

【發明說明書】

【中文發明名稱】

胺基-芳基-苯甲醯胺化合物及其使用方法

【英文發明名稱】

AMINO-ARYL-BENZAMIDE COMPOUNDS AND METHODS OF
USE THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於胺基-芳基-苯甲醯胺化合物及其製備方法。本發明進一步係關於使用此類組合物來治療及/或減輕非酒精性脂肪肝病(NAFLD)及非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)。

【先前技術】

【0002】 非酒精性脂肪肝病(NAFLD)為全球最常見慢性肝病，且其發病率由於與肥胖症及胰島素抗性之緊密關聯而提高。NAFLD表示包括簡單脂肪變性(三醯甘油(TAG)浸潤> 5%肝細胞)、脂肪浸潤加發炎及肝細胞氣球樣變性(非酒精性脂肪變性肝炎，NASH)、發展為肝纖維化及最終肝硬化的一系列肝病(Hardy等人，2016 Annual Reviews of Pathology)。在患有NAFLD之彼等患者中，約25%將發展為更嚴重形式之NASH，其由於其與增加的心臟血管死亡率、2型糖尿病及末期肝病的顯著風險之關聯而成為主要的健康問題，該末期肝病包括纖維化、肝硬化及肝細胞癌(HCC) (Targher等人，2010 NEJM)。5-25% NASH患者將在7年內罹患肝硬化，且4-27%患者將最終罹患肝癌。實際上，NASH與肝相關死亡風險增加大於10倍及心臟血管風險加倍相關(Ekstedt等人，2006 Hepatology)。

【0003】 在美國，30%與40%之間的成年人患有NAFLD (Spengler

及Loomba, 2015 Mayo Clinic Proceedings), 且此病症之發病率升高, 可能係由於增加數目之美國人患有肥胖症(National Digestive Diseases Information Clearinghouse, NIDDK)。使用超音波及肝活組織檢查方法之最新前瞻性群體研究提出在無症狀中年患者中NAFLD之發病率為46.0%, 且NASH之發病率為12.2% (Williams等人, 2011 Gastroenterology)。因為由於慢性病毒性肝炎之肝硬化之發病率減小, 所以NAFLD/NASH有望成為全局肝移植之初級指示(Charlton等人, 2011 Gastroenterology)。

【0004】直至最近, 已廣泛接受連續「兩次命中假說」來闡明NAFLD/NASH的致病機制。實際上, 各種生物化學及免疫方法之組合作用(「多重平行命中」)歸因於NAFLD/NASH的發展。相繼地, 肝脂肪變性藉由早期應激反應誘發, 脂毒性游離脂肪酸(FFA)經由該早期反應分割成相對穩定的TAG儲存區。在減緩肝中之脂肪酸之不利影響的適應機制失效時產生脂毒性, 從而導致產生活性氧物質(ROS)、ER應激及細胞功能不全。隨後, 細胞受損觸發免疫介導性肝細胞損傷及細胞死亡路徑之混合。一旦此等情況持續, 就激活肝星狀細胞(HSC), 從而導致膠原蛋白沈積及肝纖維生成(Hardy等人, 2016 Annual Reviews of Pathology)。最終, 此等事件造成可導致肝功能衰竭及HCC之肝硬化(Richardson等人, 2007 Gastroenterology)。

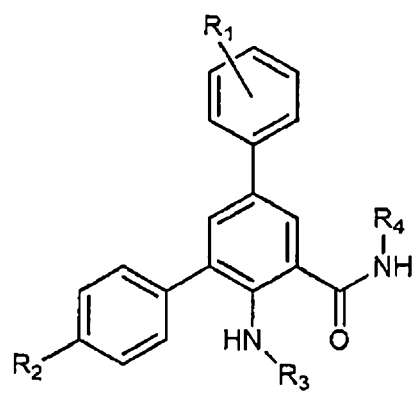
【0005】NAFLD/NASH治療之主要焦點為逆轉肝脂肪變性以及減少發展為晚期纖維化、肝硬化及其後遺症, 該後遺症包括HCC、代謝疾病及心血管疾病。目前, 不存在審批通過的NAFLD/NASH之藥理學治療劑。唯一治療選項為體重減輕, 與生活方式改變相關。然而, 此類治療方

法需要大量承諾，且遵從可為困難的。因此，迫切需要為此破壞性人類疾病研發新穎且有效的治療。本發明解決了此需要。

【發明內容】

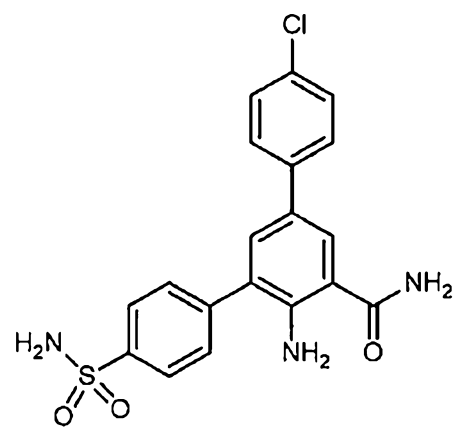
【0006】 本發明提供治療個體之非酒精性脂肪肝病(NAFLD)的方法，該方法包含向該個體投與治療有效量之選自由以下組成之群的化合物：式I、式II、式III、式IV之化合物，或其前藥、治療活性代謝物、水合物、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，

其中，式I為：

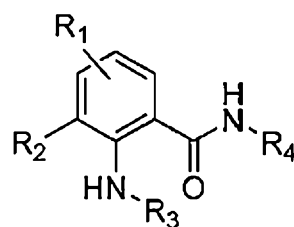


其中R1為鹵素，R2為亞砷基團，且R3及R4獨立地為氫或低碳數烷基；

其中式II為：



且式III為：



其中：

R_1 為 $-\text{CHCHR}_5$ ； $-\text{CHCHCO}_2\text{R}_5$ ； $-\text{CHCHCONHR}_5$ ；- 苯基；- 苯基- R_5 ； $-\text{CCR}_5$ ； $-\text{CC-CH}_2\text{R}_5$ ； $-\text{OR}_5$ ； $-\text{SR}_5$ ；或 NHR_5 ；

R_2 為 $-\text{C}_6\text{H}_5-\text{R}_6$ ； $-\text{OC}_6\text{H}_5-\text{R}_6$ ； $-\text{SC}_6\text{H}_5-\text{R}_6$ ； $-\text{NHC}_6\text{H}_5-\text{R}_6$ ； $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基- $\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_6$ ； $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基- $\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_6$ ；哌嗪- R_6 ；或吡啶- R_6 ；

R_3 為 H ；視情況經 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、苯基或鹵素取代之 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基； $-\text{CO-}$ 吡啶； $-\text{CO-CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ；或視情況經 $-\text{OH}$ 或 $-\text{NH}_2$ 取代之 $-\text{CO-C}_{1-6}$ 烷基；

R_4 為 H 、 $-\text{OCH}_3$ 、- 哌啶、- 哌啶- CONH_2 、- 吡啶、- 吡咯、- 噻吩；或視情況經 $-\text{OH}$ 、- 吡啶、- 哌啶、- 吡咯或 - 噻吩取代之 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基；或視情況經鹵素或羥基取代之 - 苯基；

或， R_3 及 R_4 一起形成尿嘧啶；

R_5 為 鹵素； $-\text{COOH}$ ； C_{1-6} 環烷基； $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ； $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ； $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5-\text{F}$ ； $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5-\text{COOH}$ ； $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5-\text{OH}$ ； $-\text{CH}_2-$ 呋喃； $-\text{Si}(\text{CH}_2)_3$ ； $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ； $-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ；或 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_5-\text{Cl}$ ；或

視情況經鹵素或 $-\text{OH}$ 取代之 $-\text{C}_{1-10}$ 烷基；或

視情況經鹵素或 $-\text{OH}$ 取代之 $-\text{C}_{1-10}$ 環烷基；或

視情況經鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 OCO-C_{1-4} 烷基、 $-\text{NHCOMe}$ 、 $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{OC}_{1-10}$ 烷基或 $-\text{CO}_2-\text{C}_{1-4}$ 烷基取代之 - 苯基；或

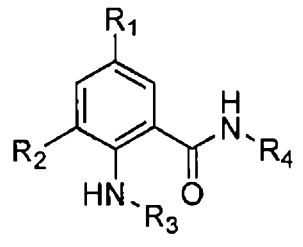
視情況經鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 OCO-C_{1-4} 烷基、 $-\text{NHCOMe}$ 、 $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{OC}_{1-10}$ 烷基或 $-\text{CO}_2-\text{C}_{1-4}$ 烷基取

代之-吡啶；或

視情況經鹵素、-OH、-CH₃、-C₁₋₁₀烷基、OCO-C₁₋₄烷基、-NHCOMe、-NHCO(CH₂)₂CH₃、-COOH、-OC₁₋₁₀烷基或-CO₂-C₁₋₄烷基取代之-吡咯；

R₆為-SO₂NH₂；-OPO(OH)₂；-NH₂；-NHCONH₂；-NHCOCH₃；-NHCSCH₃；-NHCSCH₂CH₃；-NHCS(CH₂)₂CH₃；四唑；-SO₂NH(CH₂)₂CH₃；-NHC(NH)NH₂；-NHCSNH₂；-NHCSCH₂OH；三唑；氧代咪唑；-SO₂NHCH₂CH₂OH；-NHCONH-C₁₋₆烷基；或-NHCONH-吡啶；

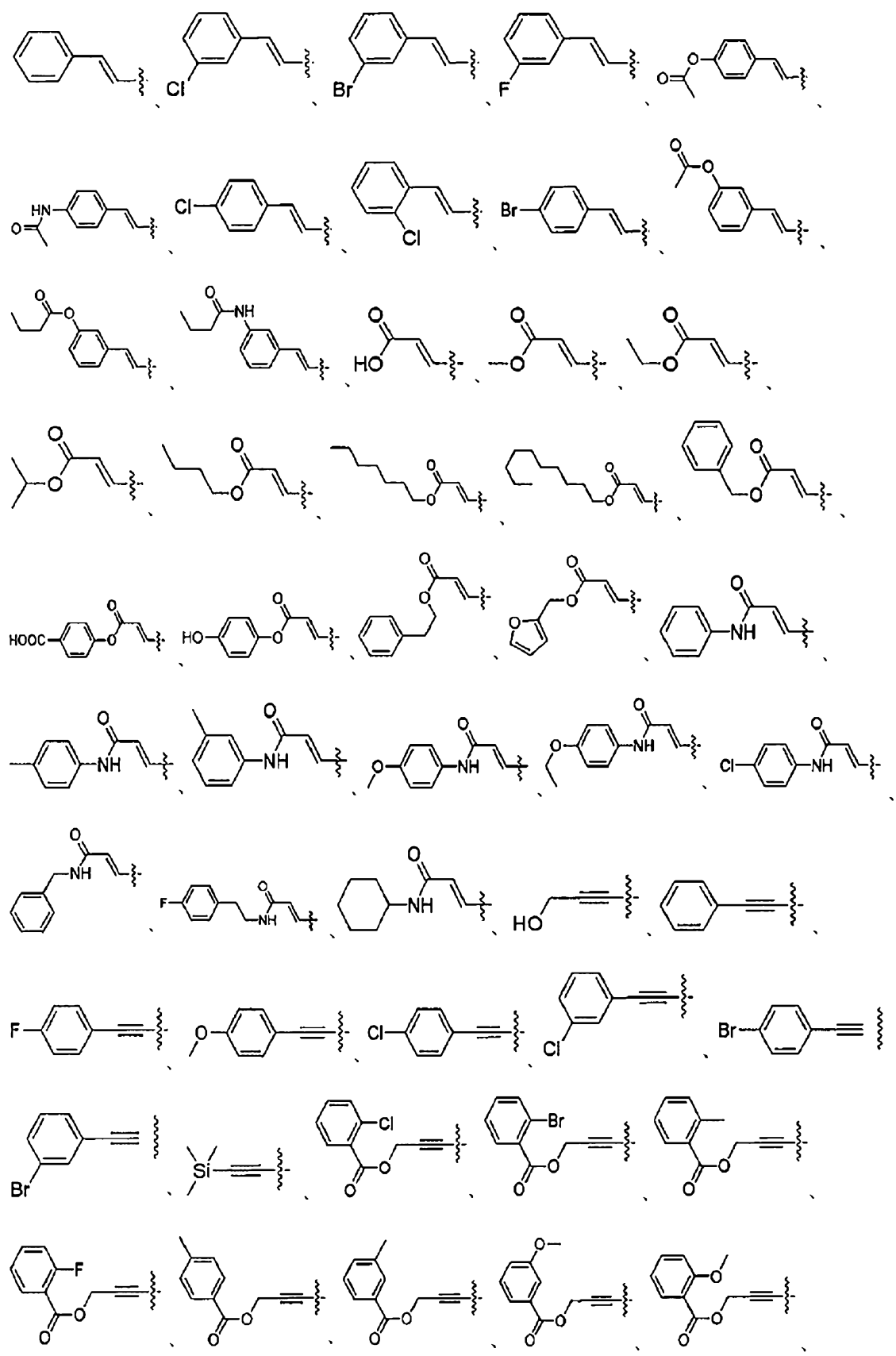
且其中式IV為：

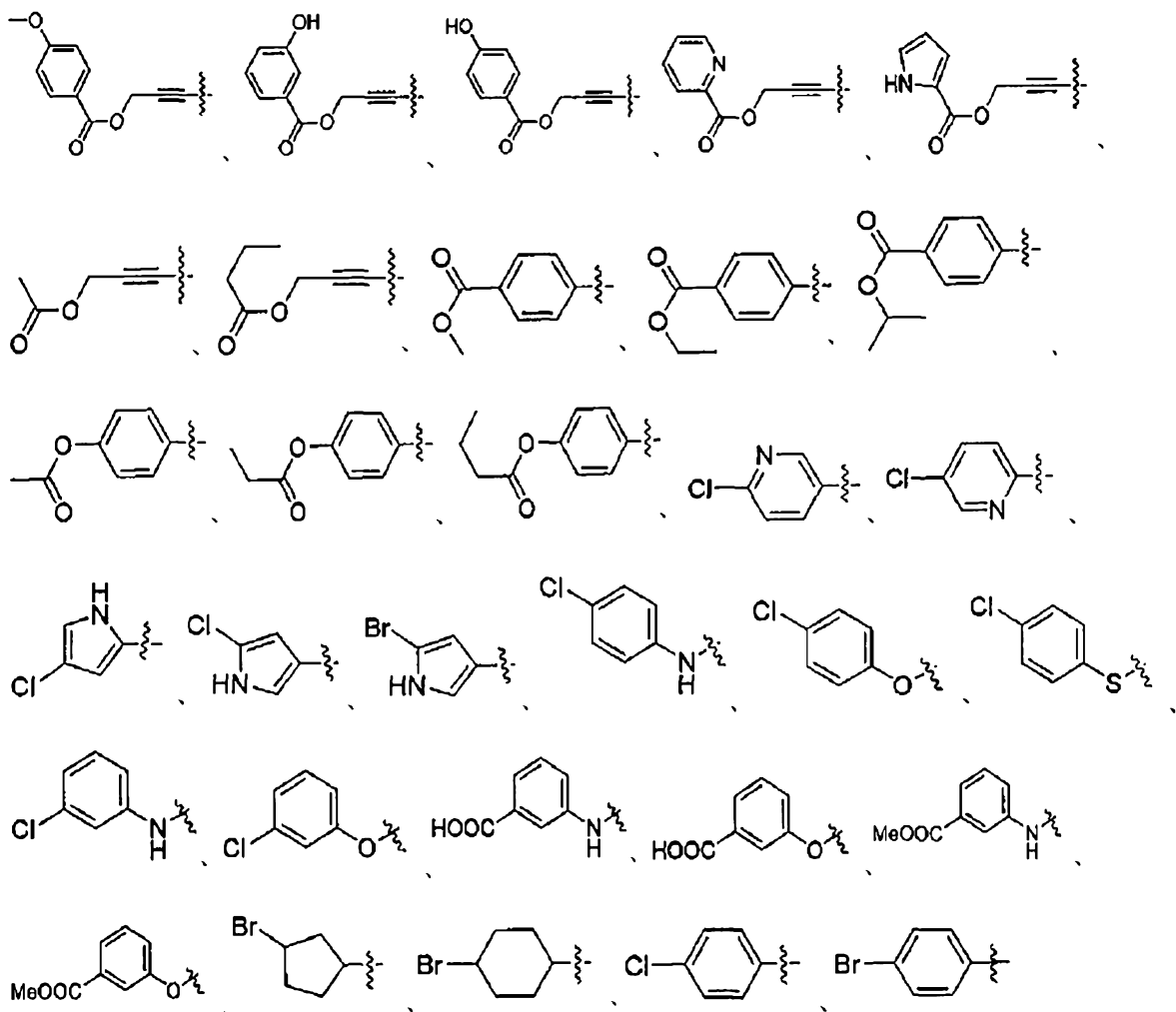


其中R1選自表1中所列出之基團；

表1

式IV，R1選項

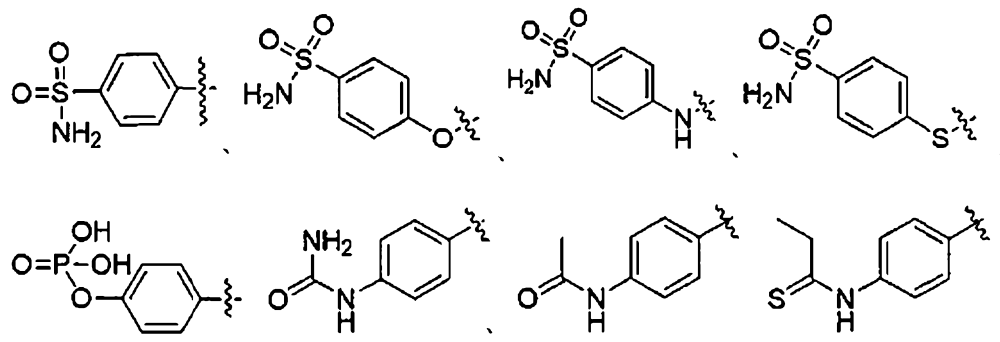


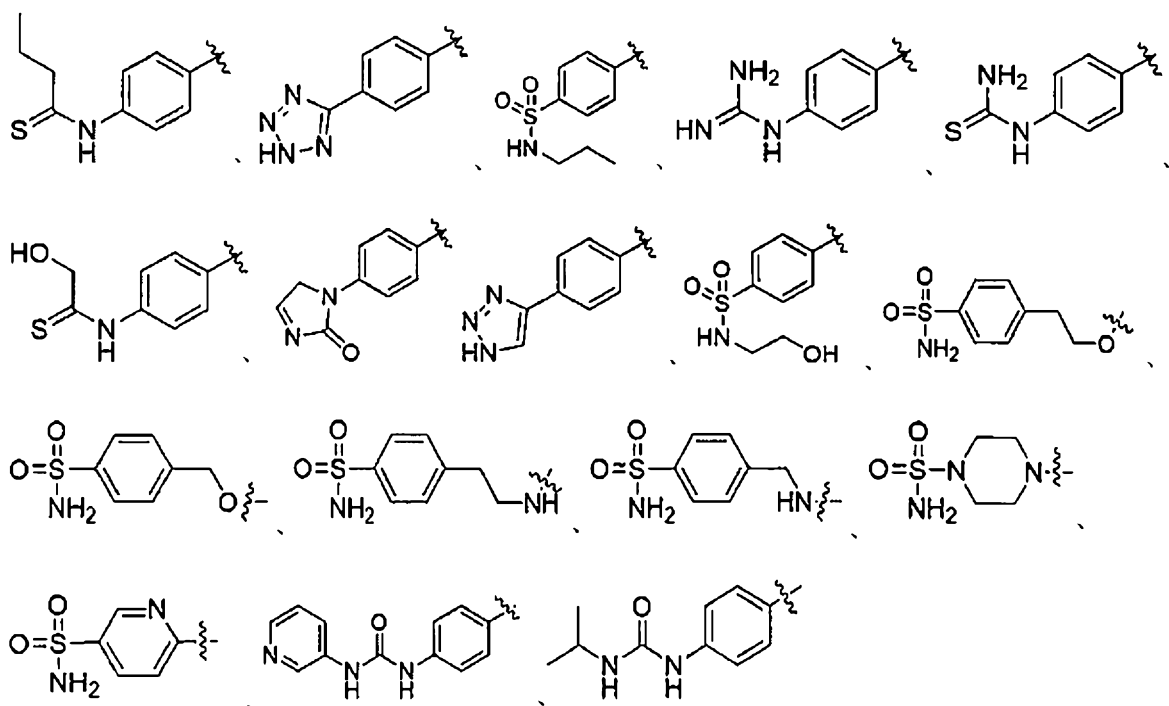


其中R2選自表2中所列出之基團；

表2

式IV，R2選項

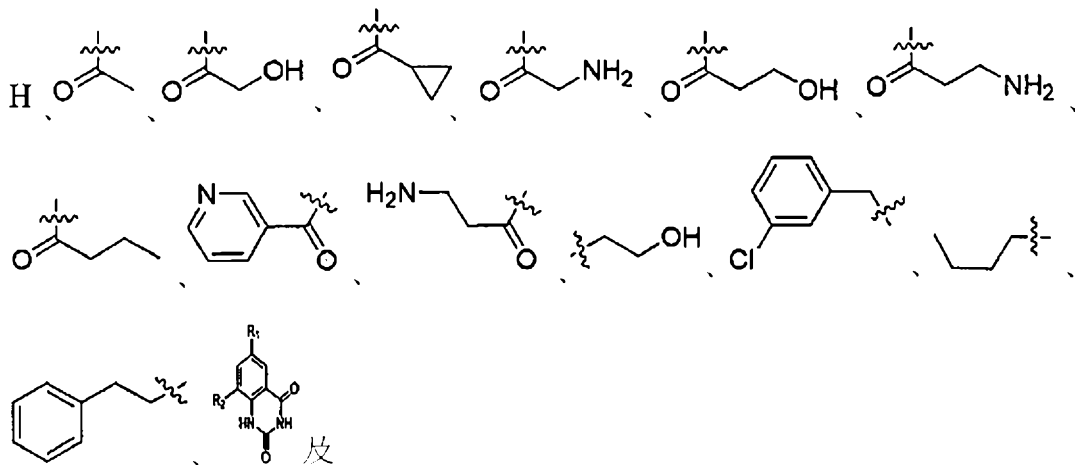




其中R3選自表3中所列出之基團；

表3

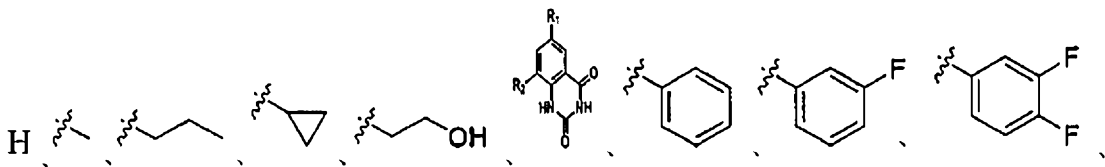
式IV，R3選項

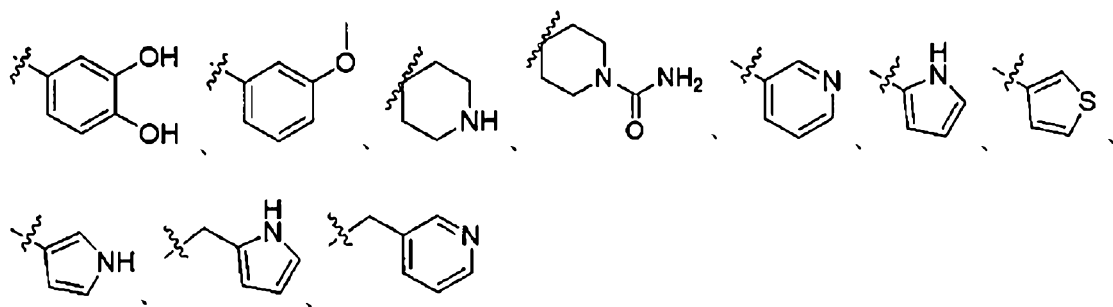


其中R₄選自表4中所列出之基團。

表4

式IV，R₄選項





【0007】 在本發明之另一實施例中，NAFLD包含選自由以下組成之群的病症：脂肪浸潤加發炎、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、肝纖維化、肝硬化及其組合。

【0008】 在本發明之另一實施例中，化合物以約1 mg/kg至約100 mg/kg個體體重/天之間的劑量投與。

【0009】 在本發明之另一實施例中，化合物每天投與一次。

【0010】 在本發明之另一實施例中，R1為氯化物。

【0011】 在本發明之另一實施例中，R2為SO₂NH₂。

【0012】 在本發明之另一實施例中，R3為氫。

【0013】 在本發明之另一實施例中，R4為氫。

【0014】 在本發明之另一實施例中，方法包含使用式I化合物，或其前藥、治療活性代謝物、水合物、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽。

【0015】 在本發明之另一實施例中，方法包含使用式II化合物，或其前藥、治療活性代謝物、水合物、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽。

【0016】 在本發明之另一實施例中，方法包含使用式III化合物，或其前藥、治療活性代謝物、水合物、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽。

【0017】 在本發明之另一實施例中，方法包含使用式IV化合物，或其前藥、治療活性代謝物、水合物、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽。

【0018】 在本發明之另一實施例中，方法包含使用選自由以下組成

之群的化合物：HPN-01101-01133；HPN-01201-01224；HPN-01301-01322；HPN-01401-01430；HPN-01501-01506；HPN-01513-01520；HPN-01525-01527；HPN-01529-01534；HPN-01601-01630及其前藥、治療活性代謝物、水合物、溶劑合物及醫藥學上可接受之鹽。

【0019】 本發明之一個實施例為用於治療肝病的式I、式II、式III、式IV之化合物或其前藥、治療活性代謝物、水合物、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，所治療之疾病為個體之非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)。

【0020】 本發明之一個實施例為用於治療NAFLD之套組，該套組包含式I、式II、式III、式IV之化合物或其前藥、治療活性代謝物、水合物、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，及向個體投與化合物之說明書指令，該個體患有NAFLD或諸如脂肪沈積相關之發炎、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、肝纖維化、肝硬化或其組合的相關病症或處於該等病症之風險下。

【0021】 本發明之一個實施例為式III、式IV之化合物或其前藥、治療活性代謝物、水合物、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中化合物不為式II。

【0022】 本發明之一個實施例為包含以下之醫藥組合物：式III、式IV之化合物，或其前藥、治療活性代謝物、水合物、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中化合物不為式II。

【0023】 本發明之一個實施例為式III、式IV之化合物，或其前藥、治療活性代謝物、水合物、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽(其中化合物不為式II)，或本發明之醫藥組合物在製備供治療患有NAFLD或相關病症

或處於該等病症之風險下的個體用之藥物中的用途，該相關病症諸如脂肪沈積相關之發炎、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、肝纖維化、肝硬化或其組合。

【圖式簡單說明】

【0024】

圖1.式I. 2-胺基-3,5-二芳基苯甲醯胺之通式結構。

圖2.式II. HPN-01之結構。

圖3.式III。

圖4.式IV。

圖5A-5D. HPN-01對肝細胞脂滴(LD)生物合成之影響。肝癌細胞株 Huh7細胞在不存在或存在400 μ M油酸之情況下用不同量之HPN-01治療24小時，該油酸觸發LD形成，之後使用具有螢光之Zeiss共焦顯微鏡來觀測胞內LD含量。圖5A)在不存在(上圖)及存在(下圖)油酸之情況下對未經治療(DMSO)或經HPN-01治療之細胞之螢光分析。細胞LD含量使用BODIPY 493/503染色且以綠色展示。藍色指示細胞核。圖5B)在存在或不存在油酸之情況下的經治療及未經治療(DMSO)細胞之LD大小。圖5C)在不存在油酸之情況下的未經治療(DMSO)及經治療細胞之平均螢光強度。圖5D)在存在油酸之情況下的未經治療(DMSO)及經治療細胞之平均螢光強度。

圖6. HPN-01治療對經培養肝細胞中之LD生物合成的抑制效果($IC_{50} = 0.25 \mu$ M)。展示以1 mM胰島素預培育之未經治療或經HPN-01治療之Huh7細胞的分光光度吸收率。LD含量使用油紅O染色且藉由在OD 540 nm下測定分光光度計吸收率來量測。

圖7. HPN-01治療對分化之3T3-L1細胞中之經分泌小鼠脂聯素含量之影響($IC_{50} = 0.32 \mu M$)。

圖8.在用HPN-01治療之後各種脂質生成基因mRNA含量之抑制。圖形展示來自用DMSO (表示為1.0，灰色陰影線)或HPN-01 (黑色/白色陰影線)治療之細胞的mRNA之相對含量。固醇調節元件結合蛋白-1 (SREBP-1)；固醇調節元件結合蛋白-2 (SREBP-2)；脂肪酸合成酶(FASN)；硬脂酰基-CoA-去飽和酶(SCD1)；乙酰基-CoA羧化酶(ACC)、極長鏈脂肪酸之延長脂肪酸延長酶6 (ELOVL6)；低密度脂質受體 (liporeceptor) (LDLR)；脂肪酸去飽和酶1 (FADS1)；二酰甘油O-轉酰酶1 (DGAT1)；二酰甘油O-轉酰酶2 (DGAT2)。

圖9. HPN-01對SREBP-1 (肝葡萄糖代謝及脂肪酸合成之主要調節子)及SREBP-2 (細胞中之膽固醇體內恆定的主調節子)在經培養初級人類肝細胞中之表現的影響。 $IC_{50} = 1.71 \mu M$ (SREBP-1)及 $3.43 \mu M$ (SREBP-2)。

圖10A及10B.藉由HPN-01抑制肝細胞增長。 $CC_{50} = 54.3 \mu M$ (Huh7細胞，圖10A)及 $77.2 \mu M$ (初級人類肝細胞，圖10B)。

圖11.活體內HPN-01對經高脂肪飲食誘發之NAFLD/NASH小鼠之影響的研究設計。

圖12A及12B. HPN-01治療對小鼠之肥胖症及內臟脂肪積聚的影響。圖12A)餵食普通飼料之未經治療小鼠(NCD；圓形)、餵食高脂肪飲食的未經治療小鼠(NFD媒劑；方形)及餵食高脂肪飲食之經治療小鼠(HFD HPN-01；三角形)的體重變化展示HPN-01治療逆轉經HFD觸發之肥胖症。圖12B)處死後檢驗小鼠內臟展示HPN-01顯著緩解內臟脂肪積聚(圖12B)。

圖13A及13B。HPN-01治療對經HFD誘發之肝脂肪變性的影響。小鼠根據圖11中所展示之研究概述來餵食。隨後使小鼠安樂死，且使肝切片經受顯微鏡評估。圖13A)對來自小鼠之肝臟組織切片之蘇木精及伊紅(H&E)染色。圖13B)用油紅O染色之小鼠肝臟組織切片。

圖14A及14B。HPN-01治療對經HFD誘發之肝三酸甘油酯(圖14A)及肝糖(圖14B)含量的影響。

圖15A-15C。HPN-01治療對經HFD誘發之肝膽固醇、SREBP-1之表現及脂肪酸合成的影響。檢測來自根據圖11所展示之研究概述餵食的小鼠之肝的膽固醇含量(圖15A)、SREBP-1表現(圖15B)及脂肪酸合成(圖15C)。

圖16A及16B。HPN-01治療對血漿膽固醇及三酸甘油酯含量之影響。血液自根據圖11所展示之研究概述餵食的小鼠獲得，且測定血漿膽固醇及三酸甘油酯含量。圖16A)餵食高脂肪飲食(HFD)之未經治療及經治療小鼠中之血漿膽固醇含量。圖16B)餵食高脂肪飲食(HFD)之未經治療及經治療小鼠中之血漿三酸甘油酯含量。

圖17。HPN-01治療對小鼠肝中之細胞介素表現的影響。檢測來自根據圖11所展示之研究概述餵食的小鼠之肝的ICAM1 (CD54)、IL-1B、IL-8、MCP-1、TNF- α 及LIF之含量。肝發炎性細胞介素表現藉由HPN-01治療來遏制。

圖18A及18B。HPN-01治療對 α 平滑肌肌動蛋白(α -SMA)及膠原蛋白1型 α 1 (COL1 α 1) mRNA表現含量之影響。檢測來自根據圖11所展示之研究概述餵食的小鼠之肝的 α -SMA mRNA及COL1 α 1 mRNA之表現。圖18A)餵食普通飼料(NCD)之小鼠及餵食高脂肪飲食(HFD)之未經治療(媒

劑)及經治療(HPN-01)小鼠中之 α -SMA表現量。圖18B)餵食普通飼料(NCD)、之小鼠及餵食高脂肪飲食(HFD)之未經治療(媒劑)及經治療(HPN-01)小鼠中之COL1 α 表現量。

圖19. HPN-01治療對各種肝細胞脂肪激素之含量的影響。檢測來自根據圖11所展示之研究概述餵食的小鼠之肝的整合素 $\alpha 2$ (ITGA2)、類凝集素氧化LDL受體(LOX)、金屬蛋白酶-1組織抑制劑(TIMP1)、類胰島素生長因子結合蛋白-1 (IGFBP1)、類胰島素生長因子結合蛋白-2 (IGFBP2)、類胰島素生長因子結合蛋白-3 (IGFBP3)、類胰島素生長因子結合蛋白-5 (IGFBP5)、類胰島素生長因子結合蛋白-6 (IGFBP6)及纖維母細胞生長因子-21 (FGF-21)的mRNA含量。

圖20. HPN-01之紅外光譜圖。

圖21. HPN-01之紫外光譜圖(甲醇)。

圖22. HPN-01之紫外光譜圖(0.1 mol/L鹽酸溶液)。

圖23. HPN-01之紫外光譜圖(0.1 mol/L氫氧化鈉溶液)。

圖24. HPN-01之粉末X射線繞射圖。

圖25. HPN-01之差熱分析。

圖26. HPN-01之高解析質譜法。

圖27. 測試活體內HPN-01對鏈佐黴素(STZ)及經高脂肪飲食誘發(nSTZ+HFD)之NASH小鼠的功效之研究設計。

圖28A及28B. HPN-01對nSTZ+HFD NASH小鼠體重及每日食物攝入之影響。圖28A)餵食普通飼料之未經治療小鼠(未經治療；灰圓形)、餵食高脂肪飲食之經媒劑治療的小鼠(媒劑；黑方形)、餵食高脂肪飲食之經替米沙坦(Telmisartan)治療之小鼠(替米沙坦；灰色向上箭頭三角形)、餵食

