化合物(59mg)。MS(ESI)m/z：

837.4[M+H]⁺

【0971】實施例 76

(76-1)4-溴-2-氰基-N-({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)苄醯胺(實施例化合物 76-1)

【0972】



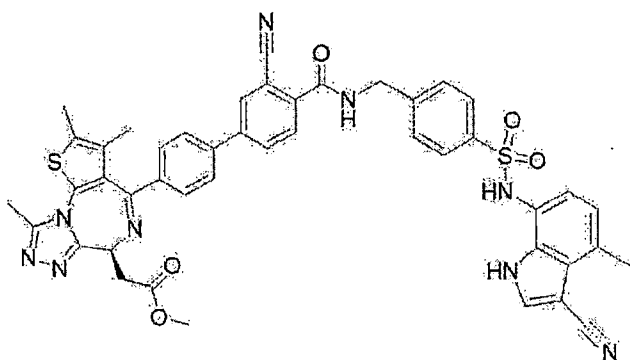
【0973】在 4-溴-2-氰基苄酸(100mg)與參考例化合物 5(158mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(2.2mL)溶液中，於室溫添加 N,N-二異丙基乙基胺(0.23mL)、HATU(202mg)，在同溫攪拌 2 日。將反應液以乙酸乙酯稀釋，用飽和碳酸氫鈉

水溶液洗淨 2 次，用飽和食鹽水-水(1：1)洗淨 1 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次。
以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管
柱層析精製 2 次(氯仿：甲醇=98：2)，得到為白色固體之標題化合物(29mg)。

MS(ESI)m/z：548.1，550.1[M+H]⁺

【0974】(76-2)[(6S)-4-{3'-氰基-4'-[(4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺
醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-
f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 76)

【0975】

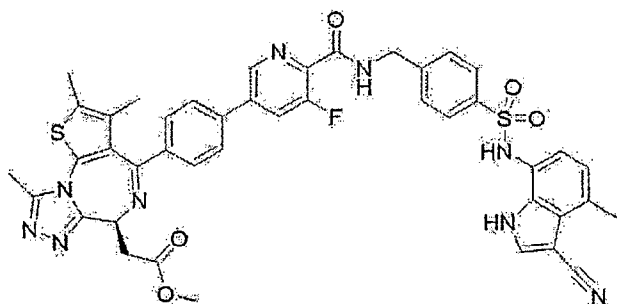


【0976】使參考例化合物 3(25mg)於四氫呋喃(0.8mL)中溶解，添加實施例
化合物 76-1(24mg)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(X-Phos，2mg)、X-
Phos 胺基聯苯鈣氯化物預觸媒(4mg)、氟化鉍(20mg)及水(0.2mL)，在氮氣環
境、微波照射下，於 120°C 攪拌 0.5 小時。將反應液用乙酸乙酯稀釋後，飽和
碳酸氫鈉水溶液洗淨 2 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥過濾
後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析精製 2 次(氯仿：
甲醇=98：2 至 95：5)，得到為白色粉體之標題化合物(13mg)。MS(ESI)m/z：
848.4[M+H]⁺

【0977】實施例 77

(77-1)[(6S)-4-(4-{6-[(4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺基]苯基}甲基)胺甲磺基]-5-氟吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 77)

【0978】

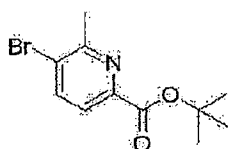


【0979】在實施例 53 中，使用 5-溴-3-氟吡啶-2-羧酸三級丁酯，代替 5-溴吡啶-2-羧酸三級丁酯，依照與(53-1)至(53-2)同樣之反應、處理，得到為乳白色固體之標題化合物。MS(ESI)m/z：842.3[M+H]⁺

【0980】實施例 78

(78-1)5-溴-6-甲基吡啶-2-羧酸三級丁酯(實施例化合物 78-1)

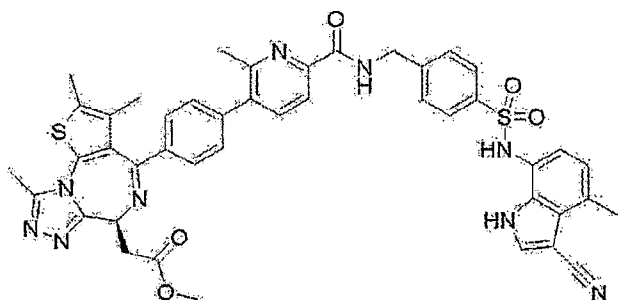
【0981】



【0982】將 5-溴-6-甲基吡啶-2-羧酸(500mg)、二碳酸二-三級丁酯(1010mg)、4-二甲基氨基吡啶(28mg)於四氫呋喃(5.0mL)中，在室溫攪拌 3 小時。將反應液減壓濃縮，藉由將殘餘物以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=95：5 至 70：30)精製，得到為無色油狀物之標題化合物(572mg)。MS(ESI)m/z：215.9，217.9[M-tBu + 2H]⁺

【0983】 (78-2)[(6S)-4-(4-{6-[(4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基]-2-甲基吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 78)

【0984】

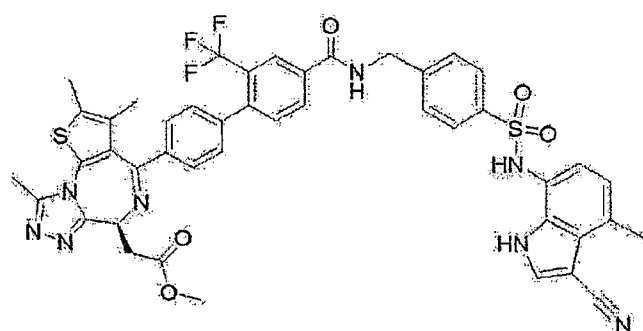


【0985】 在實施例 53 中，使用實施例化合物 78-1，代替 5-溴吡啶-2-羧酸三級丁酯，依照與(53-1)至(53-2)同樣之反應、處理，得到為乳白色固體之標題化合物。MS(ESI)m/z：838.4[M+H]⁺

【0986】 實施例 79

(79-1)[(6S)-4-{4'-[(4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基]-2'-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 79)

【0987】

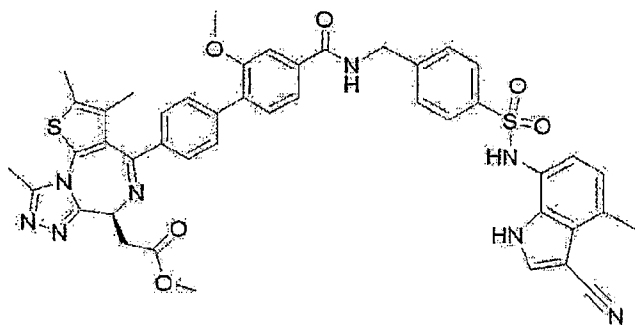


【0988】在實施例 75 中，使用 4-溴-3-(三氟甲基)苄酸，代替 4-溴-3-甲基苄酸，依照與(75-1)至(75-2)同樣之反應、處理，得到為白色粉體之標題化合物。MS(ESI)m/z：891.4[M+H]⁺

【0989】實施例 80

(80-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺基]苯基}甲基)胺甲基]-2'-甲氧基[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮吡-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 80)

【0990】

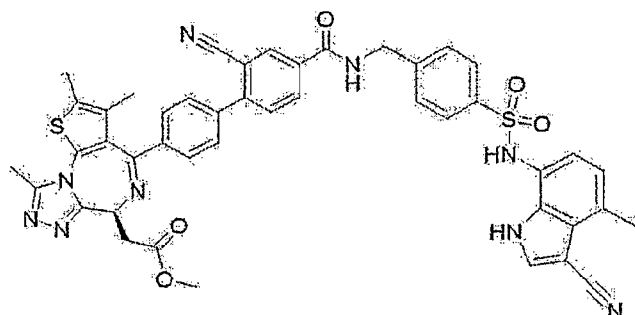


【0991】在實施例 75 中，使用 4-溴-3-甲氧基苄酸，代替 4-溴-3-甲基苄酸，依照與(75-1)至(75-2)同樣之反應、處理，得到為米色粉體之標題化合物。MS(ESI)m/z：853.4[M+H]⁺

【0992】實施例 81

(81-1)[(6S)-4-{2'-氰基-4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺基]苯基}甲基)胺甲基]-[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮吡-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 81)

【0993】



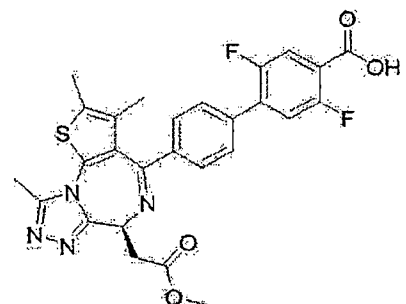
【0994】在實施例 75 中，使用 4-溴-3-氰基苄酸，代替 4-溴-3-甲基苄酸，依照與(75-1)至(75-2)同樣之反應、處理，得到為米色粉體之標題化合物。

MS(ESI)m/z：848.4[M+H]⁺

【0995】實施例 82

(82-1)2,5-二氟-4'-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基][1,1'-聯苯]-4-羧酸(實施例化合物 82-1)

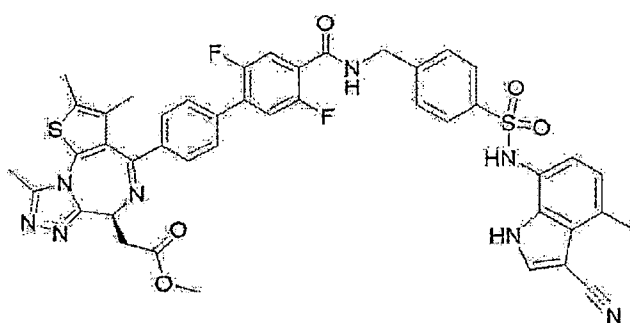
【0996】



【0997】在實施例 75 中，使用 4-溴-2,5-二氟苄酸(48mg)，代替 4-溴-3-甲基苄酸，依照與(75-1)同樣之反應、處理，得到為白色粉體之粗精製物的標題化合物(116mg)。MS(ESI)m/z：537.3[M+H]⁺

【0998】(82-2)[(6S)-4-{4'-[(4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺基]苯基}甲基)胺甲磺基]-2',5'-二氟[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 82)

【0999】

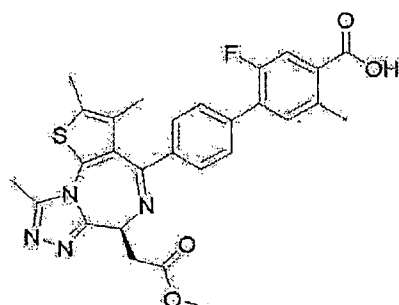


【1000】在實施例 75 中，使用實施例化合物 82-1(40mg)，代替實施例化合物 75-1，依照與(75-2)同樣之反應、處理，得到為米色粉體之標題化合物(39mg)。MS(ESI)m/z：859.4[M+H]⁺

【1001】實施例 83

(83-1)2-氟-4'-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基]-5-甲基[1,1'-聯苯]-4-羧酸(實施例化合物 83-1)

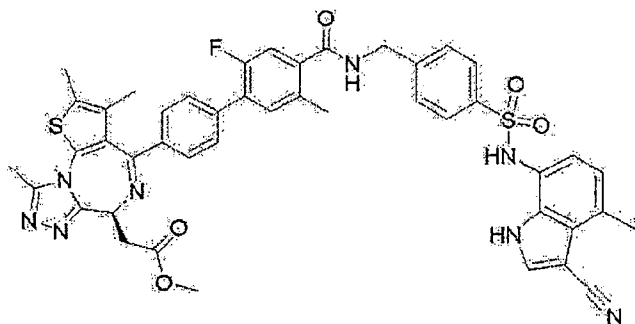
【1002】



【1003】在實施例 75 中，使用 4-溴-5-氟-2-甲基苄酸(47mg)，代替 4-溴-3-甲基苄酸，依照與(75-1)同樣之反應、處理，得到為白色粉體之標題化合物(96mg)。MS(ESI)m/z：533.3[M+H]⁺

【1004】 (83-2)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氟基-4-甲基-1H-吡啶-7-基) 胺磺醯基] 苯基} 甲基) 胺甲醯基]-2'-氟-5'-甲基[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 83)

【1005】

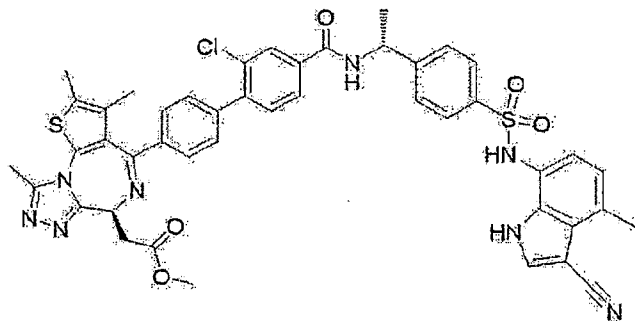


【1006】 在實施例 75 中，使用實施例化合物 83-1(40mg)，代替實施例化合物 75-1，依照與(75-2)同樣之反應、處理，得到為米色粉體之標題化合物(45mg)。MS(ESI)m/z：855.4[M+H]⁺

【1007】 實施例 84

(84-1)[(6S)-4-(2'-氯-4'--{[(1R)-1-{4-[(3-氟基-4-甲基-1H-吡啶-7-基) 胺磺醯基] 苯基} 乙基] 胺甲醯基}[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 84)

【1008】



【1009】 在參考例化合物 19(85mg)及參考例化合物 17(68mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(1.7mL)溶液，於室溫添加 N,N-二異丙基乙基胺(0.083mL)、

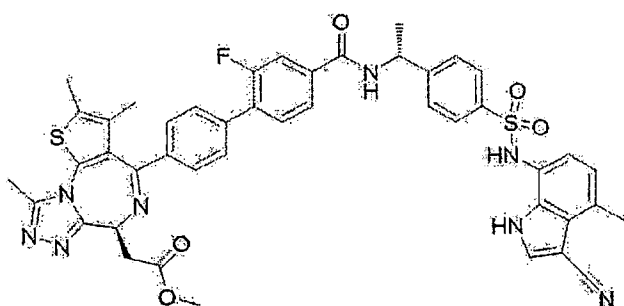
HATU(73mg)，並在同溫攪拌 1 小時。將反應液以乙酸乙酯-四氫呋喃稀釋，用飽和食鹽水-水(1：1)洗淨 3 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次。以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析精製(氯仿：甲醇=98：2 至 95：5)，得到為米色粉體之標題化合物(42mg)。MS(ESI)m/z：

871.4[M+H]⁺

【1010】實施例 85

(85-1)[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺基]苯基}乙基]胺甲基}-2'-氟[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 85)

【1011】



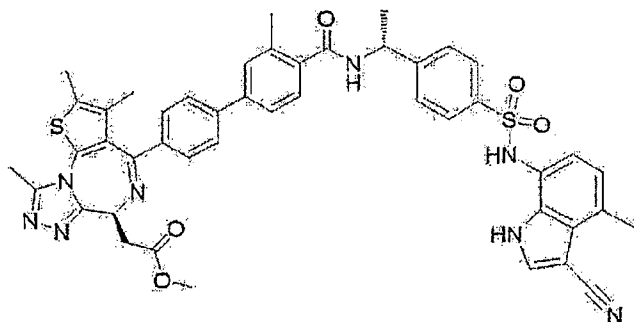
【1012】在參考例化合物 18(50mg)及參考例化合物 17(42mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(1.0mL)溶液中，於室溫添加 N,N-二異丙基乙基胺(0.050mL)、HATU(44mg)，並於同溫攪拌 1 小時。將反應液以乙酸乙酯-四氫呋喃稀釋，用飽和食鹽水-水(1：1)洗淨 3 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次。以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析精製(氯仿：甲醇=98：2 至 95：5)，得到為米色粉體之標題化合物(70mg)。MS(ESI)m/z：

855.5[M+H]⁺

【1013】實施例 86

(86-1)[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基]胺磺醯基}苯基}乙基]胺甲醯基}-3'-甲基[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 86)

【1014】



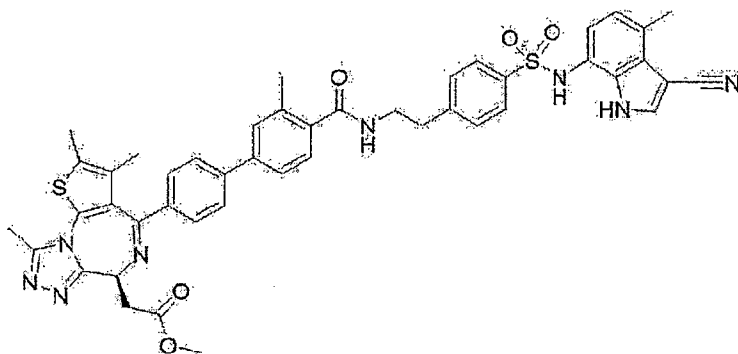
【1015】在參考例化合物 20(50mg)及參考例化合物 17(42mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(1.0mL)溶液中，於室溫添加 N,N-二異丙基乙基胺(0.050mL)、HATU(45mg)，並於同溫攪拌 1 小時。將反應液以乙酸乙酯-四氫呋喃稀釋，用飽和食鹽水-水(1：1)洗淨 3 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次。以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析精製(氯仿：甲醇=98：2 至 95：5)，得到為米色粉體之標題化合物(62mg)。MS(ESI)m/z：

851.4[M+H]⁺

【1016】實施例 87

(87-1)[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基]胺磺醯基}苯基)乙基]胺甲醯基}-3'-甲基[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 87)

【1017】



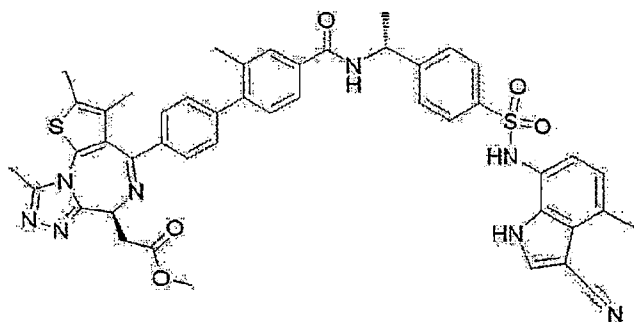
【1018】在參考例化合物 20(50mg)及參考例化合物 11(42mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(1.0mL)溶液中，於室溫添加 N,N-二異丙基乙基胺(0.050mL)、HATU(45mg)，並於同溫攪拌 1 小時。將反應液以乙酸乙酯-四氫呋喃稀釋，用飽和食鹽水-水(1：1)洗淨 3 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次。以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析精製(氯仿：甲醇=98：2 至 95：5)，得到為白色粉體之標題化合物(60mg)。MS(ESI)m/z：

851.5[M+H]⁺

【1019】實施例 88

(88-1)[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基]胺磺基]苯基}乙基]胺甲基}-2'-甲基[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 88)

【1020】



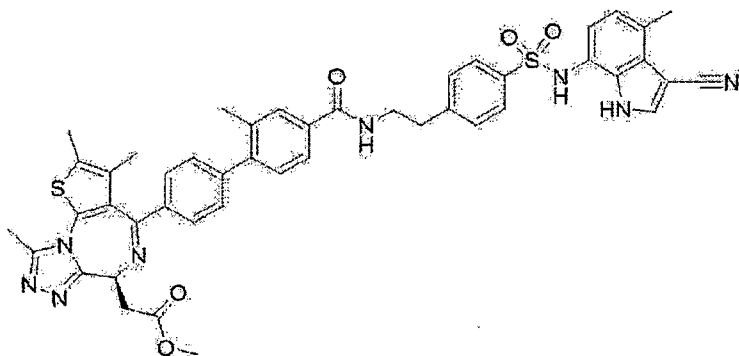
【1021】在實施例 86 中，使用實施例化合物 75-1(50mg)，代替參考例化合物 20，依照同樣之反應、處理，得到為米色粉體之標題化合物(63mg)。

MS(ESI)m/z : 851.5[M+H]⁺

【1022】實施例 89

(89-1)[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲醯基]-2'-甲基[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 89)

【1023】



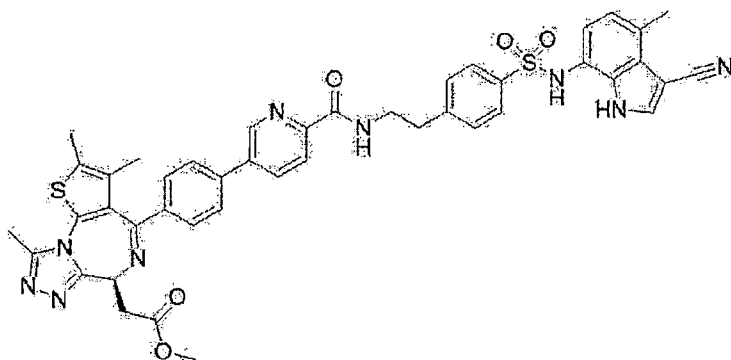
【1024】在實施例 87 中，使用實施例化合物 75-1(50mg)，代替參考例化合物 20，依照同樣之反應、處理，得到為白色粉體之標題化合物(53mg)。

MS(ESI)m/z : 851.4[M+H]⁺

【1025】實施例 90

(90-1)[(6S)-4-(4-{6-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲醯基]吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 90)

【1026】



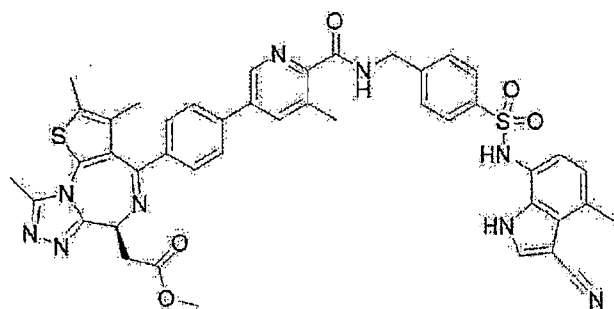
【1027】在實施例 53 中，使用參考例化合物 11，代替參考例化合物 5，依照與(53-2)同樣之反應、處理，得到為米色固體之標題化合物。

MS(ESI)m/z：838.4[M+H]⁺

【1028】實施例 91

(91-1)[(6S)-4-(4-{6-[(4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基}苯基)甲基)胺甲醯基]-5-甲基吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 91)

【1029】

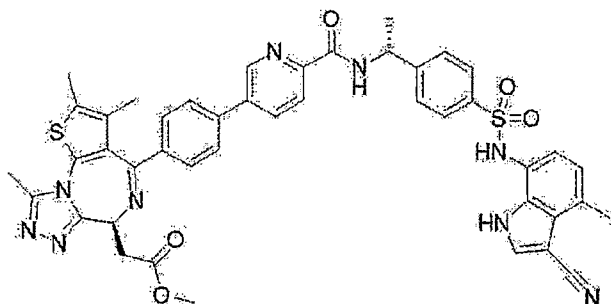


【1030】在實施例 53 中，使用 5-溴-3-甲基吡啶-2-羧酸三級丁酯，代替 5-溴吡啶-2-羧酸三級丁酯，依照與(53-1)至(53-2)同樣之反應、處理，得到為乳白色固體之標題化合物。MS(ESI)m/z：838.4[M+H]⁺

【1031】實施例 92

(92-1){(6S)-4-[4-(6-{[(1R)-1-{4-[(3-氟基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺基]苯基}乙基]胺甲基}吡啶-3-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯(實施例化合物 92)

【1032】



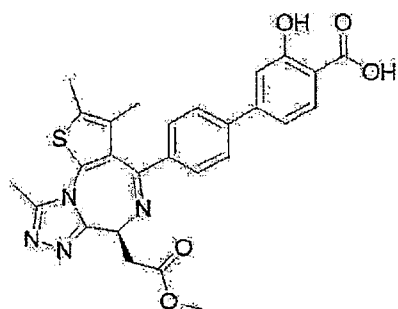
【1033】在實施例 53 中，使用參考例化合物 17，代替參考例化合物 5，依照與(53-2)同樣之反應、處理，得到為乳白色固體之標題化合物。

MS(ESI)m/z : 838.4[M+H]⁺

【1034】實施例 93

(93-1)3-羥基-4'-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基][1,1'-聯苯]-4-羧酸(實施例化合物 93-1)

【1035】

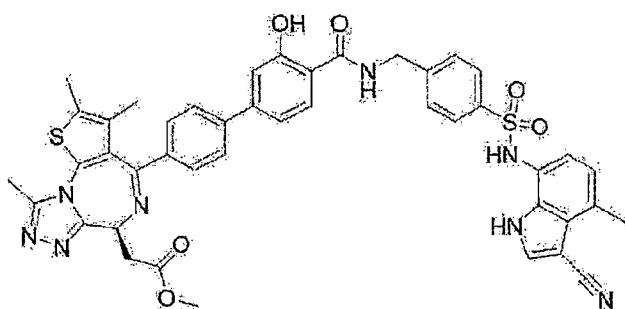


【1036】使參考例化合物 3(204mg)於四氫呋喃(2.0mL)中溶解，添加 4-溴-3-甲基苄酸(83mg)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(X-Phos, 18mg)、X-

Phos 胺基聯苯鈹氯化物預觸媒(30mg)、氟化鉍(175mg)及水(0.5mL)，在氮氣環境、微波照射下，於 120°C 攪拌 0.5 小時，進一步於 160°C 攪拌 0.5 小時。將反應液用乙酸乙酯稀釋後，以飽和碳酸氫鈉水溶液萃取 2 次。合併水層，於冰冷下少量逐次添加 2N 鹽酸，調至 pH=1。藉由將水層用氯仿萃取 2 次，將合併之有機層以無水硫酸鈉乾燥過濾後，於減壓下餾除溶劑，得到為淡黃色粉體之標題化合物(130mg)。MS(ESI)m/z : 517.3[M+H]⁺

【1037】(93-2)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基]-3'-羥基[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 93)

【1038】

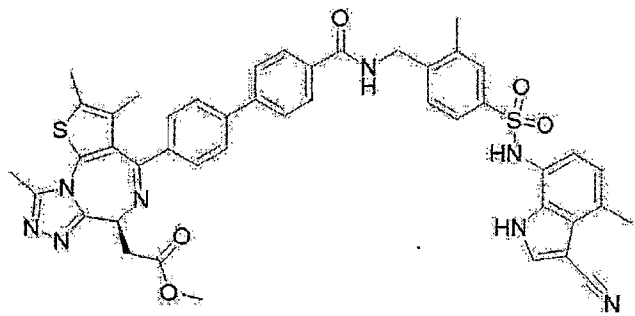


【1039】在實施例化合物 93-1(68mg)及參考例化合物 5(54mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(2.0mL)溶液中，於室溫添加 1-羥基-7-氮雜苯并三唑(HOAt, 22mg)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(WSCI, 31mg)，並於同溫攪拌 3 小時。將反應液以乙酸乙酯-四氫呋稀釋，用飽和食鹽水-水(1:1)洗淨 3 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次。以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析精製(氯仿：甲醇=98:2 至 90:10)，得到為米色粉體之標題化合物(72mg)。MS(ESI)m/z : 839.4[M+H]⁺

【1040】實施例 94

(94-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[3-氰基-4-甲基-1H-吡噪-7-基)胺磺醯基]-2-甲基苯基}甲基)胺甲醯基}[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 94)

【1041】

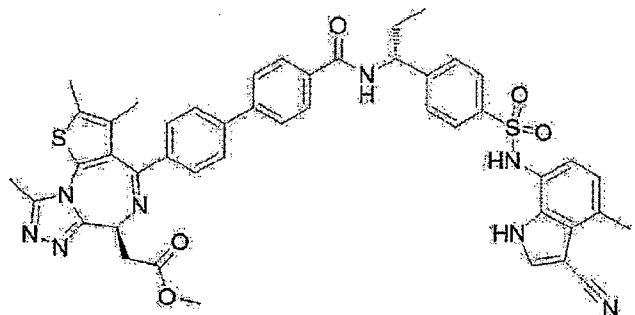


【1042】在實施例 25 中，使用(4-溴-2-甲基-苯基)甲烷胺，代替 4-溴-3-氟苯基甲烷胺鹽酸鹽，依照與(25-1)至(25-2)同樣之反應、處理，得到為灰色粉體之標題化合物。MS(ESI)m/z：837.4[M+H]⁺

【1043】實施例 95

(95-1)[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[3-氰基-4-甲基-1H-吡噪-7-基)胺磺醯基]苯基}丙基]胺甲醯基}[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 95)

【1044】

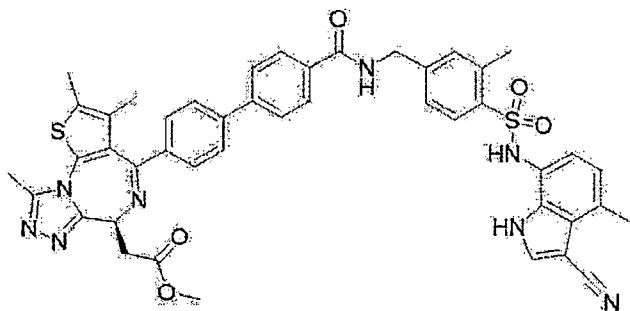


【1045】在實施例 25 中，使用(1R)-1-(4-溴苯基)丙烷-1-胺，代替 4-溴-3-氟苯基甲烷胺鹽酸鹽，依照與(25-1)至(25-2)同樣之反應、處理，得到為灰色粉體之標題化合物。MS(ESI)m/z：851.4[M+H]⁺

【1046】實施例 96

(96-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氟基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]-3-甲基苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮吡-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 96)

【1047】

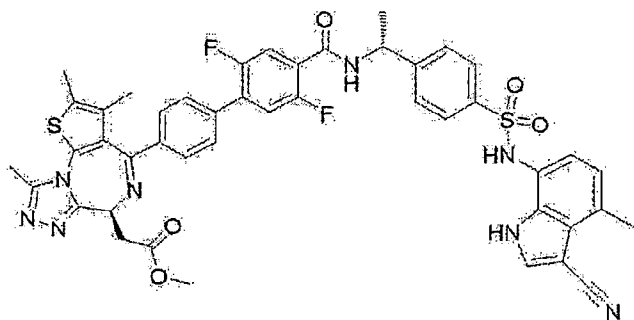


【1048】在實施例 25 中，使用(4-溴-3-甲基-苯基)甲烷胺鹽酸鹽，代替 4-溴-3-氟苯基甲烷胺鹽酸鹽，依照與(25-1)至(25-2)同樣之反應、處理，得到為米色粉體之標題化合物。MS(ESI)m/z：837.7[M+H]⁺

【1049】實施例 97

(97-1)[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氟基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基]胺甲醯基}-2',5'-二氟[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮吡-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 97)

【1050】



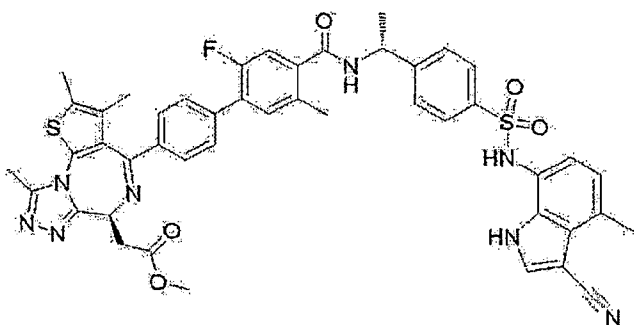
【1051】實施例 86 中，使用實施例化合物 82-1(40mg)，代替參考例化合物 20，依照同樣之反應、處理，得到為乳白色粉體之標題化合物(48mg)。

MS(ESI)m/z : 873.7[M+H]⁺

【1052】實施例 98

(98-1)[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基]胺甲醯基}-2'-氟-5'-甲基[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 98)

【1053】



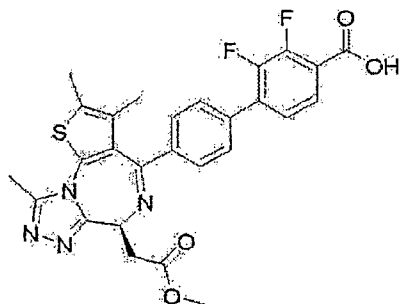
【1054】實施例 86 中，使用實施例化合物 83-1(30mg)，代替參考例化合物 20，依照同樣之反應、處理，得到為乳白色粉體之標題化合物(34mg)。

MS(ESI)m/z : 869.7[M+H]⁺

【1055】實施例 99

(99-1)2,3-二氟-4'-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基][1,1'-聯苯]-4-羧酸(實施例化合物 99-1)

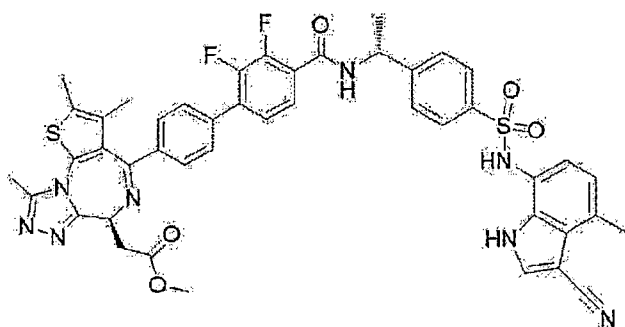
【1056】



【1057】使參考例化合物 3(362mg)於四氫呋喃(3.0mL)中溶解，添加 4-溴-2,3-二氟苯酸(150mg)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(X-Phos、30mg)、X-Phos 胺基聯苯鈹氯化物預觸媒(50mg)、氟化鈹(289mg)及水(0.75mL)，在氮氣環境、微波照射下，於 120℃攪拌 0.5 小時。將反應液用乙酸乙酯稀釋後，以飽和碳酸氫鈉水溶液萃取 2 次。合併水層，於冰冷下少量逐次添加 2N 鹽酸，調至 pH=1。藉由將水層用氯仿萃取 2 次，將合併之有機層以無水硫酸鈉乾燥過濾後，於減壓下餾除溶劑，得到為淡黃色粉體之粗精製物的標題化合物(365mg)。MS(ESI)m/z：537.2[M+H]⁺

【1058】(99-2)[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基]胺甲醯基}-2',3'-二氟[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 99)

【1059】



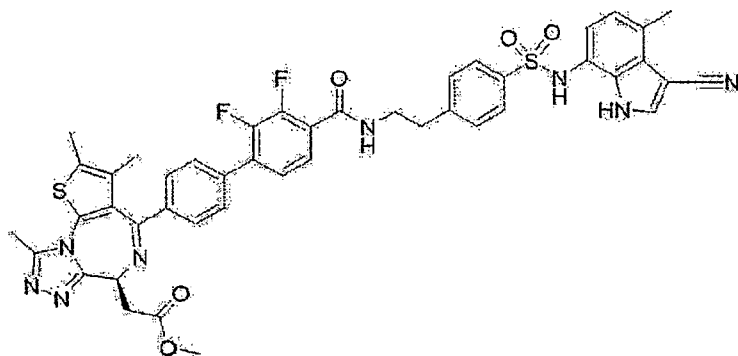
【1060】在實施例化合物 99-1(50mg)及參考例化合物 17(40mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(2.0mL)溶液中，於室溫添加 N,N-二異丙基乙基胺(0.49mL)、HATU(43mg)，於同溫攪拌 1 小時。將反應液以乙酸乙酯-四氫呋喃稀釋，用飽和食鹽水-水(1：1)洗淨 3 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次。以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析精製(氯仿：甲醇=98：2 至 95：5)，得到為米色粉體之標題化合物(60mg)。MS(ESI)m/z：

873.7[M+H]⁺

【1061】實施例 100

(100-1)[(6S)-4-{4'-[2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲醯基]-2',3'-二氟[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮吡-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 100)

【1062】



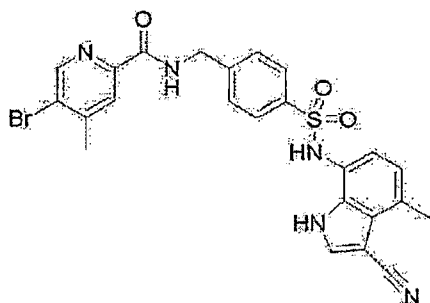
【1063】在實施例 87 中，使用實施例化合物 99-1(50mg)，代替參考例化合物 20，依照同樣之反應、處理，得到為乳白色粉體之標題化合物(60mg)。

MS(ESI)m/z : 873.4[M+H]⁺

【1064】實施例 101

(101-1)5-溴-N-({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)-4-甲基吡啶-2-羧醯胺(實施例化合物 101-1)

【1065】

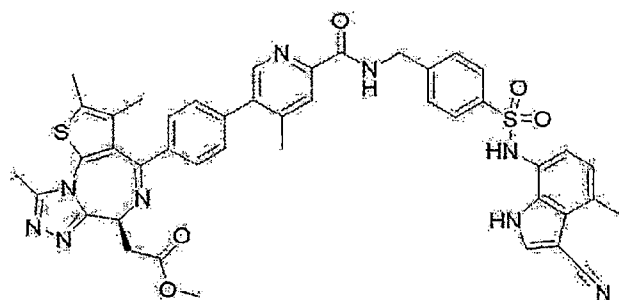


【1066】在實施例 2 中，使用 5-溴-4-甲基吡啶-2-羧酸，代替參考例化合物 12，依照與(2-1)同樣之反應、處理，得到為白色固體之標題化合物。

MS(ESI)m/z : 536.1 , 538.2[M-H]⁻

【1067】(101-2)[(6S)-4-(4-{6-[(4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基]-4-甲基吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 101)

【1068】

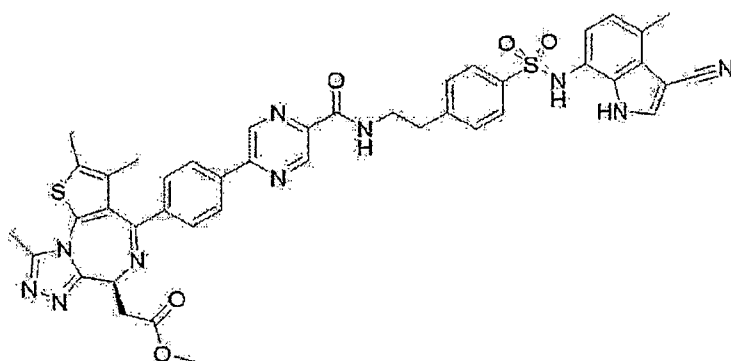


【1069】在氮氣流下，將實施例化合物 101-1(134mg)、參考例化合物 3(126mg)、XPhos 胺基聯苯鈾氯化物預觸媒(20mg)、XPhos(12mg)、氟化鈾(113mg)於水(1.0mL)-四氫呋喃(4.0mL)混合溶劑中，在微波照射下，於 120℃ 攪拌 0.5 小時。將反應液以直接、矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=100：0 至 95：5)精製。將所得之固體再度以矽膠管柱層析(乙酸乙酯：甲醇=100：0 至 95：5)精製，得到為白色固體之標題化合物(114mg)。MS(ESI)m/z：838.7[M+H]⁺

【1070】實施例 102

(102-1)[(6S)-4-(4-{5-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺基]苯基}乙基)胺甲基]吡啶-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 102)

【1071】



【1072】在實施例化合物 65-1(68mg)之氯仿(1.0mL)溶液中添加三氟乙酸(1.0mL)，於室溫攪拌 2 小時。將反應液減壓濃縮，用甲苯進行共沸 2 次。將殘餘物及參考例化合物 11(47mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.11mL)、HATU(55mg)在 N,N-二甲基甲醯胺(3.0mL)中，於室溫攪拌 2 小時。在反應液中加水，攪拌，過濾所生成之固體，用水懸浮洗淨。藉由以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇

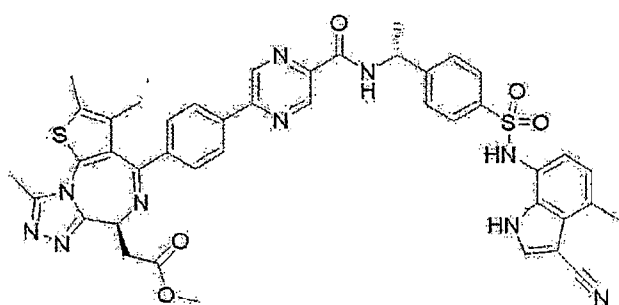
=100 : 0 至 95 : 5)精製，得到為淡黃色固體之標題化合物(79mg)。

MS(ESI)m/z : 839.2[M+H]⁺

【1073】實施例 103

(103-1){(6S)-4-[4-(5-{[(1R)-1-{4-[3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基]胺磺醯基]苯基}乙基]胺甲磺基}吡啶-2-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯(實施例化合物 103)

【1074】



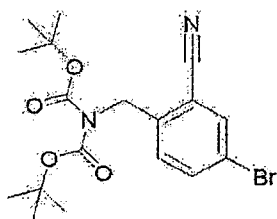
【1075】在實施例化合物 65-1(68mg)之氯仿(1.0mL)溶液中添加三氟乙酸(1.0mL)，於室溫攪拌 2 小時。將反應液減壓濃縮，用甲苯進行 2 次共沸。將殘餘物及參考例化合物 17(47mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.11mL)、HATU(55mg)在 N,N-二甲基甲醯胺(3.0mL)中，於室溫攪拌 2 小時。在反應液中加水，攪拌，過濾所生成之固體，用水懸浮洗淨。藉由以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=100 : 0 至 95 : 5)精製，得到為米色固體之標題化合物(74mg)。MS(ESI)m/z :

839.2[M+H]⁺

【1076】實施例 104

(104-1)[(4-溴-2-氰基苯基)甲基]-2-亞胺基二碳酸二-三級丁酯(實施例化合物 104-1)

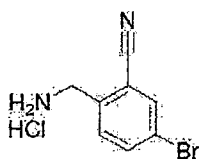
【1077】



【1078】在 5-溴-2-(溴甲基)苄腈(500mg)及亞胺基二羧酸二-三級丁酯(396mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(5.0mL)溶液中，於室溫添加碳酸鉀(1778mg)，在 60°C 攪拌 0.5 小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋，用飽和食鹽水-水(1：1)洗淨 3 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=98：2 至 90：10)精製，得到為無色油狀物之標題化合物(703mg)。MS(ESI)m/z：311.1，313.2[M-Boc+2H]⁺

【1079】(104-2)2-(胺基甲基)-5-溴苄腈鹽酸鹽(實施例化合物 104-2)

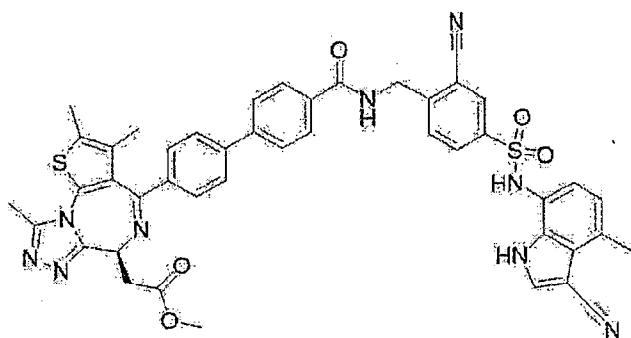
【1080】



【1081】在實施例化合物 104-1(400mg)中，於室溫添加 4M 氯化氫/1,4-二噁烷溶液(4.0mL)。在同溫攪拌 1 小時後，將反應液減壓濃縮。在殘餘物中添加二乙基醚，懸浮洗淨後，藉由濾取，得到為白色固體之標題化合物(233mg)。MS(ESI)m/z：211.1，213.1[M+H]⁺

【1082】(104-3)[(6S)-4-{4'-[({2-氰基-4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 104)

【1083】

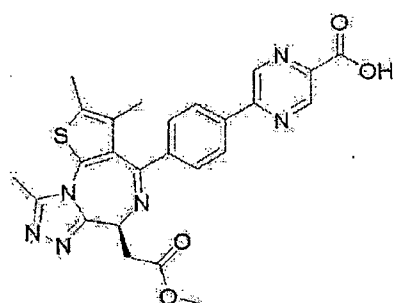


【1084】在實施例 25 中，使用實施例化合物 104-2，代替 4-溴-3-氟苯基甲烷胺鹽酸鹽，依照與(25-1)至(25-2)同樣之反應、處理，得到為褐色粉體之標題化合物。MS(ESI)m/z：848.3[M+H]⁺

【1085】實施例 105

(105-1)5-{4-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基]苯基}吡啶-2-羧酸(實施例化合物 105-1)

【1086】

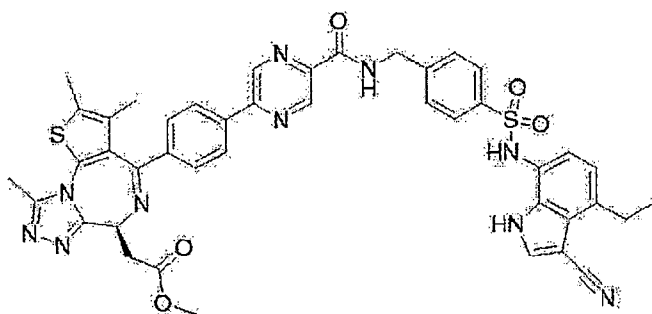


【1087】在實施例化合物 65-1(218mg)之氯仿(1.0mL)溶液中添加三氟乙酸(1.0mL)，於室溫攪拌 2 小時。將反應液減壓濃縮，進行 2 次甲苯共沸。添加乙酸乙酯及水，攪拌，少量逐次添加飽和碳酸氫鈉水溶液，調至 pH8。去除有機層，將水層用乙酸乙酯洗淨。在水層中緩慢添加 1N 鹽酸，調至 pH5，用氯仿萃取 3 次。將有機層減壓濃縮，得到為淡黃色固體之標題化合物(161mg)。

MS(ESI)m/z：503.1[M+H]⁺

【1088】 (105-2)[(6S)-4-(4-{5-[(4-{(3-氰基-4-乙基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基}苯基)甲基)胺甲醯基]吡啶-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 105)

【1089】

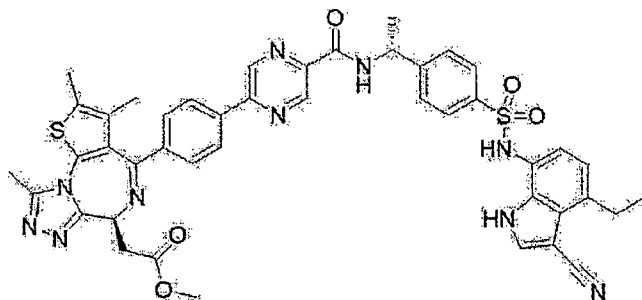


【1090】 將實施例化合物 105-1(53mg)、及參考例化合物 21(45mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.055mL)、HATU(48mg)於 N,N-二甲基甲醯胺(2.0mL)中，在室溫攪拌 2 小時。在反應液中加水，攪拌，過濾所生成之固體，用水懸浮洗淨。藉由以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=100：0 至 95：5)精製，得到為淡黃色固體之標題化合物(65mg)。MS(ESI)m/z：839.2[M+H]⁺