高脂肪飲食的經低劑量HPN-01治療之小鼠(HPN-01 5mpk；灰色向下箭頭三角形)及餵食高脂肪飲食之經高劑量HPN-01治療的小鼠(HPN-01 15mpk；黑色菱形)之體重變化。圖28B)針對每一研究組所記錄之每日及累計食物攝入。

圖29.未經治療及經HPN-01治療之nSTZ+HFD NASH小鼠之空腹血糖水準。血糖水準在藥物投與之開始(第1天)及結束(第22天)時量測。

圖30A及30B. HPN-01治療對未經治療及經治療小鼠之血清丙胺酸轉胺酶(ALT)及血清天冬胺酸轉胺酶(AST)含量的影響。圖30A)未經治療、經媒劑治療、經替米沙坦治療及經HPN-01治療小鼠之血清ALT含量。圖30B)未經治療及經治療小鼠之血清AST含量。圖30A)未經治療、經媒劑治療、經替米沙坦治療及經HPN-01治療小鼠之血清ALT含量。

圖31A及31B. HPN-01治療對nSTZ+HFD NASH小鼠之血清總膽固醇(TC)及血清三酸甘油酯(TG)含量之影響。圖31A)未經治療、經媒劑治療、經替米沙坦治療及經HPN-01治療小鼠之血清TC濃度。圖31B)未經治療、經媒劑治療、經替米沙坦治療及經HPN-01治療小鼠之血清TG濃度。

圖32A及32B. HPN-01治療對nSTZ+HFD NASH小鼠肝總膽固醇(TC)及肝三酸甘油酯(Tg)含量之影響。圖32A)未經治療、經媒劑治療、經替米沙坦治療及經HPN-01治療小鼠之肝TC濃度。圖32B)未經治療、經媒劑治療、經替米沙坦治療及經HPN-01治療小鼠之肝TG濃度。

圖33A及33B. HPN-01治療對小鼠肝中之發炎性細胞介素表現量的影響。圖33A)來自未經治療、經媒劑治療、經替米沙坦治療及經HPN-01治療小鼠之肝中的相對TNF- α mRNA含量。圖33B)來自未經治療、經媒劑治療、經替米沙坦治療及經HPN-01治療小鼠之肝中的相對MCP-1 mRNA

含量。

圖34A-C. HPN-01治療對各種纖維化標記物之表現量的影響。圖34A)來自未經治療、經媒劑治療、經替米沙坦治療及經HPN-01治療小鼠之肝中的轉型生長因子 β 1 (TGF- β 1) mRNA之相對含量。圖34B)來自未經治療、經媒劑治療、經替米沙坦治療及經HPN-01治療小鼠之肝中的膠原蛋白1型 α 1 (COL1A1) mRNA之相對含量。圖34C)來自未經治療、經媒劑治療、經替米沙坦治療及經HPN-01治療小鼠之肝中的金屬蛋白酶-1 (TIMP-1) mRNA之相對含量。

圖35A-D. HPN-01治療對NAFLD活性評分之影響。在蘇木精及伊紅(H&E)染色及油紅O染色時在顯微鏡下觀測來自圖27中所概述之研究的各組之肝組織。進行包括NAFLD活性、肝脂肪變性(圖35B)、氣球樣(圖35C)及發炎(圖35D)之多個NAFLD/NASH病理學標誌之評估。

圖36. HPN-01變體之結構。

【實施方式】

【0025】 本發明係關於用於治療非酒精性脂肪肝病(NAFLD)之新穎方法。更特定言之，本發明係關於藉由投與本文中所揭示之本發明之2-胺基-芳基苯甲醯胺化合物來治療NAFLD的方法。本發明亦係關於治療NAFLD相關之病症，諸如脂肪沈積相關之發炎、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、肝纖維化、肝硬化及其組合。

【0026】 在進一步描述本發明之前，應理解，本發明並不限於所描述之特定實施例，因此當然可變化。亦應理解，本文中所使用之術語僅出於描述特定實施例之目的而並不意欲為限制性的，因為本發明之範疇將僅由申請專利範圍限制。

【0027】 必須注意，除非上下文另外明確說明，否則如本文及隨附申請專利範圍中所使用之單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個參照物。舉例而言，化合物係指一或多種化合物分子。因而，術語「一(a/an)」、「一或多種」及「至少一種」可互換地使用。類似地，術語「包含」、「包括」及「具有」可互換地使用。應進一步注意，申請專利範圍可經擬定以排除任何視情況選用之要素。因而，此陳述意欲充當使用與對所主張要素之引述相關之如「單獨(solely)」、「僅(only)」及其類似術語之此類排他性術語或使用「否定」限制之前提基礎。

【0028】 本文中所論述之公開案單獨地提供其在本申請案之申請日之前的揭示內容。本文中之任何內容不應解釋為承認本發明無權憑藉先前發明而先於此類公開案。另外，所提供之公開案的日期可能不同於可能需要獨立確認之實際公開案日期。本文中所提及之所有公開案以引用之方式併入本文中以揭示並描述與所引用之公開案相關之方法及/或材料。

【0029】 除非另外規定，否則本文中所使用之所有技術及科學術語具有與本發明所屬領域之一般熟習此項技術者通常所理解相同之含義。儘管在本發明之實踐或測試中亦可使用與本文中所描述之方法及材料類似或等效之任何方法及材料，但現描述較佳方法及材料。本文中所揭示之各種實施例共有之以下術語及片語定義如下：

【0030】 術語「個人」、「個體」及「患者」在此項技術中較好識別，且在本文中可互換使用以指易罹患NAFLD及相關病症之任何動物。實例包括但不限於：人類及其他靈長類動物，包括非人類靈長類動物，諸如黑猩猩及其他猿及猴種；農畜，諸如牛、羊、豬、海豹、山羊及馬；家養哺乳動物，諸如犬及貓；實驗室動物，包括嚙齒動物，諸如小鼠、大鼠

及天竺鼠；鳥類，包括家養、野生及獵鳥，諸如雞、火雞及其他鶉雞類鳥、鴨、鵝及其類似鳥類。術語個人、個體及患者自身不指示特定年齡、性別、種族及其類似者。因此，任何年齡之個人，無論雄性或雌性，意欲由本發明覆蓋且包括但不限於老年人、成年人、兒童、嬰兒、幼兒及幼童。同樣，本發明之方法可應用於任何種族，包括例如高加索人(白人)、非裔美國人(黑人)、印第安人、夏威夷土著、拉美裔美國人、拉丁美洲人、亞洲人及歐洲人。

【0031】如本文中所使用，本文中所揭示之治療有效量之化合物或其衍生物或鹽意謂在向個體投與時足以治療個體之NAFLD或諸如NASH之相關病症的量。治療(treating/treatment of等)個體之NAFLD及諸如NASH的相關症狀包括以下中之一或多者：

1. 預防罹患NAFLD及/或相關病症或降低罹患該等病症之風險，該等相關病症諸如脂肪沈積相關之發炎、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、肝纖維化肝硬化及其組合。如本文中所使用，片語預防罹患等及降低罹患風險等意謂本文中所揭示之化合物或其衍生物或鹽之投與導致NAFLD及相關病症(如NASH)的臨床症狀在個體內之發展失效。在治療之前，個體可(但不需要)呈現罹患NAFLD及諸如NASH的相關病症之一或多種風險因子；

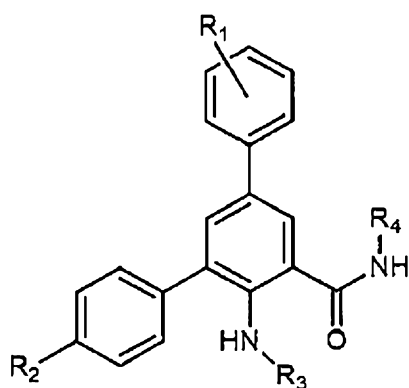
2. 抑制NAFLD或諸如NASH之相關病症。如本文中所使用，術語抑制、遏制及其類似者意謂阻止已經診斷患有NAFLD或相關病症之個體之NAFLD或相關病症的臨床症狀之進一步發展，該等相關病症諸如脂肪沈積相關之發炎、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、肝纖維化、肝硬化及其組合；且

3. 減輕NAFLD或諸如NASH之相關病症。如本文中所使用，術語

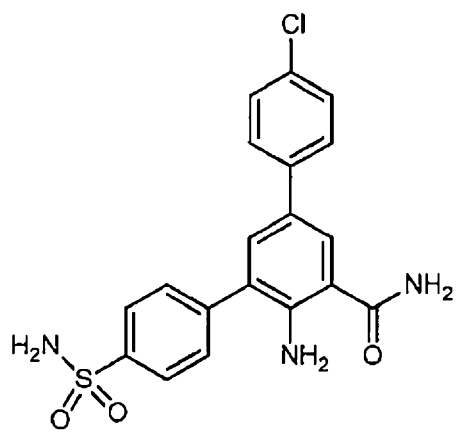
減輕、逆轉、緩解及其類似者意謂本文所揭示之化合物或其衍生物或鹽之投與造成診斷患有NAFLD或相關病症的個人之NAFLD或諸如NASH之相關病症的臨床症狀之數量、頻率、持續時間或嚴重程度降低或停止，該等相關病症諸如脂肪沈積相關之發炎、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、肝纖維化、肝硬化及其組合。

【0032】 熟習此項技術者將理解，「治療有效量」之本文中所揭示之化合物或其衍生物或鹽可依據如個體之總體健康及身體條件、NAFLD或諸如NASH之相關病症之程度、個體之性別及個體之年齡的此類因子，針對特定個體而變化。將進一步理解，「治療有效量」可基於諸如上文所揭示之彼等因子之因子屬於可經由熟習此項技術者已知之常規試驗、方法確定之廣泛範圍。

【0033】 如本文中所使用，本發明之式I化合物係指具有下文及圖1中所展示之結構的化合物：

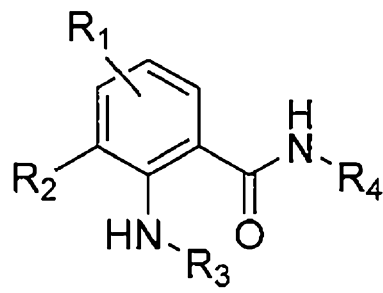


其中R1為鹵素，諸如氯；R2為亞磺基團，諸如SO₂NH₂；且R3及R4獨立地為氫或低碳數烷基。式I化合物之較佳實例為其中R1 = Cl、R2 = SO₂NH₂、R3 = H及R4 = H之化合物，其在本文中亦稱作HPN-01，且展示於下文及圖2中，且在本文中稱作式II：



【0034】 作為另一實例，式I之第二化合物為具有式II結構但氯原子經諸如碘之另一原子置換的化合物。產生此等化合物之方法在本文中說明且基於本文中之教示在此項技術內。使用式I及式II之化合物的前藥、治療活性代謝物、水合物、溶劑合物及醫藥學上可接受之鹽亦在本發明之範疇內。如本文中所使用，前藥為在向個體投與之後代謝為所投與化合物之藥理學上活性形式的化合物。前藥之使用及產生為熟習此項技術者已知的。

【0035】 如本文中所使用，本發明之式III係指具有下文及圖3中所展示之結構的化合物：



其中：

R₁ 為 -CHCHR₅； -CHCHCO₂R₅； -CHCHCONHR₅； -苯基； -苯基-R₅； -CCR₅； -CC-CH₂R₅； -OR₅； -SR₅； 或NHR₅；

R₂ 為 -C₆H₅-R₆； -OC₆H₅-R₆； -SC₆H₅-R₆； -NHC₆H₅-R₆； -OC₁₋₆烷基-C₆H₄-R₆； -NHC₁₋₆烷基-C₆H₄-R₆； 哌嗪-R₆； 或吡啶-R₆；

R_3 為 H；視情況經 -OH、-NH₂、苯基或鹵素取代之 -C₁₋₆ 烷基；-CO-吡啶；-CO-CH₂CH₂NH₂；或視情況經 -OH 或 -NH₂ 取代之 -CO-C₁₋₆ 烷基；

R_4 為 H、-OCH₃、-哌啶、-哌啶-CONH₂、-吡啶、-吡咯、-噻吩；或視情況經 -OH、-吡啶、-哌啶、-吡咯或-噻吩取代之 -C₁₋₆ 烷基；或視情況經鹵素或羥基取代之-苯基；

或， R_3 及 R_4 一起形成尿嘧啶；

R_5 為 鹵素；-COOH；C₁₋₆ 環烷基；-CH₂C₆H₅；-CH₂CH₂C₆H₅；-CH₂CH₂C₆H₅-F；CH₂C₆H₅-COOH；-CH₂C₆H₅-OH；-CH₂-呋喃；-Si(CH₂)₃；-CH₂CO₂CH₃；-CH₂CO₂(CH₂)₂CH₃；或-CH₂CO₂C₆H₅-Cl；或

視情況經鹵素或-OH取代之-C₁₋₁₀烷基；或

視情況經鹵素、-OH取代之-C₁₋₁₀環烷基；或

視情況經鹵素、-OH、-CH₃、-C₁₋₁₀烷基、OCO-C₁₋₄烷基、-NHCOMe、-NHCO(CH₂)₂CH₃、-COOH、-OC₁₋₁₀烷基或-CO₂-C₁₋₄烷基取代之-苯基；或

視情況經鹵素、-OH、-CH₃、-C₁₋₁₀烷基、OCO-C₁₋₄烷基、-NHCOMe、-NHCO(CH₂)₂CH₃、-COOH、-OC₁₋₁₀烷基或-CO₂-C₁₋₄烷基取代之-吡啶；或

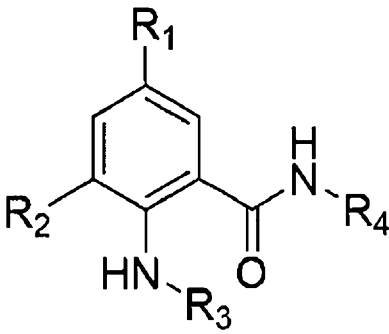
視情況經鹵素、-OH、-CH₃、-C₁₋₁₀烷基、OCO-C₁₋₄烷基、-NHCOMe、-NHCO(CH₂)₂CH₃、-COOH、-OC₁₋₁₀烷基或-CO₂-C₁₋₄烷基取代之-吡咯；

R_6 為 -SO₂NH₂；-OPO(OH)₂；-NH₂；-NHCONH₂；-NHCOCH₃；-NHCSCH₃；-NHCSCH₂CH₃；-NHCS(CH₂)₂CH₃；四唑；-SO₂NH(CH₂)₂CH₃；-NHC(NH)NH₂；-NHCSNH₂；-NHCSCH₂OH；三

唑；氧代咪唑； $-\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ； $-\text{NHCONH}-\text{C}_{1-6}$ 烷基；或 $-\text{NHCONH}$ -吡啶。

【0036】 在各種實施例中，本發明之式III係指具有上文所展示之結構的化合物，其中該結構不包括式II，或替代地不包括式I。

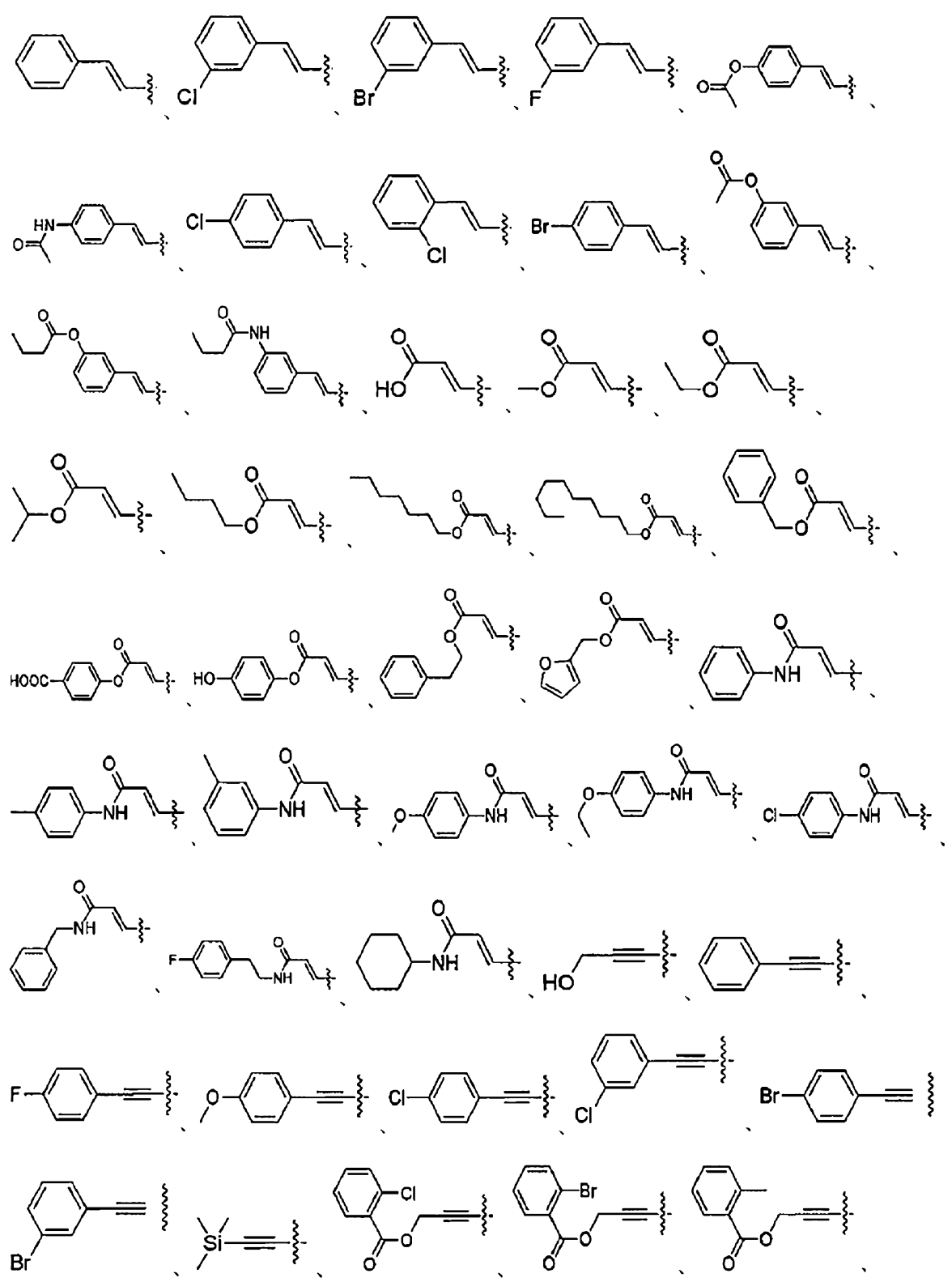
【0037】 如本文中所使用，本發明之式IV係指具有下文及圖4中所展示之結構的化合物：



其中R1選自表1中所列出之基團；R2選自表2中所列出之基團；R3選自表3中所列出之基團；且R4選自表4中所列出之基團。

表1

式IV，R1選項



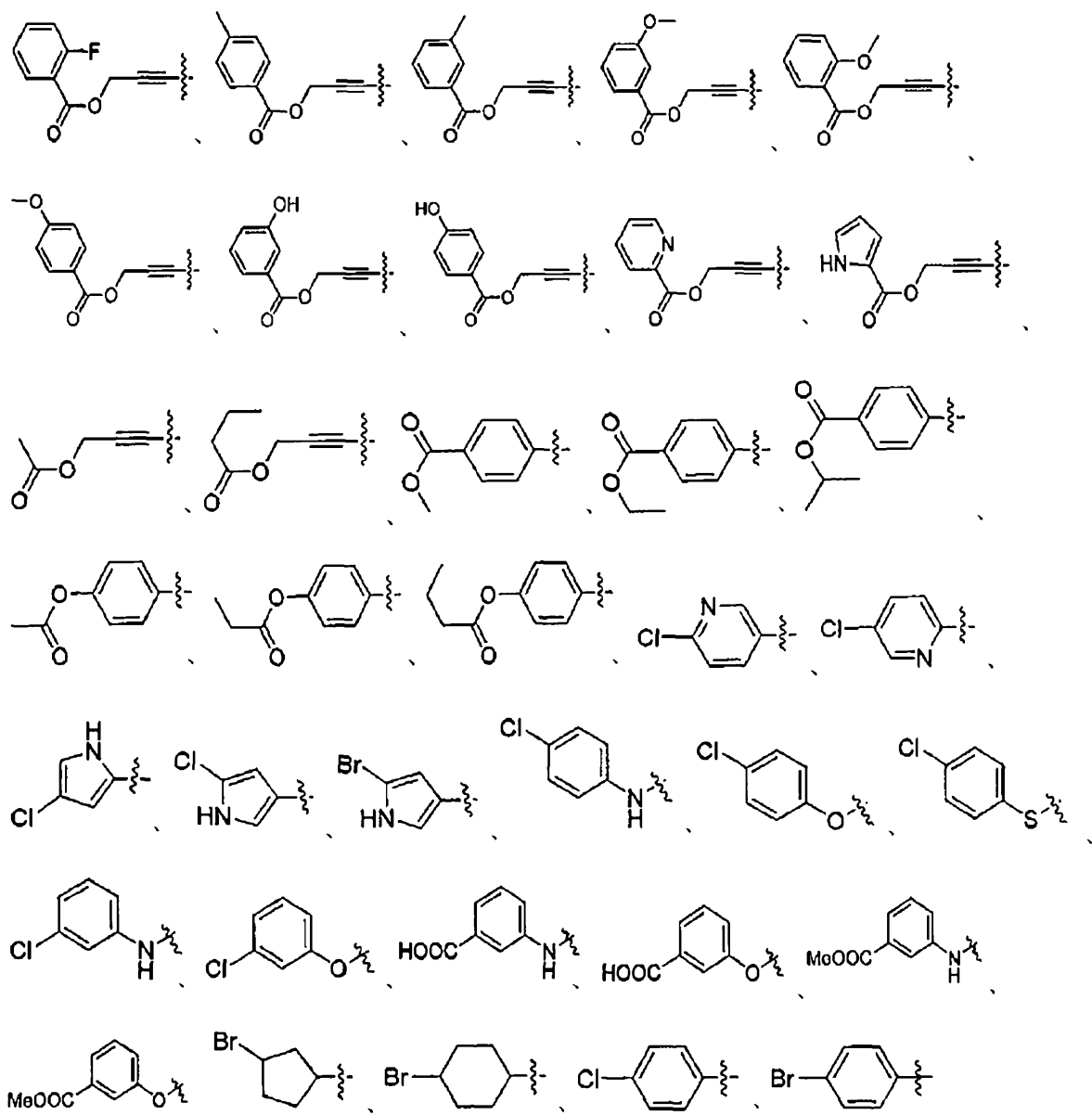
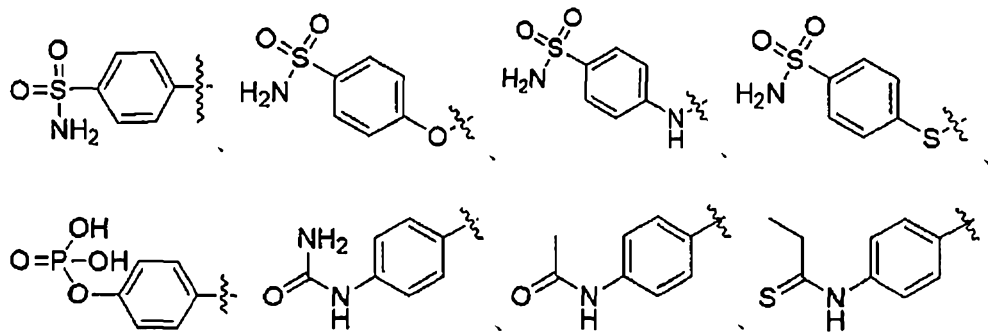


表2

式IV，R2選項



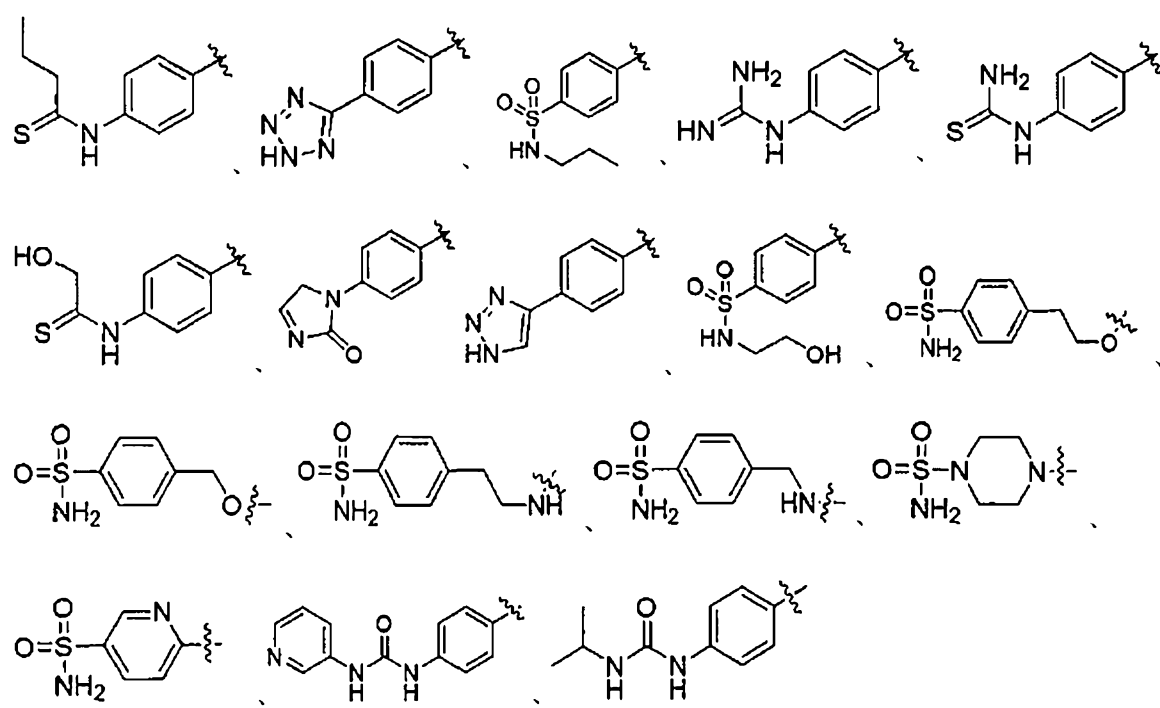


表3
式IV，R3選項

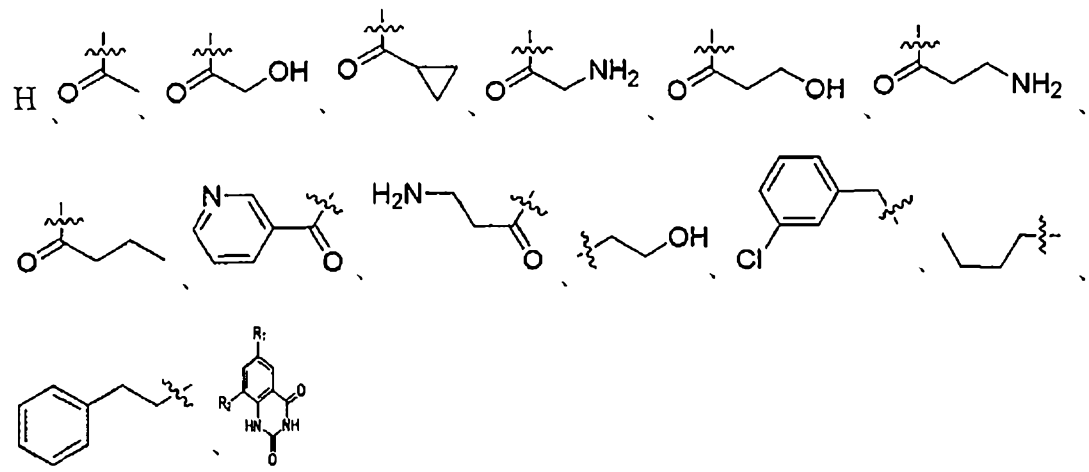
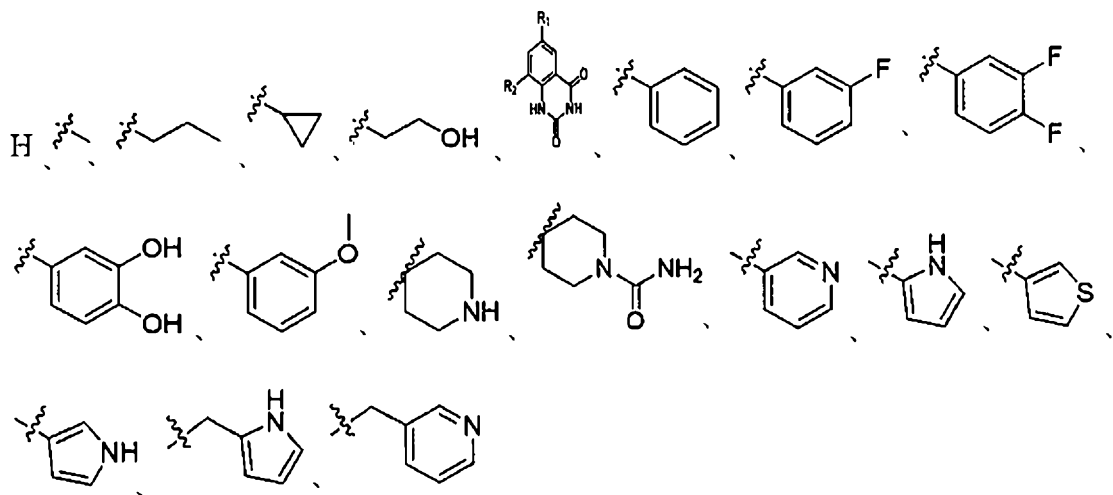


表4
式IV，R4選項



【0038】 在各種實施例中，本發明之式IV係指具有上文所展示之結構的化合物，其中該結構不包括式II，或替代地不包括式I。

【0039】 式III之較佳實施例在本文中稱作如下文實例中所描述之 HPN-01101-01133 ； HPN-01201-01224 ； HPN-01301-01322 ； HPN-01401-01430 ； HPN-01501-01506 ； HPN-01513-01520 ； HPN-01525-01527 ； HPN-01529-01534 ； HPN-01601-01630。製備式III化合物之方法在本文中說明且基於本文中之教示在此項技術內。使用式III化合物之前藥、治療活性代謝物、水合物、溶劑合物及醫藥學上可接受之鹽亦在本發明之範疇內。

【0040】 本發明之化合物亦包括式I、式II、式III及式IV之化合物的立體異構體、對映異構體或非對映異構體。

【0041】 用於本發明之方法之化合物可調配在包含載劑之組合物中。如本文中所使用，「載劑」包括在所採用之劑量及濃度下對暴露於其之細胞或哺乳動物無毒的醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑。「醫藥學上可接受之載劑」為不干涉本發明之化合物的生物活性之有效性的賦形劑。通常生理學上可接受之載劑為水性pH緩衝溶液。生理學上可接受之載劑之實例包括：緩衝液，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸、漢克

氏溶液(Hanks' solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)或生理鹽水緩衝液；抗氧化劑，包括抗壞血酸；低分子量(小於約10個殘基)多肽；蛋白，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啉酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、精胺酸或離胺酸；單糖、雙糖及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖醇，諸如甘露糖醇或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；及/或非離子界面活性劑，諸如TWEEN[®]、聚乙二醇(PEG)及PLURONICS[®]。

【0042】 諸如調味、染色、甜味及/或增稠劑之額外試劑可添加至本發明之組合物中。

【0043】 本發明之組合物可以任何適合之形式調配，且在很大程度上，該形式可藉由所預期投與模式來測定。組合物可呈固體、半固體或液體形式。適用於實踐本發明之方法之形式的實例包括但不限於：錠劑、膠囊、粉劑、糖衣錠、口含錠、懸浮液、凝膠劑、糊劑、漿液、液體組合物軟凝膠膠囊及糖漿。較佳地，組合物產生為適合於精確劑量投與之單位劑型。

【0044】 在本發明之方法中向個體投與之劑量可為適合於治療、預防、抑制及/或減輕NAFLD或相關病症之任何劑量。結合本發明，熟習此項技術者能夠識別適合於所選擇調配物及傳遞方法之劑量。在某些實施例中，劑量在0.01 mg/kg至約100 mg/kg之間的範圍內。

【0045】 本發明之化合物及組合物可藉由適合於正治療之個體的任何途徑投與。此類投與途徑包括但不限於：注射，包括靜脈內、腹膜內、肌肉內及皮下注射；經口投與；經黏膜投與；經皮投與；局部投與；經鼻投與；經眼投與；或經由栓劑。

【0046】 本發明之一個實施例為治療個體之非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)的方法，該方法包含向個體投與治療有效量之式I、式II、式III、式IV之化合物，或其前藥、治療活性代謝物、水合物、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，個體處於罹患NAFLD之風險下。在某些實施例中，個體呈現包含以下之NAFLD形式：脂肪沈積相關之發炎、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、肝纖維化、肝硬化或其組合。

【0047】 在某些實施例中，化合物以包含醫藥學上可接受之載劑之組合物形式投與。在某些實施例中，化合物在24小時時段內投與一次。在某些實施例中，化合物在24小時時段內投與多於一次。在某些實施例中，化合物每隔1小時、每隔2小時、每隔3小時、每隔四小時、每隔6小時、或每隔12小時投與。在某些實施例中，化合物經連續投與。

【0048】 本發明之另一實施例為用於治療個體之非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)的式I、式II、式III、式IV之化合物，或其前藥、治療活性代謝物、水合物、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽。