【1091】 實施例 106

(106-1){(6S)-4-[4-(5-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基]胺甲醯基}吡啶-2-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 106)

【1092】

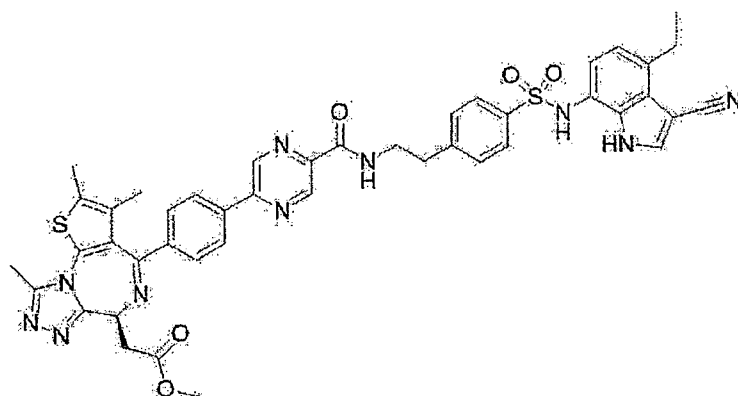


【1093】將實施例化合物 105-1(53mg)、及參考例化合物 22(47mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.055mL)、HATU(48mg)於 N,N-二甲基甲醯胺(2.0mL)中，在室溫攪拌 2 小時。在反應液中加水，攪拌，過濾所生成之固體，用水懸浮洗淨。藉由以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=100：0 至 95：5)精製，得到為淡黃色固體之標題化合物(70mg)。MS(ESI)m/z：853.2[M+H]⁺

【1094】實施例 107

(107-1)[(6S)-4-(4-{5-[(2-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺基]苯基}乙基)胺甲基]吡啶-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 107)

【1095】

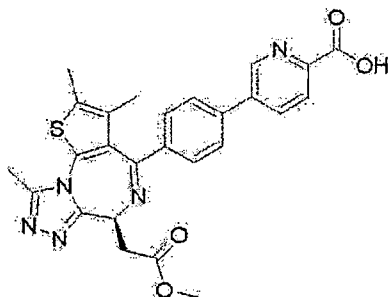


【1096】將實施例化合物 105-1(53mg)、及參考例化合物 23(47mg)、N,N-二異丙基乙基胺(0.055mL)、HATU(48mg)於 N,N-二甲基甲醯胺(2.0mL)中，在室溫攪拌 2 小時。在反應液中加水，攪拌，過濾所生成之固體，用水懸浮洗淨。藉由以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=100：0 至 95：5)精製，得到為淡黃色固體之標題化合物(73mg)。MS(ESI)m/z：853.2[M+H]⁺

【1097】實施例 108

(108-1)5-{4-[(6S)-6-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基]苯基}吡啶-2-羧酸(實施例化合物 108-1)

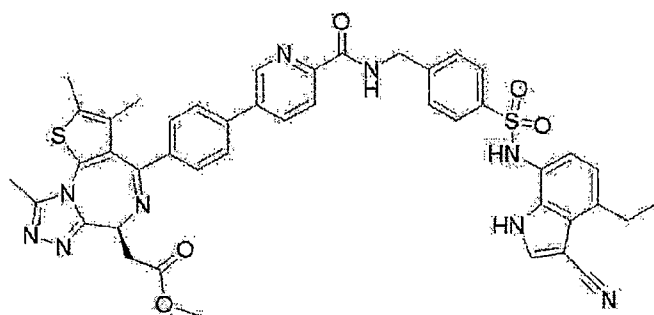
【1098】



【1099】在實施例 105 中，使用實施例化合物 53-1(219mg)，代替實施例化合物 65-1，依照與(105-1)同樣之反應、處理，得到為淡黃色固體之標題化合物(150mg)。MS(ESI)m/z：502.1[M+H]⁺

【1100】(108-2)[(6S)-4-(4-{6-[(4-{(3-氨基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基]吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 108)

【1101】

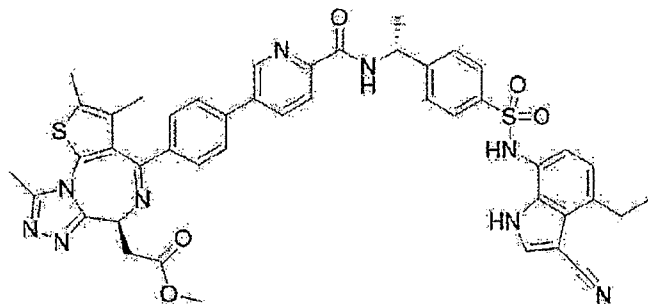


【1102】在實施例 105 中，使用實施例化合物 108-1(50mg)，代替實施例化合物 105-1，依照與(105-2)同樣之反應、處理，得到為米色固體之標題化合物(51mg)。MS(ESI)m/z：838.2[M+H]⁺

【1103】實施例 109

(109-1){(6S)-4-[4-(6-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基]胺甲醯基}吡啶-3-基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 109)

【1104】

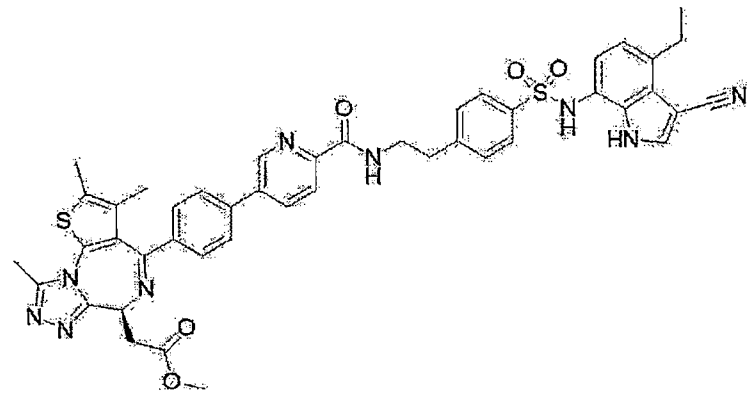


【1105】在實施例 106 中，使用實施例化合物 108-1(50mg)，代替實施例化合物 105-1，依照與(106-1)同樣之反應、處理，得到為米色固體之標題化合物(68mg)。MS(ESI)m/z：852.2[M+H]⁺

【1106】實施例 110

(110-1)[(6S)-4-(4-{6-[2-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲醯基]吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 110)

【1107】

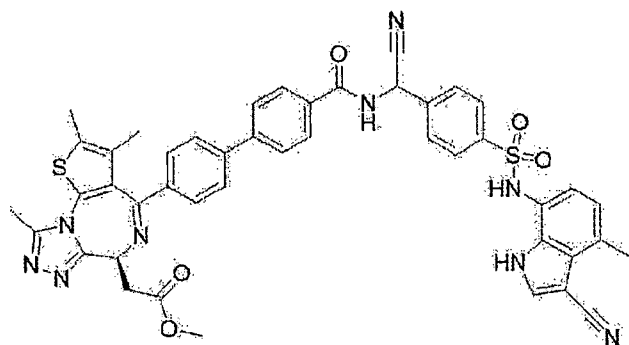


【1108】在實施例 107 中，使用實施例化合物 108-1(50mg)，代替實施例化合物 105-1，依照與(107-1)同樣之反應、處理，得到為米色固體之標題化合物(63mg)。MS(ESI)m/z：852.2[M+H]⁺

【1109】實施例 111

(111-1)[(6S)-4-{4'-[(氰基{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 111)

【1110】

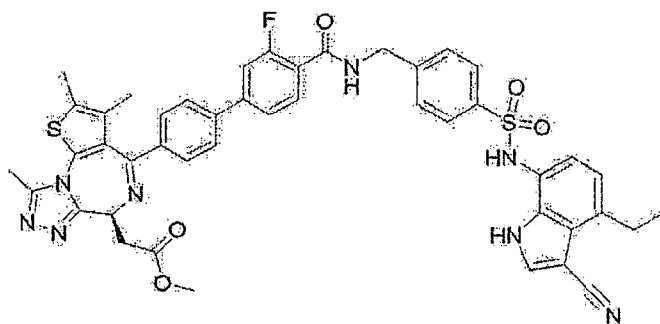


【1111】在實施例 25 中，使用 2-胺基-2-(4-溴苯基)乙腈，代替 4-溴-3-氟苯基甲烷胺鹽酸鹽，依照與(25-1)至(25-2)同樣之反應、處理，得到為淡褐色粉體之標題化合物。MS(ESI)m/z：848.3[M+H]⁺

【1112】實施例 112

(112-1)[(6S)-4-{4'-[(4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基)甲基)胺甲醯基]-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 112)

【1113】

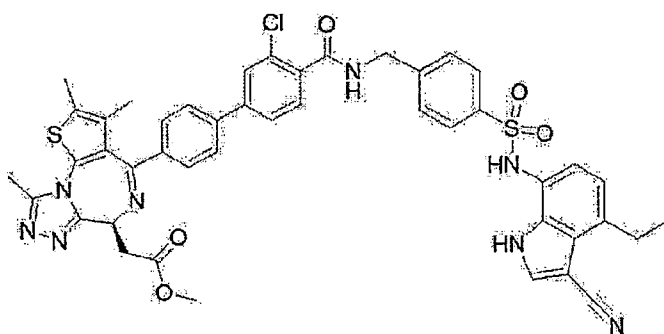


【1114】在參考例化合物 12(60mg)及參考例化合物 21(50mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(1.0mL)溶液中，於室溫添加 N,N-二異丙基乙基胺(0.060mL)、HATU(53mg)，並於同溫攪拌 1 小時。藉由將反應液以直接、分取 HPLC(10mM 碳酸銨水溶液-乙腈)精製，得到為米色粉體之標題化合物(78mg)。
MS(ESI)m/z：855.2[M+H]⁺

【1115】實施例 113

(113-1)[(6S)-4-{3'-氯-4'-[(4-{(3-氰基-4-乙基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基)苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 113)

【1116】

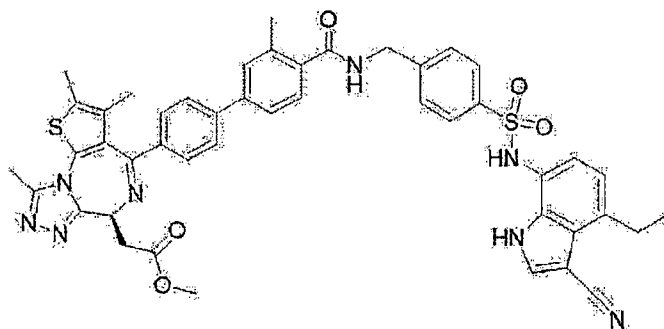


【1117】在實施例 112 中，使用參考例化合物 13(68mg)，代替參考例化合物 12，依照同樣之反應、處理，得到為白色粉體之標題化合物(88mg)。
MS(ESI)m/z：871.2，873.1[M+H]⁺

【1118】實施例 114

(114-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基]-3'-甲基[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 114)

【1119】



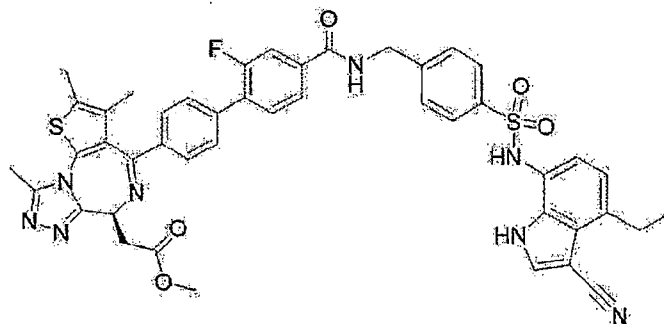
【1120】在實施例 112 中，使用參考例化合物 20(50mg)，代替參考例化合物 12，依照同樣之反應、處理，得到為米色粉體之標題化合物(39mg)。

MS(ESI)m/z : 851.3[M+H]⁺

【1121】實施例 115

(115-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基]-2'-氟[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 115)

【1122】



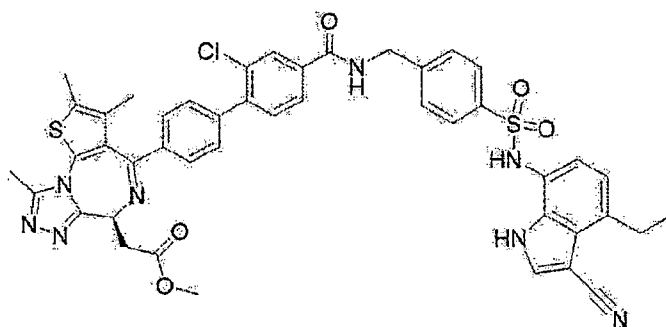
【1123】在實施例 112 中，使用參考例化合物 18(50mg)，代替參考例化合物 12，依照同樣之反應、處理，得到為米色粉體之標題化合物(56mg)。

MS(ESI)m/z：855.3[M+H]⁺

【1124】實施例 116

(116-1)[(6S)-4-{2'-氯-4'-[({4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮吡-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 116)

【1125】



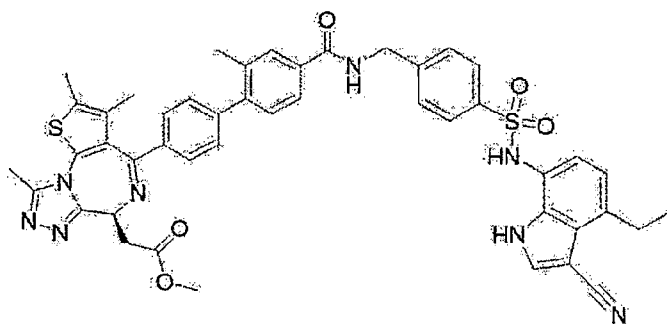
【1126】在實施例 112 中，使用參考例化合物 19(50mg)，代替參考例化合物 12，依照同樣之反應、處理，得到為白色粉體之標題化合物(33mg)。

MS(ESI)m/z：871.2，873.2[M+H]⁺

【1127】實施例 117

(117-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基]-2'-甲基[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮吡-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 117)

【1128】



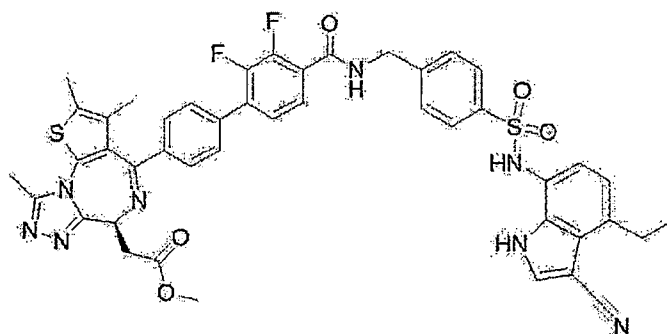
【1129】在實施例 112 中，使用實施例化合物 75-1(50mg)，代替參考例化合物 12，依照同樣之反應、處理，得到為白色粉體之標題化合物(39mg)。

MS(ESI)m/z : 851.3[M+H]⁺

【1130】實施例 118

(118-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基]-2',3'-二氟[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 118)

【1131】



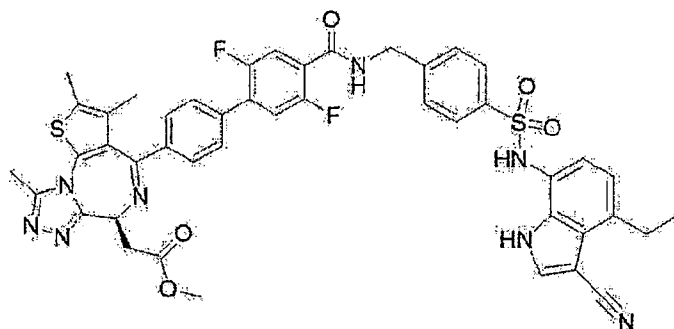
【1132】在實施例 112 中，使用實施例化合物 99-1(50mg)，代替參考例化合物 12，依照同樣之反應、處理，得到為白色粉體之標題化合物(47mg)。

MS(ESI)m/z : 873.2[M+H]⁺

【1133】實施例 119

(119-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基]-2',5'-二氟[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 119)

【1134】



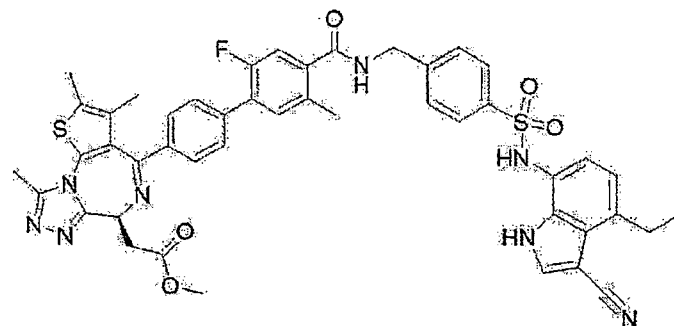
【1135】在實施例 112 中，使用實施例化合物 82-1(26mg)，代替參考例化合物 12，依照同樣之反應、處理，得到為白色粉體之標題化合物(29mg)。

MS(ESI)m/z：873.2[M+H]⁺

【1136】實施例 120

(120-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基]-2'-氟-5'-甲基[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 120)

【1137】



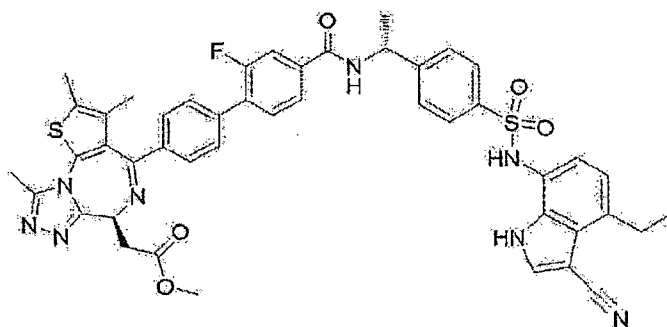
【1138】在實施例 112 中，使用實施例化合物 83-1(19mg)，代替參考例化合物 12，依照同樣之反應、處理，得到為白色粉體之標題化合物(22mg)。

MS(ESI)m/z : 869.2[M+H]⁺

【1139】實施例 121

(121-1)[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺基]苯基}乙基]胺甲基}-2'-氟[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 121)

【1140】



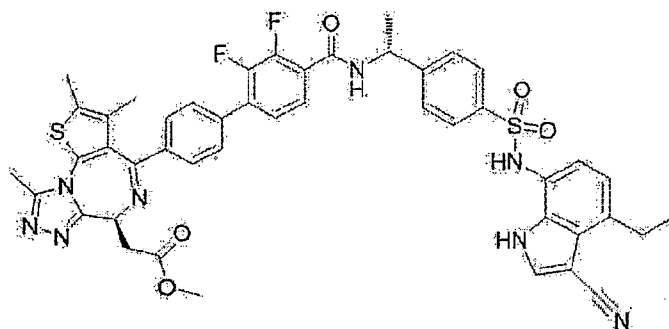
【1141】在參考例化合物 18(50mg)及參考例化合物 22(43mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(1.0mL)溶液中，於室溫添加 N,N-二異丙基乙基胺(0.050mL)、HATU(44mg)，並於同溫攪拌 1 小時。藉由將反應液以直接、分取 HPLC(10mM 碳酸銨水溶液-乙腈)精製，得到為白色粉體之標題化合物(35mg)。

MS(ESI)m/z : 869.2[M+H]⁺

【1142】實施例 122

(122-1)[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺基]苯基}乙基]胺甲基}-2',3'-二氟[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 122)

【1143】



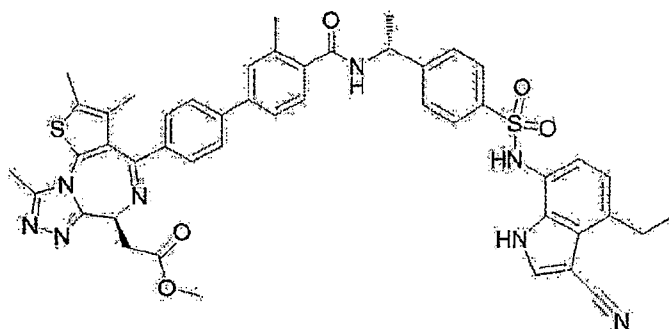
【1144】在實施例 121 中，使用實施例化合物 99-1(50mg)，代替參考例化合物 18，依照同樣之反應、處理，得到為白色粉體之標題化合物(39mg)。

MS(ESI)m/z：887.2[M+H]⁺

【1145】實施例 123

(123-1)[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基]胺甲醯基}-3'-甲基[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 123)

【1146】



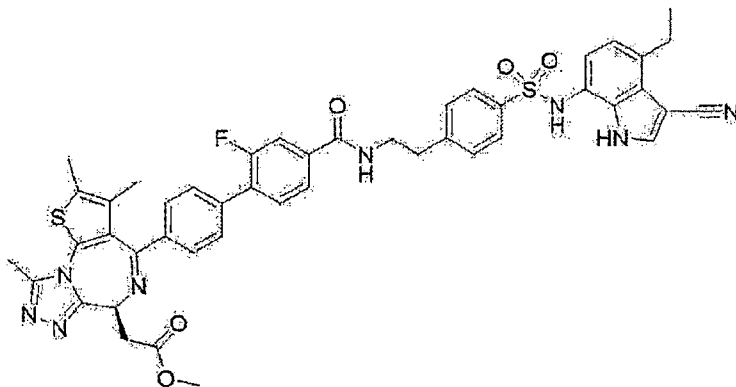
【1147】在實施例 121 中，使用參考例化合物 20(30mg)，代替參考例化合物 18，依照同樣之反應、處理，得到為米色粉體之標題化合物(30mg)。

MS(ESI)m/z：865.3[M+H]⁺

【1148】實施例 124

(124-1)[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲醯基]-2'-氟[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 124)

【1149】

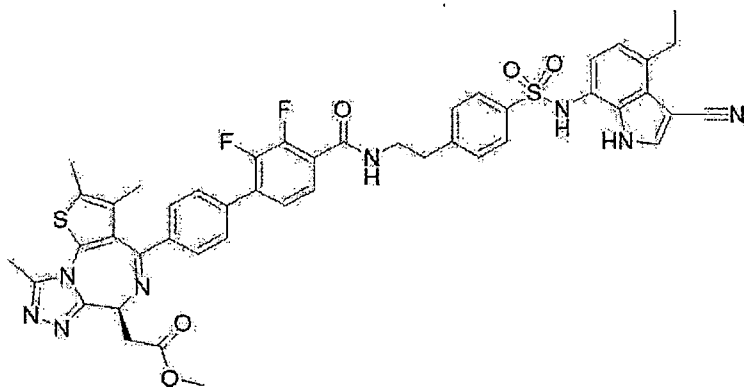


【1150】在參考例化合物 18(50mg)及參考例化合物 23(43mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(1.0mL)溶液中，於室溫添加 N,N-二異丙基乙基胺(0.050mL)、HATU(44mg)，並於同溫攪拌 1 小時。藉由將反應液以直接、分取 HPLC(10mM 碳酸銨水溶液-乙腈)精製，得到為米色粉體之標題化合物(42mg)。
MS(ESI)m/z : 869.3[M+H]⁺