【0049】 本發明之一個實施例為用於治療NAFLD或相關病症之套組，該相關病症諸如脂肪沈積相關之發炎、非酒精性脂肪變性肝炎 (NASH)、肝纖維化、肝硬化或其組合，該套組包含式I、式II、式III、式IV之化合物，或其前藥、治療活性代謝物、水合物、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽；用於向患有NAFLD或相關病症或處於該等病症之風險下之個體投與化合物的說明書，該相關病症諸如脂肪沈積相關之發炎、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、肝纖維化、肝硬化或其組合，其中化合物、其衍生物或其鹽之調配物適合於向患有NAFLD或相關病症的個體投與，該相關病症諸如脂肪沈積相關之發炎、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、肝

纖維化、肝硬化或其組合。

【0050】 本發明之其他實施例包括式I、式II、式III、式IV之化合物，或其前藥、治療活性代謝物、水合物、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽。可替代地，本發明包括式III、式IV之化合物，或其前藥、治療活性代謝物、水合物、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中化合物不為式II，且可替代地，不為式I。其他實施例包括包含式I、式II、式III、式IV之化合物，或其前藥、治療活性代謝物、水合物、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物及醫藥學上可接受之載劑。可替代地，本發明包括包含式III、式IV之化合物，或其前藥、治療活性代謝物、水合物、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物，其中化合物不為式II，且可替代地，不為式I。

【0051】 本發明之另一實施例包括如下文實例中所描述產生本發明之化合物的方法。此類方法包括例如：如實例1中所描述合成化合物II（式II）；以及如實例18中所描述合成HPN-01101-HPN-01133；如實例19中所描述合成HPN-01201-HPN-01224；如實例20中所描述合成HPN-01301-HPN-01311及HPN-01321-HPN-01322；如實例21中所描述合成HPN-01312-HPN-01320；如實例22中所描述合成HPN-01401-HPN-01430；如實例23中所描述合成HPN-01501-HPN-01506、HPN-01513-HPN-01520、HPN-01525-HPN-01527、HPN-01529-HPN-01534；且如實例24中所描述合成HPN-01602-HPN-01630。

【0052】 應瞭解，出於清楚起見而在單獨實施例之上下文中描述的本發明之某些特徵亦可以組合形式提供於單一實施例中。相反，為簡潔起見而在單一實施例之上下文中描述的本發明之各種特徵亦可單獨地或以任

何適合的子組合形式提供。特定言之，實施例之所有組合由本發明包涵且僅如同各組合及每一組合經個別地及明確地揭示一般揭示於本文中。另外，特定言之，所有子組合亦由本發明包涵且僅如同各類子組合及每一此類子組合在本文中經個別地及明確地揭示一般揭示於本文中。

【0053】藉由以下非限制性實例說明本發明。一般熟習此項技術者將瞭解，可獲得具有視所採用之量測條件而定的量測誤差之粉末X射線繞射圖。詳言之，一般已知X射線粉末繞射圖中之強度可視所採用之量測條件而波動。應進一步理解，相對強度亦可視實驗條件而變化且因此不應考慮強度之精確數量級。因此，繞射圖中之峰值的相對強度並非必需為PXRD圖之限制，此係因為峰值強度可例如，由於結晶雜質而隨樣本變化。另外，常規粉末X射線粉末繞射圖之繞射角的量測誤差通常為約5%或更小，且應關於前述繞射角考慮此類程度之量測誤差。另外，每一峰值之角度可變化約 ± 0.1 度或約 ± 0.05 度。全部圖或大部分圖峰值亦可由於校準、設置及因工具及因操作員而異之其他變化的差異而偏移約 ± 0.1 度至約 ± 0.2 度。圖式、實例及本文中之其他處中的所有報導PXRD峰值經報導具有約 ± 0.3 度 2θ 之誤差。除非另外指出，否則所有繞射圖在約室溫(約 24°C 至約 25°C)下獲得。應理解，本發明之晶體結構不限於提供與本文中所揭示之附圖中描繪的X射線粉末繞射圖完全相同之X射線繞射圖之晶體結構。提供與附圖中所揭示之彼等大體上相同之粉末X射線繞射圖的任何晶體結構屬於本發明之範疇。確定X射線粉末繞射圖之顯著標識之能力在一般熟習此項技術者之範圍內。然而，熟習此項技術者將注意，在DSC[或TGA]量測中，實際量測起始溫度及峰值溫度視加熱速率、晶體形狀及純度、樣本製備及其他量測參數而定存在一定程度的變化。

【0054】

實例

實例1.脂肪變性抑制劑之識別及合成。

對肝細胞實施小分子庫之高通量篩檢，以識別具有強效抗脂肪變性活性之化合物。此篩檢引起識別名為HPN-01之化合物。HPN-01（化學式： $C_{19}H_{16}ClN_3O_3S$ ）為2-胺基-3,5-二芳基苯甲醯胺(CAS：928655-63-4)，其通式結構展示在圖1中。HPN-01之特定結構(在本文中稱作化合物II)展示在圖2中。化合物II為2-胺基-3-(對磺醯胺基苯基)-5-(對氯苯基)苯甲醯胺。

【0055】 化合物II使用以下方案製備：

1. 在室溫下在反應器中首先將1500 g起始物質2-胺基-5-碘苯甲酸溶解於2 L DMF中，且分批添加3733 g三光氣並在逐漸升高溫度之情況下攪拌2-2.5 h。藉由HPLC監測反應直至結束為止。在35-40℃之控制溫度下逐滴添加8500 mL氨水。反應在氨水添加之後在相同溫度下在攪拌下持續額外0.5-1 h，且隨後在反應如藉由HPLC量測完成時在減壓下濃縮。將殘餘物滴加至20 L水中且在使其靜置之前攪拌2-3 h，隨後過濾、洗滌及乾燥。1275 g 2-胺基-5-碘苯甲醯胺以85%總產率自上文反應中獲得。純度如藉由HPLC量測為99.6%。

2. 向反應器中連續添加600 g 2-胺基-5-碘苯甲醯胺、6000 mL二噁烷、2400 mL水、600 g碳酸鉀、393 g對氯苯醯胺及6 g $PdCl_2(PPh_3)_2$ ，且在回流下在85-87℃下加熱4-5 h。 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 藉由過濾回收。丟棄上部水層，且在減壓下濃縮有機層。將殘餘物滴加至20 L水中，使用稀釋鹽酸在連續攪拌下將pH調節至7。在過濾、洗滌及乾燥之後，獲得粗產物，

將其添加至無水乙醇與四氫呋喃(2:1, v/v)之混合溶劑，加熱至回流，滴加相同體積的異丙醚，隨後攪拌、過濾、藉由異丙醚沖洗，且隨後乾燥以產生 601 g 2-胺基-5-(對氯苯基)苯甲醯胺。純度如藉由HPLC量測為 96.21%。

3. 將 258.2 g 2-胺基-5-(對氯苯基)苯甲醯胺、200 mL 乙酸及 1100 mL 二氯甲烷添加至反應器中。在 15-20°C 之控制溫度下，分批添加 222.9 g NBS 且在室溫下攪拌 1-2 h。隨後過濾、用二氯甲烷及碳酸鉀溶液洗滌、用水洗滌，且隨後乾燥，以 90% 總產率產生 232.0 g 2-胺基-3-溴-5-(對氯苯基)苯甲醯胺。純度如藉由HPLC量測為 95.4 %。

4. 將 2700 g 乙酸鉀、2250 g 酞酸、11 g PdCl₂(dppf)₂、2000 g 對溴苯磺醯胺及 13500 mL 二噁烷添加至反應器中，攪拌並加熱至 85-87°C，且反應 4-5 h。PdCl₂(dppf)₂ 藉由過濾回收。在減壓下濃縮濾液，且隨後添加 6000 mL 異丙醚且攪拌 1-2 h，接著過濾，異丙醚洗滌及乾燥。116 g 對磺胺苯基酞酸頻哪醇酯以 64.8% 總產率自反應獲得。純度如藉由HPLC量測為 96.8%。

5. 將 500 g 2-胺基-3-溴-5-(對氯苯基)苯甲醯胺、480 g 對磺胺苯基酞酸頻哪醇酯、425 g 碳酸鉀、6 g PdCl₂(PPh₃)₂、3000 mL 二噁烷及 1200 mL 水連續添加至反應器中，且在回流下加熱至 85-87°C 持續 3-4 h 直至反應完成為止。三苯膦二氯化鈰藉由過濾回收，且丟棄上部水層。將 2000 mL 乙醇添加至經濃縮有機層中，且在攪拌下回流 1 h，接著過濾、乙醇清洗及乾燥。757 g 2-胺基-3-(對磺醯胺基苯基)-5-(對氯苯基)苯甲醯胺自反應獲得。純度為 82.6%。

6. 純化 HPN-01。將 1000 g 2-胺基-3-(對磺醯胺基苯基)-5-(對氯苯

基)苯甲醯胺粗產物及20 L丙酮添加至精煉鍋中，攪拌且加熱至回流。過濾出不溶物，且濾液以活性碳回流脫色0.5 h。隨後過濾出活性碳，且在減壓下將濾液濃縮為略微混濁，且隨後在50-60℃下在攪拌下滴加4-6 L水。晶體沈澱物藉由在室溫下攪拌獲得，過濾，藉由丙酮:水(1:1)混合溶劑洗滌，且隨後乾燥。880公克HPN-01以88%總產率獲得。純度如藉由HPLC量測為99.2%。

【0056】

實例2. HPN-01治療對肝細胞脂滴(LD)生物合成之影響。

肝癌細胞株Huh7細胞在不存在或存在400 μM 油酸之情況下用不同量之HPN-01治療24 h，且在Zeiss共焦顯微鏡下觀測。展示於圖5A-D中之此分析之結果展示，HPN-01治療以劑量依賴性方式顯著遏制Huh7細胞中之LD形成(在無油酸預處理之情況下 $\text{IC}_{50} = 0.46 \mu\text{M}$ ，及在油酸刺激之情況下為0.27 μM)。LD含量(用BODIPY 493/503染色，呈綠色)在Zeiss共焦顯微鏡下觀測。圖5A.藍色指示細胞核。圖5B. LD大小。圖5C.平均螢光強度。值使用ZEN軟件藉由計數在各治療條件下之300個細胞來量測。

【0057】

實例3. HPN-01治療對肝細胞中之LD形成的影響。

Huh7細胞以1 mM胰島素模擬治療或預治療，且隨後用所指示量之HPN-01治療。在24 h之後，LD含量使用油紅O染色，且藉由測定在OD 540 nm下之分光光度計吸收率來量測($\text{IC}_{50} = 0.25 \mu\text{M}$)。此等分析之結果展示於圖6中。結果證明，HPN-01以劑量依賴性方式抑制肝細胞中之LD形成。

【0058】

實例4. HPN-01治療對小鼠3T3-L1細胞中之脂聯素含量的影響。

分化小鼠3T3-L1細胞用變化濃度之HPN-01治療，且經分泌脂聯素之含量藉由ELISA來量測。展示於圖7中之結果證明，HPN-01以劑量依賴性方式減小肝細胞中之經分泌脂聯素的量($IC_{50} = 0.32 \mu M$)。

【0059】

實例5. HPN-01對肝細胞中之新生脂肪生成的影響。

Huh7細胞用 $1 \mu M$ HPN-01治療24 h，且各種關鍵脂肪生成酶類之mRNA表現量藉由即時qPCR定量。展示於圖8中之結果證明，HPN-01治療顯著遏制肝細胞中之新生脂肪生成。抑制倍數如下：SREBP-1： 2.98 ± 0.23 ；SREBP-2： 4.01 ± 0.31 ；FASN： 3.87 ± 0.23 ；SCD1： 4.63 ± 0.48 ；ACC： 4.12 ± 0.34 ；ELOVL6： 2.84 ± 0.22 ；LDLR： 3.02 ± 0.11 ；FADS1： 3.06 ± 0.17 ；DGAT1： 1.72 ± 0.27 ；DGAT2： 3.77 ± 0.45 。

【0060】

實例6. HPN-01對SREBP-1及SREBP-2在初級人類肝細胞中之表現的影響。

經培養初級人類肝細胞用各種濃度之HPN-01治療，且隨後測定SREBP-1 (肝葡萄糖代謝及脂肪酸合成之主要調節子)及SREBP-2 (細胞中之膽固醇體內恆定的主要調節子)之表現量。此分析之結果展示於圖9中。結果證明，HPN-01治療以劑量依賴性方式減少SREBP-1及SREBP-2之表現(分別地 $IC_{50} = 1.71 \mu M$ 及 $3.43 \mu M$)。

【0061】

實例7. HPN-01之細胞毒性。

Huh7細胞及初級人類肝細胞在存在變化濃度之HPN-01的情況下經培養，且量測細胞生長之抑制。展示於圖10A及10B中之此分析之結果展示，對於Huh7細胞(圖10A)而言將殺滅一半經治療細胞(CC50)之細胞毒素濃度為54.3 μM ，且對於初級人類肝細胞(圖10B)而言為77.2 μM 。

【0062】

實例8. HPN-01對經高脂肪飲食誘發之NAFLD/NASH小鼠的影響。

將八週齡C57BL/6小鼠分成測試組與對照組。對照組小鼠以普通飼料(NCD)餵食24週。測試組進一步分成預防組與治療組。在預防組中，小鼠以高脂肪飲食(HFD)餵食且同時每日用25 mg/kg HPN-01或媒劑治療16週，在此時間之後使小鼠安樂死且評估NAFLD/NASH進展。在治療組中，小鼠以HFD餵食12週，以刺激NAFLD/NASH之進展，且隨後每日用25 mg/kg HPN-01或媒劑治療額外12週。隨後使小鼠安樂死，且評估NAFLD/NASH之現狀。此研究設計在圖11中說明。

【0063】 此研究之結果展示，HFD觸發未經治療小鼠之肥胖症(圖12A)及內臟脂肪積聚(圖12B，中圖)。另外，餵食HFD之未經治療小鼠具有增大之肝，顏色為暗橙色，其為NAFLD/NASH之特性(圖12B，中圖)。相反，在經HFD餵食之接受HPN-01治療之小鼠中，顯著減少體重增加(圖12A)及脂肪沈積(圖12C，右圖)。肝之大小及顏色(圖12B，右圖)極類似於對照小鼠(圖12B，左圖)。

【0064】 隨後針對肝病之現狀分析肝切片。蘇木精及伊紅(H&E)染色肝臟組織切片(圖13A)展示，媒劑治療組中之經HFD餵食的小鼠中存在相當大量之液泡(LD)沈積及顯而易見的發炎性細胞浸潤。然而，在預防組及治療組兩組中，LD沈積及發炎性浸潤實質上減少，從而表明HPN-01

治療顯著逆轉經HFD介導之肝脂肪變性。H&E染色結果藉由油紅O染色肝臟組織切片(圖13B)來確認。

【0065】

實例9. HPN-01對肝三酸甘油酯、肝糖及膽固醇水準之影響。

為測定HPN-01對來自實例8中之研究小鼠之肝中之各種脂肪相關分子之影響，分離並準備肝組織，且量測肝三酸甘油酯及肝糖之水準。此分析之結果展示於圖14A及14B中。

【0066】 僅接受媒劑之小鼠的高脂肪飲食誘發肝細胞內之三酸甘油酯積聚(圖14A)及葡萄糖合成(圖14B)。在預防組及治療組兩組中，HPN-01治療大幅度降低經HFD誘發之肝三酸甘油酯(圖14A)及肝糖(圖14B)含量的升高。發現三酸甘油酯水準相比於在用媒劑治療之經HFD餵食之小鼠中在預防組中為 193.7 ± 32.5 mg/g且在治療組中為 241.2 ± 27.4 mg/g，而在用HPN-01治療之經HFD餵食之小鼠中在預防組中為 67.2 ± 28.3 mg/g且在治療組中為 75.5 ± 19.8 mg/g。發現肝糖水準相比於在用媒劑治療之經HFD餵食之小鼠中在預防組中為 19.5 ± 4.9 μ g/mg且在治療組中為 26.0 ± 3.1 μ g/mg，而在用HPN-01治療之經HFD餵食之小鼠中在預防組中為 8.4 ± 1.6 μ g/mg且在治療組中為 13.3 ± 3.5 μ g/mg。因此，HPN-01治療大幅度降低經HFD誘發之肝三酸甘油酯(圖14A)及肝糖(圖14B)含量的升高，肝三酸甘油酯及肝糖分別為肝脂肪合成及葡萄糖代謝之最重要指示物。

【0067】 亦針對其膽固醇、SREBP-1及脂肪酸合成水準分析來自實例8之研究之小鼠的肝。結果展示在圖15A-15C中之此分析展示，HPN-01治療顯著降低經HFD誘發之肝膽固醇(圖15A)、SREBP-1 (圖15B)及脂肪酸合成(圖15C)的升高。用HPN-01治療之經HFD餵食之小鼠中之肝膽固醇

水準為 3.9 ± 1.1 mg/g組織，與僅接受媒劑之經HFD餵食之小鼠中之 7.5 ± 0.7 mg/g組織相比，降低約1.92倍(圖15A)。同樣地，SREBP-1表現在用HPN-01治療之經HFD餵食之小鼠中為 0.52 ± 0.06 ，當與僅接受媒劑之經HFD餵食之小鼠相比時，減少約48% (圖15B)。最後，脂肪酸合成在用HPN-01治療之經HFD餵食之小鼠中為 13.2 ± 2.8 DPMs/mg，與僅接受媒劑之經HFD餵食之小鼠中之 42.0 ± 8.3 DPMs/mg相比，降低約3.18倍(圖15C)。

【0068】

實例10. HPN-01對血漿膽固醇及三酸甘油酯水準之影響。

在獲自實例8中所描述之研究中之小鼠的血液中測定血漿膽固醇及三酸甘油酯水準。此分析之結果展示於圖16A及16B中。結果展示，HPN-01治療顯著減弱經HFD介導之血漿膽固醇(圖16A)及三酸甘油酯(圖16B)水準的升高。血漿膽固醇水準在接受HPN-01之經HFD餵食之小鼠中為 43.0 ± 15.5 mg/dL，與僅接受媒劑之經媒劑治療之經HFD餵食的小鼠中之 118.1 ± 23.3 mg/dL相比，降低2.75倍。同樣地，血漿三酸甘油酯水準在接受HPN-01之經HFD餵食之小鼠中為 31.2 ± 4.5 mg/dL，與僅接受媒劑之經HFD餵食之小鼠中之 58.4 ± 11.7 mg/dL相比，相應地降低1.87倍。

【0069】

實例11. HPN-01對肝發炎性細胞介素之影響。

針對發炎性細胞介素之表現量分析來自實例8之研究中之小鼠的肝組織。圖17中所展示之結果證明，ICAM1 (CD54)、IL-1B、IL-8、MCP-1、THF- α 及LIF之肝表現藉由HFD餵食顯著誘發。另外，結果展示，此誘發在HPN-01治療時經實質上消除。

【0070】

實例12. HPN-01對纖維化標記物之肝表現的影響。

針對涉及纖維化癥痕形成之肝分子的表現量分析來自實例8之研究中之小鼠的肝組織。圖18A展示，以普通飼料(NCD)餵食之小鼠中及接受媒劑或HPN-01之經HFD餵食之小鼠中的 α 平滑肌肌動蛋白(α -SMA)之mRNA含量。圖18B展示，以普通飼料(NCD)餵食之小鼠中及接受媒劑或HPN-01之經HFD餵食之小鼠中的COL1A1之mRNA含量。

【0071】 隨後分析肝組織以測定各種促纖維化細胞介素之含量。結果展示於圖19中之此分析展示，HPN-01治療藉由HFD餵食顯著遏制ITGA2、LOX、TIMP1、IGFBP1、IGFBP2、IGFBP3、IGFBP5、IGFBP6及FGF-21之誘發。TIMP2 (纖維化抑制劑)之表現量在存在HPN-01之情況下增加。

【0072】

實例13. HPN-01紅外光譜圖。

HPN-01之紅外光譜圖使用以下儀器及條件產生。

【0073】 儀器類型：Nicolet NEXUS 670紅外分光光度計。

【0074】 測試條件：KBr製錠壓製方法。

【0075】 測試結果：發現吸收峰值在約3464.0 cm⁻¹、3440.7 cm⁻¹、3350.3 cm⁻¹、3270.4cm⁻¹、1654.7 cm⁻¹、1619.2 cm⁻¹、1574.7 cm⁻¹、1326.8 cm⁻¹、1158.3 cm⁻¹處之HPN-01紅外吸收光譜上。(圖20)。

【0076】

實例14. HPN-01紫外光譜圖。

HPN-01之紫外光譜圖使用以下儀器及條件產生。

【0077】 儀器類型：Shimadzu UV-2600 UV分光光度計。

【0078】 測試條件：(1) 甲醇；(2) 0.1 mol/L 鹽酸溶液；(3) 0.1 mol/L 氫氧化鈉溶液。

【0079】 測試結果：發現在HPN-01紫外光譜圖上吸收峰值為在(1) 甲醇下：202.80 $\lambda_{\max}$ (nm)、240.90 $\lambda_{\max}$ (nm)、290.20 $\lambda_{\max}$ (nm)及359.90 $\lambda_{\max}$ (nm)；在(2) 0.1 mol/L 鹽酸溶液下：201.90 $\lambda_{\max}$ (nm)及243.70 $\lambda_{\max}$ (nm)；在(3) 0.1 mol/L 氫氧化鈉溶液下：215.10 $\lambda_{\max}$ (nm)、241.95 $\lambda_{\max}$ (nm)、277.00 $\lambda_{\max}$ (nm)及337.00 $\lambda_{\max}$ (nm)。(圖21、22、23)。

【0080】

實例15. HPN-01粉末X射線繞射圖。

HPN-01之粉末X射線繞射圖使用以下儀器及條件產生。

【0081】 儀器類型：Rigaku-D/max-rB粉末X射線繞射儀。

【0082】 測試條件：Copper rake $K\alpha_1$ ，操作電壓：40 KV/40 mA，步長：0.02，掃描速度：4.0度/分鐘。

【0083】 測試結果：以度 2θ 及晶面間距(d值)表達之X射線粉末繞射在約 5.01 (17.62)、8.50 (10.39)、11.57 (7.65)、15.23 (5.81)、17.07(5.19)、20.15 (4.40)、21.89 (4.06)、22.90 (3.88)、24.96 (3.56)、28.91 (3.09)及31.52 (2.84)處產生峰值。HPN-01粉末X射線繞射展示，此產物為結晶粉末。(圖24)。

【0084】

實例16. HPN-01差熱分析。

HPN-01之差熱分析使用以下儀器及條件實施。

【0085】 儀器類型：DSC Q2000差示掃描量熱計。

【0086】 測試條件：加熱速率：10.0℃/min；溫度範圍：30-250℃；
沖洗氣體：氮。

【0087】 測試結果：HPN-01 DSC在約275.37℃ 熔融分解下吸收熱傳遞。(圖25)。

【0088】

實例17. HPN-01基本組合物。

對HPN-01之基本組合物分析使用以下儀器及條件實施。

【0089】 儀器類型：Q-Tofmicro LC/MS。

【0090】 測試條件展示於圖26中。

【0091】 測試結果：高解析度質譜法用於測定HPN-01化合物之基本組合物。[M-H]₄₀₀峰值使用質譜電噴霧電離(ESI)陰離子偵測方法獲得，且[M-H]₄₀₀峰值之組合物使用高解析度質譜法測定為C₁₉H₁₅ClN₃O₃S，因而證明，HPN-01之基本組合物C₁₉H₁₅ClN₃O₃S。(表5，圖26)。

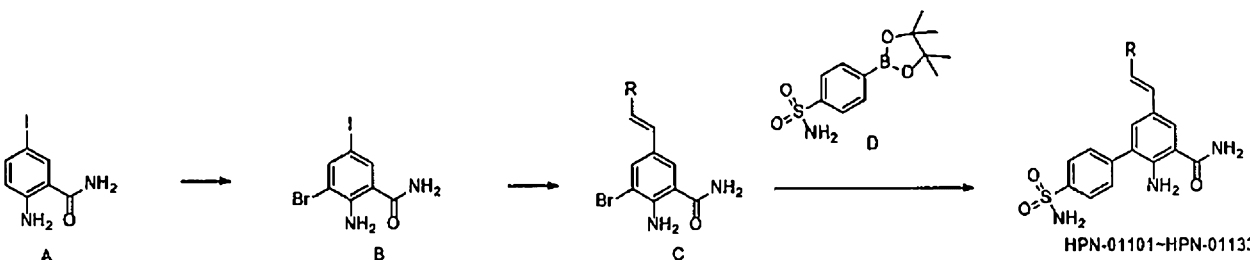
表5. HPN-01高解析度質譜資料清單

所量測值	理論值	偏差 (m Da)	精確度(PPm)	組合物
400.0520	400.0523	-0.3	-0.7	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₃ O ₃ S

【0092】

實例18. HPN-01衍生物之合成。

HPN-01之新衍生物根據以下方法合成：



【0093】

步驟1. 化合物B之合成：

將1.3公克(g)化合物A (5 mmol)及0.9 g N-溴代丁二醯亞胺(NBS) (5.25 mmol)溶解於100 mL冰乙酸中且在室溫下攪拌1小時。在反應完成之後，使反應溶液經部分濃縮且倒入至冰水中並劇烈攪拌。固體經收集、乾燥且進行矽膠管柱層析純化，從而導致化合物B分離。對經分離之化合物B之分析展示，其具有以下特性：產率：90%；¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 6.77 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.71-7.77 (dd, 1H), 7.79-7.86 (dd, 1H), 8.02 ppm (s, 1H); MS (m/z): 341.87 (M + 1)⁺。

【0094】

步驟2. 化合物C之合成。

將自步驟1獲得之1.2 g 化合物B (3 mmol)、經取代烯烴(3.3 mmol)、0.03 g 乙酸鈹(II) (Pd(OAc)₂) (3%)及0.8 mL三乙醇胺(TEA) (6 mmol)添加至50 mL無水二甲基甲醯胺(DMF)中，且在110°C下將混合物在600 W微波加熱之情況下攪拌90 min。反應停止，且將溶液倒入至200 mL冰水中並連續地攪拌。沈澱固體經收集、乾燥且進行矽膠管柱層析純化，導致化合物C分離。化合物C之產率為55-83%。

【0095】

步驟3. HPN-01系列化合物之合成。

將10 mmol化合物C (自步驟2獲得)、4.2 g化合物D (15 mmol)、0.35 g雙(三苯膦)二氯化鈹(II) (PdCl₂(PPh₃)₂) (5%)及2.8 g碳酸鉀(20 mmol)之混合物溶解於50 mL二噁烷及20 mL水中。使反應在80°C下在氬氣保護下進行30小時。在反應完成之後，將所獲得之溶液倒入至冰水中且劇烈攪

拌。固體經收集、乾燥且進行矽膠管柱層析純化，產生化合物HPN-01101至HPN-01133。此等化合物中之每一者之結構資訊如下：

HPN-01101：(E)-2-胺基-5-苯乙烯基-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率：53%； ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.92 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 4.55 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 5.92 (s, 1H, NH), 6.86 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, Ar-H), 6.99-7.05 (m, 3H, Ar-H), 7.32 (d, 1H, $J = 15.3$ Hz, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}=\text{C}$), 7.28-7.34 (m, 2H, Ar-H), 7.54 (d, 1H, $J = 15.3$ Hz, $\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{CH}$), 8.04 (s, 1H, $\text{O}-\text{CH}=\text{C}$), 8.16 ppm (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, Ar-H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 43.53, 55.32, 100.10, 114.49, 115.88, 116.59, 119.48, 123.08, 126.18, 129.99, 133.54, 143.15, 149.46, 155.87, 160.48, 165.11, 175.88; HRMS (m/z): 354.11 ($M + 1$) $^+$

HPN-01102：(E)-2-胺基-5-(3-氯苯乙烯基)-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率：57%； ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.0 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 6.95 (d, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.34-7.50 (m, 5H), 7.88-7.92 (dd, 4H), 8.07 (d, 1H)。HRMS (m/z): 428.9 ($M + 1$) $^+$

HPN-01103：(E)-2-胺基-5-(3-溴苯乙烯基)-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率：59%； ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.0 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 6.95 (d, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.45-7.50 (d, 3H), 7.66 (m, 2H), 7.88-7.92 (dd, 4H), 8.07 (d, 1H)。HRMS (m/z): 473.36 ($M + 1$) $^+$

HPN-01104：(E)-2-胺基-5-(3-氟苯乙烯基)-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率：63%； ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.0 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 6.95 (d, 2H), 7.08-7.16 (m, 3H), 7.31 (m, 1H), 7.49-7.50 (m, 3H), 7.88-7.92 (dd, 4H), 8.07 (d, 1H)。HRMS (m/z): 412.45 ($\text{M} + 1$)⁺

HPN-01105：乙酸(E)-4-(2-(6-胺基-5-胺甲醯基-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙烯基)苯酯

產率：50%； ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.31 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 6.90-6.95 (dd, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.33-7.39 (t, 3H), 7.74 (d, 2H), 7.88-7.90 (d, 6H), 8.17 (d, 1H)。HRMS (m/z): 452.5 ($\text{M} + 1$)⁺

HPN-01106：(E)-5-(4-乙醯胺基苯乙烯基)-2-胺基-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率：73%； ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.06 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 6.90-6.95 (dd, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.80-7.90 (m, 8H), 8.03 (d, 2H), 8.17 (d, 2H), 10.16 (s, 1H)。HRMS (m/z): 451.51 ($\text{M} + 1$)⁺

HPN-01107：(E)-2-胺基-5-(4-氯苯乙烯基)-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率：46%； ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.0 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 6.95 (d, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.49-7.50 (t, 3H), 7.80-7.92 (m, 6H), 8.07 (d, 1H)。HRMS (m/z): 428.9 ($\text{M} + 1$)⁺

HPN-01108：(E)-2-胺基-5-(2-氯苯乙烯基)-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率：51%； ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.0 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 6.78 (d, 1H), 7.16-7.33 (m, 4H), 7.44-7.50 (m, 4H), 8.07 (d, 1H)。HRMS (m/z): 428.9 ($\text{M} + 1$)⁺

HPN-01109 : (E)-2-胺基-5-(4-溴苯乙烯基)-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率 : 53% ; ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.0 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 6.95 (d, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.50-7.60 (t, 4H), 7.73 (d, 2H), 7.88-7.92 (dd, 4H), 8.07 (d, 1H), 7.88-7.92 (dd, 4H), 8.07 (s, 1H), 9.72 (t, 1H) 。 HRMS (m/z): 473.35 ($\text{M} + 1$)⁺

HPN-01110 : 乙酸(E)-3-(2-(6-胺基-5-胺甲醯基-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙烯基)苯酯

產率 : 73% ; ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.31 (s, 3H) , 5.02 (s, 2H) , 6.95 (s, 2H) , 7.15-7.23 (m, 4H) , 7.53 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.88-7.90 (d, 6H), 8.17 (d, 1H) 。 HRMS (m/z): 452.5 ($\text{M} + 1$)⁺

HPN-01111 : 丁酸(E)-3-(2-(6-胺基-5-胺甲醯基-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-基)乙烯基)苯酯

產率 : 67% ; ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.90 (t, 3h), 1.73 (m, 2H), 2.0 (s, 2H), 2.40 (dd, 2H), 6.27 (s, 2H), 6.95 (d, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.45-7.50 (m, 4H), 7.72 (d, 2H) 。 HRMS (m/z): 482.56 ($\text{M} + 1$)⁺

HPN-01112 : (E)-2-胺基-5-(3-丁醯胺基苯乙烯基)-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率 : 51% ; ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.98 (t, 3H), 1.79 (m, 2H), 2.32 (t, 2H), 5.02 (s, 2H), 6.95 (s, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.36-7.39 (m, 3H), 7.56 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.88-7.90 (d, 6H), 8.17 (d, 1H), 10.0 (s, 1H) 。 HRMS (m/z): 479.57 ($\text{M} + 1$)⁺

HPN-01113 : (E)-3-(6-胺基-5-胺甲醯基-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙

烯酸

產率：53%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.36 (d, 1H, J = 15.9 Hz, O=C-CH=C), 6.87 (s, 2H, NH₂-Ar), 7.36 (s, 1H, NH₂-C=O), 7.40-7.42 (m, 3H, S-NH₂, 6-ArH), 7.44 (d, 1H, J = 15.9 Hz, O=C-C=CH), 7.59 (d, 2H, J = 7.8 Hz, S-ArH), 7.89 (d, 2H, J = 7.8 Hz, S-ArH), 8.00 (s, 1H, 4-Ar-H), 8.04 (s, 1H, NH₂-C=O), 12.06 ppm (s, 1H, COOH); MS (m/z): 362.08 (M + 1)⁺

HPN-01114：(E)-3-(6-胺基-4'-(胺基-(亞甲基)亞磺醯基)-5-胺甲醯基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙烯酸甲酯

產率：52%；¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.68 (s, 3H, CH₃-O), 6.47 (d, 1H, J = 15.9 Hz, O=C-CH=C), 6.92 (s, 2H, NH₂-Ar), 7.37 (s, 1H, NH₂-C=O), 7.43 (s, 2H, S-NH₂), 7.48 (s, 1H, 6-ArH), 7.51 (d, 1H, J = 15.9 Hz, O=C-C=CH), 7.59 (d, 2H, J = 7.8 Hz, S-ArH), 7.51 (d, 2H, J = 8.1 Hz, S-ArH), 8.00-8.03 ppm (m, 2H, 4-Ar-H, NH₂-C=O)；MS (m/z): 376.09 (M + 1)⁺；

HPN-01115：(E)-3-(6-胺基-5-胺甲醯基-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙烯酸乙酯

產率：36 %；¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.21-1.25 (t, 3H, CH₃), 4.11-4.18 (q, 2H, CH₂), 6.46 (d, 1H, J = 15.9 Hz, O=C-CH=C), 6.92 (s, 2H, NH₂-Ar), 7.36 (s, 1H, NH₂-C=O), 7.43 (s, 2H, S-NH₂), 7.47 (s, 1H, 6-ArH), 7.50 (d, 1H, J = 15.9 Hz, O=C-C=CH), 7.59 (d, 2H, J = 7.8 Hz, S-ArH), 7.89 (d, 2H, J = 8.4 Hz, S-ArH), 8.03-8.04 ppm (m, 2H, 4-Ar-H, NH₂-C=O)；¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ: 14.23, 59.89,

113.74, 114.52, 114.82, 121.10, 121.58, 126.49, 129.83, 133.55, 135.32, 141.63, 143.10, 143.55, 144.49, 147.85, 148.92, 171.06, 171.31 ppm; MS (m/z): 390.11 (M + 1)⁺;

HPN-01116 : (E)-3-(6-胺基-5-胺甲醯基-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙烯酸異丙酯

產率 : 46 % ; ¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.22 (d, 6H, J = 6.3 Hz, CH₃), 4.94-5.02 (m, 1H, CH), 6.44 (d, 1H, J = 15.9 Hz, O=C-CH=C), 6.94 (s, 2H, NH₂-Ar), 7.37 (s, 1H, NH₂-C=O), 7.44 (s, 2H, S-NH₂), 7.46 (s, 1H, 6-ArH), 7.48 (d, 1H, J = 15.9 Hz, O=C-C=CH), 7.59 (d, 2H, J = 8.1 Hz, S-ArH), 7.88 (d, 2H, J = 8.4 Hz, S-ArH), 8.04-8.05 ppm (m, 2H, 4-Ar-H, NH₂-C=O); MS (m/z): 404.12 (M + 1)⁺;

HPN-01117 : (E)-3-(6-胺基-5-胺甲醯基-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙烯酸丁酯

產率 : 83% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.83-2.87 (m, 2H, CH₂-Ar) 3.60-3.66 (m, 2H, CH₂-N), 3.92(s, 3H, CH₃-O), 5.70 (s, 1H, NH), 6.86 (d, 1H, J = 2.1 Hz, Ar-H), 6.99-7.03 (m, 3H, Ar-H), 7.15-7.20 (m, 2H, Ar-H), 7.27 (d, 1H, J = 15.0 Hz, O=C-CH=C), 7.45 (d, 1H, J = 15.0 Hz, O=C-C=CH), 8.03 (s, 1H, O-CH=C), 8.15 ppm (d, 1H, J = 8.7 Hz, Ar-H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ: 35.30, 40.75, 55.40, 100.11, 114.99, 115.13, 116.45, 119.03, 123.35, 127.54, 131.00, 135.53.53, 141, 156.32, 158.44, 161.78, 166.32, 177.83 ppm ; HRMS (m/z): 368.13 (M + 1)⁺;

HPN-01118 : (E)-3-(6-胺基-5-胺甲醯基-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙

烯酸庚酯

產率：39 %；¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.83-0.86 (t, 3H, CH₃), 1.25-1.34 (m, 8H, CH₂), 1.58-1.62 (m, CH₂-C-O), 4.07-4.11 (t, 2H, CH₂-O), 6.46 (d, 1H, J = 15.9 Hz, O=C-CH=C), 6.93 (s, 2H, NH₂-Ar), 7.38 (s, 1H, NH₂-C=O), 7.44 (s, 2H, S-NH₂), 7.47 (s, 1H, 6-ArH), 7.49 (d, 1H, J = 15.9 Hz, O=C-C=CH), 7.59 (d, 2H, J = 8.4 Hz, S-ArH), 7.88 (d, 2H, J = 8.4 Hz, S-ArH), 8.00-8.03 ppm (m, 2H, 4-Ar-H, NH₂-C=O); MS (m/z): 460.19 (M + 1)⁺;

HPN-01119：(E)-3-(6-胺基-5-胺甲醯基-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙烯酸癸酯

產率：44%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.39-1.43 (t, 3H, CH₃-CH₂), 3.93 (s, 3H, CH₃-O), 4.04 (dd, 2H, J₁ = 6.9 Hz, J₂ = 6.9 Hz, CH₂-CH₃), 6.86-6.89 (m, 2H, Ar-H), 7.02 (dd, 2H, J₁ = 2.1 Hz, J₂ = 2.1 Hz, Ar-H), 7.36 (d, 1H, J = 15.3 Hz, O=C-CH=C), 7.40 (s, 1H, Ar-H), 7.52 (d, J = 15.0 Hz, Ar-H), 7.70 (d, 1H, J = 15.3 Hz, O=C-C=CH), 8.07 (s, 1H, O-CH=C), 8.19 ppm (d, 1H, J = 9.0 Hz, Ar-H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 15.10, 56.71, 57.15 100.95, 115.45, 116.61, 122.84, 126.88, 129.11, 134.55, 158.94, 159.16, 165.64, 166.56, 177.26 ppm; HRMS (m/z): 366.13 (M + 1)⁺;

HPN-01120：(E)-3-(6-胺基-5-胺甲醯基-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙烯酸苄酯

產率：31 %；¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 5.18 (s, 2H, CH₂-Ph), 6.53 (d, 1H, J = 15.9 Hz, O=C-CH=C), 6.95 (s, 2H, NH₂-Ar), 7.30-

7.35 (m, 5H, NH₂-C=O, S-NH₂, ArH), 7.38-7.44 (m, 4H, ArH), 7.49 (d, 1H, J = 15.9 Hz, O=C-C=CH), 7.55 (d, 2H, J = 8.4 Hz, S-ArH), 7.89 (d, 2H, J = 8.4 Hz, S-ArH), 8.02-8.04 ppm (m, 2H, 4-Ar-H, NH₂-C=O); MS (m/z): 452.12 (M + 1)⁺;

HPN-01121 : (E)-4-(3-(6-胺基-5-胺甲醯基-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙烯醯胺基)苯甲酸

產率 : 23% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.47 (d, 4H, J = 4.2 Hz), 3.83 (s, 4H, J = 5.4 Hz), 3.92 (s, 3H), 6.55 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 6.86 (m, 2H), 6.97 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.00 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.14 (m, 3H), 8.23 ppm (d, 1H, J = 9 Hz). MS (m/z): 481.5 (M + 1)⁺;

HPN-01122 : (E)-2-胺基-5-(3-((4-羥基苯基)胺基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率 : 30 % ; ¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 6.57 (d, 1H, J = 15.6 Hz, O=C-CH=C), 6.68 (d, 2H, J = 8.7 Hz, Ar-H), 6.73 (s, 2H, Ar-NH₂), 7.37-7.47 (m, 5H, NH₂-C=O, O=C-C=CH, Ar-H), 7.44 (s, 2H, NH₂-S), 7.62 (d, 2H, J = 8.4 Hz, Ar-H), 7.88 (s, 1H, Ar-H), 7.91 (d, 2H, J = 8.4 Hz, Ar-H), 8.03 (s, 1H, NH₂-C=O), 9.17 (s, 1H, OH), 9.73 ppm (s, 1H, NH); MS (m/z): 453.12 (M + 1)⁺;

HPN-01123 : (E)-3-(6-胺基-5-胺甲醯基-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙烯酸苯乙酯

產率 : 37 % ; ¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.92-2.96 (t, 2H, CH₂-Ph), 4.30-4.34 (t, 2H, CH₂-O), 6.44 (d, 1H, J = 15.6 Hz, O=C-

CH=C), 6.94 (s, 2H, NH₂-Ar), 7.26 (s, 1H, NH₂-C=O), 7.28 (s, 2H, S-NH₂), 7.30-7.47 (m, 6H, ArH), 7.49 (d, 1H, J = 15.9 Hz, O=C-C=CH), 7.59 (d, 2H, J = 8.4 Hz, S-ArH), 7.89 (d, 2H, J = 8.1 Hz, S-ArH), 8.02-8.05 ppm (m, 2H, 4-Ar-H, NH₂-C=O); MS (m/z): 466.14 (M + 1)⁺ ;

HPN-01124 : (E)-3-(6-胺基-5-胺甲醯基-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙烯酸呋喃-2-基甲酯

產率 : 80% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.91-2.96 (m, 2H, CH₂-Ar), 3.63-3.69 (m, 2H, CH₂-N), 3.92 (s, 3H, CH₃-O), 5.72 (s, 1H, NH), 6.86 (d, 1H, J = 2.4 Hz, Ar-H), 7.00-7.11 (m, 3H, Ar-H), 7.19-7.25 (m, 2H, Ar-H), 7.28 (d, 1H, J = 15.3 Hz, O=C-CH=C), 7.45 (d, 1H, J = 15.0 Hz, O=C-C=CH), 8.03 (s, 1H, O-CH=C), 8.16 ppm (d, 1H, J = 9.0 Hz, Ar-H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 35.26, 40.75, 55.38, 100.10, 114.75, 115.23, 116.88, 119.04, 121.87, 124.98, 127.61, 127.95, 132.80, 141.17, 149.04, 158.00, 163.76, 166.90, 177.70 ppm ; HRMS (m/z): 368.13 (M + 1)⁺ ;

HPN-01125 : (E)-2-胺基-5-(3-側氧基-3-(苯胺基)丙-1-烯-1-基)-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率 : 76% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.93 (s, 3H, CH₃-O), 4.58 (d, 1H, J = 6.0 Hz, CH₂-Ar), 6.03 (s, 1H, NH), 6.74 (s, 1H, Ar-H), 6.87 (d, 1H, J = 2.4 Hz, Ar-H), 6.94-7.00 (m, 2H, Ar-H), 7.09 (d, 1H, J = 7.5 Hz, Ar-H), 7.28-7.36 (m, 2H, Ar-H, O=C-CH=C), 7.58 (d, 1H, J = 15.0 Hz, O=C-C=CH), 8.05 (s, 1H, O-CH=C), 8.16 ppm (d, 1H, J = 9.0 Hz, Ar-H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 44.53, 55.32, 100.10, 113.43,

116.33, 118.96, 119.83, 120.32, 122.58, 127.07, 127.76, 140.43, 143.32, 149.99, 160.22, 162.48, 163.02, 165.89, 175.88 ppm ; HRMS (m/z): 354.11 (M + 1)⁺ ;

HPN-01126 : (E)-2-胺基-5-(3-側氧基-3-(對甲苯胺基)丙-1-烯-1-基)-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率 : 57% ; ¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.24 (s, 3H, CH₃), 6.62 (d, 1H, J = 15.6 Hz, O=C-CH=C), 6.75 (s, 2H, Ar-NH₂), 7.11 (d, 2H, J = 8.4 Hz, Ar-H), 7.37 (s, 2H, NH₂-C=O), 7.43 (s, 2H, NH₂-S), 7.45 (d, 1H, J = 15.3 Hz, O=C-C=CH), 7.55 (d, 2H, J = 8.4 Hz, Ar-H), 7.64 (d, 2H, J = 8.1 Hz, Ar-H), 7.90-7.94 (q, 3H, Ar-H), 8.02 (s, 1H, Ar-H), 9.88 ppm (s, 1H, NH); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ: 20.39, 114.87, 118.06, 118.98, 121.57, 126.24, 126.93, 129.05, 129.49, 129.79, 131.75, 131.89, 136.96, 139.51, 141.68, 143.10, 147.93, 163.80, 170.95 ppm ; MS (m/z): 451.14 (M + 1)⁺ ;

HPN-01127 : (E)-2-胺基-5-(3-側氧基-3-(間甲苯胺基)丙-1-烯-1-基)-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率 : 36 % ; ¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.27 (s, 3H, CH₃), 6.61 (d, 1H, J = 15.6 Hz, O=C-CH=C), 6.76 (s, 2H, Ar-NH₂), 6.82 (d, 2H, J = 9 Hz, Ar-H), 7.08-7.20 (m, 3H, NH₂-C=O, O=C-C=CH), 7.39-7.51 (m, 5H, NH₂-S, Ar-H), 7.63 (d, 1H, J = 8.7 Hz, Ar-H), 7.88-7.94 (m, 3H, Ar-H), 8.01 (s, 1H, NH₂-C=O), 9.89 ppm (s, 1H, NH) ; MS (m/z): 451.14 (M + 1)⁺ ;

HPN-01128 : (E)-2-胺基-5-(3-((4-甲氧基苯基)胺基)-3-側氧基丙-1-烯-1-

基)-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率：69%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.32 (s, 3H, CH₃), 3.94 (s, 3H, CH₃-O), 6.89 (d, 1H, J = 2.4 Hz, Ar-H), 7.02-7.06 (dd, 1H, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 2.4 Hz, Ar-H), 7.11 (d, 1H, J = 6.9 Hz, Ar-H), 7.19-7.28 (m, 2H, Ar-H), 7.41 (d, 1H, J = 15.0 Hz, O=C-CH=C), 7.77 (d, 1H, J = 15.3 Hz, O=C-C=CH), 8.04-8.07 (m, 1H, Ar-H), 8.09 (s, 1H, O-CH=C), δ8.20 ppm (d, 1H, J = 9.0 Hz, Ar-H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 18.33, 55.85, 100.20, 114.05, 114.45, 116.84, 118.06, 121.76, 125.09, 127.57, 128.74, 129.26, 130.86, 131.94, 133.62, 140.95, 148.55, 157.78, 164.26, 167.86, 172.17; HRMS (m/z): 336.12 (M + 1)⁺;

HPN-01129：(E)-2-胺基-5-(3-((4-乙氧基苯基)胺基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率：43 %；¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.27-1.32 (t, 3H, CH₃), 3.94-5.01 (q, 2H, CH₂), 6.57 (d, 1H, J = 15.6 Hz, O=C-CH=C), 6.74 (s, 2H, Ar-NH₂), 6.85 (d, 2H, J = 9 Hz, Ar-H), 7.38 (s, 2H, NH₂-C=O), 7.41 (d, 1H, J = 15.6 Hz, O=C-C=CH), 7.43 (s, 2H, NH₂-S), 7.55 (d, 2H, J = 9 Hz, Ar-H), 7.62 (d, 2H, J = 8.4 Hz, Ar-H), 7.89 (s, 1H, Ar-H), 7.90 (d, 2H, J = 8.7 Hz, Ar-H), 8.03 (s, 1H, NH₂-C=O), 9.83 ppm (s, 1H, NH); MS (m/z): 481.15 (M + 1)⁺;

HPN-01130：(E)-2-胺基-5-(3-((4-氯苯基)胺基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率：46 %；¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 6.59 (d, 1H, J = 15.6 Hz, O=C-CH=C), 6.79 (s, 2H, Ar-NH₂), 7.34-7.39 (m, 4H, Ar-H,

NH₂-C=O), 7.44 (s, 2H, NH₂-S), 7.46 (d, 1H, J = 15.6 Hz, O=C-C=CH), 7.62 (d, 2H, J = 8.4 Hz, Ar-H), 7.69 (d, 2H, J = 9 Hz, Ar-H), 7.91-7.94 (m, 3H, S-ArH, 4-Ar-H), 8.03 (s, 1H, NH₂-C=O), 10.12 ppm (s, 1H, NH) ; MS (m/z): 472.08 (M + 1)⁺ ;

HPN-01131 : (E)-2-胺基-5-(3-(苄基胺基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率 : 38 % ; ¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 4.37 (t, 2H, CH₂-N), 6.48 (d, 1H, J = 15.9 Hz, O=C-CH=C), 7.23-7.34 (m, 7H, NH₂-Ar, NH₂-C=O, S-NH₂, ArH), 7.38-7.42 (3H, Ar-H, O=C-C=CH), 7.60 (d, 2H, J = 8.4 Hz, S-ArH), 7.85-7.93 (m, 3H, S-ArH, 4-Ar-H), 8.02 (s, 1H, NH₂-C=O), 8.38 ppm (s, 1H, NH-C=O) ; MS (m/z): 451.14 (M + 1)⁺ ;

HPN-01132 : (E)-2-胺基-5-(3-((4-氟苯乙基)胺基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率 : 54% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.33 (s, 3H, CH₃), 3.93 (s, 3H, CH₃-O), 6.87 (d, 1H, J = 2.1 Hz, Ar-H), 7.01-7.04 (dd, 2H, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 2.4 Hz, Ar-H), 7.15 (d, 1H, J = 8.1 Hz, Ar-H), 7.37 (d, 1H, J = 15.0 Hz, O=C-CH=C), 7.50 (d, 2H, J = 8.4 Hz, Ar-H), 7.69 (d, 1H, J = 15.0 Hz, O=C-C=CH), 8.07 (s, 1H, O-CH=C), 8.19 ppm (d, 1H, J = 9.0 Hz, Ar-H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 21.36, 55.88, 100.24, 115.07, 118.02, 119.10, 121.64, 122.84, 127.31, 128.96, 133.23, 135.94, 141.52, 150.65, 157.14, 164.01, 164.34, 176.54 ; HRMS (m/z): 336.12 (M + 1)⁺ ;

HPN-01133 : (E)-2-胺基-5-(3-(環己胺基)-3-側氧基丙-1-烯-1-基)-4'-胺磺

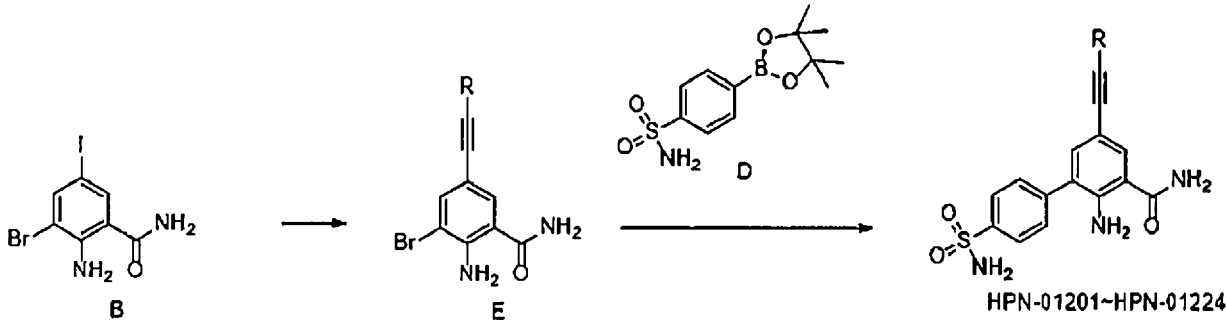
醯基-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率：54%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.93 (s, 3H, CH₃-O), 6.89 (d, 1H, J = 2.1 Hz, Ar-H), 7.03-7.08 (m, 2H, Ar-H), 7.27-7.31 (m, 1H, Ar-H), 7.38 (s, 1H, Ar-H) 7.41 (d, 1H, J = 15.0 Hz, O=C-CH=C), 7.76 (d, 1H, J = 15.0 Hz, O=C-C=CH), 7.80 (s, 1H, Ar-H), 8.10 (s, 1H, O-CH=C), 8.19 ppm (d, 1H, J = 9.0 Hz, Ar-H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 55.64, 100.10, 114.65, 117.48, 119.54, 121.24, 122.51, 124.48, 127.44, 129.07, 132.71, 141.61, 149.69, 157.45, 164.15, 167.15, 175.50 ppm; HRMS (m/z): 357.06 (M + 1)⁺;

【0096】

實例19. HPN-01衍生物之HPN-012系列之合成。

HPN-01衍生物之第二系列使用以下合成方法獲得：



【0097】

步驟1.化合物E之合成：

將 12 g 化合物 B (3 mmol)、經取代炔 (3.3 mmol)、0.03 g PdCl₂(Ph₃P)₂ (3%)及0.8 mL N,N-二異丙基乙胺(DIEA) (6 mmol)添加至 50 mL無水四氫呋喃(THF)中，且使混合物在130℃下在600 W微波加熱之情況下攪拌30 min。反應停止，且將所產生溶液倒入至200 mL冰水中並連續地攪拌。沈澱固體經收集、乾燥且進行凝膠管柱層析法，從而導致化

合物E分離。化合物E之產率為30-95%。

【0098】

步驟2. HPN-012系列化合物之合成：

將化合物E (10 mmol)、4.2 g 化合物D (15 mmol)、0.35 g $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5%)及2.8 g 碳酸鉀(20 mmol)溶解於50 mL二噁烷及20 mL水中。反應混合物在80℃下在氮氣保護下培養30小時。在反應完成之後，將溶液倒入至冰水中且劇烈攪拌。固體經收集及乾燥，且進行矽膠管柱層析，從而產生化合物HPN-01201至HPN-01224。化合物HPN-01201至HPN-01224之結構資訊如下：

HPN-01201：2-胺基-5-(3-羥基丙-1-炔基)-4'-胺磺醯基聯苯-3-甲醯胺

產率：60%； ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.26 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.89 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.12 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 7.39 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 7.75 (d, 1H, $J = 14.7$ Hz), 7.87 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.19 ppm (d, 1H, $J = 8.7$ Hz)；MS (m/z): 346.37 ($M + 1$)⁺；

HPN-01202：2-胺基-5-(苯基乙炔基)-4'-胺磺醯基聯苯-3-甲醯胺

產率：38 %； ^1H NMR: (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 6.72 (s, 2H, $\text{NH}_2\text{-Ar}$), 7.26 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, $\text{NH}_2\text{-C=O}$), 7.36-7.42 (m, 3H, ArH), 7.43 (s, 2H, S- NH_2), 7.46-7.50 (m, 2H, ArH), 7.61 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, S-ArH), 7.62 (s, 1H, 4-Ar-H), 7.86 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, $\text{NH}_2\text{-C=O}$), 7.90 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, S-ArH), 8.05 ppm (s, 1H, 6-Ar-H)；MS (m/z): 410.44 ($M + 1$)⁺；

HPN-01203：2-胺基-5-((4-氟苯基)乙炔基)-4'-胺磺醯基聯苯-3-甲醯胺

產率：48%； ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.93 (s, 3H), 6.88 (d,

1H, $J = 2.4$ Hz), 7.02 (m, 3H), 7.39 (m, 2H), 7.57 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 7.79 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 8.09 (s, 1H), 8.20 ppm (d, 1H, $J = 9$ Hz); MS (m/z): 392.10 ($M + 1$)⁺;

HPN-01204 : 2-胺基-5-((4-甲氧基苯基)乙炔基)-4'-胺磺醯基聯苯-3-甲醯胺

產率 : 60% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.26 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.89 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.12 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 7.39 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 7.75 (d, 1H, $J = 14.7$ Hz), 7.87 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.19 ppm (d, 1H, $J = 8.7$ Hz); MS (m/z): 422.47 ($M + 1$)⁺;

HPN-01205 : 2-胺基-5-((4-氯苯基)乙炔基)-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率 : 55% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.0 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.45-7.53 (m, 6H), 7.68 (s, 1H), 7.88-7.92 (dd, 4H), 8.14 (d, 1H); MS (m/z): 426.89 ($M + 1$)⁺;

HPN-01206 : 2-胺基-5-((3-氯苯基)乙炔基)-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率 : 57% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.0 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.48-7.56 (m, 6H), 7.88 (s, 1H), 7.88-7.92 (dd, 4H), 8.14 (d, 1H); MS (m/z): 471.34 ($M + 1$)⁺;

HPN-01207 : 2-胺基-5-((4-溴苯基)乙炔基)-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率 : 43% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.0 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.48-7.56 (m, 6H), 7.88 (s, 1H), 7.88-7.92 (dd, 4H), 8.14 (d, 1H);

MS (m/z): 471.34 (M + 1)⁺ ;

HPN-01208 : 2-胺基-5-((3-溴苯基)乙炔基)-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率 : 45% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.0 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.50-7.53 (dd, 4H), 7.68 (d, 1H), 7.83-7.92 (m, 5H), 8.14 (d, 1H) ; MS (m/z): 471.34 (M + 1)⁺ ;

HPN-01209 : 2-胺基-4'-胺磺醯基-5-((三甲基矽烷基)乙炔基)-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率 : 56% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.88 (t, 9H), 6.27 (s, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.88-7.92 (dd, 4H), 8.10 (d, 1H) ; MS (m/z): 388.53 (M + 1)⁺ ;

HPN-01210 : 2-氯苯甲酸3-(6-胺基-5-胺甲醯基-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙-2-炔-1-基酯

產率 : 55% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 4.99-5.02 (d, 4H), 7.23 (s, 2H), 7.39-7.41 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.86-7.95 (m, 8H), 8.34 (d, 1H) ; MS (m/z): 484.92 (M + 1)⁺ ;

HPN-01211 : 2-溴苯甲酸3-(6-胺基-5-胺甲醯基-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙-2-炔-1-基酯

產率 : 47% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 4.99-5.02 (d, 4H), 7.23 (s, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.63-7.65 (m, 2H), 7.86-7.90 (m, 8H), 8.34 (d, 1H) ; MS (m/z): 529.38 (M + 1)⁺ ;

HPN-01212 : 2-甲基苯甲酸3-(6-胺基-5-胺甲醯基-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙-2-炔-1-基酯

產率：50%； ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.53 (s, 3H), 4.99-5.02 (d, 4H), 7.16-7.28 (m, 5H), 7.72 (m, 1H), 7.86-7.90 (m, 8H), 8.34 (d, 1H)；MS (m/z): 464.51 ($\text{M} + 1$) $^+$ ；

HPN-01213：2-氟苯甲酸3-(6-胺基-5-胺甲醯基-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙-2-炔-1-基酯

產率：69%； ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.99-5.02 (d, 4H), 7.30-7.31 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.86-7.99 (m, 8H), 8.34 (d, 1H)；MS (m/z): 468.41 ($\text{M} + 1$) $^+$ ；

HPN-01214：4-甲基苯甲酸3-(6-胺基-5-胺甲醯基-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙-2-炔-1-基酯

產率：65%； ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.41 (s, 3H), 4, 99-5.02 (d, 3H), 7.20-7.23 (t, 4H), 7.86-7.90 (m, 8H), 8.34 (d, 1H)；MS (m/z): 464.51 ($\text{M} + 1$) $^+$ ；

HPN-01215：3-甲基苯甲酸3-(6-胺基-5-胺甲醯基-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙-2-炔-1-基酯

產率：57%； ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.43 (s, 3H), 4, 99-5.02 (d, 3H), 7.23-7.27 (dd, 4H), 7.86-7.90 (m, 8H), 8.34 (d, 1H)；MS (m/z): 464.51 ($\text{M} + 1$) $^+$ ；

HPN-01216：3-甲氧基苯甲酸3-(6-胺基-5-胺甲醯基-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙-2-炔-1-基酯

產率：68%； ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.77 (s, 3H), 4.99-5.02 (d, 3H), 7.15-7.23 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.64-7.67 (m, 2H), 7.86-7.90 (m, 8H), 8.34 (d, 1H)；MS (m/z): 480.51 ($\text{M} + 1$) $^+$ ；

HPN-01217：2-甲氧基苯甲酸3-(6-胺基-5-胺甲醯基-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙-2-炔-1-基酯

產率：62%； ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.90 (s, 3H), 4.99-5.02 (d, 3H), 7.18-7.23 (m, 3H), 7.53-7.56 (m, 2H), 7.86-7.90 (m, 8H), 8.34 (d, 1H)；MS (m/z): 480.51 ($\text{M} + 1$) $^+$ ；

HPN-01218：4-甲氧基苯甲酸3-(6-胺基-5-胺甲醯基-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙-2-炔-1-基酯

產率：63%； ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.81 (s, 3H), 4.99-5.02 (d, 3H), 6.85 (d, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.94-7.90 (m, 9H), 8.34 (d, 1H)；MS (m/z): 480.51 ($\text{M} + 1$) $^+$ ；

HPN-01219：3-羥基苯甲酸3-(6-胺基-5-胺甲醯基-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙-2-炔-1-基酯

產率：67%； ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.99-5.02 (d, 4H), 7.16 (t, 3H), 7.36 (d, 1H), 7.47-7.65 (m, 2H), 8.34 (d, 1H), 9.45 (s, 1H), 7.86-7.90 (m, 8H), 8.34 (d, 1H), 9.45 (s, 1H)；MS (m/z): 466.48 ($\text{M} + 1$) $^+$ ；

HPN-01220：4-羥基苯甲酸3-(6-胺基-5-胺甲醯基-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙-2-炔-1-基酯

產率：60%； ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.99-5.02 (d, 4H), 6.81 (d, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.77 (s, 2H), 7.86-7.90 (m, 8H), 8.34 (d, 1H), 9.68 (s, 1H)；MS (m/z): 466.48 ($\text{M} + 1$) $^+$ ；

HPN-01221：吡啶甲酸3-(6-胺基-5-胺甲醯基-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙-2-炔-1-基酯

產率：70%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 4.99-5.02 (d, 4H), 7.23 (s, 2H), 7.86-7.90 (m, 8H), 8.34 (d, 1H), 8.29-8.34 (t, 2H), 8.89 (d, 1H)；MS (m/z): 451.47 (M + 1)⁺；

HPN-01222：1H-吡咯-2-甲酸3-(6-胺基-5-胺甲醯基-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙-2-炔-1-基酯

產率：50%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 4.99-5.02 (d, 4H), 8.28 (t, 1H), 7.23-7.30 (t, 4H), 8.34 (d, 1H), 11.30 (s, 1H)；MS (m/z): 439.46 (M + 1)⁺；

HPN-01223：乙酸3-(6-胺基-5-胺甲醯基-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙-2-炔-1-基酯

產率：55%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.0 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 4.82 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.88-7.92 (dd, 4H), 8.10 (d, 1H)；MS (m/z): 388.41 (M + 1)⁺；

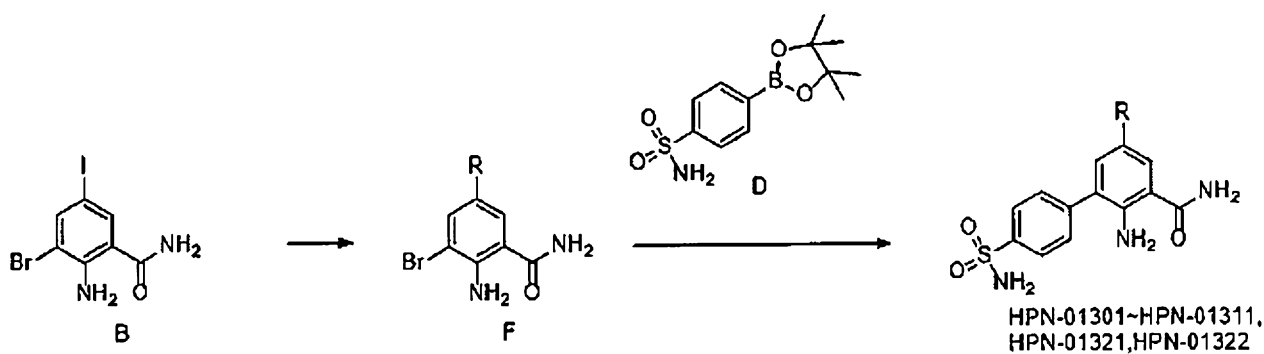
HPN-01224：丁酸3-(6-胺基-5-胺甲醯基-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-基)丙-2-炔-1-基酯

產率：45%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.90 (t, 3H), 1.79 (M, 2H), 2.0 (s, 2H), 2.32 (t, 2H), 4.82 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.88-7.92 (dd, 4H), 8.10 (d, 1H)；MS (m/z): 416.46 (M + 1)⁺；

【0099】

實例20. HPN-01衍生物之HPN-013系列之合成。

HPN-01衍生物之第三系列使用以下合成方法產生：



【0100】 此合成之詳情如下：

步驟1. 化合物F之合成：

將1.2 g 化合物B (3 mmol)、經取代苯基胺/經取代環烷基胺/經取代雜芳基胺(3.3 mmol)、0.3 g $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$ (3%)及1.95 g 碳酸銨 (CsCO_3) (6 mmol)添加至50 mL THF/水混合溶劑(THF:H₂O = 30 mL:20 mL)中且在氮氣保護下加熱至回流24小時。反應停止，且將反應溶液倒入至200 mL冰水中並連續地攪拌。沈澱固體經收集、乾燥且進行矽膠管柱層析純化，從而導致化合物F分離。化合物F之產率為20%至75%。

【0101】

步驟2. HPN-013系列化合物之合成：

將10 mmol 化合物F、4.2 g 化合物D (15 mmol)、0.35 g $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5%)及2.8 g 碳酸鉀(20 mmol)溶解於50 mL二噁烷及20 mL水之混合物中，且將反應混合物在80°C下在氮氣保護下培養30小時。在反應完成之後，將反應溶液倒入至冰水中且劇烈攪拌。固體經收集、乾燥且進行矽膠管柱層析純化，從而導致化合物HPN-01301至HPN-01311、HPN-01321及HPN-01322分離。此等化合物之結構資訊如下：

HPN-01301：4'-胺基-5'-胺甲酯基-4''-胺磺基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-甲酸甲酯

產率：61%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.0 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 6.27 (s, 2H), 7.5 (s, 2H), 7.70~7.75 (m, 3H), 7.88-7.94 (m, 6H), 8.31 (s, 1H)；MS (m/z): 426.46 (M + 1)⁺；

HPN-01302：4'-胺基-5'-胺甲醯基-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-甲酸乙酯

產率：60%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.29(t, 3H), 2.0 (s, 2H), 4.30 (dd, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.70-7.75 (t, 3H), 7.88-7.94 (m, 6H), 8.31 (s, 1H)；MS (m/z): 440.48 (M + 1)⁺；

HPN-01303：4'-胺基-5'-胺甲醯基-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-甲酸異丙酯

產率：57%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.32 (d, 6H), 2.0 (s, 2H), 5.24 (m, 1H), 6.27 (s, 2H), 7.70-7.75 (t, 3H), 7.88-7.96 (m, 6H), 8.31 (s, 1H)；MS (m/z): 454.51 (M + 1)⁺；

HPN-01304：乙酸4'-胺基-5'-胺甲醯基-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基酯

產率：64%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.0 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 6.27 (s, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.70-7.76 (t, 3H), 7.88-7.92 (dd, 4H), 8.31 (s, 1H)；MS (m/z): 426.46 (M + 1)⁺；

HPN-01305：丙酸4'-胺基-5'-胺甲醯基-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基酯

產率：71%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.09 (t, 3H), 2.0 (s, 2H), 2.27 (dd, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.70-7.76 (t,

3H), 7.88-7.92 (dd, 4H), 8.31 (s, 1H) ; MS (m/z): 455.48 (M + 1)⁺ ;

HPN-01306 : 丁酸4'-胺基-5'-胺甲醯基-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基酯

產率 : 65% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.90 (t, 3H), 1.67 (m, 2H), 2.0 (s, 2H), 2.59 (t, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.70-7.76 (t, 3H), 7.88-7.92 (dd, 4H), 8.31 (s, 1H) ; MS (m/z): 454.51 (M + 1)⁺ ;