【1151】實施例 125

(125-1)[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲醯基]-2',3'-二氟[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 125)

【1152】



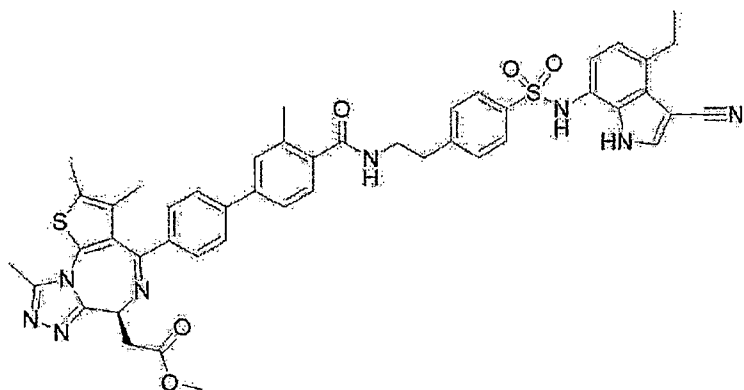
【1153】在實施例 124 中，使用實施例化合物 99-1(50mg)，代替參考例化合物 18，依照同樣之反應、處理，得到為白色粉體之標題化合物(48mg)。

MS(ESI)m/z：887.2[M+H]⁺

【1154】實施例 126

(126-1)[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲醯基]-3'-甲基[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呿-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 126)

【1155】



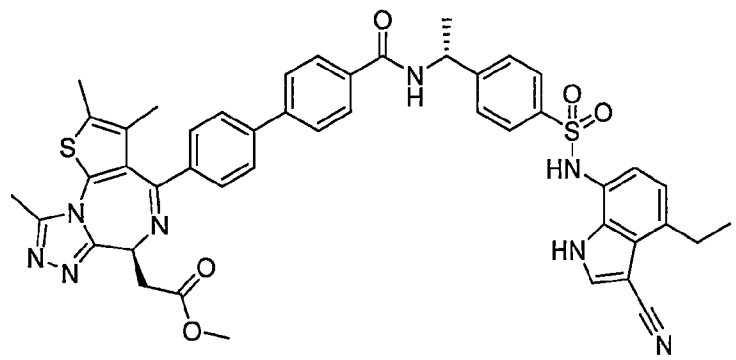
【1156】在實施例 124 中，使用參考例化合物 20(32mg)，代替參考例化合物 18，依照同樣之反應、處理，得到為白色粉體之標題化合物(28mg)。

MS(ESI)m/z：865.3[M+H]⁺

【1157】實施例 127

(127-1)[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基]胺甲醯基}[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 127)

【1158】

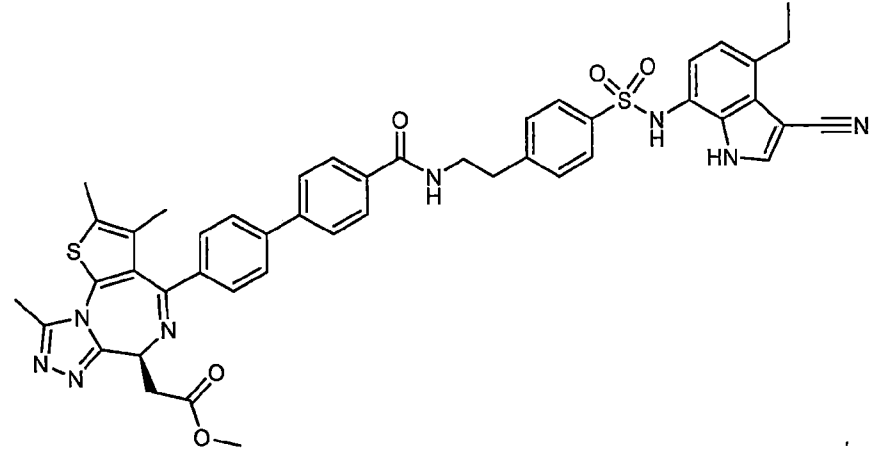


【1159】在實施例 1 中，使用參考例化合物 22(39mg)，代替參考例化合物 5，依照與(1-1)同樣之反應、處理，得到為淡黃色固體之標題化合物(58mg)。
MS(ESI)m/z：851.3[M+H]⁺

【1160】 實施例 128

(128-1)[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 128)

【1161】



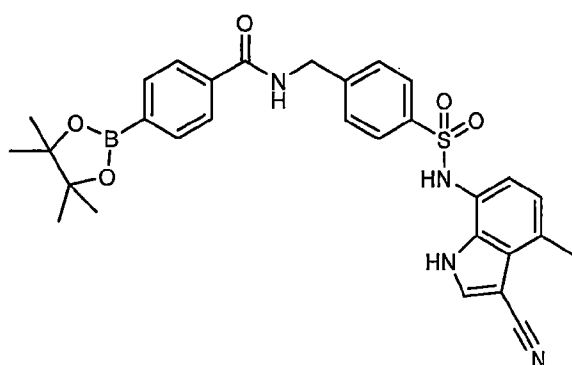
【1162】在實施例 1 中，使用參考例化合物 23(39mg)，代替參考例化合物 5，依照同樣之反應、處理，得到為淡黃色固體之標題化合物(56mg)。

MS(ESI)m/z：851.2[M+H]⁺

【1163】實施例 129

(129-1)N-({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)苄醯胺(實施例化合物 129-1)

【1164】

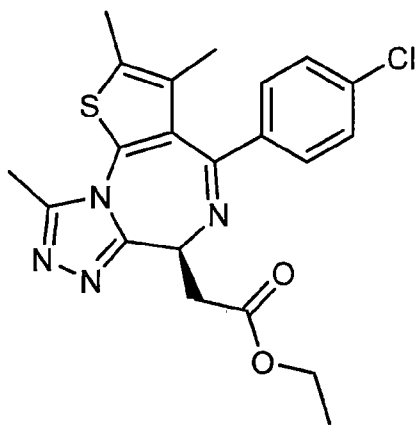


【1165】在氮氣流下，於參考例化合物 5(300mg)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)苄酸(198mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(6.0mL)溶液中，添加 N,N-二異丙基乙基胺(0.41mL)、HATU(363mg)，並於同溫攪拌 1 小時後，添加參考例化合物 5(45mg)，進一步於室溫攪拌 1 小時。藉由將反應液以乙酸乙酯稀釋，將有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液、水、飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥後，減壓下餾除溶劑，得到為灰色固體之標題化合物之粗製物(499mg)。

MS(ESI)m/z：571.0[M+H]⁺

【1166】(129-2)[(6S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸乙酯(實施例化合物 129-2)

【1167】



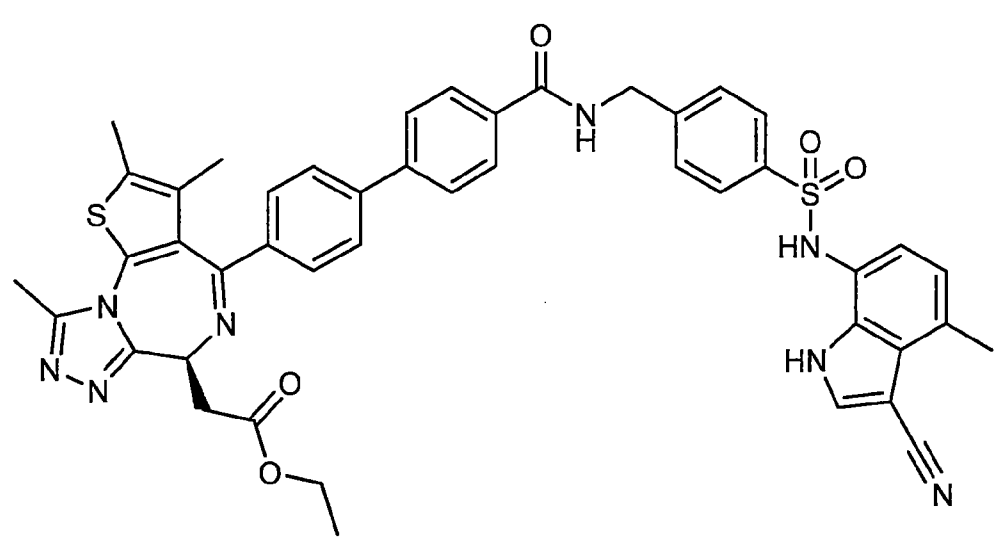
【1168】在(S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-乙酸(70g)之乙醇(500mL)溶液中，添加濃硫酸(4mL)，加熱回流 9 小時。冷卻後，將溶劑減壓餾除，添加碳酸鉀水溶液，以氯仿萃取，水洗，並以飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥，餾除溶劑。將殘餘物藉由乙酸乙酯再結晶，得到標題化合物(45 g)。

^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.19(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.60(3H, s), 2.39(3H, s), 2.58(3H, s), 3.3-3.5(2H, m), 4.0-4.3(2H, m), 4.47(1H, dd, $J=7.8, 6.8\text{Hz}$), 7.41(2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.47(2H, d, $J=7.0\text{Hz}$)

MS(ESI) m/z : 429($M+H$) $^+$

【1169】(129-3)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸乙酯(實施例化合物 129)

【1170】



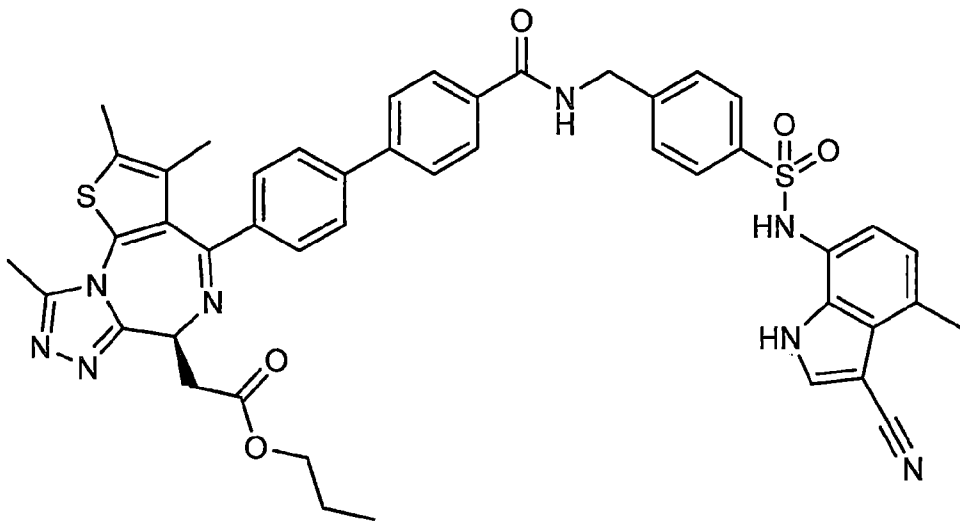
【1171】在氮氣流下，將實施例化合物 129-1(73mg)、實施例化合物 129-2(50mg)、氟化鉍(53mg)、水(0.2mL)、四氫呋喃(0.8mL)、X-Phos(5.6mg)、X-Phos 胺基聯苯鈦氯化物預觸媒(9.2mg)之混合物，在微波照射下，於 130℃攪拌 90 分鐘。將反應液用乙酸乙酯-四氫呋喃(1：1)稀釋，以飽和食鹽水洗淨 2 次，用無水硫酸鈉乾燥後，減壓下餾除溶劑。將殘餘物以 NH 矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=90：10 至 0：100)精製，得到為淡黃色固體之標題化合物(14mg)。

MS(ESI)m/z：837.3[M+H]⁺

【1172】實施例 130

(130-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸正丙酯(實施例化合物 130)

【1173】



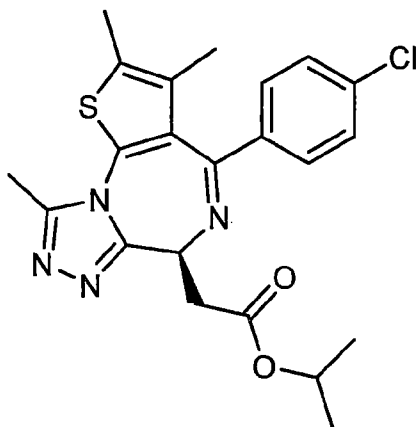
【1174】在實施例 131 中，使用正丙基醇，代替異丙基醇，依照與(131-1)至(131-2)同樣之反應、處理，得到為淡黃色固體之標題化合物(80mg)。

MS(ESI)*m/z* : 851.3[M+H]⁺

【1175】 實施例 131

(131-1)[(6S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸異丙酯(實施例化合物 131-1)

【1176】

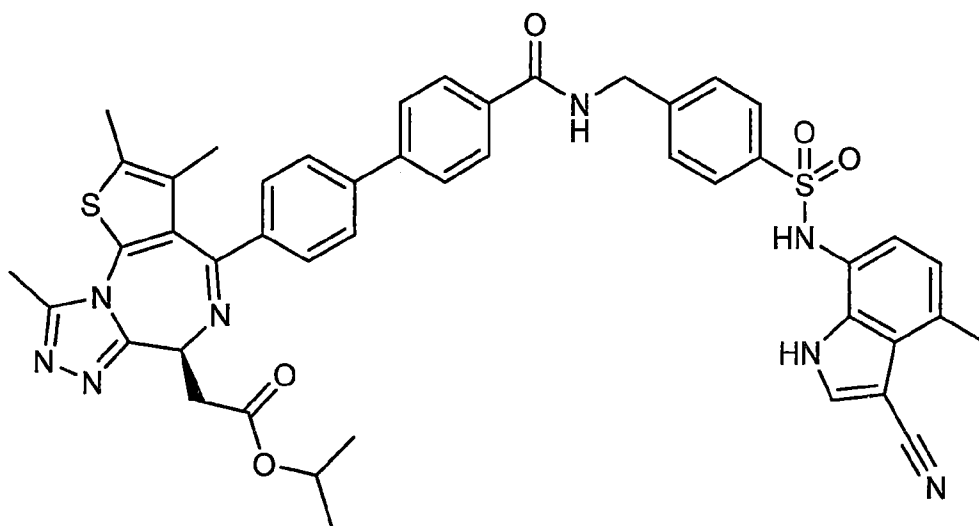


【1177】在(S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-乙酸(1.44g)、三乙基胺(0.75mL)之四氫呋喃(14mL)溶液中，於-10℃至-20℃添加三甲基乙醯基氯化物(0.53mL)，並在-10℃攪拌 2 小

時。在反應液，於-10℃添加從異丙基醇(5mL)及氫化鈉(60%、430mg)之四氫呋喃(20mL)懸浮液所調製的異丙氧化鈉，在室溫攪拌 1 小時。將反應液加入水(100mL)中，用乙酸乙酯(100mL)萃取 3 次後，以飽和食鹽水洗淨 2 次，減壓下餾除溶劑。藉由將所得到之殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=19：1)精製，得到為淡黃色固體之標題化合物(0.45g)。

【1178】 (131-2)[(6S)-4-{4'-[({4-[3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸異丙酯(實施例化合物 131)

【1179】

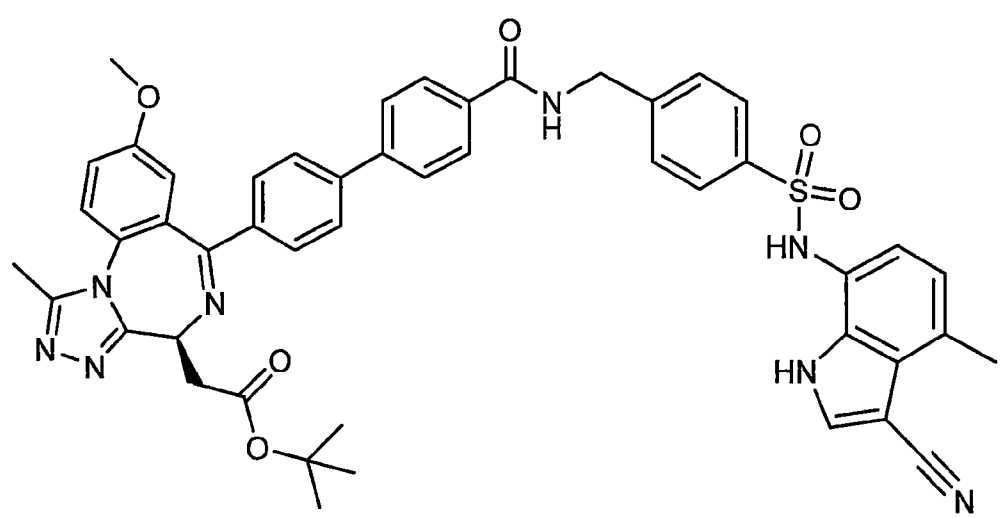


【1180】 在實施例 129 中，使用實施例化合物 131-1(50mg)，代替實施例化合物 129-2，依照與(129-3)同樣之反應、處理，得到為淡黃色固體之標題化合物(31mg)。MS(ESI)m/z：851.3[M+H]⁺

【1181】 實施例 132

(132-1)[(4S)-6-{4'-[({4-[3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-8-甲氧基-1-甲基-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]苯并二氮呋-4-基]乙酸三級丁酯(實施例化合物 132)

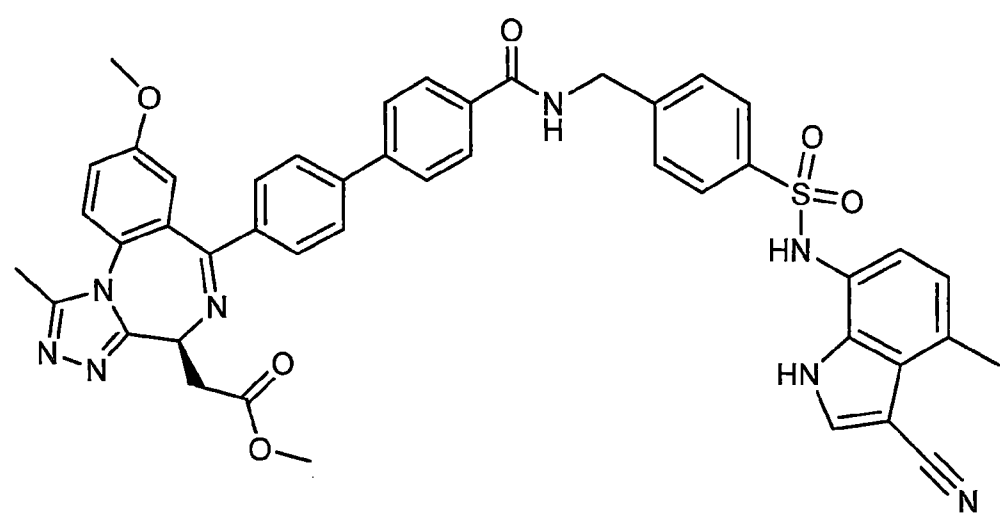
【1182】



【1183】在實施例 129 中，使用[(4S)-6-(4-氯苯基)-1-甲基-8-(甲氧基)-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]苯并二氮呋-4-基]乙酸三級丁酯(43mg)，代替實施例化合物 129-2，依照與(129-3)同樣之反應、處理，得到為淡黃色固體之標題化合物(49mg)。MS(ESI)m/z：861.4[M+H]⁺

【1184】(133-1)[(4S)-6-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-8-甲氧基-1-甲基-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]苯并二氮呋-4-基]乙酸甲酯(實施例化合物 133)

【1185】

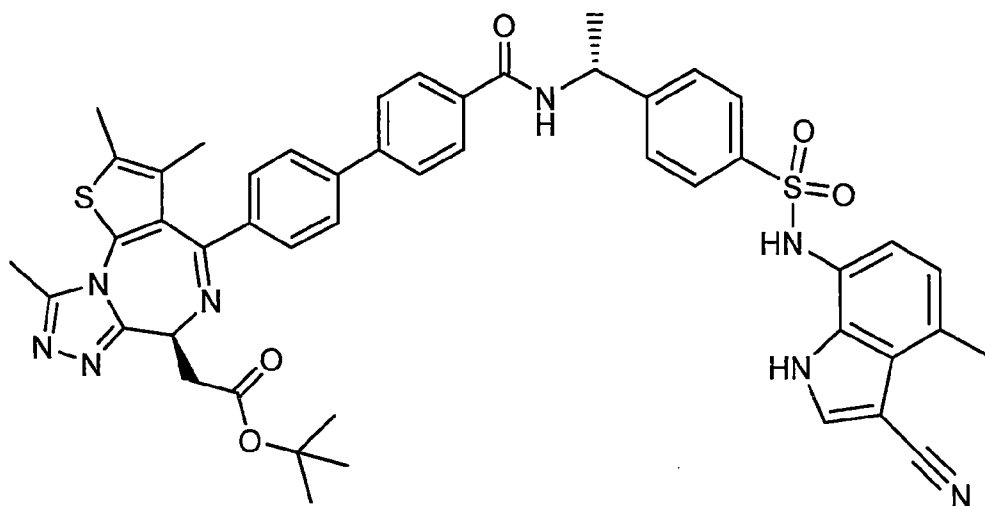


【1186】在實施例 129 中，使用[(4S)-6-(4-氯苯基)-1-甲基-8-(甲基氧基)-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]苯并二氮呋-4-基]乙酸甲酯(40mg)，代替實施例化合物 129-2，依照與(129-3)同樣之反應、處理，得到為淡黃色固體之標題化合物(41mg)。MS(ESI)m/z：819.4[M+H]⁺

【1187】實施例 134

(134-1)[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基]胺甲醯基}[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸三級丁酯(實施例化合物 134)

【1188】

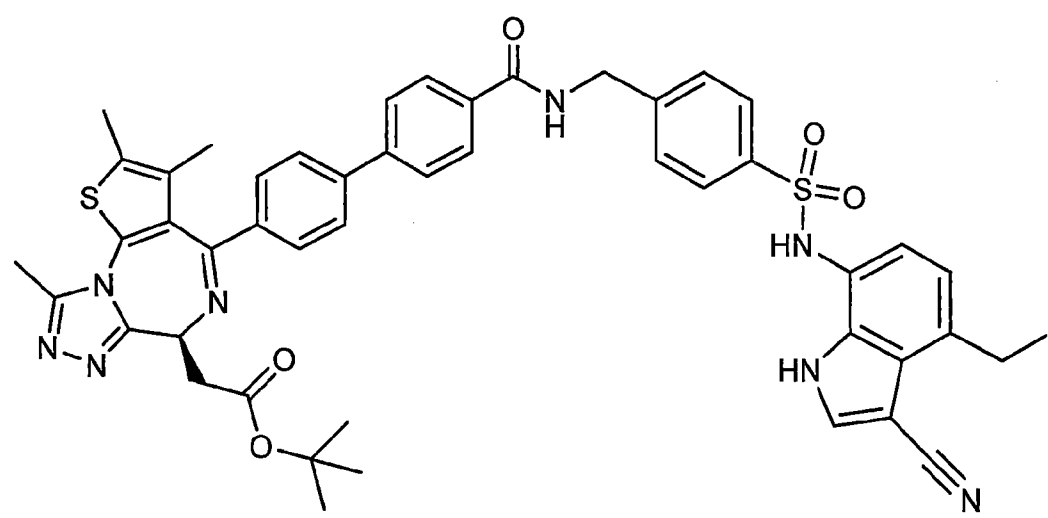


【1189】在實施例 63 中，使用參考例化合物 17(40mg)，代替參考例化合物 5，依照與(63-3)同樣之反應、處理，得到為淡褐色固體之標題化合物(21mg)。MS(ESI)m/z：879.3[M+H]⁺