HPN-01307 : 2-胺基-5-(6-氯吡啶-3-基)-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率 : 66% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.0 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.88-7.92 (dd, 4H), 8.26-8.31 (dd, 2H), 9.01 (s, 1H) ; MS (m/z): 403.85 (M + 1)⁺ ;

HPN-01308 : 2-胺基-5-(5-氯吡啶-2-基)-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率 : 68% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.0 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.58 (d, 3H), 7.88-7.92 (dd, 4H), 8.16-8.21 (t, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.82 (s, 1H) ; MS (m/z): 403.85 (M + 1)⁺ ;

HPN-01309 : 2-胺基-5-(4-氯-1H-吡咯-2-基)-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率 : 77% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.0 (s, 2H), 5.0 (s, 1H), 6.27 (s, 2H), 6.40 (s, 6.40), 6.95 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.88-7.92 (dd, 4H), 8.31 (s, 1H) ; MS (m/z): 391.84 (M + 1)⁺ ;

HPN-01310 : 2-胺基-5-(5-氯-1H-吡咯-3-基)-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-

甲醯胺

產率：55%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.0 (s, 2H), 5.0 (s, 1H), 6.27 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.88-7.92 (dd, 4H), 8.31 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.88-7.92 (dd, 4H), 8.31 (s, 1H)；MS (m/z): 391.84 (M + 1)⁺；

HPN-01311：2-胺基-5-(5-溴-1H-吡咯-3-基)-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率：61%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.0 (s, 2H), 5.0 (s, 1H), 6.27 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.88-7.92 (dd, 4H), 8.31 (s, 1H)；MS (m/z): 436.29 (M + 1)⁺；

HPN-01321：2-胺基-5-(3-溴環戊基)-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率：59%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.93 (m, 4H), 1.68-3.45 (m, 10H), 2.79 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 6.27 (s, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.86-7.92 (m, 5H)；MS (m/z): 439.34 (M + 1)⁺；

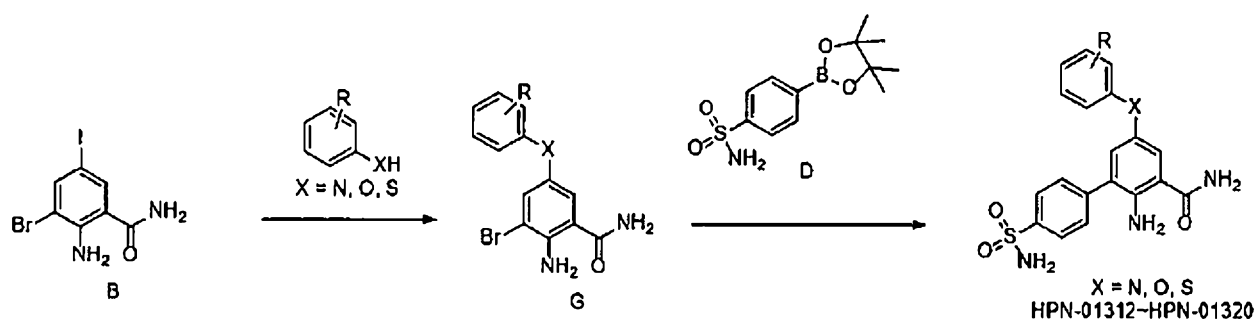
HPN-01322：2-胺基-5-(4-溴環己基)-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率：70%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.61-1.86 (m, 4H), 1.61-2.02 (m, 6H), 2.72 (m, 5H), 3.38 (m, 1H), 6.27 (s, 2H), 7.50-7.72 (t, 3H), 7.86-7.92 (m, 5H)；MS (m/z): 453.37 (M + 1)⁺；

【0102】

實例21. 其他HPN-013系列化合物之合成。

其他HPN-013系列化合物使用以下方法合成：



【0103】 此合成之詳情如下：

步驟1. 化合物G之合成：

將1.2 g 化合物B (3 mmol)、經取代苯胺/經取代酚/經取代硫酚(3.3 mmol)及0.5 g K_2CO_3 (3.3 mmol)添加至DMF中且在室溫下在氮氣保護下反應16小時。反應停止，且將反應溶液倒入至200 mL冰水中。沈澱固體經收集、乾燥且進行矽膠管柱層析，從而導致化合物G分離。化合物G之產率為68%至79%。

【0104】

步驟2. HPN-013系列化合物之合成：

將10 mmol 化合物G、4.2 g 化合物D (15 mmol)、0.35 g $PdCl_2(PPh_3)_2$ (5%)及2.8 g 碳酸鉀(20 mmol)溶解於50 mL二噁烷及20 mL水之混合物中，且將反應混合物在80°C下在氮氣保護下培養30小時。在反應完成之後，將反應溶液倒入至冰水中且劇烈攪拌。固體經收集、乾燥且進行矽膠管柱層析，從而導致化合物HPN-01312至HPN-01320之分離。此等化合物之結構資訊如下：

HPN-01312：2-胺基-5-((4-氯苯基)胺基)-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率：77%； ^1H NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.0 (s, 2H), 4.0 (s, 1H), 6.27 (s, 2H), 6.80 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.66 (d, 2H),

7.88-7.92 (dd, 4H) ; MS (m/z): 417.88 (M + 1)⁺ ;

HPN-01313 : 2-胺基-5-(4-氯苯氧基)-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率 : 65% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.0 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.44-7.57 (m, 8H), 7.88-7.92 (dd, 4H) ; MS (m/z): 418.87 (M + 1)⁺ ;

HPN-01314 : 2-胺基-5-((4-氯苯基)硫基)-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率 : 64% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.0 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.27-7.50 (t, 6H), 7.42-7.50 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.88-7.92 (dd, 4H) ; MS (m/z): 434.93 (M + 1)⁺ ;

HPN-01315 : 2-胺基-5-((3-氯苯基)胺基)-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率 : 54% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.0 (s, 2H), 4.0 (s, 1H), 6.27 (s, 2H), 6.81-6.89 (m, 3H), 7.14 (t, 1H), 7.50-7.51 (d, 3H), 7.88-7.92 (dd, 4H) ; MS (m/z): 417.88 (M + 1)⁺ ;

HPN-01316 : 2-胺基-5-(3-氯苯氧基)-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率 : 45% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.0 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.02 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.34-7.35 (m, 2H), 7.44-7.51 (m, 5H), 7.88-7.92 (dd, 4H) ; MS (m/z): 418.87 (M + 1)⁺ ;

HPN-01317 : 3-((6-胺基-5-胺甲醯基-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)苯甲酸

產率 : 65% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.0 (s, 2H), 4.0 (s, 1H), 6.27 (s, 2H), 6.80 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.41-7.57

(m, 4H), 7.88-7.97 (m, 5H), 11.0 (s, 1H) ; MS (m/z): 427.45 (M + 1)⁺ ;

HPN-01318 : 3-((6-胺基-5-胺甲醯基-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)苯甲酸

產率 : 69% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.0 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.44-7.51 (m, 5H), 7.88-7.93 (m, 7H), 11.0 (s, 1H) ; MS (m/z): 428.43 (M + 1)⁺ ;

HPN-01319 : 3-((6-胺基-5-胺甲醯基-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)苯甲酸甲酯

產率 : 55% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.0 (s, 2H), 3.89 (s, 4H), 4.0 (s, 1H), 6.27 (s, 2H), 6.80 (d, 2H) 6.89 (d, 2H), 7.11 (t, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.41-7.50 (m, 3H), 7.84-7.92 (m, 8H) ; MS (m/z): 441.47 (M + 1)⁺ ;

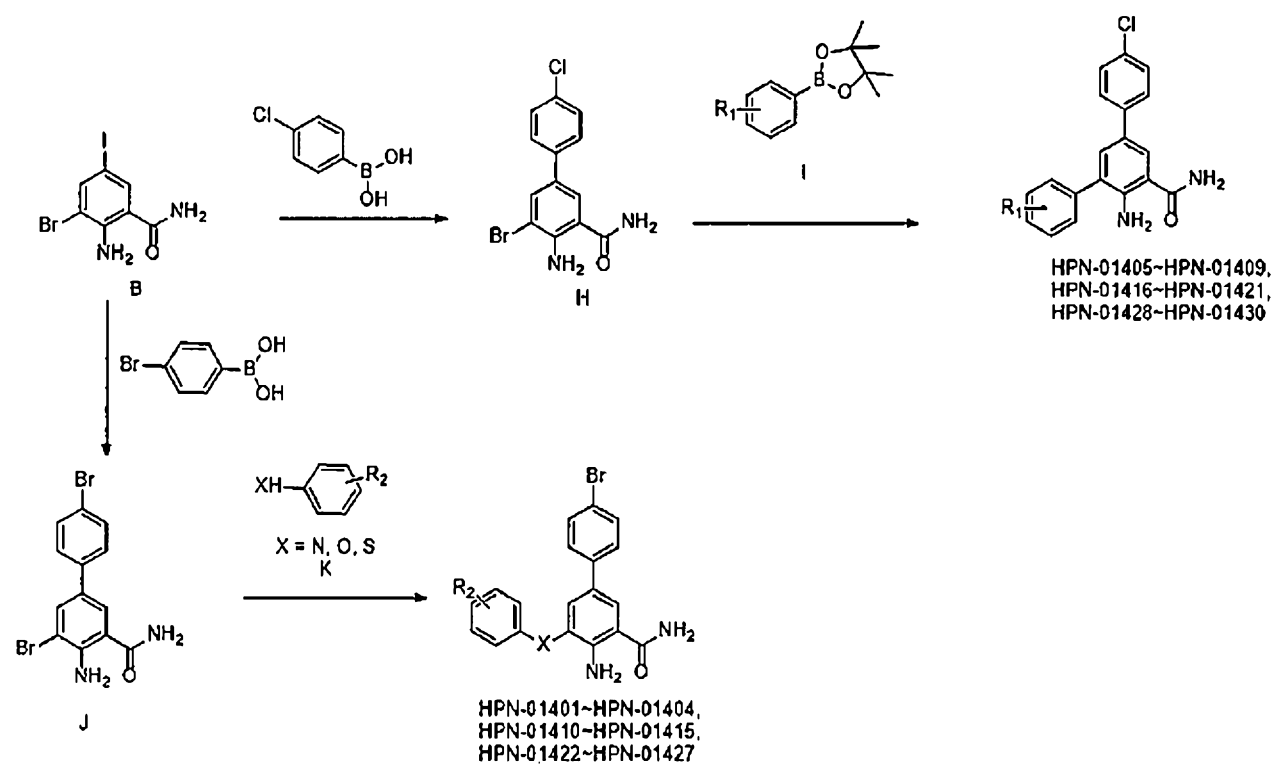
HPN-01320 : 3-((6-胺基-5-胺甲醯基-4'-胺磺醯基-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)苯甲酸甲酯

產率 : 57% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.0 (s, 2H), 3.89 (s, 4H), 6.27 (s, 2H), 7.35 (m, 2H) 7.44-7.51 (m, 5H), 7.75-7.92 (m, 6H) ; MS (m/z): 442.46 (M + 1)⁺ ;

【0105】

實例22. HPN-014系列化合物之合成。

其他HPN-01衍生物使用以下方法合成：



【0106】 此合成之詳情如下：

步驟1.化合物H之合成：

將1.2 g 化合物B (3 mmol)、0.553 g 對-氯苯基硼酸(3.3 mmol)、0.03 g PdCl₂(Ph₃P)₂ (3%)及1.95 g CsCO₃ (6 mmol)添加至THF/水混合溶劑 (THF:H₂O = 30 mL:20 mL)中且在氮氣保護下加熱至回流24小時。反應停止，且將反應溶液倒入至200 mL冰水中並連續地攪拌。沈澱固體經收集、乾燥且進行矽膠管柱層析，從而導致化合物H分離。化合物H之產率為78%。

【0107】

步驟2. HPN-01406化合物之合成：

將3.25 g 化合物H (10 mmol)、3.93 g 4-四甲基二氧雜硼雜環戊烷基脲(15 mmol)、0.35 g PdCl₂(PPh₃)₂ (5%)及2.8 g 碳酸鉀(20 mmol)溶解於50 ml二噁烷及20 ml水之混合物中，且將混合物在80℃下在氮氣保護下培養30小時。在反應完成之後，將反應溶液倒入至冰水中且劇烈攪拌。固體

經收集、乾燥且進行矽膠管柱層析，從而導致化合物HPN-01406之分離。化合物HPN-01406之產率為45%。此化合物之結構資訊如下：¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.0 (s, 3H), 6.27 (s, 2H), 7.50-7.55 (t, 4H), 7.70-7.77 (m, 4H), 7.87 (d, 4H), 8.10 (d, 2H), 8.31 (s, 1H); MS (m/z): 381.83 (M + 1)⁺。

【0108】

步驟3. 化合物J之合成：

將1.2 g 化合物B (3 mmol)、0.66 g 對溴苯基酮(3.3 mmol)、0.03 g PdCl₂(Ph₃P)₂ (3%)及1.95 g CsCO₃ (6 mmol)添加至THF/水混合溶劑 (THF:H₂O = 30 mL:20 mL)中且在氮氣保護下加熱至回流24小時。反應停止，將反應溶液倒入至200 mL冰水中並連續地攪拌。沈澱固體經收集、乾燥且進行矽膠管柱層析，從而導致化合物J之分離。化合物J之產率為69%。

【0109】

步驟4. 化合物HPN-01401之合成：

將3.67 g 化合物J (10 mmol)、2.6 g 4-羥基苯磺醯胺(15 mmol)及2.8 g 碳酸鉀(20 mmol)溶解於50 mL DMF中且在60°C下在氮氣保護下反應24小時。在反應完成之後，將反應溶液倒入至冰水中且劇烈攪拌。固體經收集、乾燥且進行矽膠管柱層析，從而導致化合物HPN-01401分離。化合物HPN-01401之產率為75%。此化合物之結構資訊如下：¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.0 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.50-7.55 (m, 5H), 7.71 (d, 2H), 8.07-8.10 (t, 3H); MS (m/z): 418.87 (M + 1)⁺。

【0110】 HPN-014系列化合物分別使用步驟2及步驟4合成。HPN-

014系列化合物之結構資訊如下：

HPN-01402：4-胺基-4'-氯-5-((4-胺磺醯基苯基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率：51%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.0 (s, 2H), 4.0 (s, 1H), 6.27 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.50-7.61 (m, 6H), 8.10 (d, 2H)；MS (m/z): 417.88 (M + 1)⁺；

HPN-01403：4-胺基-4'-氯-5-((4-胺磺醯基苯基)硫基)-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率：44%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.0 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.50-7.55 (m, 5H), 7.66-7.69 (dd, 4H), 8.09-8.10 (t, 3H)；MS (m/z): 434.93 (M + 1)⁺；

HPN-01404：4-胺基-4'-溴-5-((4-胺磺醯基苯基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率：50%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.0 (s, 2H), 4.0 (s, 1H), 6.27 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.50-7.71 (m, 9H)；MS (m/z): 462.33 (M + 1)⁺；

HPN-01405：二氫磷酸6'-胺基-5'-胺甲醯基-4''-氯-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基酯

產率：45%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.27 (s, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.50-7.70 (m, 8H), 8.10 (d, 2H), 8.31 (s, 1H)；MS (m/z): 419.77 (M + 1)⁺；

HPN-01407：4''-乙醯胺基-4'-胺基-4-氯-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率：45%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.04 (s, 3H), 6.27 (s,

2H), 7.23 (s, 1H), 7.50-7.55 (t, 4H), 7.70-7.77 (m, 4H), 7.87 (d, 4H), 8.10 (d, 2H), 8.31 (s, 1H); MS (m/z): 380.84 (M + 1)⁺;

HPN-01408 : 4'-胺基-4-氯-4''-丙醯胺基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率 : 38% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.02 (dd, 3H), 2.45 (dd, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.50-7.55 (t, 4H), 7.70-7.87 (m, 6H), 8.10 (d, 2H), 8.31 (s, 1H); MS (m/z): 394.87 (M + 1)⁺;

HPN-01409 : 4'-胺基-4''-丁醯胺基-4-氯-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率 : 47% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.90 (t, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.39 (t, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.50-7.55 (t, 4H), 7.70-7.87 (m, 6H), 8.10 (d, 2H), 8.31 (s, 1H); MS (m/z): 408.89 (M + 1)⁺;

HPN-01410 : 5-(3-(2H-四唑-5-基)苯氧基)-4-胺基-4'-氯-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率 : 50% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.27 (s, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.47-7.55 (m, 6H), 8.0 (m, 4H), 8.07-8.10 (m, 3H); MS (m/z): 407.83 (M + 1)⁺;

HPN-01411 : 4-胺基-4'-氯-5-(3-(N-丙基胺磺醯基)苯氧基)-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率 : 57% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.90 (t, 3H), 1.60 (m, 2H), 3.38 (t, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.50-7.55 (m, 4H), 7.69-7.71 (t, 4H), 8.07-8.10 (, m, 3H); MS (m/z): 460.95 (M + 1)⁺;

HPN-01412 : 4-胺基-4'-氯-5-(3-胺磺醯基苯氧基)-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率 : 48% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.0 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.50-7.55 (m, 5H), 7.69-7.71 (t, 4H), 8.07-8.10 (m,

3H) ; MS (m/z): 418.87 (M + 1)⁺ ;

HPN-01413 : 4-胺基-4'-氯-5-((3-胺磺醯基苯基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率 : 47% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.0 (s, 2H), 4, 0 (s, 1H), 6.27 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.48-7.63 (m, 6H), 7.71 (d, 1H), 8.10 (d, 2H) ; MS (m/z): 417.88 (M + 1)⁺;

HPN-01414 : 4-胺基-4'-氯-5-((3-胺磺醯基苯基)硫基)-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率 : 37% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.0 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.41-7.60 (m, 8H), 7.87 (s, 1H), 8.09-8.10 (t, 3H) ; MS (m/z): 434.93 (M + 1)⁺ ;

HPN-01415 : 4-胺基-4'-溴-5-(3-胺磺醯基苯氧基)-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率 : 56% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.0 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.48-7.66 (m, 8H) ; MS (m/z): 463.32 (M + 1)⁺ ;

HPN-014016 : 二氫磷酸6'-胺基-4''-溴-5'-胺甲醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-基酯

產率 : 49% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.27 (s, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.53-7.70 (m, 7H), 8.31 (s, 1H) ; MS (m/z): 464.22 (M + 1)⁺ ;

HPN-01417 : 4'-胺基-4-氯-4''-胍基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率 : 67% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 4.0 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.69 (d, 2H), 7.50-7.55 (m, 6H), 8.10 (d, 2H), 8.31 (d, 1H), 8.56 (s, 2H) ; MS (m/z): 380.84 (M + 1)⁺ ;

HPN-01418 : 4'-胺基-4-氯-4''-硫脲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率 : 59% ; ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.0 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.69 (d, 2H), 7.50-7.55 (m, 6H), 8.10 (d, 2H), 8.31 (d, 1H), 8.56 (s, 2H) ; MS (m/z): 397.89 ($\text{M} + 1$)⁺ ;

HPN-01419 : 4'-胺基-4-氯-4''-(2-羥基乙醯胺基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率 : 56% ; ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.65 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.50-7.55 (t, 4H), 7.70-7.87 (m, 5H), 8.10 (d, 2H), 8.31 (d, 1H) ; MS (m/z): 396.84 ($\text{M} + 1$)⁺ ;

HPN-01420 : 4'-胺基-4-氯-4''-(2-側氧基-2,5-二氫-1H-咪唑-1-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率 : 68% ; ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.02 (d, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.50-7.55 (m, 6H), 7.70-7.77 (m, 3H), 7.87 (m, 5H), 8.10 (d, 2H), 8.31 (d, 1H) ; MS (m/z): 405.85 ($\text{M} + 1$)⁺ ;

HPN-01421 : 4'-胺基-4-氯-4''-(1H-1,2,3-三唑-4-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率 : 58% ; ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.27 (s, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.50-7.55 (m, 4H), 7.70-7.75 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 8.30-8.31 (d, 3H), 12.0 (s, 1H) ; MS (m/z): 390.84 ($\text{M} + 1$)⁺ ;

HPN-01422 : 4-胺基-4'-氯-5-(3-(N-(2-羥乙基)胺磺醯基)苯氧基)-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率 : 58% ; ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.44-3.49 (m, 4H), 3.65 (s, 1H), 6.27 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.50-7.58 (m, 6H), 7.69-7.71 (m,

3H), 8.07-8.10 (t, 3H); MS (m/z): 462.92 (M + 1)⁺;

HPN-01423 : 4-胺基-4'-氯-5-(4-胺磺醯基苄氧基)-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率 : 48% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.11 (t, 2H), 4.27 (t, 2H), 6.62 (s, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.5~7.61 (m, 2H), 6.62 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.90 (s, 2H), 8.10-8.13 (m, 3H), MS (m/z): 446.92 (M + 1)⁺;

HPN-01424 : 4-胺基-4'-氯-5-((4-胺磺醯基苄基)氧基)-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率 : 52% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 5.16 (s, 2H), 6.62 (s, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.53(d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.90 (s, 2H), 8.10~8.13 (m, 3H), MS (m/z): 432.89 (M + 1)⁺;

HPN-01425 : 4-胺基-4'-氯-5-((4-胺磺醯基苄基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率 : 55% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.93 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.79 (s, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.79~7.87 (m, 3H), 7.90 (s, 2H), 8.10 (d, 2H), MS (m/z): 445.93 (M + 1)⁺;

HPN-01426 : 4-胺基-4'-氯-5-((4-胺磺醯基苄基)胺基)-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率 : 47% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 4.32 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.53~7.62 (m, 4H), 7.76~7.80 (m, 3H), 7.93 (s, 2H), 8.10 (d, 2H), MS (m/z): 431.91 (M + 1)⁺;

HPN-01427 : 4-胺基-4'-氯-5-(4-胺磺醯基哌嗪-1-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率：53%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.58 (t, 4H), 3.19 (t, 4H), 4.82 (s, 2H), 5.5 (s, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.90 (s, 2H), 8.12 (d, 2H), MS (m/z): 410.89 (M + 1)⁺；

HPN-01428 : 4-胺基-4'-氯-5-(5-胺磺醯基吡啶-2-基)-[1,1'-聯苯]-3-甲醯胺

產率：51%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.62 (s, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.90 (s, 2H), 8.1~8.2 (m, 4H), 8.43 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), MS (m/z): 403.85 (M + 1)⁺；

HPN-01429 : 4'-胺基-4-氯-4''-(3-(吡啶-3-基)脲基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率：49%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 5.02 (s, 2H), 7.4 (m, 1H), 7.76~7.85 (m, 4H), 7.95~8.03 (m, 4H), 8.10~8.15 (m, 1H), 8.33 (m, 3H), 8.55 (d, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), MS (m/z): 458.92 (M + 1)⁺；

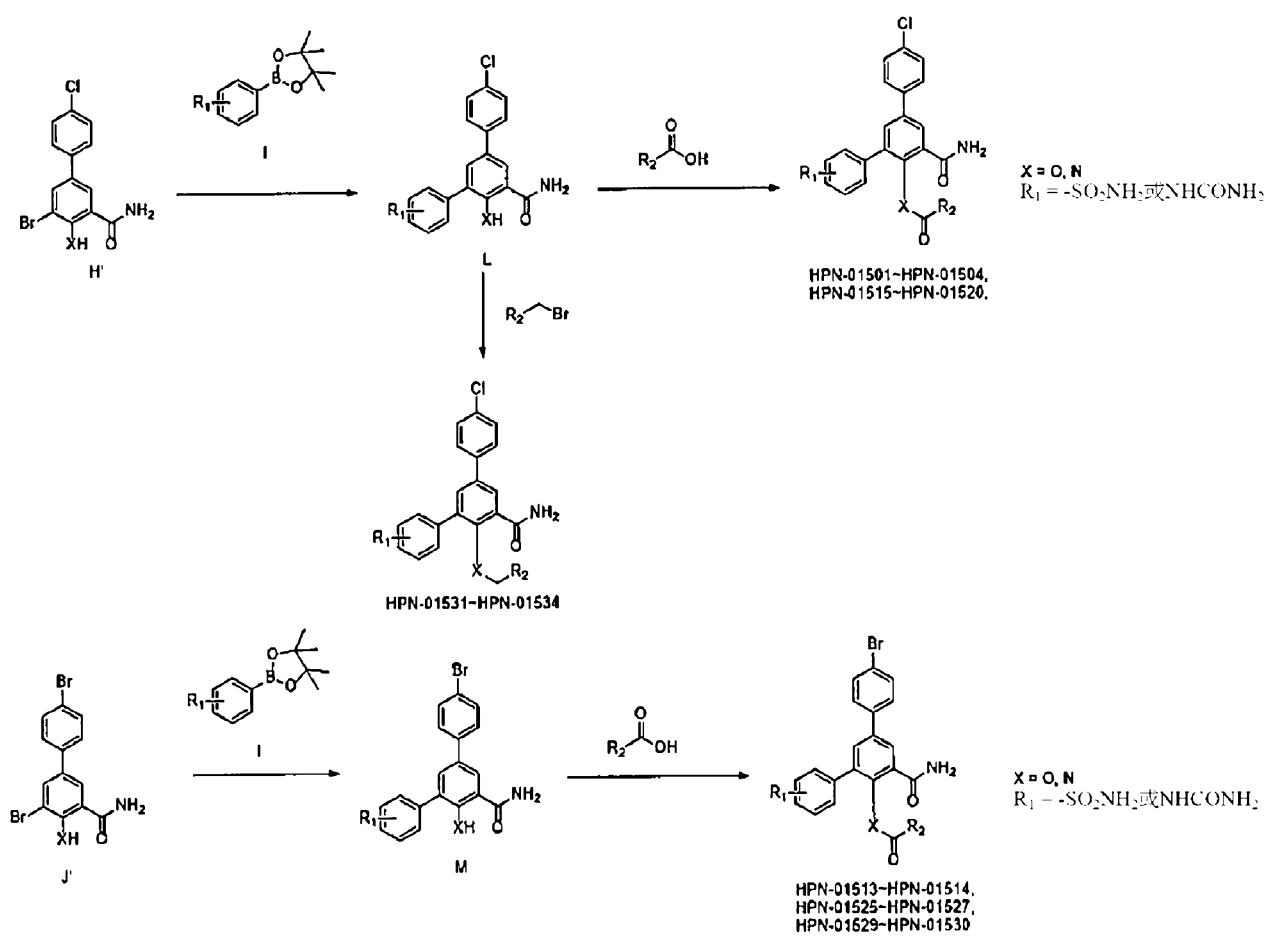
HPN-01430 : 4'-胺基-4-氯-4''-(3-異丙基脲基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率：68%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.20 (d, 6H), 4.18 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.90 (s, 2H), 8.10 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), MS (m/z): 423.91 (M + 1)⁺；

【0111】

實例23. HPN-015系列化合物之合成。

其他HPN-01衍生物使用以下方法合成：



【0112】 此合成之詳情如下：

步驟1.化合物L及M之合成：

將10 mmol化合物H'或J'、15 mmol經取代之4-四甲基二噁硼啶、0.35 g PdCl₂(PPh₃)₂ (5%)及2.8 g碳酸鉀(20 mmol)溶解於80 mL二噁烷及30 mL水之混合物中，且在80℃下在氮氣保護下反應30小時。在反應完成之後，將反應溶液倒入至冰水中且劇烈攪拌。固體經收集、乾燥且進行矽膠管柱層析，從而導致化合物L及M分離。化合物L及M之產率為65-70%。

【0113】

步驟2. HPN-015系列化合物之合成：

使10 mmol化合物L及M (10 mmol)、15 mmol經取代之烷基甲酸 (溶

第 75 頁(發明說明書)

解於50 mL乙腈中)、8.8 g BOP (20 mmol)及3.87 g DIEA (30 mmol)在30 °C下在氮氣保護下反應30小時。在反應完成之後，將反應溶液倒入至冰水中且用20 mL乙酸乙酯萃取三次，且有機相用酸性水、鹼性水及飽和生理鹽水以該順序洗滌。HPN-015系列化合物藉由矽膠管柱層析純化分離。HPN-015系列化合物之結構資訊如下：

HPN-01501：4'-乙醯胺基-4-氯-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率：68%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.0-2.04 (d, 5H), 7.23 (s, 1H), 7.50-7.55 (t, 4H), 7.88-7.93 (m, 5H), 8.10 (d, 2H), 8.54 (s, 1H)；MS (m/z): 444.9 (M + 1)⁺；

HPN-01502：4-氯-4'-(2-羥基乙醯胺基)-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率：65%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.0 (s, 2H), 3.65 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 7.23s, 1H), 7.50-7.55 (t, 4H), 7.88-7.93 (m, 5H), 8.10 (d, 2H), 8.54 (s, 1H)；MS (m/z): 460.9 (M + 1)⁺；

HPN-01503：4-氯-4'-(環丙烷甲醯胺基)-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率：71%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.73-0.98 (dd, 4H) 1.16 (m, 1H), 2.0 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.50-7.55 (t, 4H), 7.88-7.93 (m, 5H), 8.10 (d, 2H), 8.54 (s, 1H)；MS (m/z): 470.94 (M + 1)⁺；

HPN-01504：4'-(2-胺基乙醯胺基)-4-氯-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率：57%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.53 (s, 2H), 2.0 (s,

2H), 3.85 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.50-7.55 (t, 4H), 7.88-7.93 (m, 5H) 8.10 (d, 2H), 8.54 (s, 1H) ; MS (m/z): 459.92 (M + 1)⁺ ;

HPN-01505 : 4'-乙醯胺基-4-氯-4''-脲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率 : 50% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 4.0 (s, 1H), 6.0 (s, 3H), 7.50-7.55 (t, 4H) 7.77-7.93 (m, 5H), 8.10 (d, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.70 (s, 1H) ; MS (m/z): 408.83 (M + 1)⁺ ;

HPN-01506 : 4-氯-4'-(2-羥基乙醯胺基)-4''-脲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率 : 77% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.65 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 6.0 (d, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.50-7.55 (t, 4H), 7.77-7.93 (m, 5H), 8.10 (d, 2H), 8.54 (s, 1H) ; MS (m/z): 439.86 (M + 1)⁺ ;

HPN-01513 : 4-溴-4'-(3-羥丙醯胺基)-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率 : 69% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.0 (s, 2H), 2.42 (t, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.91 (t, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.50-7.53 (t, 4H) 7.66 (d, 2H), 7.88-7.93 (m, 6H), 8.54 (s, 1H) ; MS (m/z): 519.38 (M + 1)⁺ ;

HPN-01514 : 4'-(3-胺基丙醯胺基)-4-溴-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率 : 47% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.0 (s, 2H), 2.71 (t, 2H), 3.03 (t, 2H) 5.11 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.50-7.53 (t, 4H) 7.66 (d, 2H), 7.88-7.93 (m, 6H), 8.54 (s, 1H) ; MS (m/z): 518.4 (M + 1)⁺ ;

HPN-01515 : 4'-丁醯胺基-4-氯-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率：39%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.90 (t, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.0 (s, 2H), 2.39 (t, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.50-7.55 (t, 4H) 7.88-7.93 (m, 6H), 8.10 (d, 2H), 8.54 (s, 1H)；MS (m/z): 488.96 (M + 1)⁺；

HPN-01516：4-氯-4'-(3-羥丙醯胺基)-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率：53%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.0 (s, 2H), 2.42 (t, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.91 (t, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.50-7.55 (t, 4H), 7.88-7.93 (m, 6H), 8.10 (d, 2H), 8.54 (s, 1H)；MS (m/z): 474.93 (M + 1)⁺；

HPN-01517：4'-(3-胺基丙醯胺基)-4-氯-4''-胺磺醯基-[1, 1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率：58%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.0 (s, 2H), 2.71 (t, 2H), 3.03 (t, 2H) 5.11 (s, 2H), 7.50-7.55 (t, 4H), 7.88-7.93 (m, 6H), , 8.10 (d, 2H), 8.54 (s, 1H)；MS (m/z): 473.94 (M + 1)⁺；

HPN-01518：4'-(2-胺基乙醯胺基)-4-氯-4''-脲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率：67%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.53 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 6.0 (d, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.50-7.55 (t, 4H), 8.10 (d, 2H), 8.54 (s, 1H)；MS (m/z): 454.88 (M + 1)⁺；

HPN-01519：4'-丁醯胺基-4-氯-4''-脲基[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率：47%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.90 (t, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.0 (s, 2H), 2.39 (t, 2H), 6.0 (s, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.50-7.55 (t, 4H), 7.77-7.93 (m, 6H) 8.10 (d, 2H), 8.54 (s, 1H)；MS (m/z): 451.92 (M + 1)⁺；

HPN-01520 : 4-氯-4'-(3-羥丙醯胺基)-4''-脲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率 : 77% ; ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.42 (t, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 7.50-7.55 (t, 4H), 7.77-7.93 (m, 6H), 8.10 (d, 2H), 8.54 (s, 1H) ; MS (m/z): 453.89 ($\text{M} + 1$)⁺ ;

HPN-01525 : 4-溴-4'-(環丙烷甲醯胺基)-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率 : 57% ; ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.73-0.98 (dd, 4H) 1.16 (m, 1H), 2.0 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.50-7.53 (t, 4H), 7.66 (d, 2H), 7.88-7.93 (m, 6H), 8.54 (s, 1H) ; MS (m/z): 515.39 ($\text{M} + 1$)⁺ ;

HPN-01526 : 3-胺基丙酸4-溴-5'-胺甲醯基-4''-脲基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4'-基酯

產率 : 55% ; ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.63 (t, 2H), 2.92 (t, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.0 (s, 3H), 7.50-7.53 (t, 4H), 7.66 (d, 2H), 7.77-7.92 (m, 6H), 8.53 (s, 1H) ; MS (m/z): 498.34 ($\text{M} + 1$)⁺ ;

HPN-01527 : 4'-(2-胺基乙醯胺基)-4-溴-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率 : 49% ; ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.53 (s, 2H), 2.0 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.50-7.53 (t, 4H), 7.66 (d, 2H), 7.88-7.93 (m, 6H), 8.54 (s, 1H) ; MS (m/z): 504.37 ($\text{M} + 1$)⁺ ;

HPN-01529 : N-(5'-胺甲醯基-4-氯-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-4'-基)菸鹼醯胺