【1190】實施例 135

(135-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸三級丁酯(實施例化合物 135)

【1191】

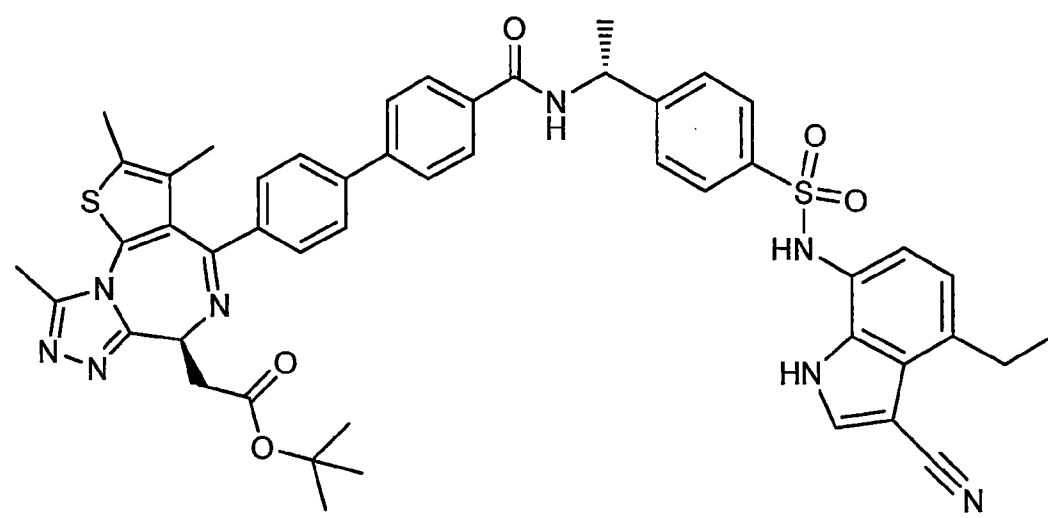


【1192】在實施例 63 中，使用參考例化合物 21(40mg)，代替參考例化合物 5，依照與(63-3)同樣之反應、處理，得到為淡褐色固體之標題化合物 (26mg)。MS(ESI)m/z：879.2[M+H]⁺

【1193】實施例 136

(136-1)[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基]胺甲醯基}[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸三級丁酯(實施例化合物 136)

【1194】

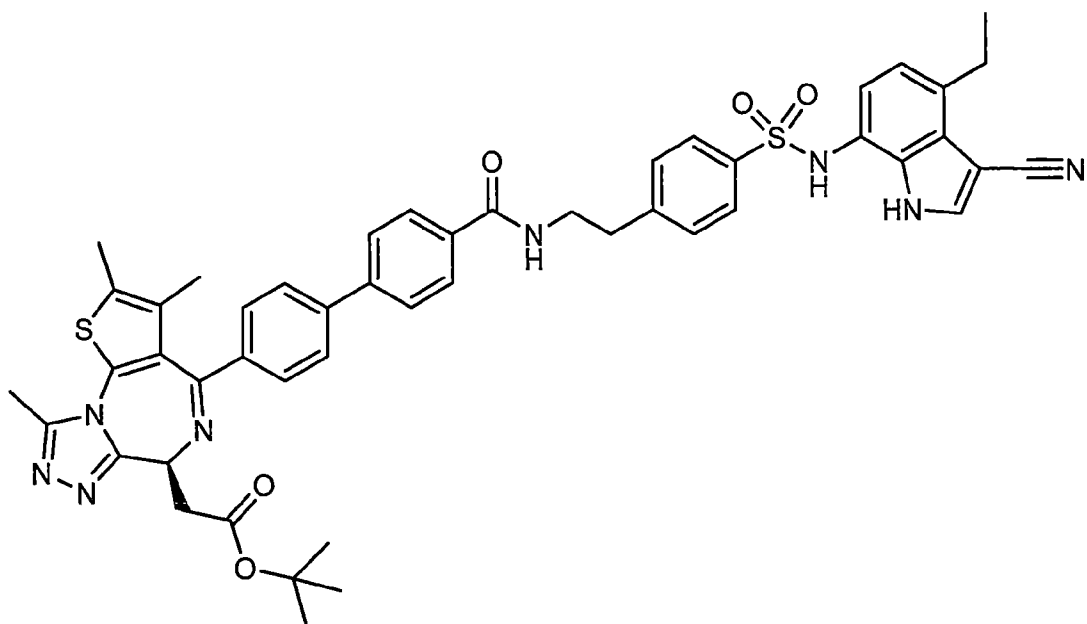


【1195】在實施例 63 中，使用參考例化合物 22(41mg)，代替參考例化合物 5，依照與(63-3)同樣之反應、處理，得到為淡褐色固體之標題化合物 (52mg)。MS(ESI)m/z：893.2[M+H]⁺

【1196】實施例 137

(137-1)[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸三級丁酯(實施例化合物 137)

【1197】

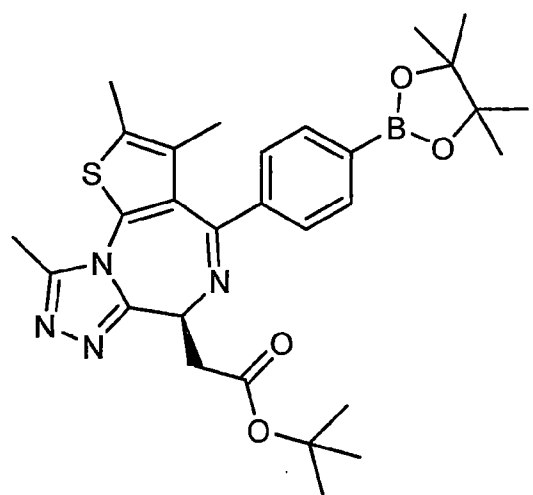


【1198】在實施例 63 中，使用參考例化合物 23(41mg)，代替參考例化合物 5，依照與(63-3)同樣之反應、處理，得到為淡褐色固體之標題化合物 (36mg)。MS(ESI)m/z：893.2[M+H]⁺

【1199】實施例 138

(138-1){(6S)-2,3,9-三甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)苯基]-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸三級丁酯(實施例化合物 138-1)

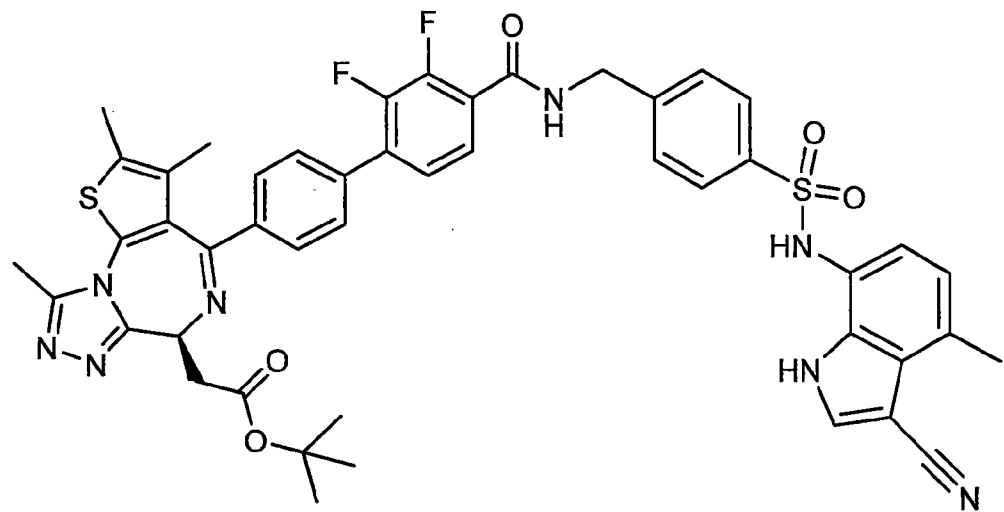
【1200】



【1201】 在參考例 3 中，使用[(6S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸三級丁酯(1.47g)，代替參考例化合物 1，依照與(3-1)同樣之反應、處理，得到為淡黃色固體之標題化合物(1.73g)。MS(ESI)m/z：549.4[M+H]⁺

【1202】 (138-2)[(6S)-4-{4'-[({4'-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基]-2',3'-二氟[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸三級丁酯(實施例化合物 138)

【1203】



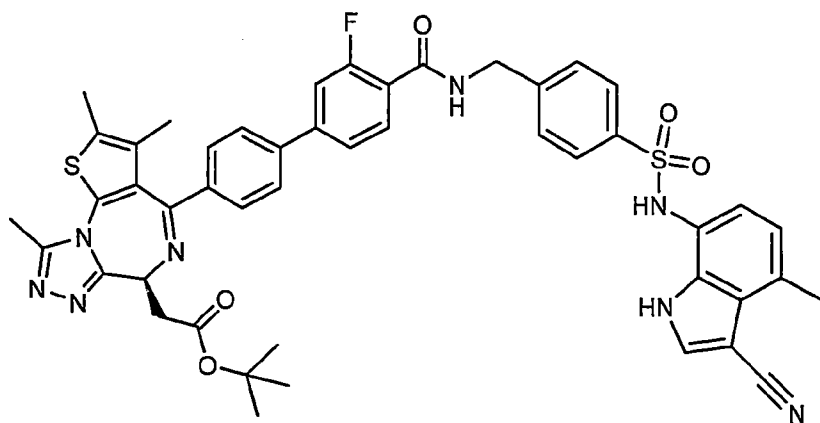
【1204】在 4-溴-2,3-二氟苄酸(28mg)及參考例化合物 5(40mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(2.0mL)溶液中，添加 N,N-二異丙基乙基胺(0.061mL)及 HATU(54mg)，於室溫攪拌 0.5 小時。將反應液以乙酸乙酯(30mL)-四氫呋喃(5mL)稀釋，用半飽和食鹽水洗淨 3 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。

在所得之殘餘物中，添加實施例化合物 138-1(71mg)、氟化銫(54mg)、水(0.5mL)、四氫呋喃(2.0mL)、X-Phos(6mg)、X-Phos 胺基聯苯鈣氯化物預觸媒(10mg)之混合物，於微波照射下，在 120℃攪拌 30 分鐘。將反應液以乙酸乙酯(40mL)-四氫呋喃(10mL)稀釋，用半飽和食鹽水洗淨。將水層以乙酸乙酯-四氫呋喃(10mL-2mL)萃取，合併有機層，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=98：2 至 95：5)精製 2 次，得到為淡黃色固體之標題化合物(23mg)。MS(ESI)m/z：901.5[M+H]⁺

【1205】實施例 139

(139-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[3-氟基-4-甲基-1H-吡啶-7-基]胺磺醯基}苯基)甲基)胺甲醯基]-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸三級丁酯(實施例化合物 139)

【1206】



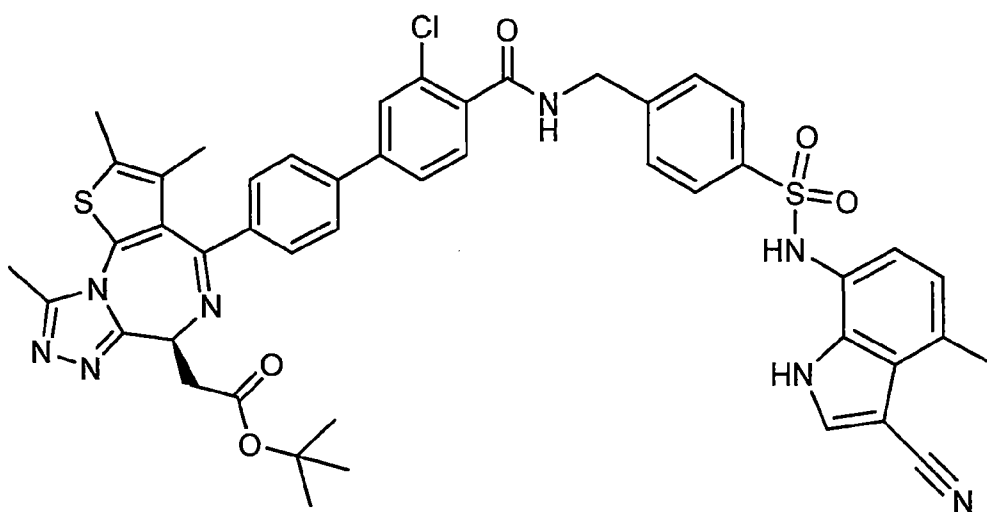
【1207】將實施例化合物 138-1(83mg)、4-溴-2-氟苄酸(30mg)、氟化鉀(63mg)、水(0.25mL)、四氫呋喃(1.0mL)、X-Phos(7mg)、X-Phos 胺基聯苯鈣氯化物預觸媒(11mg)之混合物，於微波照射下，在 120℃ 攪拌 30 分鐘。於反應液中添加乙酸乙酯-水(1：1)之溶液，將有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨。將水層以 2N 鹽酸調至 pH1，用氯仿萃取 2 次後，合併有機層，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。

在所得之殘餘物中，添加參考例化合物 5(47mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(1.0mL)溶液、N,N-二異丙基乙基胺(0.071mL)及 HATU(63mg)，於室溫攪拌 1 小時。藉由將反應液以分取 HPLC(10mM 碳酸銨水溶液-乙腈)精製，得到為白色固體之標題化合物(43mg)。MS(ESI)m/z：883.2[M+H]⁺

【1208】實施例 140

(140-1)[(6S)-4-{3'-氯-4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸三級丁酯(實施例化合物 140)

【1209】



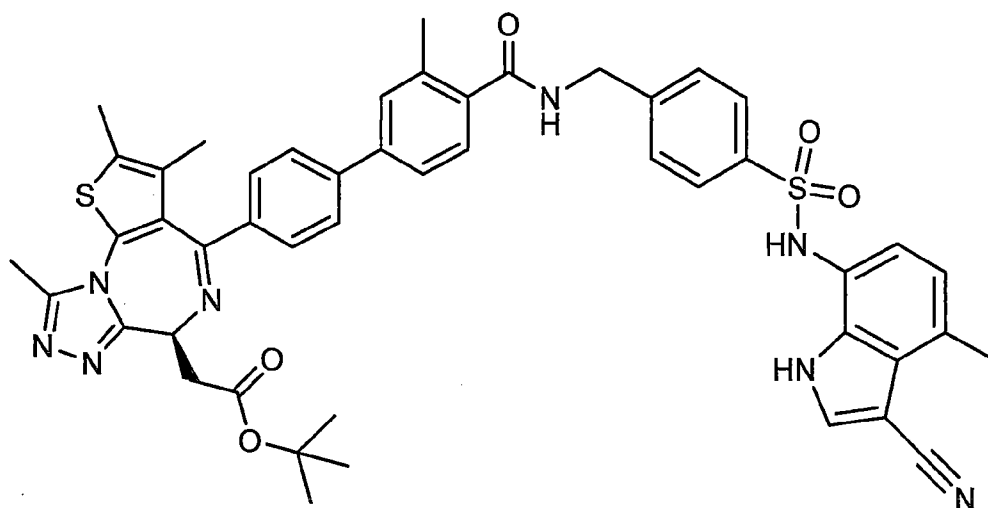
【1210】在實施例 139 中，使用 4-溴-2-氯苄酸(30mg)，代替 4-溴-2-氟苄酸，依照與(139-1)同樣之反應、處理，得到為白色固體之標題化合物(24mg)。

MS(ESI)m/z : 899.2[M+H]⁺

【1211】實施例 141

(141-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基]-3'-甲基[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸三級丁酯(實施例化合物 141)

【1212】



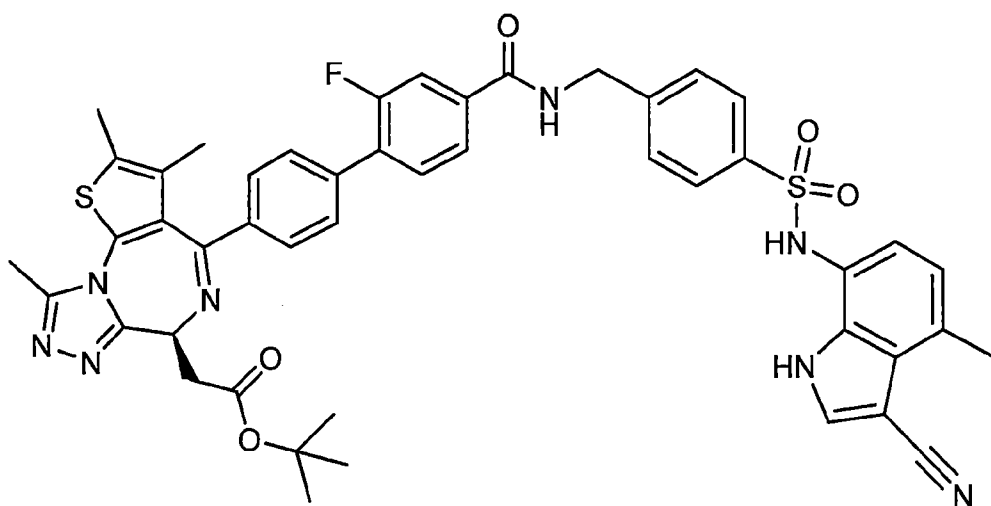
【1213】在實施例 139 中，使用 4-溴-2-甲基苄酸(30mg)，代替 4-溴-2-氟苄酸，依照與(139-1)同樣之反應、處理，得到為白色固體之標題化合物(39mg)。

MS(ESI)m/z : 879.3[M+H]⁺

【1214】實施例 142

(142-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基]-2'-氟[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸三級丁酯(實施例化合物 142)

【1215】



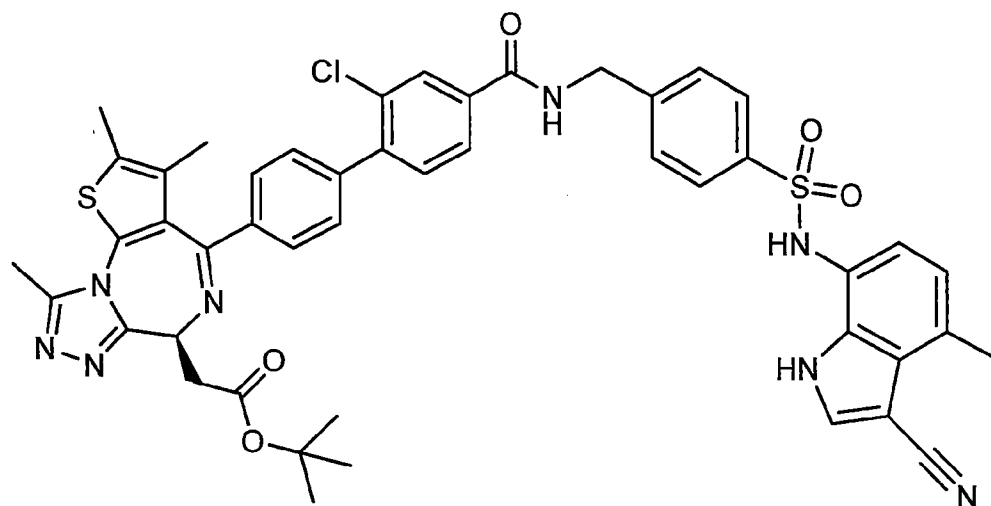
【1216】在實施例 139 中，使用 4-溴-3-氟苄酸(30mg)，代替 4-溴-2-氟苄酸，依照與(139-1)同樣之反應、處理，得到為白色固體之標題化合物(13mg)。

MS(ESI)m/z : 883.2[M+H]⁺

【1217】 實施例 143

(143-1)[(6S)-4-{2'-氯-4'-[({4-[(3-氨基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺酰基]苯基}甲基)胺甲酰基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸三級丁酯(實施例化合物 143)

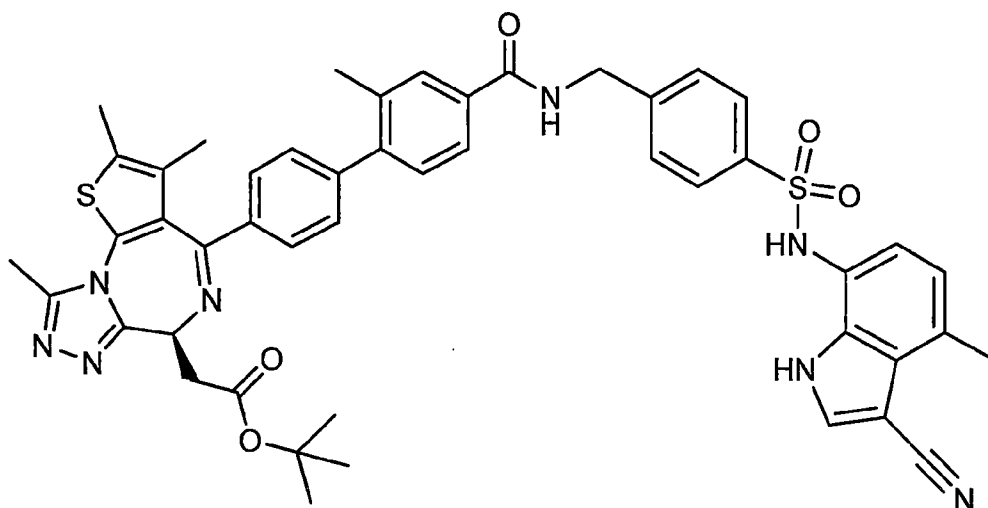
【1218】



【1219】在實施例 139 中，使用 4-溴-3-氯苄酸(30mg)，代替 4-溴-2-氟苄酸，依照與(139-1)同樣之反應、處理，得到為白色固體之標題化合物(23mg)。
MS(ESI)m/z：899.2[M+H]⁺

【1220】實施例 144
(144-1)[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基]-2'-甲基[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸三級丁酯(實施例化合物 144)

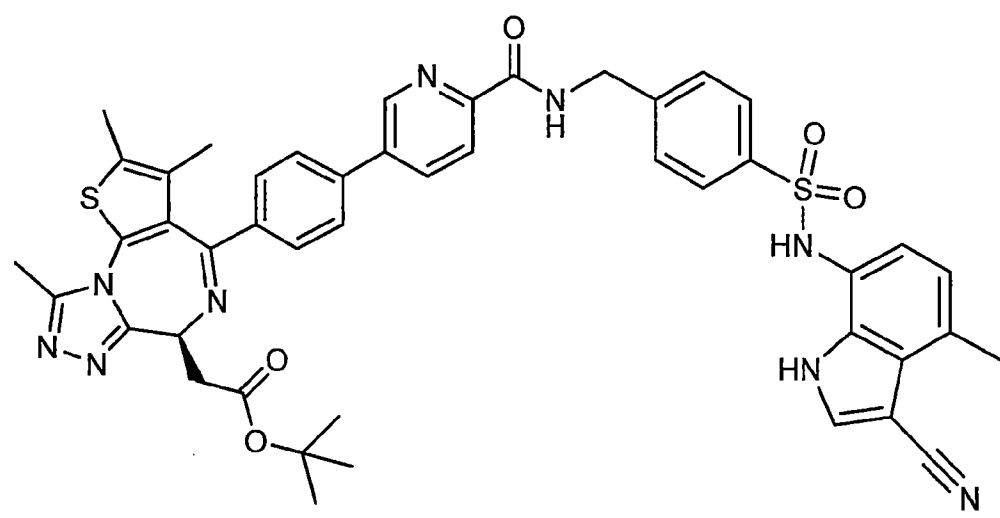
【1221】



【1222】在實施例 139 中，使用 4-溴-3-甲基苄酸(30mg)，代替 4-溴-2-氟苄酸，依照與(139-1)同樣之反應、處理，得到為白色固體之標題化合物(24mg)。
MS(ESI)m/z：879.3[M+H]⁺