產率 : 68% ; ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.23 (s, 2H),

7.59~7.62 (m, 3H), 7.88~7.91 (m, 6H), 8.10 (d, 2H), 8.28~8.30 (m, 2H), 8.76~8.80 (m, 2H), 9.14 (s, 1H), 10.10 (s, 2H), MS (m/z): 507.96 (M + 1)⁺;

HPN-01530 : 4'-(3-胺基丙醯胺基)-4-氯-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率 : 48% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.5 (s, 2H), 2.71 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.88~7.92 (m, 6H), 8.10 (d, 2H), 8.29 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.10 (s, 2H), MS (m/z): 473.94 (M + 1)⁺;

HPN-01531 : 4-氯-4'-((2-羥乙基)胺基)-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率 : 52% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.55 (t, 2H), 3.67 (t, 2H), 4.92 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.88~7.92 (m, 6H), 8.10 (d, 2H), 8.29 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), MS (m/z): 446.92 (M + 1)⁺;

HPN-01532 : 4-氯-4'-((3-氯苯甲基)胺基)-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率 : 50% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 4.32 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.88~7.92 (m, 6H), 8.10 (m, 3H), 8.60 (d, 1H), MS (m/z): 527.43 (M + 1)⁺;

HPN-01533 : 4'-(丁胺基)-4-氯-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率 : 57% ; ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.89 (t, 3H), 1.32 (m,

2H), 1.47 (m, 2H), 3.30 (t, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.88~7.92 (m, 6H), 8.12 (m, 3H), 8.66 (d, 1H), MS (m/z): 458.97 (M + 1)⁺ ;

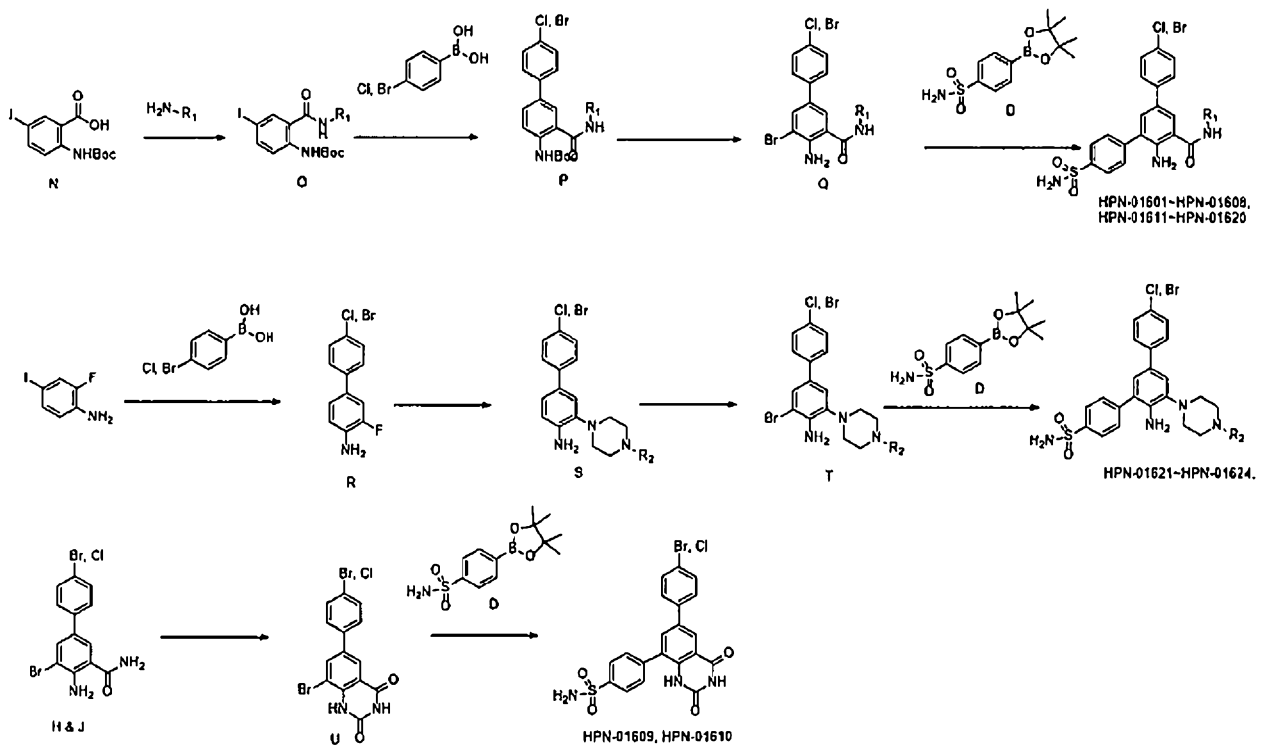
HPN-01534 : 4-氯-4'-(苯乙基胺基)-4''-胺磺鹽基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率：43%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.93 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.23~7.26 (m, 7H), 7.62 (d, 2H), 7.88~7.92 (m, 6H), 8.12 (m, 3H), 8.66 (d, 1H), MS (m/z): 507.02 (M + 1)⁺ ;

【0114】

實例24. HPN-016系列化合物之合成。

其他HPN-01衍生物使用以下方法合成：



【0115】 此合成之詳情如下：

步驟1. 化合物O之合成：

使3.6 g 化合物N (10 mmol)、10 mmol經取代之脂族胺（溶解於50

mL乙腈中)、8.8 g BOP (20 mmol)及3.87 g DIEA (30 mmol)在室溫下在氮氣保護下反應30小時。在反應完成之後，將反應溶液倒入至冰水中且用20 mL乙酸乙酯萃取三次。有機相用酸性水、鹼性水及飽和生理鹽水以該順序洗滌，且化合物O藉由矽膠管柱層析獲得。化合物O之產率為88~94%。

【0116】

步驟2. 化合物P之合成：

將3 mmol 化合物O、3.3 mmol 經取代之苯基酮酸、0.03 g $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$ (3%)及1.95 g CsCO_3 (6 mmol)添加至THF/水混合溶劑(THF:H₂O = 30 mL:20 mL)中且在氮氣保護下加熱至回流24小時。反應停止，且將反應溶液倒入至200 mL冰水中並連續地攪拌。沈澱固體經收集、乾燥且進行矽膠管柱層析，從而導致化合物P分離。化合物P之產率為75%。

【0117】

步驟3. 化合物Q之合成：

將5 mmol 化合物P及0.9 g NBS (5.25 mmol)溶解於100 mL冰乙酸中且在室溫下攪拌1小時。在反應完成之後，使反應溶液經部分濃縮且倒入至冰水中並劇烈攪拌。固體經收集、乾燥且進行矽膠管柱層析，從而導致化合物Q分離。化合物Q之產率為> 90%。

【0118】

步驟4. HPN-01601之合成：

將10 mmol 化合物Q、4.2 g 化合物D (15 mmol)、0.35 g $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5%)及2.8 g 碳酸鉀(20mmol)溶解於50 mL二噁烷及20 mL

水之混合物中。反應在80℃下在氮氣保護下進行30小時。在反應完成之後，將反應溶液倒入至冰水中且劇烈攪拌。固體經收集、乾燥且進行矽膠管柱層析，從而導致化合物HPN-01601分離。化合物HPN-01601之產率為75%。此化合物之結構資訊如下：¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.0 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 6.27 (s, 2H), 7.55-7.61 (t, 3H), 7.70 (d, 2H), 7.88-7.92 (dd, 4H), 8.10 (d, 2H), 8.31 (d, 1H); MS (m/z): 416.89 (M + 1)⁺;

【0119】

步驟5. 化合物R之合成

將0.7 g 化合物2-氟-4-碘苯胺(3 mmol)、3.3 mmol經取代之苯基酮酸、0.03 g PdCl₂(Ph₃P)₂ (3%)及1.95 g CsCO₃ (6 mmol)添加至THF/水混合溶劑(THF:H₂O = 30 mL:20 mL)中且在氮氣保護下加熱至回流24小時。反應停止，將反應溶液倒入至200 mL冰水中且攪拌。沈澱固體經收集、乾燥且進行矽膠管柱層析，從而導致化合物R分離。化合物R之產率為65%。

【0120】

步驟6. 化合物S之合成

將2 mmol化合物R及2 mmol經取代之哌嗪溶解於20 mL乙腈中。添加0.4 g TEA (4 mmol)，且在室溫下攪拌反應物16小時。將反應物倒入至冰水中且用20 mL乙酸乙酯萃取三次。經純化化合物S具有80%之產率。

【0121】

步驟7. 化合物T之合成：

將2 mmol化合物T及0.45 g NBS (2.6 mmol)溶解於50 mL冰乙酸中且在室溫下攪拌1小時。在反應完成之後，使反應溶液經部分濃縮且倒入

至冰水中並劇烈攪拌。固體經收集、乾燥且進行矽膠管柱層析，從而導致化合物Q分離。化合物Q之產率為> 90%。

【0122】

步驟8.化合物HPN-01621之合成：

將1 mmol化合物T、0.4 g化合物D (1.5 mmol)、0.04 g $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5%)及0.3 g碳酸鉀(2 mmol)溶解於5 mL二噁烷及2 mL水之混合物中且在80℃下在氮氣保護下反應24小時。在反應完成之後，將反應溶液倒入至冰水中且劇烈攪拌。固體經收集且進行矽膠管柱層析，從而導致化合物HPN-01621分離。化合物HPN-01621之產率為45%。此化合物之結構資訊如下： ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.91-2.0 (d, 3H), 2.78 (t, 4H), 3.46 (t, 4H), 6.27 (s, 2H), 6.79 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.88-7.92 (dd, 4H), 8.10 (d, 2H); MS (m/z): 443.96 ($\text{M} + 1$)⁺。

【0123】

步驟9.化合物U之合成：

將2 mmol化合物H&J及0.2 g三光氣(0.7 mmol)在低溫下溶解於15 mL二氯甲烷中。緩慢添加0.5 g TEA (5 mmol)且在室溫下攪拌混合物16小時。在反應完成之後，使反應溶液經部分濃縮且倒入至冰水中並劇烈攪拌。固體經收集、乾燥且進行矽膠管柱層析，從而導致化合物U分離。化合物U之產率為44%。

【0124】

步驟10.化合物HPN-01609之合成：

將1 mmol化合物U、0.4 g化合物D (1.5 mmol)、0.04 g $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5%)及0.3 g碳酸鉀(2 mmol)溶解於5 mL二噁烷及2 mL水之混合物中且在

80℃下在氮氣保護下反應24小時。在反應完成之後，將反應溶液倒入至冰水中且劇烈攪拌。固體經收集、乾燥且進行矽膠管柱層析，從而導致化合物HPN-01609分離。化合物HPN-01609之產率為45%。此化合物之結構資訊如下：¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.0 (s, 2H), 7.88 (s, 4H), 7.55 (d, 2H), 7.88-7.93 (m, 5H), 8.10 (d, 2H), 8.54 (d, 1H), 10.0 (s, 1H); MS (m/z): 428.86 (M + 1)⁺。根據以上步驟，完成系列化合物之合成，且結構資訊概述如下：

HPN-01602：4'-胺基-4-溴-N-甲基-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率：53%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.0 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 6.27 (s, 2H), 7.3-7.70 (m, 7H) 7.88-7.92 (dd, 4H), 8.31 (d, 1H)；MS (m/z): 461.34 (M + 1)⁺；

HPN-01603：4'-胺基-4-氯-N-丙基-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率：58%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.90 (t, 3H), 1.64 (m, 2H), 2.0 (s, 2H), 3.42 (t, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 8.10-8.03 (t, 3H), 8.31 (d, 1H)；MS (m/z): 444.95 (M + 1)⁺；

HPN-01604：4'-胺基-4-溴-N-丙基-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率：66%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.90 (t, 3H), 1.64 (m, 2H), 2.0 (s, 2H), 3.42 (t, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.70-7.66 (t, 3H), 7.88-7.92 (dd, 4H), 8.03 (s, 1H), 8.31 (d, 1H)；MS (m/z): 489.4 (M + 1)⁺；

HPN-01605 : 4'-胺基-4-氯-N-環丙基-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率 : 64% ; ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 1H-NMR:0.61-0.86 (m, 4H), 2.0 (s, 2H), 2.75 (m, 1H), 6.27 (s, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.88-7.92 (dd, 4H) 8.10 (d, 2H), 8.31 (d, 1H) ; MS (m/z): 442.93 ($\text{M} + 1$)⁺ ;

HPN-01606 : 4'-胺基-4-溴-N-環丙基-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率 : 54% ; ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.61-0.86 (m, 4H), 2.0 (s, 2H), 2.75 (m, 1H), 6.27 (s, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.66-7.70 (t, 3H), 7.88-7.92 (dd, 4H), 8.03 (s, 1H), 8.31 (d, 1H) ; MS (m/z): 487.38 ($\text{M} + 1$)⁺ ;

HPN-01607 : 4'-胺基-4-氯-N-(2-羥乙基)-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率 : 55% ; ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.0 (s, 2H), 3.30 (t, 2H), 3.65 (t, 3H), 6.27 (s, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.88-7.92 (dd, 4H) 8.10 (d, 2H), 8.31 (d, 1H) ; MS (m/z): 446.92 ($\text{M} + 1$)⁺ ;

HPN-01608 : 4'-胺基-4-溴-N-(2-羥乙基)-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率 : 54% ; ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.0 (s, 2H), 3.30 (t, 2H), 3.65 (t, 3H), 6.27 (s, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.66-7.70 (t, 3H), 7.88-7.92 (dd, 4H), 8.03 (s, 1H), 8.31 (d, 1H) ; MS (m/z): 491.37 ($\text{M} + 1$)⁺ ;

HPN-01610 : 4-(6-(4-溴苯基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-8-基)苯磺醯胺

產率：51%； ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.0 (s, 2H), 7.88 (s, 4H), 7.53 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.88-7.92 (dd, 4H), 8.54 (d, 1H), 10.0 (s, 1H)；MS (m/z): 473.31 ($\text{M} + 1$) $^+$ ；

HPN-01611：4'-胺基-4-氯-N-苯基-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率：54%； ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.02 (s, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.23-7.32 (dd, 4H), 7.70 (m, 2H), 8.10-8.04 (m, 3H), 8.55 (d, 1H), 10.32 (s, 1H)；MS (m/z): 478.96 ($\text{M} + 1$) $^+$ ；

HPN-01612：4'-胺基-4-溴-N-苯基-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率：67%； ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.02 (s, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.23-7.32 (dd, 4H), 7.65 (dd, 4H), 7.88 (s, 4H), 8.04 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.32 (s, 1H)；MS (m/z): 523.42 ($\text{M} + 1$) $^+$ ；

HPN-01613 4'-胺基-4-氯-N-(3-氟苯基)-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率：54%； ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.02 (s, 2H), 6.96 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.56-7.62 (M, 3H), 7.88 (s, 4H), 8.04-8.10 (dd, 3H), 8.55 (d, 1H), 10.32 (s, 1H)；MS (m/z): 496.95 ($\text{M} + 1$) $^+$ ；

HPN-01614：4'-胺基-4-溴-N-(3-氟苯基)-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率：64%； ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.02 (s, 2H), 6.96 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.65-7.72 (M, 5H), 7.88 (s, 4H), 8.04 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 10.32 (s, 1H)；MS (m/z): 541.41 ($\text{M} + 1$) $^+$ ；

HPN-01615 : 4'-胺基-4-氯-N-(3,4-二氟苯基)-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率：54%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 5.02 (s, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.58-7.62 (dd, 3H), 7.73 (d, 1H), 7.80-8.10 (t, 3H), 8.55 (d, 1H), 10.32 (s, 1H)；MS (m/z): 514.94 (M + 1)⁺；

HPN-01616 : 4'-胺基-4-溴-N-(3,4-二氟苯基)-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率：64%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 5.02 (s, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.37 (t, 1H) 7.73 (m, 6H), 7.88 (s, 4H) 8.04 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 10.32 (s, 1H)；MS (m/z): 559.4 (M + 1)⁺；

HPN-01617 : 4'-胺基-4-氯-N-(3,4-二羥基苯基)-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率：54%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.0 (s, 2H), 5.35 (d, 2H), 6.27 (s, 2H), 6.76 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.45-7.63 (m, 6H), 8.10 (d, 2H), 8.31 (d, 1H), 9.15 (s, 1H)；MS (m/z): 510.96 (M + 1)⁺；

HPN-01618 : 4'-胺基-4-溴-N-(3,4-二羥基苯基)-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率：59%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.0 (s, 2H), 5.35 (d, 2H), 6.27 (s, 2H), 6.76 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.45-7.53 (dd, 4H) 7.63-7.66 (dd, 4H), 8.10 (d, 2H), 8.31 (d, 1H), 9.15 (s, 1H)；MS (m/z): 555.41 (M + 1)⁺；

HPN-01619 : 4'-胺基-4-氯-N-(3-甲氧基苯基)-4''-胺磺醯基-[1, 1':3',1''-

聯三苯]-5'-甲醯胺

產率：54%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.74 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 6.67 (d, 1H), 7.20-7.23 (dd, 4H), 7.47 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.88 (s, 4H), 8.04-8.10 (dd, 3H), 8.55 (d, 1H), 10.32 (s, 1H)；MS (m/z): 508.99 (M + 1)⁺；

HPN-01620：4'-胺基-4-溴-N-(3-甲氧基苯基)-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率：57%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.74 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 6.67 (d, 1H), 7.20-7.23 (dd, 4H), 7.47 (d, 1H), 7.65 (s, 4H), 7.88 (s, 4H), 8.04 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 10.32 (s, 1H)；MS (m/z): 553.44 (M + 1)⁺；

HPN-01622：6'-胺基-4''-溴-5'-(哌嗪-1-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-4-磺醯胺

產率：54%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.91-2.0 (d, 3H), 2.78 (t, 4H), 3.46 (t, 4H), 6.27 (s, 2H), 6.79 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.88-7.92 (dd, 4H)；MS (m/z): 488.41 (M + 1)⁺；

HPN-01623：4-(4'-胺基-4-氯-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-基)哌嗪-1-甲醯胺

產率：54%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.29 (t, 4H), 3.52 (t, 4H), 5.02 (s, 2H), 6.20 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.88 (s, 4H), 8.10 (d, 2H)；MS (m/z): 586.99 (M + 1)⁺；

HPN-01624：4-(4'-胺基-4-溴-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-基)哌嗪-1-甲醯胺

產率：66%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.78 (t, 4H), 3.46 (t, 4H), 5.02 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.65 (s, 4H), 7.88 (s, 4H)；MS (m/z): 488.42 (M + 1)⁺；

HPN-01625：4'-胺基-4-氯-N-(吡啶-3-基)-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率：57%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 5.02 (s, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.88 (d, 4H), 8.10~8.17 (m, 4H), 8.33 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.93 (d, 1H), 10.33 (s, 1H), MS (m/z): 479.95 (M + 1)⁺；

HPN-01626：4'-胺基-4-氯-N-(1H-吡咯-2-基)-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率：58%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 5.02 (s, 2H), 6.25 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.88 (d, 4H), 8.10~8.12 (m, 3H), 8.55 (d, 1H), 11.17 (s, 1H), 12.00 (s, 1H), MS (m/z): 467.94 (M + 1)⁺；

HPN-01627：4'-胺基-4-氯-4''-胺磺醯基-N-(噻吩-3-基)-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率：53%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 5.02 (s, 2H), 6.43 (d, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.59~7.62 (m, 3H), 7.88 (d, 4H), 8.10~8.12 (m, 3H), 8.55 (d, 1H), 10.21 (s, 1H), MS (m/z): 484.99 (M + 1)⁺；

HPN-01628：4'-胺基-4-氯-N-(1H-吡咯-3-基)-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率：48%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 5.02 (s, 2H), 6.23 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.88 (d, 4H), 8.10~8.12 (m, 3H), 8.55 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), MS (m/z): 467.94 (M + 1)⁺；

HPN-01629：N-((1H-吡咯-2-基)甲基)-4'-胺基-4-氯-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率：55%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 4.32 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 5.88 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.88 (d, 4H), 8.10~8.12 (m, 3H), 8.55 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 11.86 (s, 1H), MS (m/z): 481.97 (M + 1)⁺；

HPN-01630 4'-胺基-4-氯-N-(吡啶-3-基甲基)-4''-胺磺醯基-[1,1':3',1''-聯三苯]-5'-甲醯胺

產率：68%；¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ: 4.47(s, 2H), 5.02 (s, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.88 (m, 5H), 8.05~8.10 (m, 3H), 8.37 (d, 1H), 8.58~8.60 (m, 2H), 8.73 (s, 1H), MS (m/z): 493.98 (M + 1)⁺；

【0125】

實例25. HPN-01變體對肝細胞中之脂滴(LD)形成的影響。

自上文所描述之合成方法獲得之各HPN-01衍生物抑制肝細胞中之LD形成的能力使用實例3中所概述之程序來測試。此分析之結果展示於下表6中(第二行)。

【0126】

實例26. HPN-01變體對初級人類肝細胞中之SREBP-1及SREBP-2之表現

的影響。

自上文所描述之合成方法獲得之各HPN-01衍生物抑制初級肝細胞中之SREBP-1及SREBP-2 mRNA表現的能力使用實例6中所概述之程序來測試。此分析之結果展示於表6中(第三及第四行)。

表6

HPN-01變體之抑制效果

化合物編號	LD內容物抑制 (EC50 , μ M)	SREBP-1 mRNA 抑制(EC50 , μ M)	SREBP-2 mRNA 抑制(EC50 , μ M)
HPN-01101	0.57	2.96	6.98
HPN-01102	0.46	1.61	3.37
HPN-01103	0.99	2.14	3.08
HPN-01104	0.67	2.08	3.26
HPN-01105	1.09	3.24	5.26
HPN-01106	2.85	6.35	6.45
HPN-01107	1.17	5.66	7.37
HPN-01108	0.55	2.59	4.67
HPN-01109	1.37	2.71	4.46
HPN-01110	0.81	2.26	3.60
HPN-01111	0.75	2.08	2.44
HPN-01112	0.65	2.03	1.36
HPN-01113	0.33	0.69	0.97
HPN-01114	0.21	1.27	2.47
HPN-01115	2.35	6.42	5.99
HPN-01116	1.01	3.74	5.01
HPN-01117	1.15	6.99	8.24
HPN-01118	0.84	2.34	2.51
HPN-01119	1.08	2.71	4.17
HPN-01120	0.68	6.44	5.10
HPN-01121	2.14	6.59	8.04
HPN-01122	2.44	9.61	7.29
HPN-01123	0.89	3.45	4.45
HPN-01124	0.67	1.86	3.25
HPN-01125	0.38	2.80	4.27
HPN-01126	0.83	2.43	4.54
HPN-01127	0.33	1.17	3.37
HPN-01128	0.89	2.40	3.47
HPN-01129	0.29	1.69	3.10
HPN-01130	0.06	0.97	1.80
HPN-01131	0.38	1.28	2.26
HPN-01132	0.07	0.36	1.55
HPN-01133	0.70	2.55	3.07
HPN-01201	1.20	3.16	6.85

化合物編號	LD内容物抑制 (EC50, μ M)	SREBP-1 mRNA 抑制(EC50, μ M)	SREBP-2 mRNA 抑制(EC50, μ M)
HPN-01202	0.29	0.64	0.90
HPN-01203	0.55	1.70	2.10
HPN-01204	1.01	4.18	4.59
HPN-01205	0.52	1.75	2.09
HPN-01206	0.90	1.68	1.07
HPN-01207	0.98	1.94	2.73
HPN-01208	1.69	3.25	5.77
HPN-01209	0.82	2.33	1.98
HPN-01210	0.53	1.92	2.97
HPN-01211	0.78	3.79	7.14
HPN-01212	0.75	2.27	1.85
HPN-01213	1.29	4.55	4.88
HPN-01214	0.52	3.42	6.32
HPN-01215	0.61	3.72	6.78
HPN-01216	0.96	4.35	7.93
HPN-01217	0.18	1.03	2.07
HPN-01218	0.99	4.54	6.51
HPN-01219	0.96	4.71	6.91
HPN-01220	0.46	1.59	3.21
HPN-01221	0.77	1.67	3.47
HPN-01222	1.36	7.31	12.84
HPN-01223	1.03	2.64	4.20
HPN-01224	0.58	1.58	2.57
HPN-01301	1.19	3.44	5.35
HPN-01302	1.03	3.16	4.52
HPN-01303	1.30	6.62	10.54
HPN-01304	0.83	1.54	2.77
HPN-01305	0.82	1.74	3.90
HPN-01306	1.33	1.76	3.26
HPN-01307	1.36	5.68	4.59
HPN-01308	1.90	6.36	11.15
HPN-01309	3.50	8.16	8.96
HPN-01310	10.49	13.02	23.94
HPN-01311	2.02	3.09	5.59
HPN-01312	1.45	7.53	10.32
HPN-01313	1.76	5.51	9.41
HPN-01314	1.18	4.57	7.71
HPN-01315	2.61	7.72	14.04
HPN-01316	5.92	8.02	11.21
HPN-01317	0.58	3.35	4.32
HPN-01318	0.31	0.77	1.16
HPN-01319	0.63	4.80	3.42
HPN-01320	0.69	1.10	2.16
HPN-01321	1.76	3.06	5.31
HPN-01322	0.83	1.62	2.55
HPN-01401	1.38	1.97	3.53

化合物編號	LD內容物抑制 (EC50 , μ M)	SREBP-1 mRNA 抑制(EC50 , μ M)	SREBP-2 mRNA 抑制(EC50 , μ M)
HPN-01402	0.60	1.18	2.50
HPN-01403	0.36	1.96	3.09
HPN-01404	0.64	1.97	3.39
HPN-01405	0.76	2.50	3.98
HPN-01406	0.68	1.53	2.79
HPN-01407	1.07	5.41	9.69
HPN-01408	1.50	2.55	4.37
HPN-01409	0.50	1.05	1.42
HPN-01410	0.58	2.09	4.08
HPN-01411	0.94	1.59	2.84
HPN-01412	2.07	3.09	6.11
HPN-01413	0.74	1.52	2.70
HPN-01414	1.57	3.94	9.86
HPN-01415	0.66	2.35	6.45
HPN-01416	1.51	3.02	4.01
HPN-01417	1.26	3.15	4.92
HPN-01418	0.98	2.69	2.45
HPN-01419	0.50	1.82	3.53
HPN-01420	0.42	2.14	2.37
HPN-01421	0.75	1.51	2.22
HPN-01422	1.44	1.52	3.93
HPN-01423	0.81	1.36	2.37
HPN-01424	1.45	2.69	4.31
HPN-01425	6.48	2.83	3.44
HPN-01426	1.15	11.03	9.40
HPN-01427	1.11	3.32	3.83
HPN-01428	1.14	5.65	18.82
HPN-01429	0.14	6.69	3.98
HPN-01430	5.36	1.88	4.37
HPN-01501	1.67	5.04	8.55
HPN-01502	0.79	1.65	2.30
HPN-01503	0.70	3.94	6.48
HPN-01504	0.46	0.73	1.11
HPN-01505	0.59	1.36	2.41
HPN-01506	6.48	7.31	17.13
HPN-01513	0.68	1.63	2.88
HPN-01514	1.15	2.83	5.10
HPN-01515	0.48	0.95	1.32
HPN-01516	1.10	1.91	2.07
HPN-01517	0.48	1.96	2.94
HPN-01518	1.11	2.92	4.86
HPN-01519	0.81	1.51	2.75
HPN-01520	2.51	3.01	4.45
HPN-01525	1.45	5.61	10.03
HPN-01526	1.15	1.63	3.83
HPN-01527	2.60	5.25	5.69

化合物編號	LD內容物抑制 (EC50， μ M)	SREBP-1 mRNA 抑制(EC50， μ M)	SREBP-2 mRNA 抑制(EC50， μ M)
HPN-01529	1.67	3.09	18.82
HPN-01530	0.46	3.94	9.40
HPN-01531	6.48	3.15	5.71
HPN-01532	1.15	2.69	8.60
HPN-01533	0.48	2.83	11.73
HPN-01534	1.11	2.92	6.79
HPN-01601	7.50	11.03	18.82
HPN-01602	2.32	3.32	4.73
HPN-01603	2.39	7.22	9.40
HPN-01604	1.14	1.95	5.71
HPN-01605	0.69	1.78	2.35
HPN-01606	0.14	1.13	2.75
HPN-01607	3.05	6.73	12.47
HPN-01608	1.20	2.39	4.31
HPN-01609	1.18	5.45	8.36
HPN-01610	1.16	2.00	3.44
HPN-01611	0.79	1.37	2.24
HPN-01612	0.64	3.11	5.48
HPN-01613	1.37	1.55	2.20
HPN-01614	0.82	5.65	8.60
HPN-01615	1.15	6.69	11.73
HPN-01616	1.07	3.57	6.79
HPN-01617	0.32	1.88	3.68
HPN-01618	1.43	3.57	6.37
HPN-01619	1.33	4.18	7.95
HPN-01620	5.36	5.76	9.22
HPN-01621	1.40	2.52	3.87
HPN-01622	22.76	37.11	50.78
HPN-01623	15.29	38.14	50.05
HPN-01624	1.30	7.54	13.51
HPN-01625	2.32	3.32	18.82
HPN-01626	3.05	7.22	12.47
HPN-01627	1.20	1.95	4.31
HPN-01628	1.16	2.39	5.48
HPN-01629	1.37	2.00	8.60
HPN-01630	2.39	3.57	3.87

【0127】

實例27. HPN-01對經鏈佐黴素(STZ)及高脂肪飲食誘發之NASH小鼠的功效

測試HPN-01對經誘發罹患NASH之小鼠中之各種身體及生物化學參數的影響。總體研究設計展示於圖27中。簡言之，將新生C57/BL6J小鼠

分成5組，其中每組8隻動物。一個組(未經治療)在研究中餵食普通飼料，且不接受任何種類之藥物治療。剩餘四個組在第2天、第3天及第4天經注射有含有 90 μg 鏈佐黴素(STZ)之媒劑(媒劑由 40% PEG400:10% Cremophor EL:50%水構成)，且自第4週至第9週餵食高脂肪飲食(HFD)以確定肝中之NASH標誌。接受STZ之組(媒劑組)中之一者不給予任何其他藥物治療。剩餘三個組在第6週開始接受經口投與之替米沙坦或經口投與之HPN-01並持續3週。替米沙坦以10 mpk (mg/kg體重)之劑量每天一次(QD)經口投與；此組充當陽性對照。HPN-01以較低(5 mpk)或較高(15 mpk)劑量一天兩次(BID)經口投與。針對各組，每日記錄體重及食物攝入。圖28A展示餵食普通飼料之未經治療小鼠(未經治療；灰圓形)、餵食高脂肪飲食之經媒劑治療之小鼠(媒劑；黑方形)、餵食高脂肪飲食之經替米沙坦治療之小鼠(替米沙坦；灰色向上箭頭三角形)、餵食高脂肪飲食之經低劑量HPN-01治療之小鼠(HPN-01 5 mpk；灰色向下箭頭三角形)及餵食高脂肪飲食之經高劑量HPN-01治療之小鼠(HPN-01 15 mpk；黑色菱形)中之體重變化。圖28B展示針對各研究組所記錄之每日累計食物攝入。結果展示，用HPN-01治療對nSTZ+HFD NASH小鼠體重或每日食物攝入無影響。

【0128】 在研究結束時，使動物空腹隔夜，且量測空腹血糖水準並與研究第1天所獲得的空腹葡萄糖水準相比較。圖29展示，用HPN-01之HPN-01治療對nSTZ+HFD NASH小鼠空腹血糖水準無影響。

【0129】 隨後使小鼠安樂死，且藉由心臟穿刺抽出全血。血清經製備且儲存於-80℃下供用於丙胺酸轉胺酶(ALT)、天冬胺酸轉胺酶(AST)、三酸甘油酯(TG)及總膽固醇(TC)偵測。分離肝，且記錄肝重量。肝組織

儲存於-80℃下供用於TG、TC檢測、各種發炎性及纖維化標記物之量測以及病理學研究。

【0130】 血清丙胺酸轉胺酶(ALT)及天冬胺酸轉胺酶(AST)水準分別展示於圖30A及30B中。資料展示，HPN-01以劑量依賴性方式顯著逆轉nSTZ+HFD NASH小鼠中之血清ALT (圖30A)及AST (圖30B)水準的升高。

【0131】 nSTZ+HFD NASH小鼠中之血清總膽固醇(TC)及三酸甘油酯(TG)水準分別展示於圖31A及31B中。資料展示，HPN-01以劑量依賴性方式顯著減弱NASH小鼠中之血清TC (圖31A)及TG (圖31B)水準的增加。

【0132】 來自nSTZ+HFD NASH小鼠肝之總膽固醇(TC)及三酸甘油酯(TG)水準分別展示於圖32A及32B中。資料展示，HPN-01投與以劑量依賴性方式顯著逆轉肝TC (圖32A)及TG (圖32B)水準的升高。

【0133】 如上文所描述治療之小鼠肝中之TNF- α 及MCP-1 mRNA之水準分別展示於圖33A及33B中。資料展示，藉由HPN-01治療以劑量依賴性方式顯著遏制TNF- α (圖33A)及MCP-1 (圖33B)。同樣，圖34A-34C展示，HPN-01治療以劑量依賴性方式降低轉型生長因子 β 1 (TGF- β 1) (圖34A)、膠原蛋白1型 α 1 (COL1A1) (圖34B)及金屬蛋白酶-1組織抑制劑(TIMP-1) (圖34C)之水準。

【0134】 在蘇木精及伊紅(H&E)染色及油紅O染色之後在顯微鏡下觀測來自圖27中所展示之研究之各組的肝組織，且測定NAFLD活性評分。結果展示於圖35A中。亦測定其他NAFLD/NASH病變評分，包括肝脂肪變性評分(圖35B)、氣球樣評分(圖35C)及發炎評分(圖35D)。

【0135】 儘管已結合特定實施例及實例描述本發明，但一般熟習此項技術者應顯而易見，關於彼技術及本發明，特定揭示之材料及方法之等效物亦將適用於本發明；且此類等效物包括在以下申請專利範圍內。



201843135

【發明摘要】

【中文發明名稱】

胺基-芳基-苯甲醯胺化合物及其使用方法

【英文發明名稱】

AMINO-ARYL-BENZAMIDE COMPOUNDS AND METHODS OF
USE THEREOF

【中文】

本發明揭示一種用於治療及/或減輕非酒精性脂肪肝病(NAFLD)及非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)之方法。該方法使用活性胺基-芳基-苯甲醯胺化合物及其製備之方法。

【英文】

A method for the treatment and/or reduction of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is disclosed. The method uses active amino-aryl-benzamide compounds and methods for the preparation thereof.