【1223】實施例 145
(145-1)[(6S)-4-(4-{6-[(4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基]吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸三級丁酯(實施例化合物 145)

【1224】

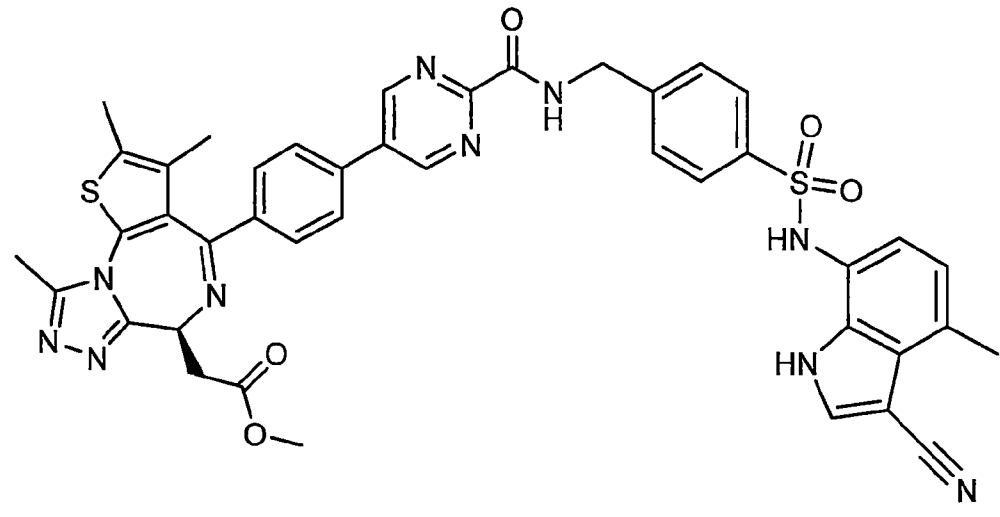


【1225】在實施例 138 中，使用 5-溴吡啶-2-羧酸(65mg)，代替 4-溴-2,3-氟苄酸，依照與(138-2)同樣之反應、處理，得到為白色固體之標題化合物 (67mg)。MS(ESI)m/z：866.2[M+H]⁺

【1226】實施例 146

(146-1)[(6S)-4-(4-{2-[(4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基}苯基)甲基)胺甲醯基]嘧啶-5-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 146)

【1227】



【1228】在實施例 138 中，使用 5-溴嘧啶-2-羧酸(100mg)，代替 4-溴-2,3-氟苄酸，並使用參考例化合物 3(114mg)，代替實施例化合物 138-1，依照與

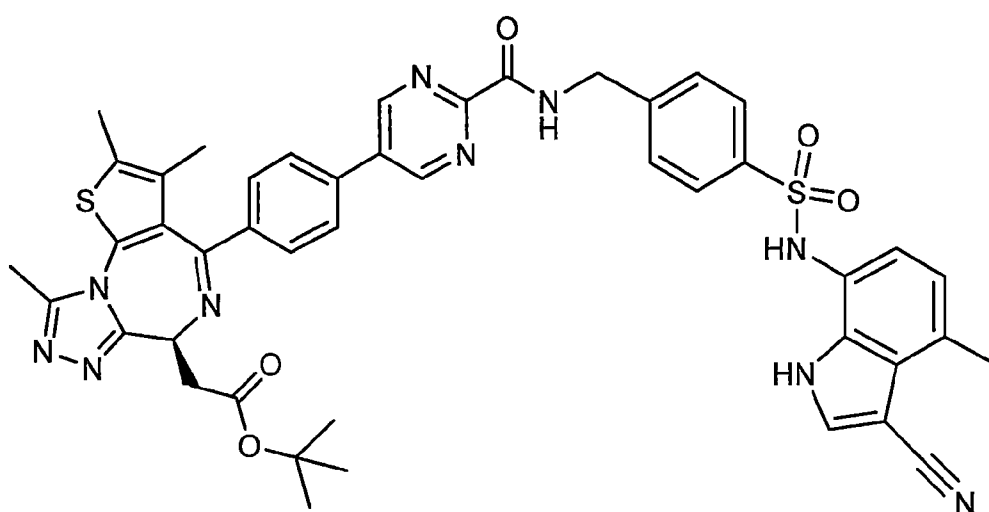
(138-2)同樣之反應、處理，得到為淡黃色固體之標題化合物(4.2mg)。

MS(ESI)m/z : 825.3[M+H]⁺

【1229】實施例 147

(147-1)[(6S)-4-(4-{2-[(4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基}苯基)甲基)胺甲醯基]嘧啶-5-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸三級丁酯(實施例化合物 147)

【1230】

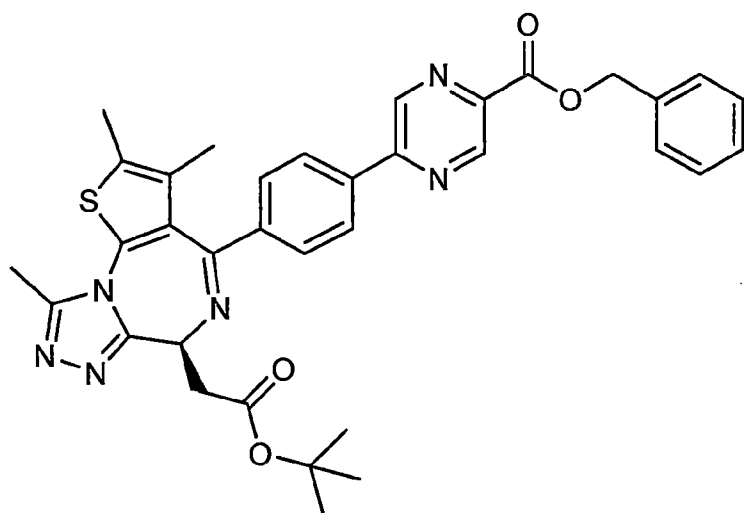


【1231】在實施例 138 中，使用 5-溴嘧啶-2-羧酸(80mg)，代替 4-溴-2,3-氟苯酸，依照與(138-2)同樣之反應、處理，得到為白色固體之標題化合物(10mg)。MS(ESI)m/z : 867.2[M+H]⁺

【1232】實施例 148

【1233】(148-1)5-{4-[(6S)-6-(2-三級丁氧基-2-側氧基乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基]苯基}吡啶-2-羧酸苄酯(實施例化合物 148-1)

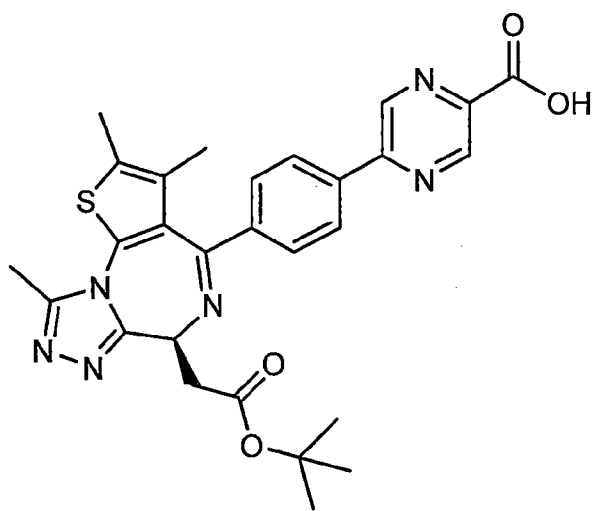
【1234】



【1235】將實施例化合物 138-1(89mg)、5-溴吡啶-2-羧酸苄酯(71mg)、肆(三苯基膦)鈀(0)(19mg)、磷酸鉀(103mg)、水(0.011mL)於四氫呋喃(1.0mL)中，在氮氣環境、微波照射下，於 100°C 攪拌 0.5 小時。將反應液用乙酸乙酯稀釋後，以矽藻土過濾不溶物。將濾液濃縮，藉由將殘餘物以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=50：50 至 0：100)精製，得到為淡黃色固體之標題化合物(97mg)。
MS(ESI)m/z：635.4[M+H]⁺

【1236】(148-2)5-{4-[(6S)-6-(2-三級丁氧基-2-側氧基乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基]苯基}吡啶-2-羧酸(實施例化合物 148-2)

【1237】

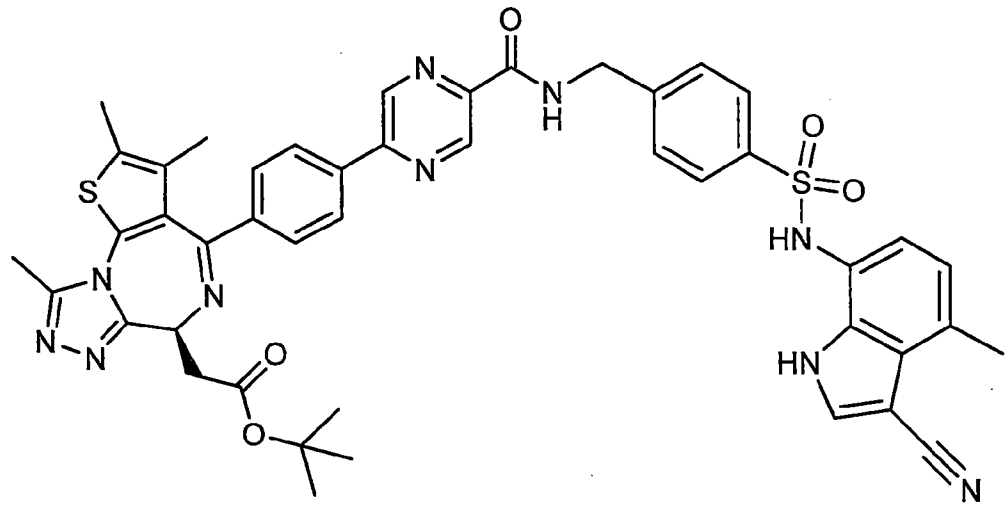


【1238】將實施例化合物 148-1(33mg)於四氫呋喃(3.0mL)中溶解，添加 20%氫氧化鈾碳(15mg)，將反應容器進行氫取代，在室溫攪拌 3 小時。進一步添加 20%氫氧化鈾碳(15mg)，在室溫攪拌 2 小時。藉由過濾反應液，將溶劑減壓濃縮，得到為淡黃色固體之標題化合物的粗製物(24mg)。MS(ESI)m/z：

545.3[M+H]⁺

【1239】(148-3)[(6S)-4-(4-{5-[(4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基}苯基)甲基)胺甲醯基]吡啶-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸三級丁酯(實施例化合物 148)

【1240】

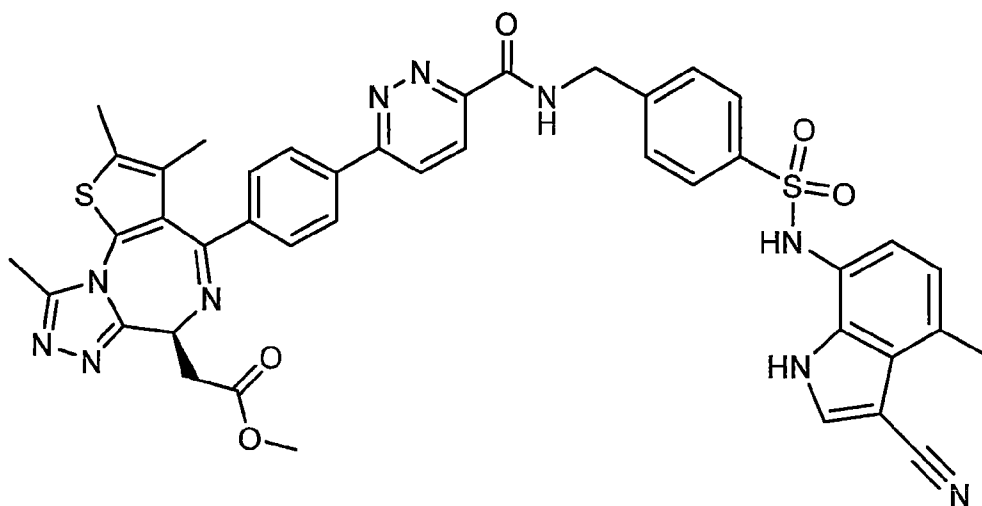


【1241】在實施例 63 中，使用實施例化合物 148-2(20mg)，代替實施例化合物 63-2，依照與(63-3)同樣之反應、處理，得到為黃色固體之標題化合物(8.7mg)。MS(ESI)m/z：867.5[M+H]⁺

【1242】實施例 149

(149-1)[(6S)-4-(4-{6-[(4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基}苯基)胺甲醯基]噻吩-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯(實施例化合物 149)

【1243】

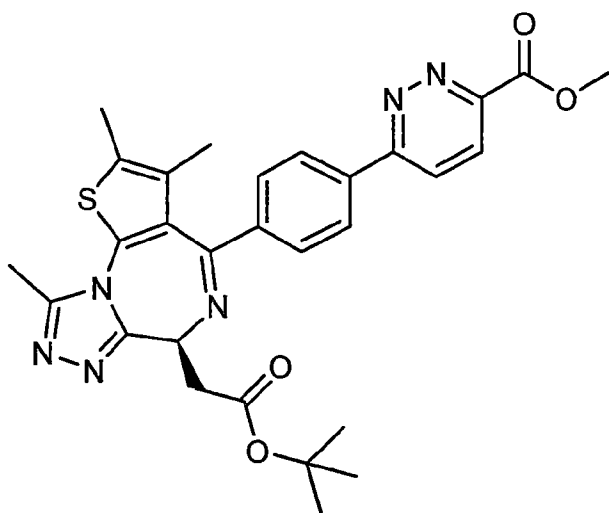


【1244】在實施例 65 中，使用 6-溴噻吩-3-羧酸三級丁酯(283mg)，代替 5-溴吡啶-2-羧酸三級丁酯，依照與(65-1)至(65-2)同樣之反應、處理，得到為淡黃色固體之標題化合物(81mg)。MS(ESI)m/z：825.5[M+H]⁺

【1245】實施例 150

(150-1)6-{4-[(6S)-6-(2-三級丁氧基-2-側氧基乙基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基]苯基}噻吩-3-羧酸甲酯(實施例化合物 150)

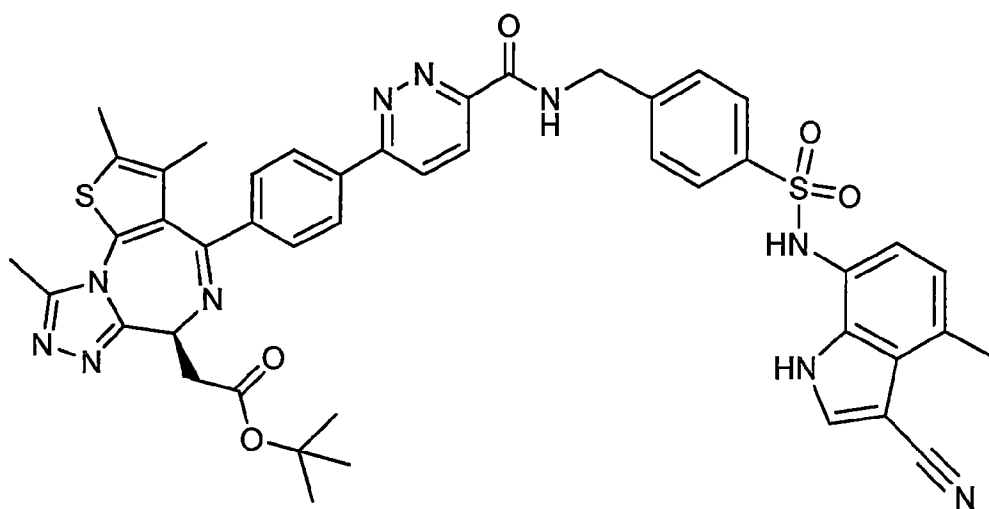
【1246】



【1247】在氮氣流下，將實施例化合物 138-1(100mg)、6-氯嗒吡-3-羧酸甲酯(95mg)、氟化鉍(139mg)、水(0.02mL)、四氫呋喃(2.0mL)、X-Phos(18mg)、X-Phos 胺基聯苯鈀氯化物預觸媒(29mg)之混合物於加熱回流下攪拌 3 小時。在反應液中添加 6-氯嗒吡-3-羧酸甲酯(95mg)、氟化鉍(139mg)、水(0.02mL)、X-Phos(18mg)、X-Phos 胺基聯苯鈀氯化物預觸媒(29mg)，進一步於加熱回流下攪拌 2 小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，將有機層以無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=98：2 至 95：5)及 NH 矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=50：50 至 0：100)精製，得到為淡黃色油狀物之標題化合物(52mg)。MS(ESI)m/z：559.3[M+H]⁺

【1248】(150-2)[(6S)-4-(4-{6-[(4-{(3-氨基-4-甲基-1H-吡咯-7-基)胺磺醯基}苯基)甲基)胺甲醯基]嗒吡-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸三級丁酯(實施例化合物 150)

【1249】



【1250】在實施例化合物 150-1(50mg)之四氫呋喃(1mL)、甲醇(1mL)溶液中，於冰冷下添加氫氧化鋰(7.5mg)之水溶液(0.25mL)，於同溫攪拌 1 小時。將反應液用乙酸乙酯稀釋後，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨 2 次。在水層中於冰冷下添加 2N 鹽酸，調至 pH3 後，以氯仿萃取 3 次。合併有機層，用無水硫酸鈉乾燥後，減壓下餾除溶劑。

在所得之殘餘物中，添加參考例化合物 5(21mg)之 N,N-二甲基甲醯胺(1mL)溶液、N,N-二異丙基乙基胺(0.021mL)及 HATU(19mg)，於室溫攪拌 1 小時。將反應液用乙酸乙酯(30mL)-四氫呋喃(5mL)稀釋，以半飽和食鹽水洗淨 3 次，用飽和食鹽水洗淨 1 次，以無水硫酸鈉乾燥過濾後，減壓下餾除溶劑。藉由將所得之殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=98：2 至 95：5)精製，得到為白色固體之標題化合物(29mg)。MS(ESI)m/z：867.4[M+H]⁺

【1251】試驗例 1

對癌細胞之細胞傷害作用

本發明化合物對人類癌細胞的細胞傷害作用，以試管內 (in vitro) 方式評價。再者，在本實驗中，使用已知具有 BRD4 蛋白質與其配體之結合抑制活性的(+)-JQ1(Nature volume 468, pages 1067-1073 (23 December 2010))，作為陽性對照藥。使各細胞浮游在 10% FBS/RPMI1640 中，播種於 96 孔培養盤，在 5%

CO₂、37°C 培養一晚後，將溶解於 DMSO 的受驗化合物以 10% FBS/RPMI1640 稀釋並加入，進一步培養 96 小時。培養後，使用細胞數目測定用 WST-8 套組 (Kishida 化學)，測定活細胞數。再者，對照組係以不含受驗化合物的條件測定。在表 1 中，將本發明化合物對人類前列腺癌 LNCaP 細胞的細胞傷害活性以 IC₅₀ 值表示。再者，IC₅₀ 值為在以化合物未處理條件之細胞生存率當作 100% 的情況，使細胞存活率成為 50% 時之化合物濃度，該 IC₅₀ 值係從連結夾住細胞生存率 50% 之 2 點之細胞生存率與化合物濃度的直線算出。又，在表 2 中，係將對人類急性骨髓性白血病 MV-4-11 細胞、人類慢性骨髓性白血病 K562 細胞、人類多發性骨髓瘤 MM.1S 細胞、人類瀰漫性大細胞型 B 細胞性淋巴瘤 SU-DHL-6 細胞、人類 T 細胞性白血病 Jurkat 細胞、人類伯基特氏淋巴瘤 Raji 細胞、人類去勢抵抗性前列腺癌 PC-3 細胞、人類 AR-V7 陽性去勢抵抗性前列腺癌 22Rv1 細胞、人類卵巢癌 A2780 細胞、人類順鉑抵抗性卵巢癌 SK-OV-03 細胞、人類膀胱癌 5637 細胞、人類乳癌 ZR-75-1 細胞、人類三陰性乳癌 MDA-MB-231 細胞、人類子宮頸癌 HeLa 細胞、人類子宮肉瘤 MES-SA 細胞、人類胃癌 SNU-16 細胞、人類非小細胞肺癌 NCI-H2126 細胞、人類 EGFRT790M 變異陽性非小細胞肺癌 NCI-H1975 細胞、人類小細胞肺癌 NCI-H82 細胞、人類大細胞肺癌 NCI-H460 細胞、人類大腸癌 HCT116 細胞、人類神經膠質瘤 U-87 MG 細胞、人類胰臟癌 BxPC-3 細胞、人類肝臟癌 HLF 細胞、人類膽管癌 HuCCT1 細胞、人類腎細胞癌 786-O 細胞、及人類纖維肉瘤 HT1080 細胞之各癌細胞的細胞傷害活性，以 IC₅₀ 值表示。本發明之化合物，對癌細胞顯示強力的細胞傷害作用。

【1252】[表 1-1]

實施例化合物 No.	LNCaP 細胞傷害活性 : IC ₅₀ (nmol/L)
1	0.14
2	0.35
3	0.092
4	16
5	4.1
8	2.8
11	0.074
15	0.28
21	9.8
25	0.24
26	0.10
31	4.2
32	0.69
35	7.2
36	1.4
37	3.0
38	5.8
40	0.42
41	1.1
43	0.23
45	0.22
46	0.19
47	0.46
48	0.49
50	0.23
52	0.55
53	0.16
55	3.0
59	0.23
62	0.97
63	0.45
64	0.25
65	0.071
67	2.1

【1253】[表 1-2]

69	0.12
70	0.23
71	0.61
72	5.5
73	1.7
74	0.21
75	0.47
77	0.16
82	0.27
83	0.33
84	0.58
85	0.26
86	0.35
88	0.17
89	0.33
90	0.19
91	0.26
92	0.087
94	0.42
97	0.12
98	0.22
99	0.14
100	0.16
101	0.27
102	0.071
103	0.067
105	0.13
106	0.079
107	0.26
108	0.23
109	0.36
110	0.28
112	0.44
113	0.30
114	0.34

【1254】[表 1-3]

115	0.32
116	0.65

117	0.41
118	0.32
119	0.45
120	0.41
121	0.22
122	0.39
123	0.32
124	0.27
125	0.37
127	0.032
128	0.074
129	0.048
130	0.050
131	0.065
132	0.21
133	0.49
134	0.55
135	0.66
136	0.60
137	0.48
138	0.77
139	0.45
140	0.52
141	0.92
142	1.3
143	2.4
144	1.2
145	0.44
146	1.3
147	0.42
148	0.20
149	0.54
150	0.43
(+)-JQ1	19000

【1255】 [表 2]

細胞株	細胞傷害活性：IC ₅₀ (nmol/L)
	實施例化合物 1
MV-4-11	0.16
K562	1.7
MM.1S	0.026
SU-DHL-6	0.44
Jurkat	1.3
Raji	5.3
PC-3	0.88
22Rv1	0.71
A2780	0.19

SK-OV-03	41
5637	1.9
ZR-75-1	27
MDA-MB-231	4.0
HeLa	27
MES-SA	1.8
SNU-16	6.4
NCI-H2126	6.6
NCI-H1975	3.6
NCI-H82	21
NCI-H460	28
HCT116	8.8
U-87 MG	6.0
BxPC-3	3.3
HLF	2.9
HuCCT1	26
786-O	660
HT1080	13

【1256】試驗例 2

癌細胞中的 BRD4 蛋白質分解誘導作用

本發明化合物對癌細胞內之 BRD4 蛋白質的分解誘導作用，係使用人類前列腺癌 LNCaP 細胞以試管內(in vitro)方式進行評價。使 LNCaP 細胞浮游於 10% FBS/RPMI1640 中，播種於 96 孔細胞載體(cell carrier)培養盤(Perkin Elmer)，在 5% CO₂、37℃培養一晚後，將溶解於 DMSO 的受驗化合物以 10% FBS/RPMI1640 稀釋並加入，進一步培養 6 小時。培養後，以 4%三聚甲醛/PBS 將細胞固定化處理，進一步藉由 0.25% Triton X-100/PBS，進行透過處理。然後，以 10% BSA/PBS 封阻(blocking)，添加 Anti-BRD4(Sigma-Aldrich)溶液，並於 4℃培育一晚。進一步添加山羊抗兔 IgG(H+L)交叉吸附二次抗體(Cross-Adsorbed Secondary Antibody), Alexa Fluor 546(Thermo Fisher Scientific)溶液、0.5µg/mL Hoechst 33342(Sigma-Aldrich)、及 14µM 之 Acti-Stain 555 螢光鬼筆環肽(Acti-Stain 555 Fluorescent Phalloidin(Cytoskeleton))，培育 1 小時後，藉由

Operetta(Perkin Elmer)，測定為螢光強度(激發：560 nm，發射：572 nm)所示的 BRD4 蛋白質量。在表 3 中，將本發明之化合物於 LNCaP 細胞中的 BRD4 蛋白質分解誘導活性以 DC_{50} 值表示。再者， DC_{50} 值係在以化合物未處理條件之螢光強度當作 100% 的情況，使螢光強度成為 50% 時之化合物濃度，其係從連結夾住螢光強度 50% 之 2 點之螢光強度與化合物濃度的直線算出。本發明之化合物，在顯示細胞增殖抑制作用的濃度下，誘導癌細胞內之 BRD4 蛋白質的分解。

【1257】 [表 3-1]

實施例化合物 No.	BRD4 蛋白質分解誘導活性 : DC_{50} (nmol/L)
1	0.15
2	0.23
3	0.42
4	38
5	15
8	2.4
11	0.083
15	0.22
21	6.7
25	0.16
26	0.14
31	5.9
32	0.42
35	2.7
36	0.41
37	1.4
38	5.6
40	0.19
41	0.41
43	0.12
45	0.19
46	0.11
47	0.30
48	0.30
50	0.13
52	0.30
53	0.078
55	1.4
59	0.22
62	0.64
63	0.23
64	0.13
65	0.036
67	2.0

【1258】[表 3-2]

69	0.056
70	0.13
71	0.32
72	65
73	0.75
74	0.092
75	0.32
77	0.048
82	0.25
83	0.25
84	0.23
85	0.074
86	0.059
88	0.37
89	0.80
90	0.091
91	0.029
92	0.041
94	0.13
97	0.064
98	0.098
99	0.091
100	0.085
101	0.15
102	0.036
103	0.030
105	0.054
106	0.059
107	0.046
108	0.069
109	0.082
110	0.063
112	0.25
113	0.33
114	0.28

【1259】[表 3-3]

115	0.13

116	0.42
117	0.16
118	0.14
119	0.27
120	0.26
121	0.17
122	0.14
123	0.21
124	0.095
125	0.17
127	0.024
128	0.039
129	0.033
130	0.028
131	0.035
132	0.13
133	0.34
134	0.31
135	0.38
136	0.25
137	0.13
138	0.32
139	0.25
140	0.38
141	0.47
142	0.51
143	1.6
144	0.59
145	0.17
146	0.26
147	0.13
148	0.042
149	0.18
150	0.12

【1260】試驗例 3

對於對先前之 BRD4 蛋白質分解誘導劑具抗性(resistance)之癌細胞的細胞傷害作用

本發明化合物對於對先前之 BRD4 蛋白質分解誘導劑具抗性之癌細胞的細胞傷害作用，係以試管中(in vitro)方式進行評價。再者，在本實驗中，作為比

較對照的先前 BRD4 蛋白質分解誘導劑，係使用 VHL 之配體與 BRD4 蛋白質抑制劑連結而成的 ARV-771(Proc Natl Acad Sci USA. volume 113, pages 7124-7129 (28 Jun 2016))及 MZ1(ACS Chem Biol. Volume 10, pages 1770-1777 (21 Aug 2015))。使人類乳癌 MDA-MB-436 細胞及對先前 BRD4 蛋白質分解誘導劑具抗性的 MDA-MB-436 細胞(MDA-MB-436 w/o2 細胞)浮游於 10% FBS/RPMI1640 中，並播種於 96 孔培養盤，在 5% CO₂、37°C 中培養一晚後，將溶解於 DMSO 之受驗化合物以 10% FBS/RPMI1640 稀釋並加入，進一步培養 96 小時。培養後，使用細胞數測定用 WST-8 套組(Kishida 化學)，測定活細胞數。再者，對照組係以使用不含受驗化合物的條件測定。在表 4 中，將本發明之化合物對各細胞的細胞傷害活性以 IC₅₀ 值表示。再者，IC₅₀ 值係在以化合物未處理條件之細胞生存率當作 100%的情況，使細胞生存率成為 50%時之化合物濃度，該 IC₅₀ 值係從連結夾住細胞生存率 50%之 2 點之細胞生存率與化合物濃度的直線算出。又，算出 MDA-MB-436 w/o2 細胞中之 IC₅₀ 值除以 MDA-MB-436 細胞中之 IC₅₀ 值之值，作為抗性度(fold)。MDA-MB-436 w/o2 細胞對於 ARV-771 及 MZ1 顯示抗性，然而對於本發明化合物未顯示抗性。

【1261】 [表 4]

實施例化合物 No.	細胞傷害活性：IC ₅₀ (nmol/L)		抗性度: (fold)
	MDA-MB-436	MDA-MB-436 w/o2	
1	0.39	0.51	1.3
11	0.27	0.31	1.2
43	0.34	0.42	1.3
46	0.20	0.26	1.3
53	0.21	0.32	1.5
ARV-771	5.6	860	150
MZ1	1900	>50000	>26

【1262】試驗例 4

對於對先前之 BRD4 蛋白質分解誘導劑具抗性之癌細胞的 BRD4 蛋白質分解誘導作用

本發明化合物對於對先前之 BRD4 蛋白質分解誘導劑具抗性之癌細胞的 BRD4 蛋白質分解誘導作用，係以試管中(in vitro)方式進行評價。再者，在本實驗中，作為比較對照的先前 BRD4 蛋白質分解誘導劑，係使用 VHL 之配體與 BRD4 蛋白質抑制劑連結而成的 ARV-771 及 MZ1。使人類乳癌 MDA-MB-436 細胞及對先前之 BRD4 蛋白質分解誘導劑具抗性的 MDA-MB-436 細胞(MDA-MB-436 w/o2 細胞)浮游於 10% FBS/RPMI1640 中，並播種於 6 孔培養盤，在 5% CO₂、37℃ 中培養一晚後，將溶解於 DMSO 之受驗化合物以 10% FBS/RPMI1640 稀釋並加入，進一步培養 6 小時。培養後，將細胞用可溶化溶液(10 mM Tris-HCl, pH7.4, 0.1% NP-40, 0.1% 脫氧膽酸鈉, 0.1% SDS, 0.15 M NaCl, 1 mM EDTA, 10μg/mL 抑肽酶)溶解。對此溶解液實施電泳，使用半乾型轉印裝置將丙烯醯胺凝膠內之蛋白質轉印至 Immobilon PVDF 膜上。轉印後，將膜封阻(blocking)，於 4℃ 浸漬在一次抗體(Anti-BRD4：Sigma-Aldrich, Anti-β-Actin antibody：Sigma-Aldrich)溶液中一晚。再者，浸漬在二次抗體溶液中 1 小時後，使用 ECL 高靈敏度西方轉漬法檢測系統(ECL Prime Western Blotting Detection System)或 ECL 選擇性西方轉漬法檢測系統(ECL Select Western Blotting Detection System)(GE Healthcare)，檢測膜上之目標蛋白質。其結果，如圖 1 所示，ARV-771 及 MZ1 誘導 MDA-MB-436 細胞中 BRD4 蛋白質之分解，然而未在 MDA-MB-436 w/o2 細胞中誘導分解。另一方面，本發明之化合物在兩細胞株中同等地誘導 BRD4 蛋白質之分解。

【1263】試驗例 5**BRD4 蛋白質與配體之結合抑制作用**

藉由使用 EPIgeneous™ Binding Domain Kit A (Cisbio)、BRD4-1(GST) (Reaction Biology Corp)及[Lys(Ac)5/8/12/16]-Histone H4(1-21)-GGK(Biotin) (Eurogentec)之時間分解螢光共振能量轉移(TR-FRET)法，評價本發明之化合物對 BRD4 蛋白質與為其配體之乙醯基化組蛋白 H4 之結合的抑制作用。在本實驗中，使用已知具有 BRD4 蛋白質與該乙醯基化組蛋白 H4 之結合抑制活性的 (+)-JQ1(Nature volume 468, pages 1067-1073 (23 December 2010))，作為陽性對照藥。將溶解於 DMSO 之受驗化合物，用附屬之 Diluent Buffer 稀釋，添加於 384 孔白色培養盤中，進一步添加 BRD4-1(GST)及[Lys(Ac)5/8/12/16]-Histone H4(1-21)-GGK(Biotin)。然後，添加鏈親合素-d2-複合物(Streptavidin-d2 conjugate)及 Anti-GST-Eu³⁺ 穴狀化合物複合物(Anti-GST-Eu³⁺ Cryptate Conjugate)，並於室溫培育 3 小時，依據螢光強度(激發：314 nm/發射：620 nm 及激發：314 nm/發射：665 nm)，測定 BRD4 蛋白質與乙醯基化組蛋白 H4 的結含量。在表 5 中，將本發明之化合物的 BRD4 蛋白質抑制活性以 IC₅₀ 值(抑制 50% BRD4 蛋白質與乙醯基化組蛋白 H4 之結合的化合物濃度)表示。再者，IC₅₀ 值為在以化合物未處理條件之螢光強度當作 100%的情況，使螢光強度成為 50%時之化合物濃度，該 IC₅₀ 值係從連結夾住螢光強度 50%之 2 點之分解率與化合物濃度的直線算出。本發明之化合物對於 BRD4 蛋白質與配體之結合，顯示強抑制作用。

【1264】[表 5]

實施例化合物 No.	BRD4 蛋白質抑制活性：IC ₅₀ (nmol/L)
1	29
11	5.7
(+)-JQ1	550

【1265】試驗例 6

在移植有人類急性骨髓性白血病 MV-4-11 細胞之小鼠中的抗腫瘤效果

本發明化合物之活體中(in vivo)的抗腫瘤效果，係使用移植有人類急性骨髓性白血病 MV-4-11 細胞的小鼠進行檢討。在雄性、6 週齡之 BALB/c 裸小鼠之鼠蹊部皮下，移植 MV-4-11 細胞後(5 x 10⁶ 細胞/小鼠)，在藉由 1/2ab²(a 為腫瘤之長徑、b 為短徑)求得之推測腫瘤體積達到約 100 mm³ 的時點(第 1 日)，於第 1、5、9、及 13 日，將本發明之化合物從尾靜脈內投與。對照群方面，投與為溶劑的 20% 羥基丙基-β-環糊精溶液。於第 15 日摘出腫瘤，測定重量後，依照下式算出腫瘤增殖阻止率 IR(%)。

腫瘤增殖阻止率 IR(%)=

$$\{1-(\text{投與群之平均腫瘤重量}/\text{非投與對照群之平均腫瘤重量})\} \times 100(\%)$$

其結果，如表 6 及圖 2 所示，顯示本發明之化合物在移植有人類急性骨髓性白血病 MV-4-11 細胞的小鼠中發揮抗腫瘤效果。

【1266】[表 6]

實施例化合物 No.	投與量(mg/kg/day)	腫瘤增殖阻止率(%)
1	1	68.4*
	3	95.3*

*P<0.001：相對於溶劑投與群之有意義差異(Dunnett 檢定)

【1267】試驗例 7

在移植有人類急性骨髓性白血病 MV-4-11 細胞的小鼠中藉由 1 週之間歇投與的抗腫瘤效果

本發明化合物之活體中(in vivo)的抗腫瘤效果，係使用移植有人類急性骨髓性白血病 MV-4-11 細胞的小鼠進行檢討。在雄性、6 週齡之 BALB/c 裸小鼠之鼠蹊部皮下，移植 MV-4-11 細胞後(5×10^6 細胞/小鼠)，在藉由 $1/2ab^2$ (a 為腫瘤之長徑、b 為短徑)求得之推測腫瘤體積達到約 200 mm³ 的時點(第 1 日)，於第 1 及 8 日，將本發明之化合物從尾靜脈內投與。對照群方面，係投與為溶劑的 10% Kolliphor ELP/5% 乙醇/85% 食鹽水溶液。於第 15 日摘出腫瘤，測定重量後，依照下式算出腫瘤增殖阻止率 IR(%)。

腫瘤增殖阻止率 IR(%)=

$$\{1-(\text{投與群之平均腫瘤重量}/\text{非投與對照群之平均腫瘤重量})\} \times 100(\%)$$

其結果，如表 7 所示，顯示本發明之化合物在移植有人類急性骨髓性白血病 MV-4-11 細胞的小鼠中，藉由 1 週之間歇投與，亦發揮抗腫瘤效果。

【1268】[表 7]

實施例化合物 No.	投與量(mg/kg/day)	腫瘤增殖阻止率(%)
1	4	56**
	12.5	92**
47	4	32*
	12.5	68**
74	4	43**
	12.5	94**
106	4	96**
	12.5	98**

*P<0.05, **P<0.001：相對於溶劑投與群之有意義差異(Dunnett 檢定)

【1269】試驗例 8

最大耐用量

對於本發明化合物，決定大鼠的最大耐用量(Maximum Tolerated Dose，MTD)。再者，在本實驗中，作為比較對照的先前 BRD4 蛋白質分解誘導劑，係使用使 VHL 之配體與 BRD4 蛋白質抑制劑連結而成的對照化合物 157(PCT/JP2019/026553)。在雄性、6 週齡之 CD(SD)系大鼠，將本發明化合物或化合物 157 單次投與至大鼠尾靜脈後，進行一般狀態觀察來決定 MTD。

其結果，如表 8 所示，本發明化合物，與利用 VHL 之配體的 BRD4 蛋白質分解誘導劑相比，可見到對 MTD 之改善。

【1270】[表 8]

實施例化合物 No.	MTD(mg/kg)
實施例 1	>10
對照化合物 157	0.5

[產業上之可利用性]

【1271】本發明之化合物之 BRD4 蛋白質分解誘導作用優良，在作為癌之治療劑上有用。

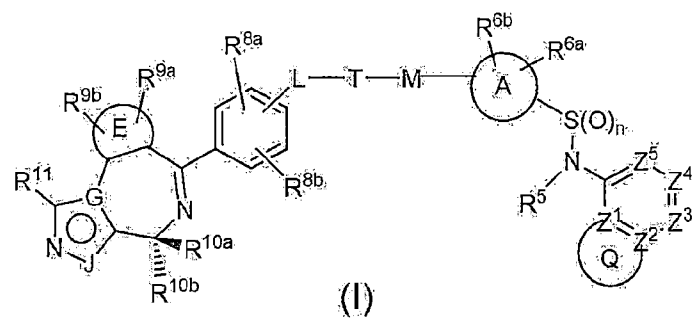
本案係以在日本申請的特願 2020-019227 為基礎，其內容全部包含於本說明書中。

【符號說明】

無。

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種式(I)所表示的化合物或其醫藥上可容許之鹽：



式中，

A 及 Q 各自獨立地表示選自芳香族烴環；包含 1 至 3 個選自氧、硫及氮之原子的芳香族雜環；環烷環；以及包含 1 至 3 個選自氧、硫及氮之原子的脂肪族雜環之環，

該環可經選自下列之基取代：

鹵素原子；

羥基；

氰基；

羥基羰基；

側氧基；

硫酮基；

可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷基；

可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷氧基；

可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷氧基羰基；

-CO-N(R^{7a})(R^{7b})；

-N(R^{7a})(R^{7b})；以及

-N(R^{7c})-CO-R^{7d} ,

Z¹ 為選自 C 及 N 之基 ,

Z² 為選自 C 及 N 之基 ,

Z³ 為選自 =CR^{Z3}- 及 =N- 之基 ,

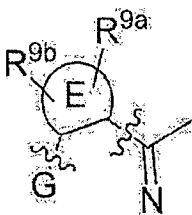
Z⁴ 為選自 =CR^{Z4}- 及 =N- 之基 ,

Z⁵ 為選自 =CR^{Z5}- 及 =N- 之基 ,

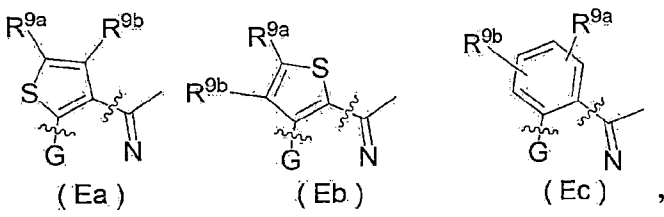
R^{Z3}、R^{Z4}、及 R^{Z5} 各自獨立地表示選自

氫原子；鹵素原子；羥基；氰基；羥基羰基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的環烷基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷氧基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷氧基羰基；-CO-N(R^{7a})(R^{7b})；-N(R^{7a})(R^{7b})；-N(R^{7c})-CO-R^{7d}；芳香族羥基；及包含 1 至 3 個選自氧、硫及氮之原子的 5 至 6 員之芳香族雜環基的基，

部分構造：



表示下述式(Ea)、(Eb)或(Ec)之任一者：



L、T、及 M 各自獨立地表示單鍵，或

表示選自 -O-； -S-； -NR^{7a}-； -CO-； -SO-； -SO₂-； -CO-NR^{7c}-； -NR^{7c}-CO-； -
SO₂-NR^{7c}-； -NR^{7c}-SO₂-； -NR^{7a}-CO-NR^{7b}-； -(OCH₂CH₂)_m-； -O-R^{7r}-； -R^{7r}-O-； -
S-R^{7r}-； -R^{7r}-S-； -NR^{7a}-R^{7r}-； -R^{7r}-NR^{7a}-； -CO-NR^{7c}-R^{7r}-； -R^{7r}-CO-NR^{7c}-； -SO₂-
NR^{7c}-R^{7r}-； 及 -R^{7r}-SO₂-NR^{7c}-之基，或

表示選自 2 價芳香族烴基； 2 價脂肪族雜環基； 一部分可氫化的 2 價芳香族雜
環基； 伸烷基； 伸環烷基； 伸烯基； 以及伸炔基之基，

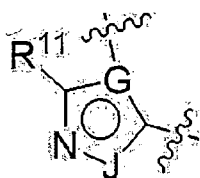
該等基可經選自下列者之取代基取代： 鹵素原子； 羥基； 氰基； 側氧基；
羥基羰基； 可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷基； 以及可
經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷氧基，

-L-T-M-全部或一部分之構造不表示選自 -O-O-、-S-S-、-NR^{7a}-NR^{7a}-、-O-
S-、-S-O-、-O-NR^{7a}-、-NR^{7a}-O-、-S-NR^{7a}-及 -NR^{7a}-S-之基，

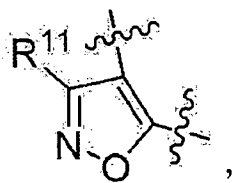
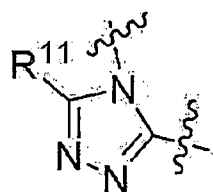
G 表示 N 或 C，

J 表示 N 或 O，

再者，部分構造：



表示選自下列的部分構造：



n 為 1 或 2，

m 表示 1 至 6 之整數，

R^5 為選自氫原子以及烷基之基，其中該烷基可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代，

R^{6a} 及 R^{6b} 各自獨立地為選自下列者之基：

氫原子；鹵素原子；羥基；氰基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷基；以及可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷氧基，

R^{7a} 及 R^{7b} 各自獨立地為氫原子；或可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷基，

與相同之氮原子鍵結的 R^{7a} 及 R^{7b} 可鍵結，並與該氮原子一起形成可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的含有 1 個氮原子之脂肪族雜環，

R^{7c} 及 R^{7d} 各自獨立地為氫原子；或可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷基，

R^{7r} 為選自下列者之基：可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的伸烷基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的伸烯基；或可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的伸炔基，

R^{8a} 及 R^{8b} 各自獨立地為選自下列者之基：氫原子；鹵素原子；羥基；氰基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷基；以及可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷氧基，

R^{9a} 及 R^{9b} 各自獨立地為選自下列者之基：氫原子；鹵素原子；羥基；氰基；羥基羰基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷基；可

經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷氧基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷氧基羰基；以及-CO-N(R^{7a})(R^{7b})；或者

R^{9a} 及 R^{9b} 可一起表示可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的伸烷基；或可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的伸烯基，且與鄰接之環 E 形成稠合環，

R^{10a} 及 R^{10b} 各自獨立地表示選自氫原子；羥基；氰基；-N(R^{7a})(R^{7b})；-N(R^{7c})-CO-OR^{7d}；及烷基的取代基，

該烷基可經下列取代基取代：

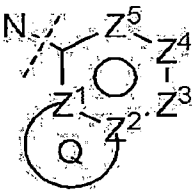
鹵素原子；羥基；氰基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷氧基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷氧基羰基；羥基羰基；以及-CO-N(R^{7a})(R^{7b})；或者

R^{10a} 及 R^{10b} 一起表示可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的伸烷基，且形成環，

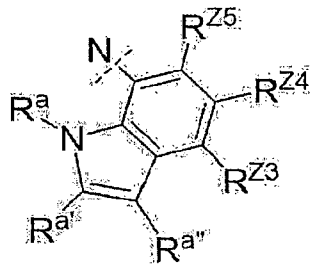
R¹¹ 為選自下列者之基：氫原子；以及可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷基。

【請求項 2】如請求項 1 所述之化合物或其醫藥上可容許之鹽，其中

部分構造：



係以下述式表示：



式中，

R^a 表示氫原子；或可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷基，

$R^{a'}$ 表示氫原子；鹵素原子；羥基；氰基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷氧基羰基；或 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b})$ ，

$R^{a''}$ 表示氫原子；鹵素原子；氰基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷氧基羰基；或 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{7a})(\text{R}^{7b})$ 。

【請求項 3】如請求項 2 所述之化合物或其醫藥上可容許之鹽，其中

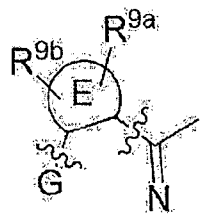
A 為選自芳香族烴環、包含 1 至 3 個選自氧、硫及氮之原子的 5 至 6 員之芳香族雜環及環烷環之環，