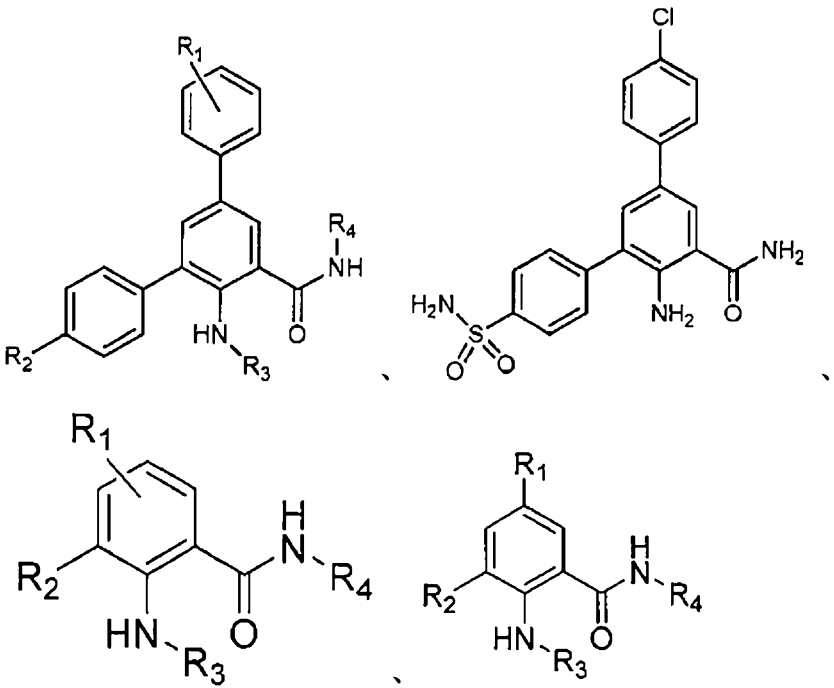
【指定代表圖】

圖5

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

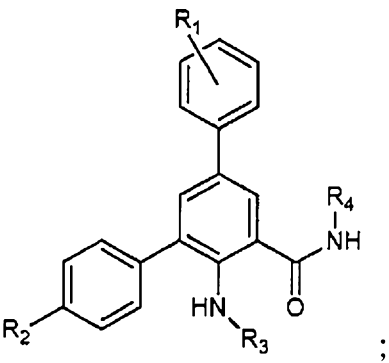


【發明申請專利範圍】

【第1項】

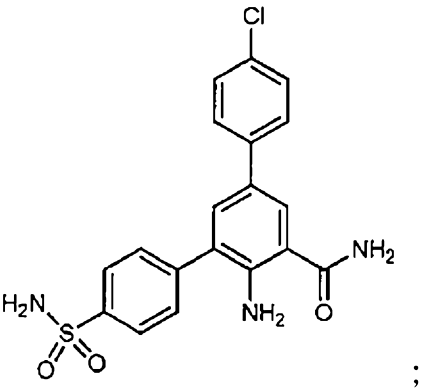
一種治療個體之非酒精性脂肪肝病(NAFLD)的方法，其包含向該個體投與治療有效量之選自由以下組成之群的化合物：式I、式II、式III、式IV之化合物，或其前藥、治療活性代謝物、水合物、溶劑合物、或醫藥學上可接受之鹽，其中，

式I為：

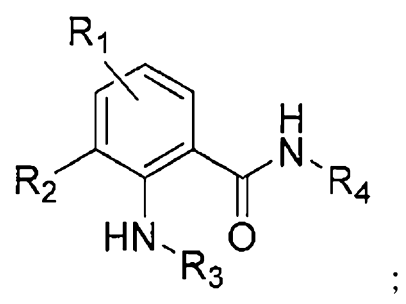


其中R1為鹵素，R2為亞磺基團，且R3及R4獨立地為氫或低碳數烷基；其中，

式II為：



式III為：



其中，

R₁ 為 -CHCHR₅； -CHCHCO₂R₅； -CHCHCONHR₅； - 苯基； - 苯基-R₅； -CCR₅； -CC-CH₂R₅； -OR₅； -SR₅； 或NHR₅；

R₂ 為 -C₆H₅-R₆； -OC₆H₅-R₆； -SC₆H₅-R₆； -NHC₆H₅-R₆； -OC₁₋₆烷基 -C₆H₄-R₆； -NHC₁₋₆烷基-C₆H₄-R₆； 哌嗪-R₆； 或吡啶-R₆；

R₃ 為H； 視情況經 -OH、-NH₂、 苯基或鹵素取代之 -C₁₋₆烷基； -CO-吡啶； -CO-CH₂CH₂NH₂； 或視情況經 -OH或-NH₂取代之 -CO-C₁₋₆烷基；

R₄ 為H、-OCH₃、-哌啶、-哌啶-CONH₂、-吡啶、-吡咯、-噻吩； 或視情況經 -OH、-吡啶、-哌啶、-吡咯或-噻吩取代之 -C₁₋₆烷基； 或視情況經鹵素或羥基取代之-苯基；

或，R₃及R₄一起形成尿嘧啶；

R₅ 為 鹵素； -COOH； C₁₋₆環烷基； -CH₂C₆H₅； -CH₂CH₂C₆H₅； -CH₂CH₂C₆H₅-F； CH₂C₆H₅-COOH； -CH₂C₆H₅-OH； -CH₂- 呋喃； -Si(CH₂)₃； -CH₂CO₂CH₃； -CH₂CO₂(CH₂)₂CH₃； 或-CH₂CO₂C₆H₅-Cl； 或

視情況經鹵素或-OH取代之-C₁₋₁₀烷基； 或

視情況經鹵素或-OH取代之-C₁₋₁₀環烷基； 或

視情況經鹵素、-OH、-CH₃、-C₁₋₁₀烷基、OCO-C₁₋₄烷基、-NHCOMe、-NHCO(CH₂)₂CH₃、-COOH、-OC₁₋₁₀烷基或-CO₂-C₁₋₄烷基取代之苯基； 或

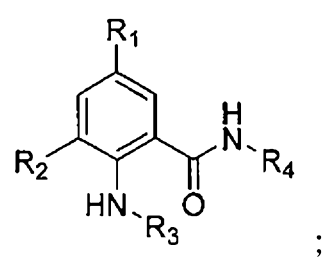
視情況經鹵素、-OH、-CH₃、-C₁₋₁₀烷基、OCO-C₁₋₄烷基、-

NHCOMe、-NHCO(CH₂)₂CH₃、-COOH、-OC₁₋₁₀烷基或-CO₂-C₁₋₄烷基取代之-吡啶；或

視情況經鹵素、-OH、-CH₃、-C₁₋₁₀烷基、OCO-C₁₋₄烷基、-NHCOMe、-NHCO(CH₂)₂CH₃、-COOH、-OC₁₋₁₀烷基或-CO₂-C₁₋₄烷基取代之-吡咯；

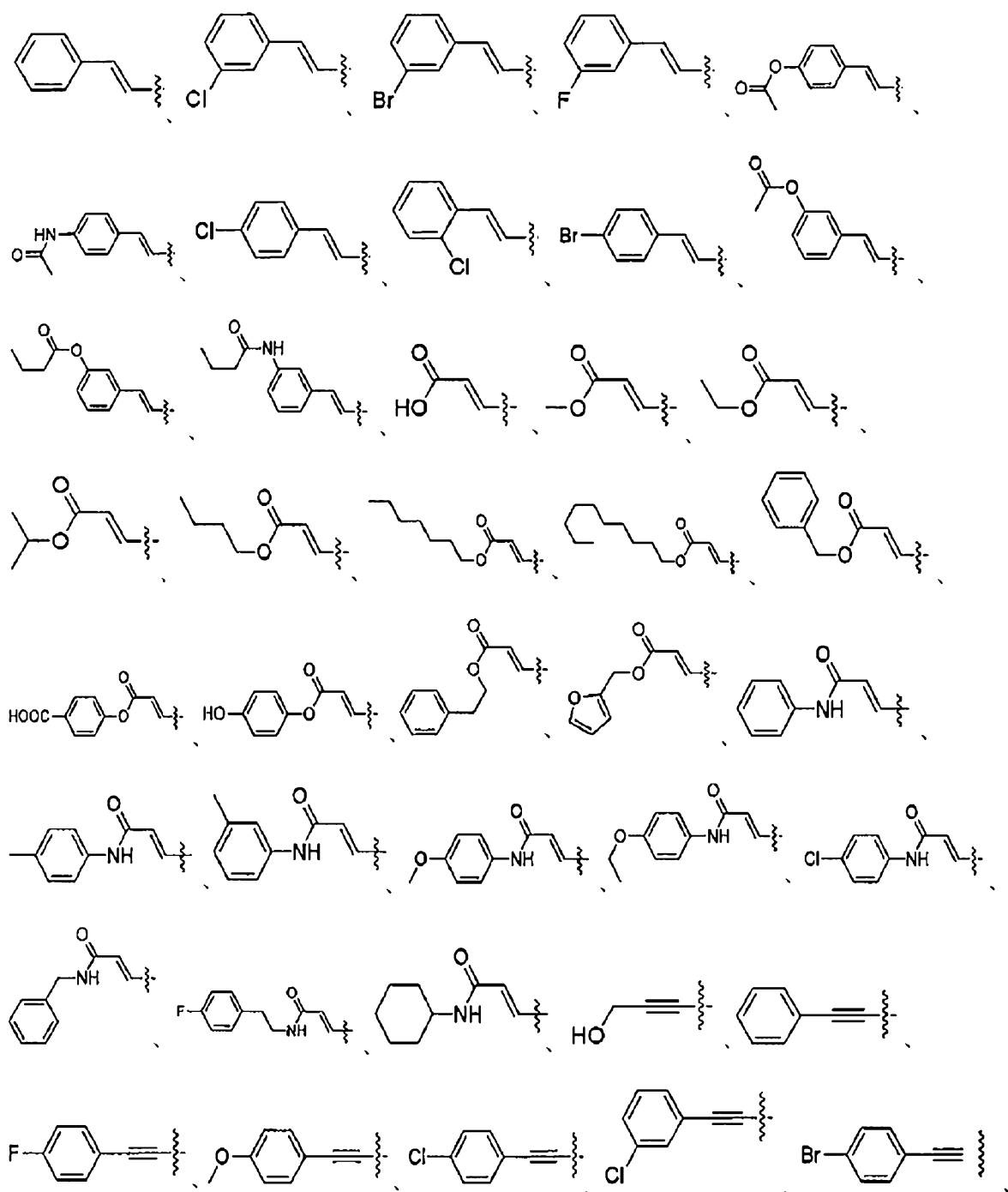
R₆為-SO₂NH₂；-OPO(OH)₂；-NH₂；-NHCONH₂；-NHCOCH₃；-NHCSCH₃；-NHCSCH₂CH₃；-NHCS(CH₂)₂CH₃；四唑；-SO₂NH(CH₂)₂CH₃；-NHC(NH)NH₂；-NHCSNH₂；-NHCSCH₂OH；三唑；氧代咪唑；-SO₂NHCH₂CH₂OH；-NHCONH-C₁₋₆烷基；或-NHCONH-吡啶；其中，

式IV為：



其中R1選自表1中所列出之基團；R2選自表2中所列出之基團；R3選自表3中所列出之基團；且R4選自表4中所列出之基團，

表1
式IV，R1選項



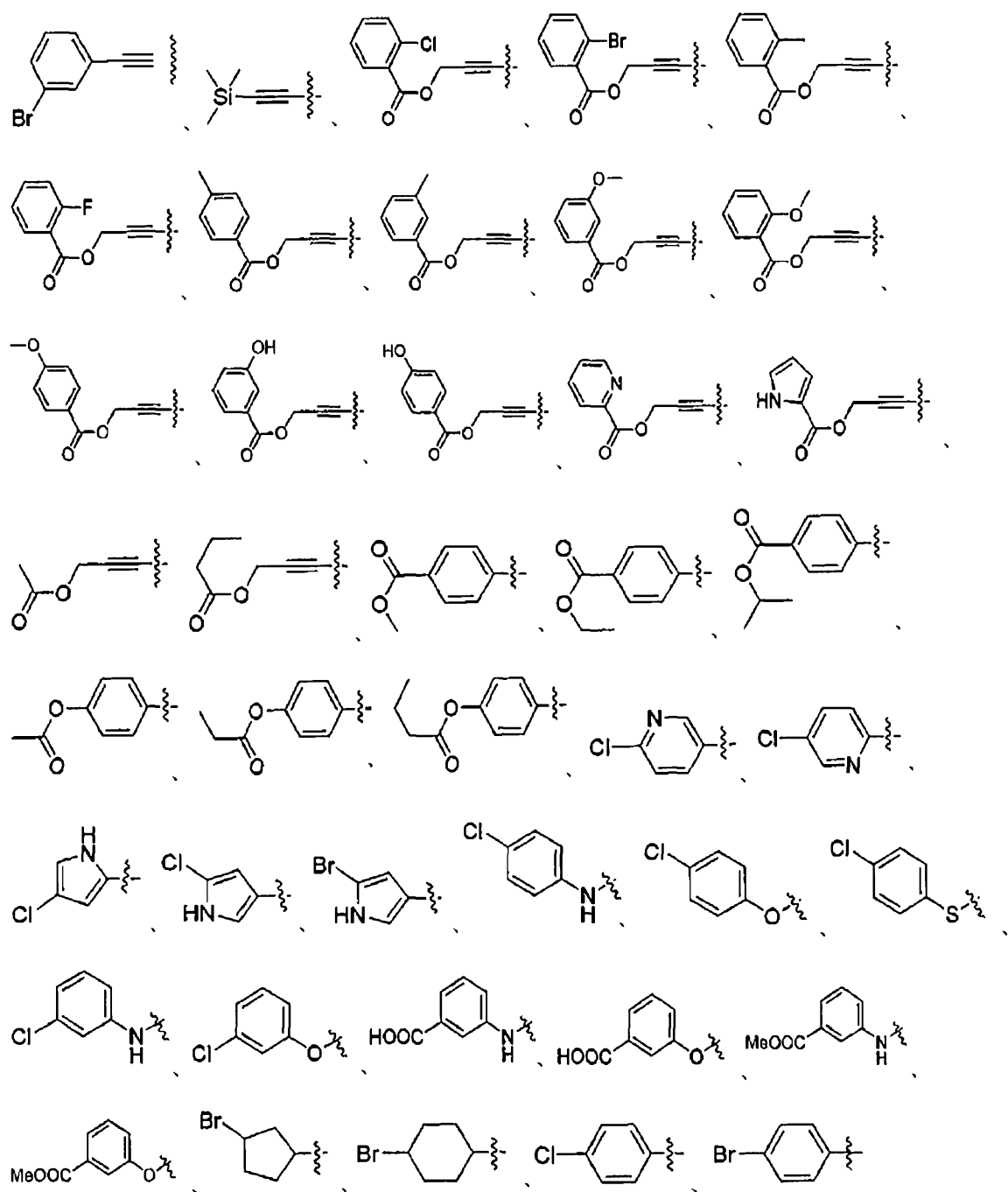


表2

式IV，R₂選項

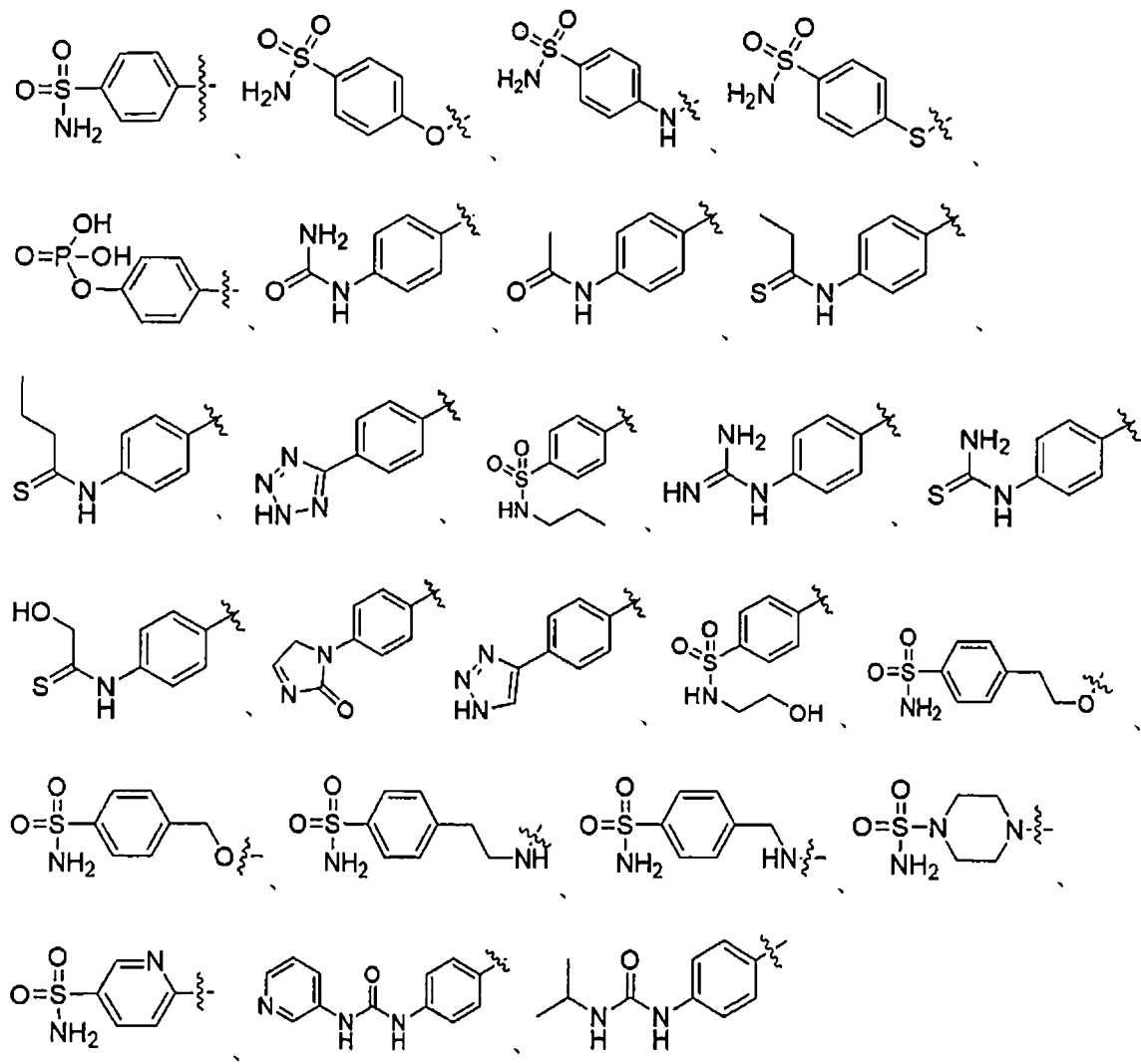


表3

式IV，R3選項

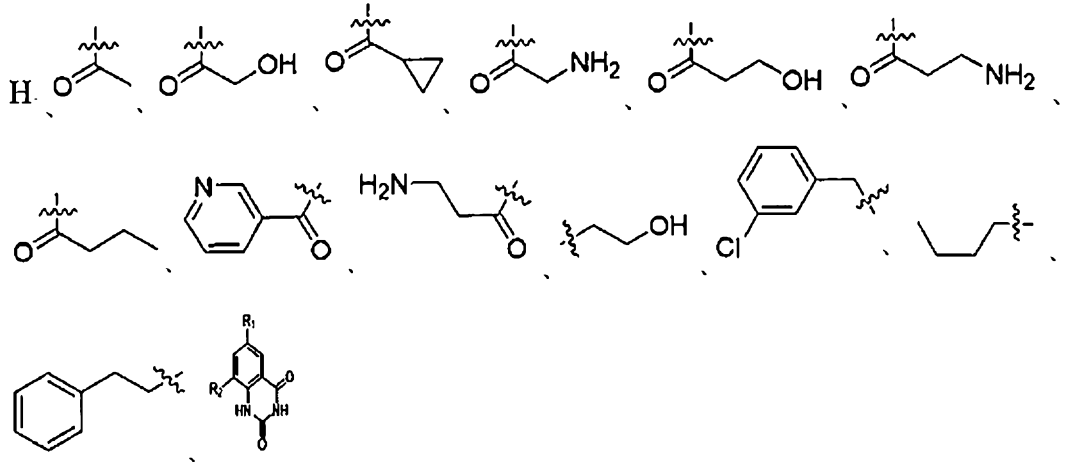
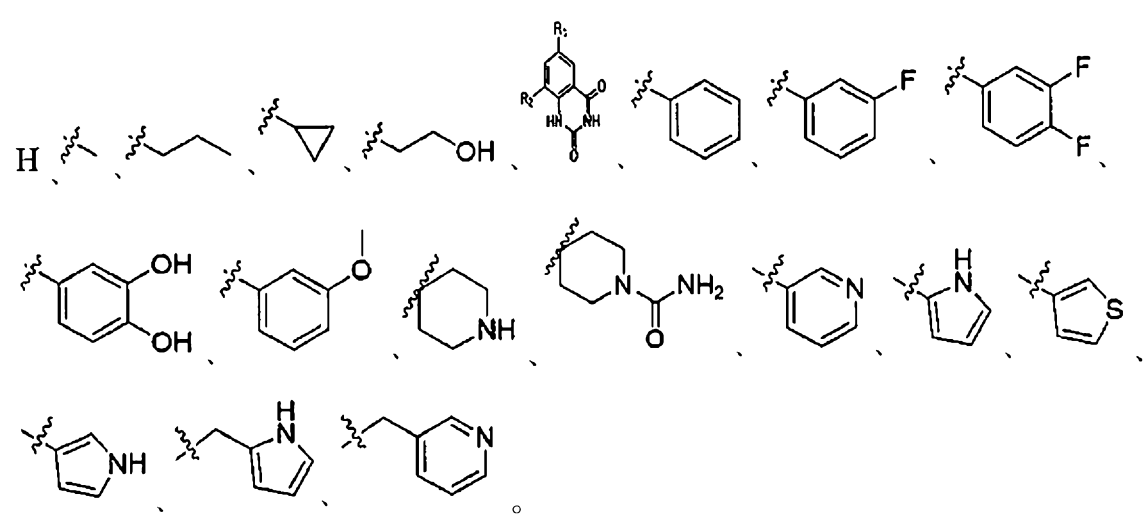


表4

式IV，R4選項



【第2項】

如請求項1之方法，其中該NAFLD包含選自由以下組成之群的病況：脂肪浸潤加發炎、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、肝纖維化、肝硬化及其組合。

【第3項】

如請求項1之方法，其中該化合物以約1 mg/kg至約100 mg/kg個體體重/天之間的劑量投與。

【第4項】

如請求項1之方法，其中該化合物每天投與一次。

【第5項】

如請求項1之方法，其中該化合物為式I化合物，或其前藥、治療活性代謝物、水合物、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽。

【第6項】

如請求項5之方法，其中R₁為氯化物。

【第7項】

如請求項5之方法，其中R₂為SO₂NH₂。

【第8項】

如請求項5之方法，其中R3為氫。

【第9項】

如請求項5之方法，其中R4為氫。

【第10項】

如請求項5之方法，其中該化合物為式II化合物，或其前藥、治療活性代謝物、水合物、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽。

【第11項】

如請求項1之方法，其中該化合物為式III化合物，或其前藥、治療活性代謝物、水合物、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽。

【第12項】

如請求項1之方法，其中該化合物為式IV化合物，或其前藥、治療活性代謝物、水合物、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽。

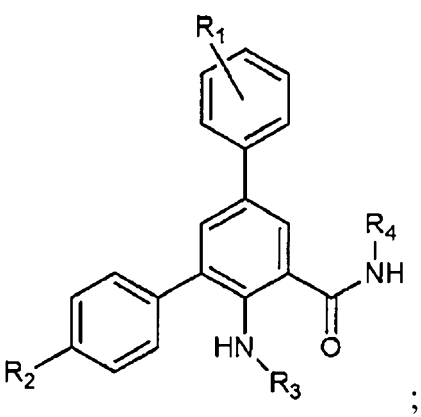
【第13項】

如請求項12之方法，其中該化合物選自由以下組成之群：HPN-01101-01133；HPN-01201-01224；HPN-01301-01322；HPN-01401-01430；HPN-01501-01506；HPN-01513-01520；HPN-01525-01527；HPN-01529-01534；HPN-01601-01630，及其前藥、治療活性代謝物、水合物、溶劑合物及醫藥學上可接受之鹽。

【第14項】

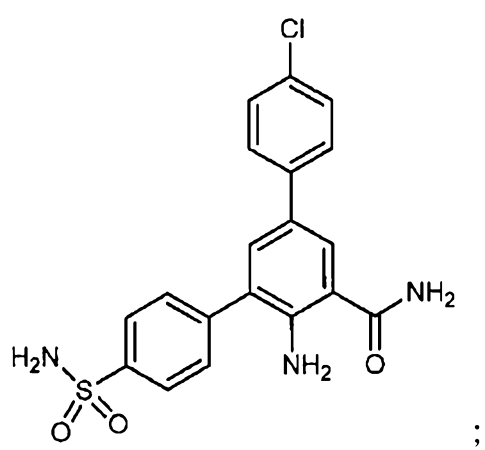
一種式I、式II、式III、式IV之化合物或其前藥、治療活性代謝物、水合物、溶劑合物、或醫藥學上可接受之鹽，其用於治療個體之非酒精性脂肪肝病(NAFLD)，其中，

式I為：

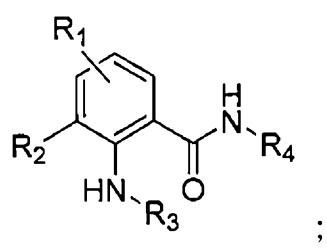


其中R1為鹵素，R2為亞磺基團，且R3及R4獨立地為氫或低碳數烷基；其中，

式II為：



式III為：



其中，

R1為-CHCHR5；-CHCHCO2R5；-CHCHCONHR5；-苯基；-苯基-R5；-CCR5；-CC-CH2R5；-OR5；-SR5；或NHR5；

R2為-C6H5-R6；-OC6H5-R6；-SC6H5-R6；-NHC6H5-R6；-OC1-6烷基-C6H4-R6；-NHC1-6烷基-C6H4-R6；哌嗪-R6；或吡啶-R6；

R_3 為 H；視情況經 -OH、-NH₂、苯基或鹵素取代之 -C₁₋₆ 烷基；-CO-吡啶；-CO-CH₂CH₂NH₂；或視情況經 -OH 或 -NH₂ 取代之 -CO-C₁₋₆ 烷基；

R_4 為 H、-OCH₃、-哌啶、-哌啶-CONH₂、-吡啶、-吡咯、-噻吩；或視情況經 -OH、-吡啶、-哌啶、-吡咯或 -噻吩取代之 -C₁₋₆ 烷基；或視情況經鹵素或羥基取代之 -苯基；

或， R_3 及 R_4 一起形成尿嘧啶；

R_5 為鹵素；-COOH；C₁₋₆ 環烷基；-CH₂C₆H₅；-CH₂CH₂C₆H₅；-CH₂CH₂C₆H₅-F；CH₂C₆H₅-COOH；-CH₂C₆H₅-OH；-CH₂-呋喃；-Si(CH₂)₃；-CH₂CO₂CH₃；-CH₂CO₂(CH₂)₂CH₃；或 -CH₂CO₂C₆H₅-Cl；或

視情況經鹵素或 -OH 取代之 -C₁₋₁₀ 烷基；或

視情況經鹵素或 -OH 取代之 -C₁₋₁₀ 環烷基；或

視情況經鹵素、-OH、-CH₃、-C₁₋₁₀ 烷基、OCO-C₁₋₄ 烷基、-NHCOMe、-NHCO(CH₂)₂CH₃、-COOH、-OC₁₋₁₀ 烷基或 -CO₂-C₁₋₄ 烷基取代之 -苯基；或

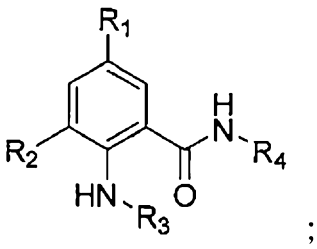
視情況經鹵素、-OH、-CH₃、-C₁₋₁₀ 烷基、OCO-C₁₋₄ 烷基、-NHCOMe、-NHCO(CH₂)₂CH₃、-COOH、-OC₁₋₁₀ 烷基或 -CO₂-C₁₋₄ 烷基取代之 -吡啶；或

視情況經鹵素、-OH、-CH₃、-C₁₋₁₀ 烷基、OCO-C₁₋₄ 烷基、-NHCOMe、-NHCO(CH₂)₂CH₃、-COOH、-OC₁₋₁₀ 烷基或 -CO₂-C₁₋₄ 烷基取代之 -吡咯；

R_6 為 -SO₂NH₂；-OPO(OH)₂；-NH₂；-NHCONH₂；-NHCOCH₃；-NHCSCH₃；-NHCSCH₂CH₃；-NHCS(CH₂)₂CH₃；四唑；-SO₂NH(CH₂)₂CH₃；-NHC(NH)NH₂；-NHCSNH₂；-NHCSCH₂OH；三