R^{Z3} 表示選自下列者之基：

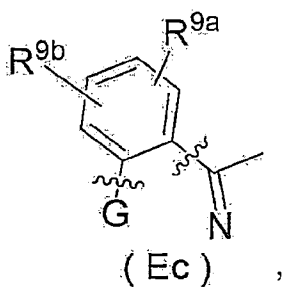
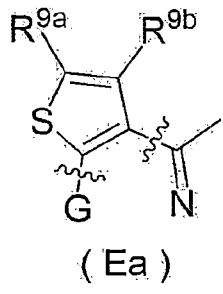
氫原子；鹵素原子；羥基；氰基；羥基羰基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的環烷基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷氧基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷氧基羰基，

R^{Z4} 及 R^{Z5} 各自獨立地表示選自下列者之基：氫原子；鹵素原子；氰基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷氧基，

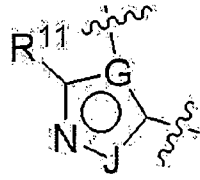
部分構造：



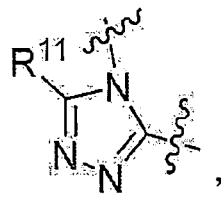
表示下述式(Ea)或(Ec)：



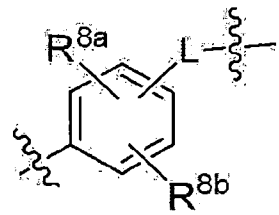
部分構造：



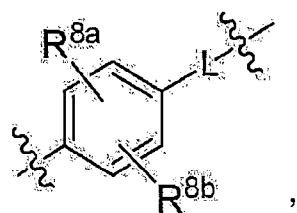
表示



部分構造：



表示



L 為選自 2 價芳香族烴基；2 價脂肪族雜環基；一部分可氫化的 2 價芳香族雜環基；伸烷基；伸環烷基；伸烯基；以及伸炔基之基，

該等基可經選自下列者之取代基取代：鹵素原子；羥基；氰基；羥基羰基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷基；以及可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之基取代的烷氧基，

T 表示單鍵、-CO-、-CO-NR^{7c}-、-NR^{7c}-CO-、或-O-，或為伸烷基，該伸烷基可經選自下列者之取代基取代：鹵素原子；羥基；氰基；側氧基；羥基羰基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷基；以及可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷氧基，

M 為單鍵，或為選自下列者之基：
-O-；-S-；-NR^{7a}-；-CO-；-SO-；-SO₂-；-CO-NR^{7c}-；-NR^{7c}-CO-；-SO₂-NR^{7c}-；-NR^{7c}-SO₂-；-NR^{7a}-CO-NR^{7b}-；-(OCH₂CH₂)_m-；-O-R^{7r}-；-R^{7r}-O-；-S-R^{7r}-；-R^{7r}-S-；-NR^{7a}-R^{7r}-；-R^{7r}-NR^{7a}-；-CO-NR^{7c}-R^{7r}-；-R^{7r}-CO-NR^{7c}-；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的伸烷基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的伸炔基；以及可經選自 a)至 f)之取代基取代的 2 價脂肪族雜環基，其中 a)至 f)如下：a)鹵素原子、b)羥基、c)氰基、d)側氧基、e)可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷基、以及 f)可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷氧基，

R^5 為氫原子，

R^{6a} 及 R^{6b} 各自獨立地為選自下列者之基：氫原子；鹵素原子；羥基；氰基；及可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基，

R^{7c} 為氫原子，

R^{8a} 及 R^{8b} 各自獨立地為選自下列者之基：氫原子；鹵素原子；羥基；及氰基，

R^{9a} 及 R^{9b} 各自獨立地為選自下列者之基：氫原子；鹵素原子；氰基；可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基，

R^{10a} 及 R^{10b} 各自獨立地表示選自氫原子； $-N(R^{7c})-CO-OR^{7d}$ ；及烷基的取代基，

該烷基可經選自下列者之取代基取代：

鹵素原子；羥基；氰基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷氧基；可經選自鹵素原子、羥基、烷氧基及氰基之取代基取代的烷氧基羰基； $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$ ；以及羥基羰基。

【請求項 4】如請求項 2 或 3 所述之化合物或其醫藥上可容許之鹽，其中

A 為選自苯環；吡啶環；以及環烷環之環，

R^a 表示氫原子；或可經選自鹵素原子、羥基、及氰基之取代基取代的烷基，

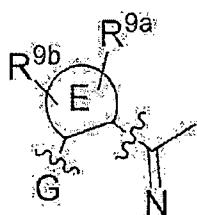
$R^{a'}$ 表示氫原子；或可經選自鹵素原子、羥基、及氰基之取代基取代的烷基，

$R^{a''}$ 表示氫原子；鹵素原子；可經選自鹵素原子、羥基、及氰基之取代基取代的烷基；或氰基，

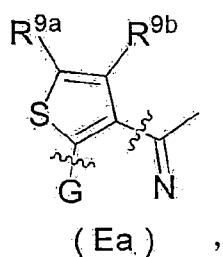
R^{Z3} 表示氫原子；鹵素原子；氰基；可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基；可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的環烷基；或可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷氧基，

R^{Z4} 及 R^{Z5} 各自獨立地表示氫原子；或可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基，

部分構造：



表示下述式(Ea)：



L 為選自下列者之基：可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的炔基；可經選自 a)至 e)之取代基取代的 2 價芳香族雜環基，其中 a)至 e)如下：a) 鹵素原子、b)羥基、c)氰基、d)可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基、以及 e)可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷氧基；可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的含有 1 個氮原子之 2 價脂肪族雜環基；以及一部分可氫化的含有 1 至 2 個選自氮原子、氧原子及硫原子之原子的 2 價芳香族雜環基，

該芳香族雜環基可經選自鹵素原子、羥基、氰基及側氧基之取代基取代，

T 表示單鍵；-CO-；-CO-NR^{7c}-；-NR^{7c}-CO-；或-O-，

M 為單鍵，或為選自下列者之基：

$-R^{7r}-O-$ ； $-R^{7r}-NR^{7a}-$ ；可經選自鹵素原子、羥基、及氰基之取代基取代的伸烷基；可經選自鹵素原子、羥基、及氰基之取代基取代的伸炔基；以及 2 價脂肪族雜環基，

R^{6a} 及 R^{6b} 各自獨立地為選自下列者之基：氫原子；鹵素原子；氰基；及可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基，

R^{7a} 及 R^{7b} 各自獨立地表示氫原子；或可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基，

R^{7c} 表示氫原子，

R^{7d} 表示可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基，

R^{7r} 表示可經選自鹵素原子、羥基、及氰基之取代基取代的伸烷基，

R^{8a} 及 R^{8b} 任一者皆為氫原子，

R^{9a} 及 R^{9b} 各自獨立地為可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基，

R^{10a} 為選自下列者之基：氫原子；以及可經選自鹵素原子、羥基、氰基、 $-NH-CO-OR^{7d}$ 、 $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$ 、烷氧基羰基及羥基羰基之取代基取代的烷基，

R^{10b} 為氫原子，

R^{11} 為可經選自鹵素原子、羥基及氰基之取代基取代的烷基。

【請求項 5】如請求項 2 或 3 所述之化合物或其醫藥上可容許之鹽，其中

R^a 表示氫原子；或烷基，

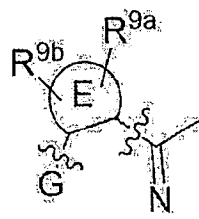
$R^{a'}$ 表示氫原子；或烷基，

$R^{a''}$ 表示氫原子；鹵素原子；烷基；或氰基，

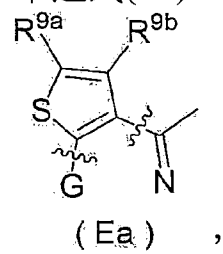
R^{Z3} 表示氫原子；鹵素原子；氰基；可經 1 至 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的烷基；環烷基；或烷氧基，

R^{Z4} 及 R^{Z5} 各自獨立地表示氫原子；或烷基，

部分構造：



表示下述式(Ea)：



L 為選自下列者之基：伸炔基；可經 1 至 2 個選自鹵素原子、羥基、烷基 (可經 1 至 3 個鹵素原子取代)、以及烷氧基之取代基取代的 2 價芳香族羥基；含有 1 個氮原子之 2 價脂肪族雜環基；以及一部分可氫化的含有 1 至 2 個選自氮原子、氧原子及硫原子之原子的 2 價芳香族雜環基，

該芳香族雜環基為一部分經氫化的含有 1 至 2 個選自氮原子、氧原子及硫原子之原子的 2 價芳香族雜環基時，可經側氧基取代，

T 為單鍵，或表示-CO-；-CO-NR^{7c}-；-NR^{7c}-CO-；或-O-，

M 為單鍵，或為選自-R^{7r}-O-；-R^{7r}-NR^{7a}-；可經 1 個羥基取代之伸烷基；伸炔基；以及 2 價脂肪族雜環基之基，

R^{6a} 及 R^{6b} 各自獨立地為選自氫原子；鹵素原子；氰基；及烷基之基，

R^{7a} 及 R^{7b} 各自獨立地表示氫原子；或烷基，

R^{7c} 表示氫原子，

R^{7d} 表示烷基，

R^{7r} 表示伸烷基，

R^{8a} 及 R^{8b} 之任一者皆為氫原子，

R^{9a} 及 R^{9b} 各自獨立地為可經 1 個羥基取代之烷基，

R^{10a} 為選自下列者之基：氫原子；以及可經選自 $-NH-CO-OR^{7d}$ 、 $-CO-N(R^{7a})(R^{7b})$ 、氰基、烷氧基羰基及羥基羰基之 1 個取代基取代的烷基，

R^{10b} 為氫原子，

R^{11} 為烷基。

【請求項 6】如請求項 2 或 3 所述之化合物或其醫藥上可容許之鹽，其中

A 表示苯環，

R^a 表示氫原子，

R^{10a} 為可經 1 個烷氧基羰基取代之烷基，

L 為選自下列者之基：可經選自鹵素原子、烷基(可經 1 至 3 個鹵素原子取代)、以及烷氧基之 1 至 2 個取代基取代的 2 價芳香族羥基；以及一部分可氫化的含有 1 至 2 個選自氮原子、氧原子及硫原子之原子的 2 價芳香族雜環基，

M 為可經選自羥基及氰基之 1 個取代基取代的伸烷基。

【請求項 7】如請求項 2 或 3 所述之化合物或其醫藥上可容許之鹽，其中

$R^{a'}$ 表示氫原子，

$R^{a''}$ 表示氰基，

R^{Z3} 表示可經 1 至 3 個鹵素原子或羥基取代之烷基；或烷氧基，

R^{Z4} 表示氫原子，

R^{Z5} 表示氫原子。

【請求項 8】如請求項 2 或 3 所述之化合物或其醫藥上可容許之鹽，其中

R^{8a} 及 R^{8b} 之任一者皆為氫原子，

R^{9a} 及 R^{9b} 各自獨立地為可經 1 個羥基取代之烷基，

R^{10a} 為可經 1 個烷氧基羰基取代之烷基，

R^{10b} 為氫原子，

R^{11} 為烷基。

【請求項 9】如請求項 2 或 3 所述載之化合物或其醫藥上可容許之鹽，其中

L 為可經選自鹵素原子及烷基之 1 至 2 個取代基取代的伸苯基；或吡啶二基，

T 為 $-\text{CO}-\text{NR}^{7c}-$ ，

R^{7c} 為氫原子，

M 為 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 。

【請求項 10】一種化合物、或其醫藥上可容許之鹽，該化合物係選自：

[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮吡-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮吡-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-{4'-[(4-{(3-氰基-4-甲氧基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基}苯基)甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基}苯基}乙基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基})-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-{4'-[(4-{(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基}苯基)甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-{4'-[(4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基}苯基)甲基)胺甲醯基]-2'-氟[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-{4'-[(2-{4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基}苯基)乙基)胺甲醯基]-2'-氟[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-{2'-氯-4'-[(4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基}苯基)甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-{4'-[(4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基}苯基)甲基)胺甲醯基]-3'-甲基[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4-{6-[(4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基}苯基)甲基)胺甲磺醯基]吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-{4'-[(4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基}苯基)甲基)胺甲磺醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸三級丁酯、

[(6S)-4-{4'-[(2-{4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基}苯基)乙基)胺甲磺醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸三級丁酯、

[(6S)-4-(4-{5-[(4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基}苯基)甲基)胺甲磺醯基]吡啶-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基}苯基)乙基]胺甲磺醯基}-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-(3'-氯-4'-{[(1R)-1-{4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基}苯基)乙基]胺甲磺醯基}[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

5-氯-N-((4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基}苯基)甲基)-2-氟-4'-[(6S)-2,3,6,9-四甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基][1,1'-聯苯]-4-羧醯胺、

[(6S)-4-{4'-[(4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基}苯基)甲基)胺甲醯基]-2',3'-二氟[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基}苯基}乙基]胺甲醯基}-2'-氟[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

{(6S)-4-[4-(6-{[(1R)-1-{4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基}苯基}乙基]胺甲醯基}吡啶-3-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基}苯基}乙基]胺甲醯基}-2',5'-二氟[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基}苯基}乙基]胺甲醯基}-2'-氟-5'-甲基[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基}苯基}乙基]胺甲醯基}-2',3'-二氟[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-{4'-[(2-{4-{(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基}苯基}乙基)胺甲醯基]-2',3'-二氟[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4-{5-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲磺基]吡啶-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

{(6S)-4-[4-(5-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基]胺甲磺基}吡啶-2-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4-{5-[(4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基)甲基]胺甲磺基]吡啶-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

{(6S)-4-[4-(5-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基]胺甲磺基}吡啶-2-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4-{5-[(2-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲磺基]吡啶-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4-{6-[(4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基)甲基]胺甲磺基]吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

{(6S)-4-[4-(6-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基]胺甲磺基}吡啶-3-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4-{6-[(2-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲磺基]吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-{4'-[(4-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲磺基]-2',3'-二氟[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基]胺甲磺基}[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、及

[(6S)-4-(4-{5-[(4-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲磺基]吡啶-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸三級丁酯。

【請求項 11】一種化合物、或其醫藥上可容許之鹽，該化合物係選自：

[(6S)-4-{4'-[(4-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲磺基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲磺基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基]胺甲磺基}[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-{2'-氯-4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4-{6-[(4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基]吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-{4'-[({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸三級丁酯、

[(6S)-4-{4'-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲醯基][1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸三級丁酯、

[(6S)-4-(4-{5-[(4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯基]吡啶-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4'-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基]胺甲醯基}-3'-氟[1,1'-聯苯]-4-基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

5-氯-N-({4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)-2-氟-4'-
[(6S)-2,3,6,9-四甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基][1,1'-
聯苯]-4-羧醯胺、

[(6S)-4-{4'-[(4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲醯
基]-2',3'-二氟[1,1'-聯苯]-4-基}-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-
a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

{(6S)-4-[4-(6-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙
基]胺甲醯基}吡啶-3-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-
a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4-{5-[(2-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺
甲醯基]吡啶-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]
二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

{(6S)-4-[4-(5-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-甲基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙
基]胺甲醯基}吡啶-2-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-
a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4-{5-[(4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}甲基)胺甲
醯基]吡啶-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二
氮呋-6-基]乙酸甲酯、

{(6S)-4-[4-(5-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙
基]胺甲醯基}吡啶-2-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-
a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4-{5-[(2-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲磺醯基]吡啶-2-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

[(6S)-4-(4-{6-[(4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基)甲基)胺甲磺醯基]吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯、

{(6S)-4-[4-(6-{[(1R)-1-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基]胺甲磺醯基}吡啶-3-基)苯基]-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基}乙酸甲酯、及

[(6S)-4-(4-{6-[(2-{4-[(3-氰基-4-乙基-1H-吡啶-7-基)胺磺醯基]苯基}乙基)胺甲磺醯基]吡啶-3-基}苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基]乙酸甲酯。

【請求項 12】一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 11 中任一項所述之化合物或其醫藥上可容許之鹽。

【請求項 13】如請求項 12 所述之醫藥組成物，其係用於 BRD4 蛋白質分解誘導。

【請求項 14】如請求項 12 或 13 所述之醫藥組成物，其係用於治療癌。

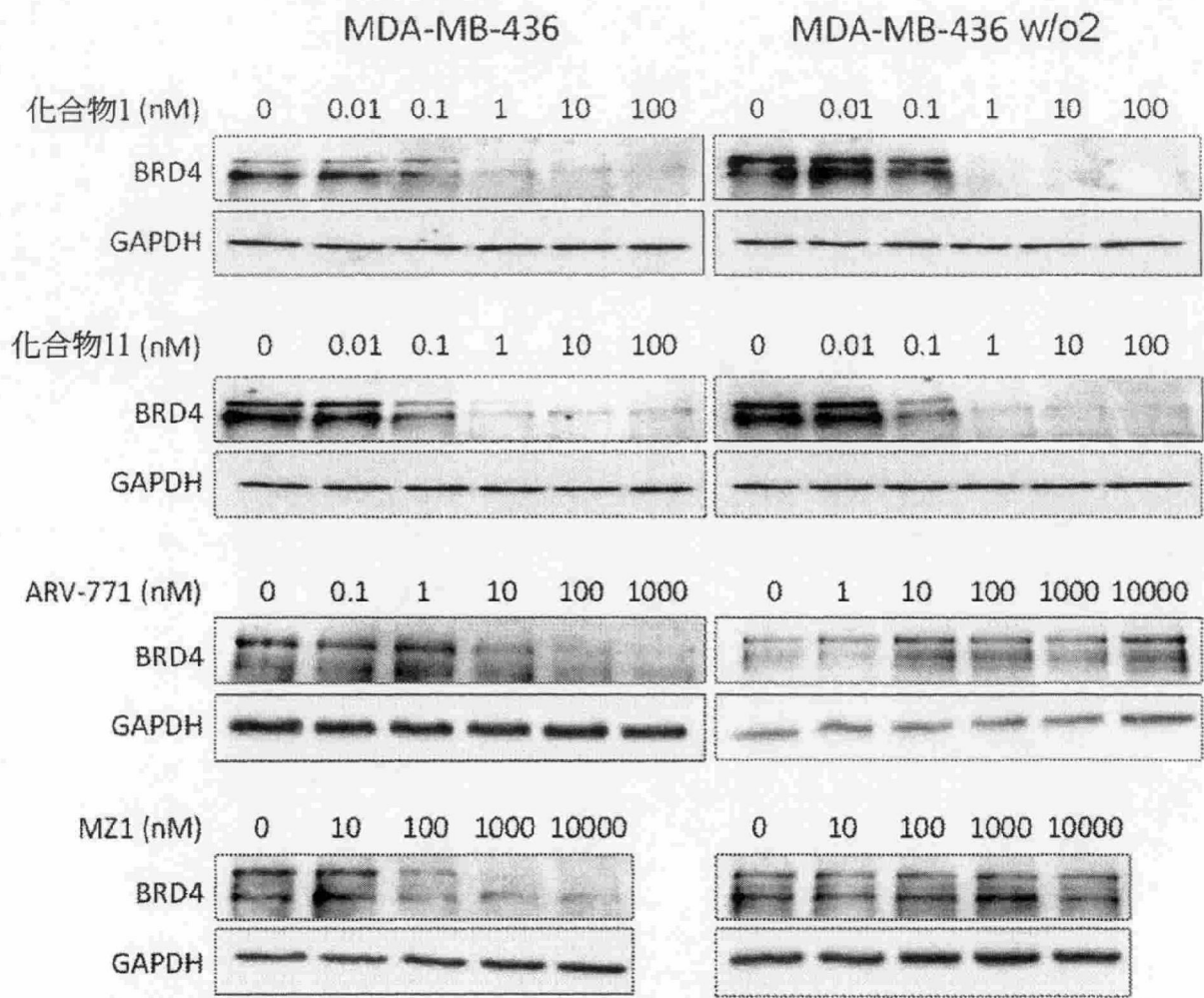
【請求項 15】如請求項 14 所述之醫藥組成物，其中癌為選自急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、瀰漫性大細胞型 B 細胞性淋巴瘤、成人 T 細胞性白血病、淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、前列腺癌、卵巢癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、子宮肉瘤、胃癌、肺癌、大腸癌、神經膠質瘤、臟、肝臟癌、膽管癌、腎細胞癌、及纖維肉瘤之癌。

【請求項 16】如請求項 14 所述之醫藥組成物，其中癌為選自急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴性白血病、瀰漫性大細胞型 B 細胞性淋巴瘤、多發性骨髓瘤、伯基特氏淋巴瘤、神經膠質瘤、胃癌、大腸癌、胰臟癌、肝臟癌、前列腺癌、非小細胞肺癌、乳癌、卵巢癌及子宮肉瘤之癌。

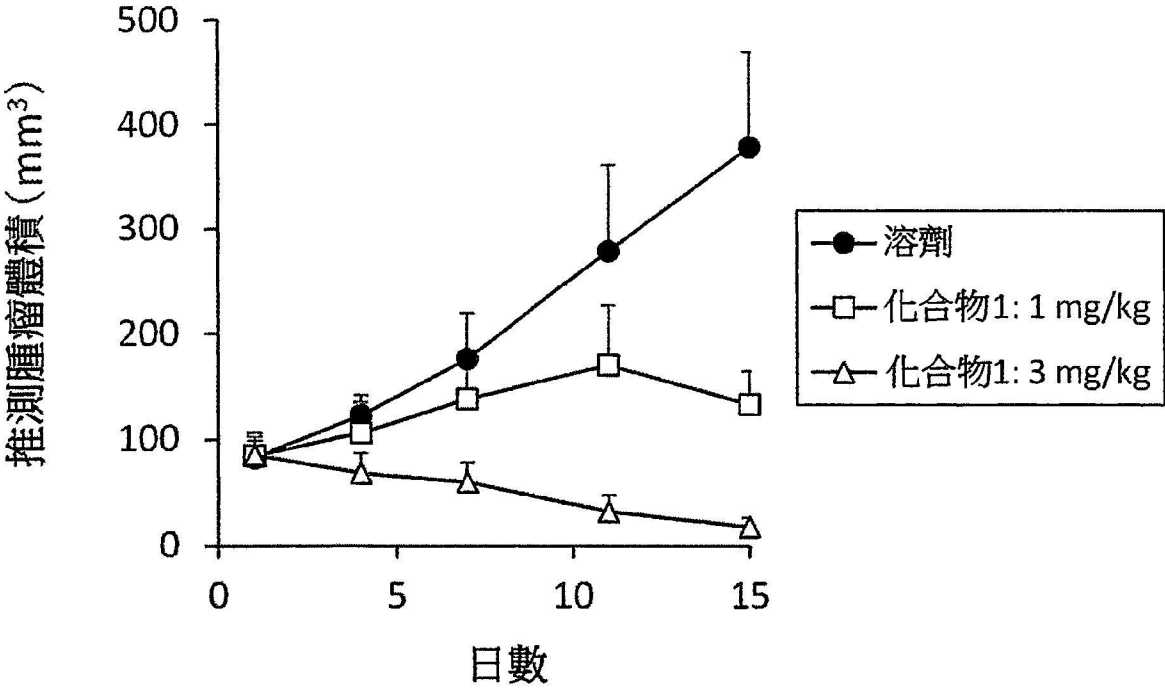
【請求項 17】如請求項 14 所述之醫藥組成物，其中癌為選自急性骨髓性白血病、瀰漫性大細胞型 B 細胞性淋巴瘤、多發性骨髓瘤、前列腺癌、卵巢癌及乳癌之癌。

【請求項 18】一種請求項 1 至 11 中任一項所述之化合物或其醫藥上可容許之鹽的使用，係用於製造治療癌所用的醫藥組成物。

【發明圖式】



【圖1】



【圖2】