唑；氧代咪唑；-SO₂NHCH₂CH₂OH；-NHCONH-C₁₋₆ 烷基；或 -NHCONH-吡啶；其中，

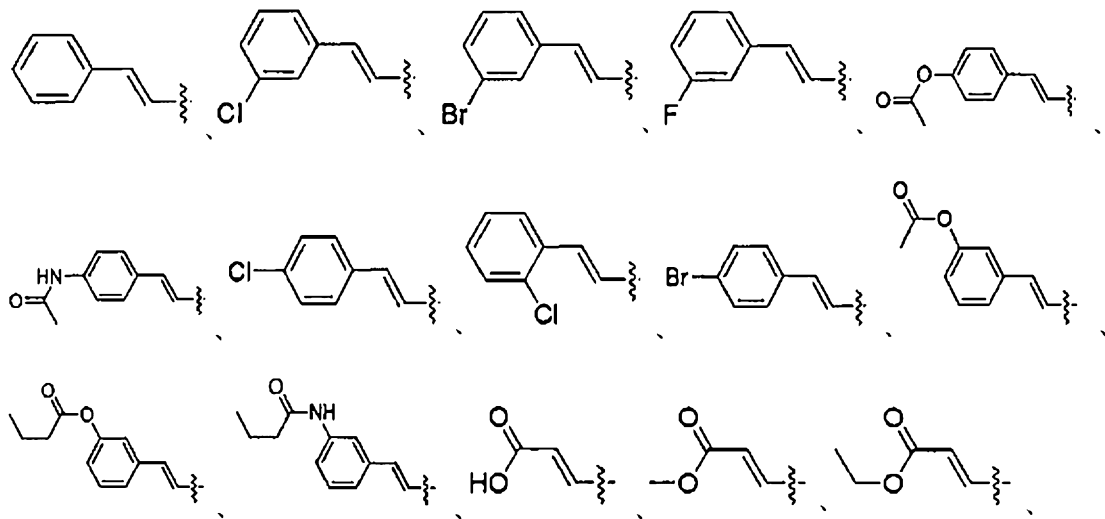
式IV為：

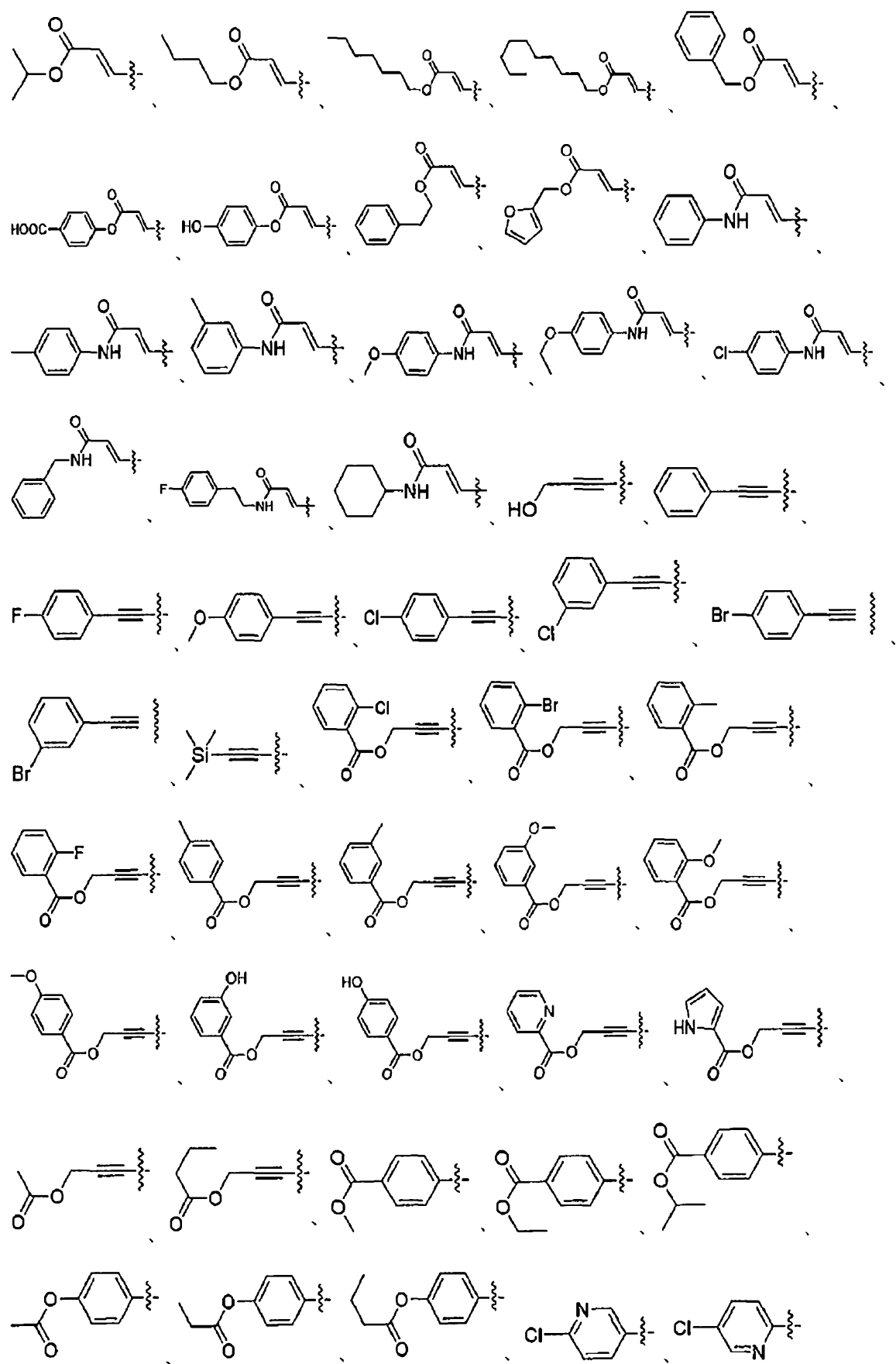


其中R1選自表1中所列出之基團；R2選自表2中所列出之基團；R3選自表3中所列出之基團；且R4選自表4中所列出之基團，

表1

式IV，R1選項





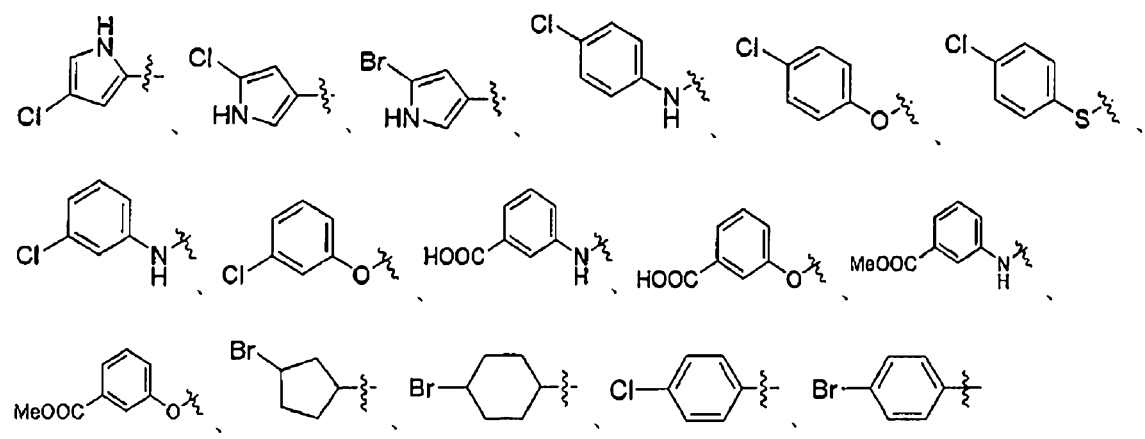


表2

式IV，R2選項

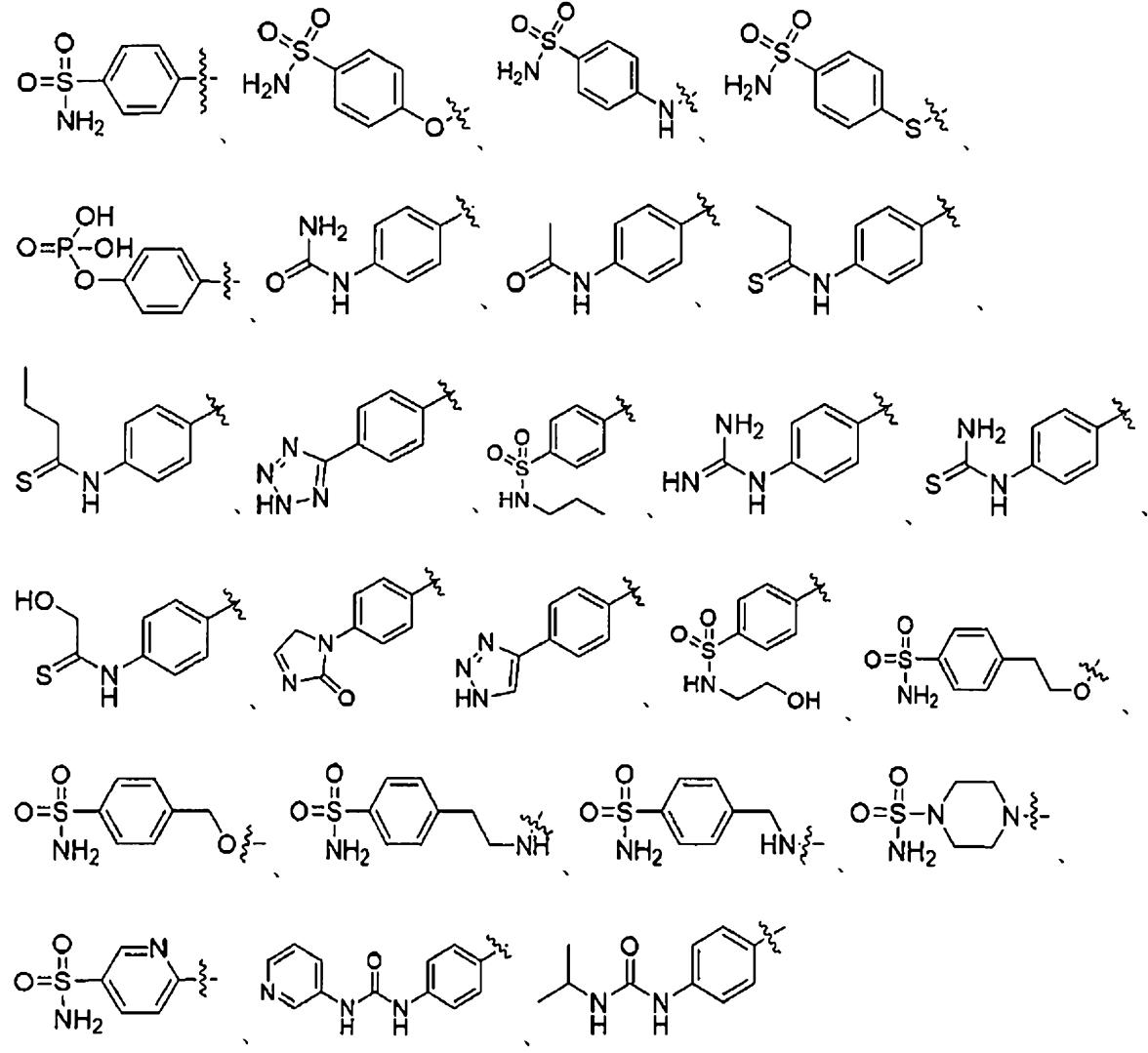


表3

式IV，R3選項

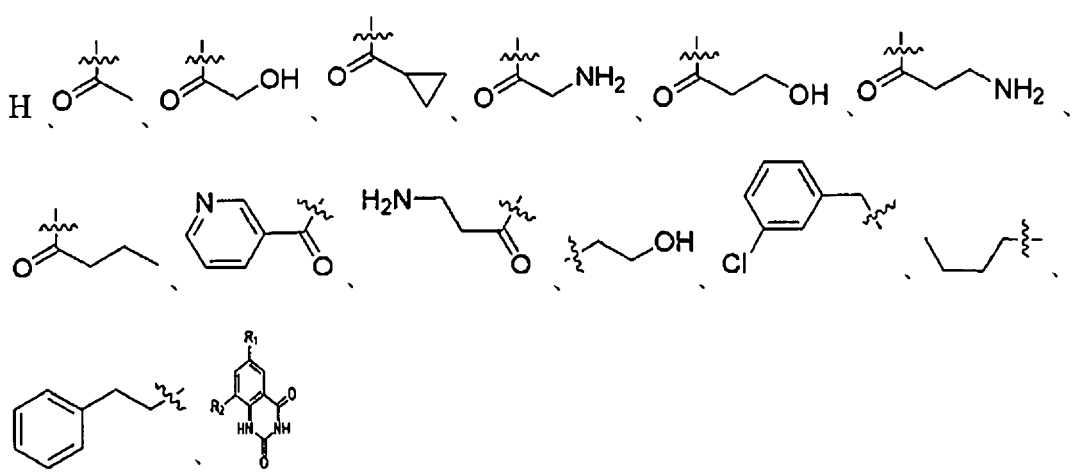
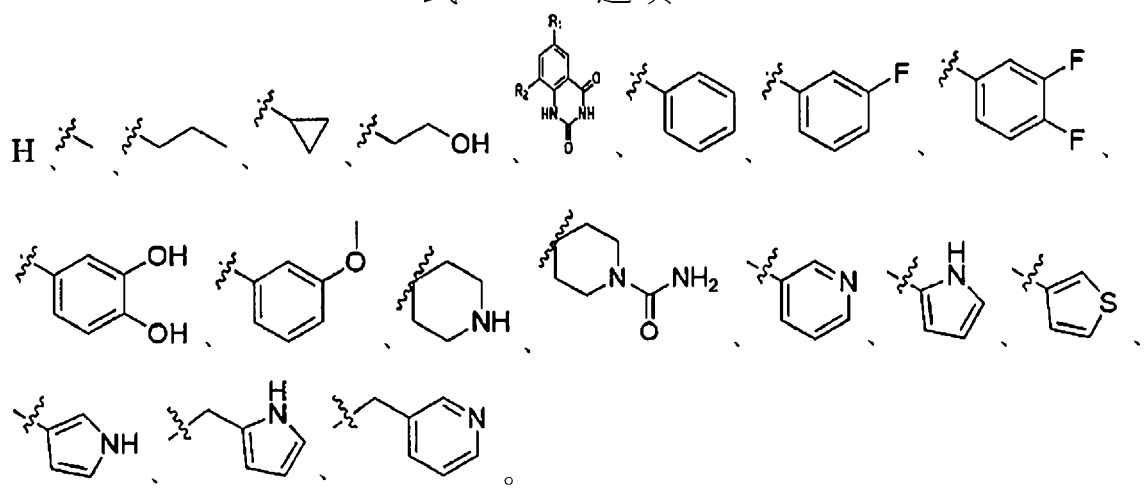


表4

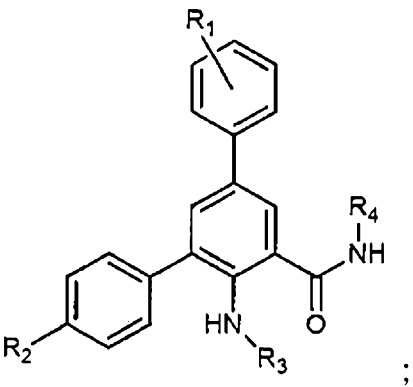
式IV，R4選項



【第15項】

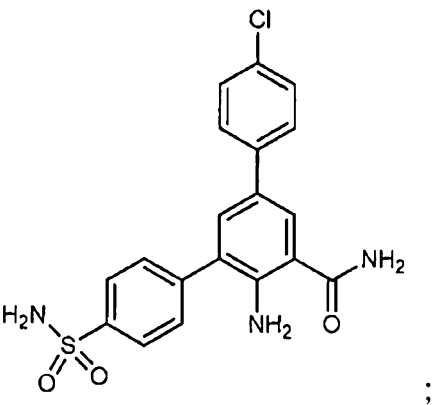
一種用於治療NAFLD之套組，其包含：治療有效量之式I、式II、式III、式IV之化合物，或其前藥、治療活性代謝物、水合物、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，及向個體投與該化合物之說明書，該個體患有NAFLD或諸如脂肪沈積相關之發炎、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、肝纖維化、肝硬化或其組合之相關病症或處於該等病症之風險下，其中，

式I為：

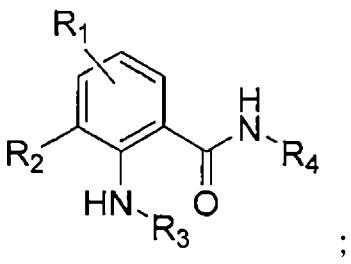


其中R1為鹵素，R2為亞磺基團，且R3及R4獨立地為氫或低碳數烷基；其中，

式II為：



式III為：



其中，

R1為-CHCHR5；-CHCHCO2R5；-CHCHCONHR5；-苯基；-苯基-R5；-CCR5；-CC-CH2R5；-OR5；-SR5；或NHR5；

R2為-C6H5-R6；-OC6H5-R6；-SC6H5-R6；-NHC6H5-R6；-OC1-6烷基-C6H4-R6；-NHC1-6烷基-C6H4-R6；哌嗪-R6；或吡啶-R6；

R3為H；視情況經-OH、-NH2、苯基或鹵素取代之-C1-6烷基；-CO-

吡啶； $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ；或視情況經 $-\text{OH}$ 或 $-\text{NH}_2$ 取代之 $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ 烷基；

R_4 為 H 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{吡啶}$ 、 $-\text{吡啶}-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{吡咯}$ 、 $-\text{噻吩}$ ；或視情況經 $-\text{OH}$ 、 $-\text{吡啶}$ 、 $-\text{吡啶}$ 、 $-\text{吡咯}$ 或 $-\text{噻吩}$ 取代之 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基；或視情況經鹵素或羥基取代之 $-\text{苯基}$ ；

或， R_3 及 R_4 一起形成尿嘧啶；

R_5 為鹵素； $-\text{COOH}$ ； C_{1-6} 環烷基； $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ； $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ； $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5-\text{F}$ ； $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5-\text{COOH}$ ； $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5-\text{OH}$ ； $-\text{CH}_2-$ 呋喃； $-\text{Si}(\text{CH}_2)_3$ ； $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ； $-\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ；或 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_5-\text{Cl}$ ；或視情況經鹵素或 $-\text{OH}$ 取代之 $-\text{C}_{1-10}$ 烷基；或

視情況經鹵素或 $-\text{OH}$ 取代之 $-\text{C}_{1-10}$ 環烷基；或

視情況經鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $\text{OCO}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{NHCOMe}$ 、 $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{OC}_{1-10}$ 烷基或 $-\text{CO}_2-\text{C}_{1-4}$ 烷基取代之 $-\text{苯基}$ ；或

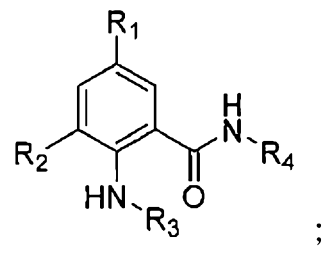
視情況經鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $\text{OCO}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{NHCOMe}$ 、 $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{OC}_{1-10}$ 烷基或 $-\text{CO}_2-\text{C}_{1-4}$ 烷基取代之 $-\text{吡啶}$ ；或

視情況經鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $\text{OCO}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{NHCOMe}$ 、 $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{OC}_{1-10}$ 烷基或 $-\text{CO}_2-\text{C}_{1-4}$ 烷基取代之 $-\text{吡咯}$ ；

R_6 為 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ； $-\text{OPO}(\text{OH})_2$ ； $-\text{NH}_2$ ； $-\text{NHCONH}_2$ ； $-\text{NHCOCH}_3$ ； $-\text{NHCSCH}_3$ ； $-\text{NHCSCH}_2\text{CH}_3$ ； $-\text{NHCS}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ；四唑； $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ； $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ ； $-\text{NHCSNH}_2$ ； $-\text{NHCSCH}_2\text{OH}$ ；三唑；氧代咪唑； $-\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ； $-\text{NHCONH}-\text{C}_{1-6}$ 烷基；或

NHCONH-吡啶；其中，

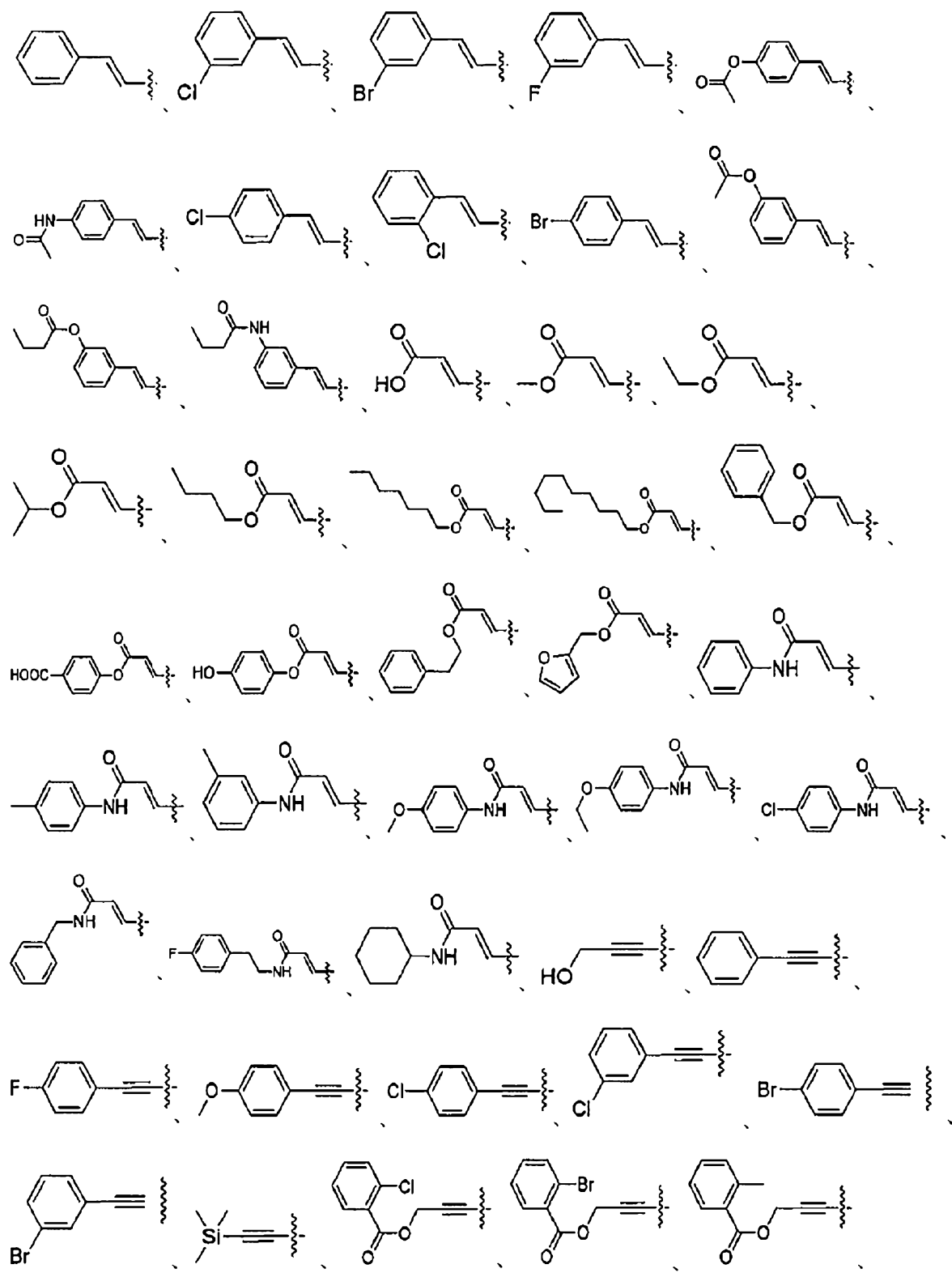
式IV為：



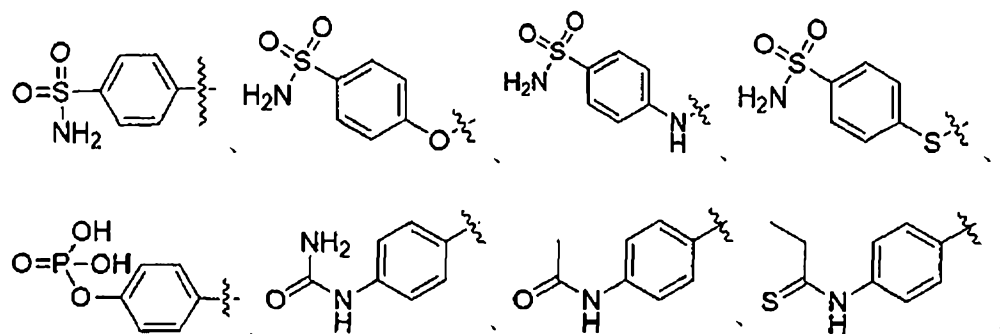
其中R1選自表1中所列出之基團；R2選自表2中所列出之基團；R3選自表3中所列出之基團；且R4選自表4中所列出之基團，

表1

式IV，R1選項



式IV，R2選項



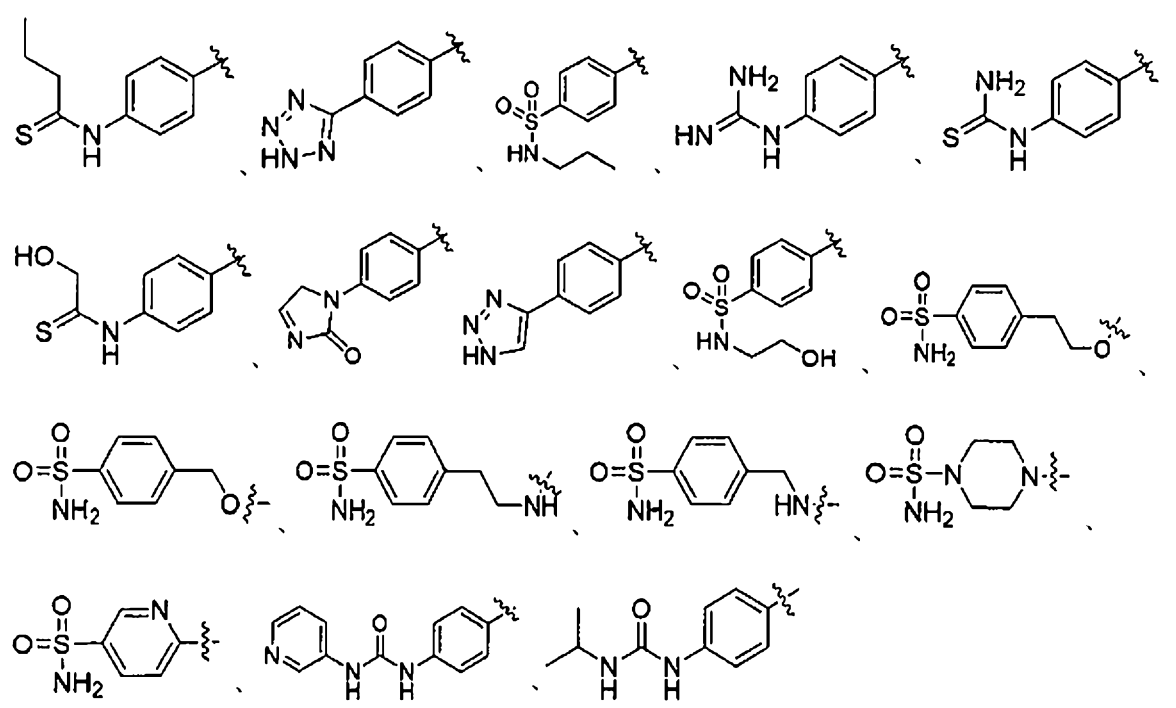


表3

式IV，R3選項

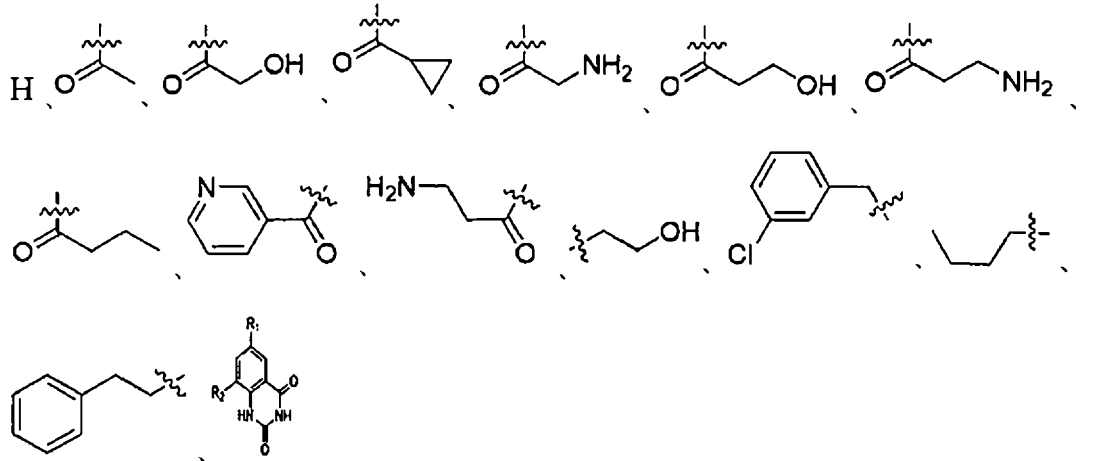
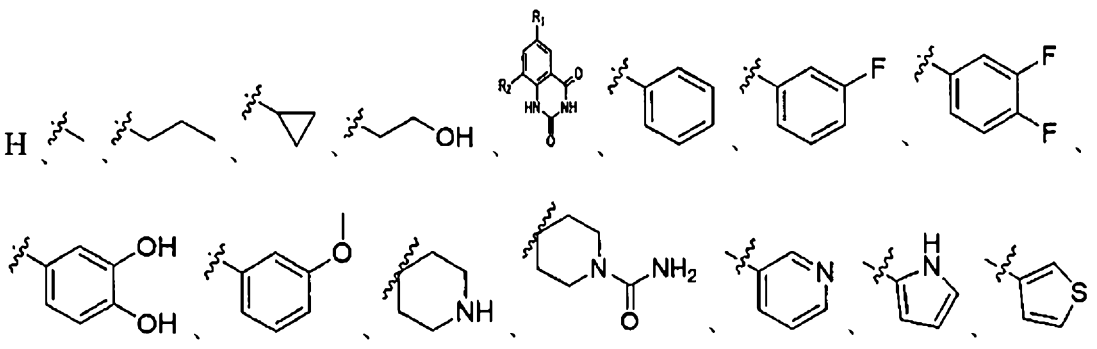
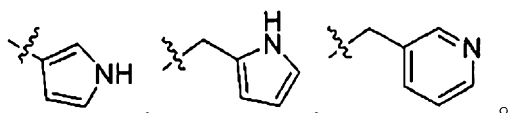


表4

式IV，R4選項

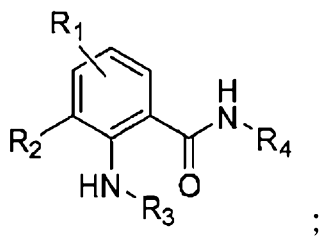




【第16項】

一種式III、式IV之化合物或其前藥、治療活性代謝物、水合物、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物不為式II且其中，

式III為：



其中，

R₁為-CHCHR₅；-CHCHCO₂R₅；-CHCHCONHR₅；-苯基；-苯基-R₅；-CCR₅；-CC-CH₂R₅；-OR₅；-SR₅；或NHR₅；

R₂為-C₆H₅-R₆；-OC₆H₅-R₆；-SC₆H₅-R₆；-NHC₆H₅-R₆；-OC₁₋₆烷基-C₆H₄-R₆；-NHC₁₋₆烷基-C₆H₄-R₆；哌嗪-R₆；或吡啶-R₆；

R₃為H；視情況經-OH、-NH₂、苯基或鹵素取代之-C₁₋₆烷基；-CO-吡啶；-CO-CH₂CH₂NH₂；或視情況經-OH或-NH₂取代之-CO-C₁₋₆烷基；

R₄為H、-OCH₃、-哌啶、-哌啶-CONH₂、-吡啶、-吡咯、-噻吩；或視情況經-OH、-吡啶、-哌啶、-吡咯或-噻吩取代之-C₁₋₆烷基；或視情況經鹵素或羥基取代之-苯基；

或，R₃及R₄一起形成尿嘧啶；

R₅為鹵素；-COOH；C₁₋₆環烷基；-CH₂C₆H₅；-CH₂CH₂C₆H₅；-CH₂CH₂C₆H₅-F；CH₂C₆H₅-COOH；-CH₂C₆H₅-OH；-CH₂-呋喃；-Si(CH₂)₃；-CH₂CO₂CH₃；-CH₂CO₂(CH₂)₂CH₃；或-CH₂CO₂C₆H₅-Cl；或

視情況經鹵素或-OH取代之-C₁₋₁₀烷基；或

視情況經鹵素或-OH取代之-C₁₋₁₀環烷基；或

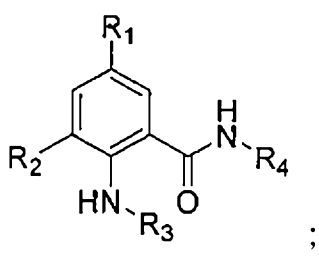
視情況經鹵素、-OH、-CH₃、-C₁₋₁₀烷基、OCO-C₁₋₄烷基、-NHCOMe、-NHCO(CH₂)₂CH₃、-COOH、-OC₁₋₁₀烷基或-CO₂-C₁₋₄烷基取代之-苯基；或

視情況經鹵素、-OH、-CH₃、-C₁₋₁₀烷基、OCO-C₁₋₄烷基、-NHCOMe、-NHCO(CH₂)₂CH₃、-COOH、-OC₁₋₁₀烷基或-CO₂-C₁₋₄烷基取代之-吡啶；或

視情況經鹵素、-OH、-CH₃、-C₁₋₁₀烷基、OCO-C₁₋₄烷基、-NHCOMe、-NHCO(CH₂)₂CH₃、-COOH、-OC₁₋₁₀烷基或-CO₂-C₁₋₄烷基取代之-吡咯；

R₆為-SO₂NH₂；-OPO(OH)₂；-NH₂；-NHCONH₂；-NHCOCH₃；-NHCSCH₃；-NHCSCH₂CH₃；-NHCS(CH₂)₂CH₃；四唑；-SO₂NH(CH₂)₂CH₃；-NHC(NH)NH₂；-NHCSNH₂；-NHCSCH₂OH；三唑；氧代咪唑；-SO₂NHCH₂CH₂OH；-NHCONH-C₁₋₆烷基；或-NHCONH-吡啶；其中，

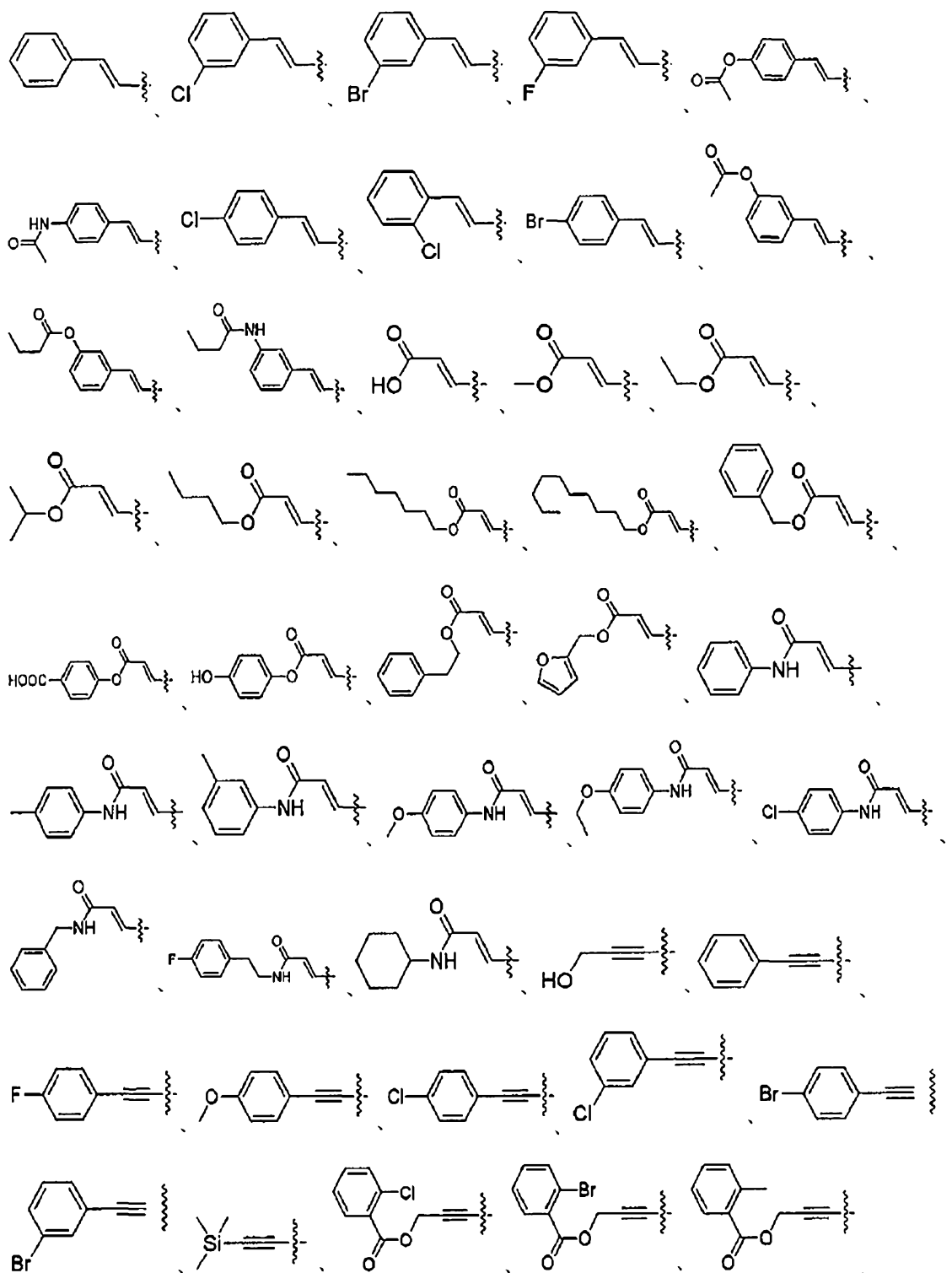
式IV為：



其中R1選自表1中所列出之基團；R2選自表2中所列出之基團；R3選自表3中所列出之基團；且R4選自表4中所列出之基團，

表1

式IV，R1選項



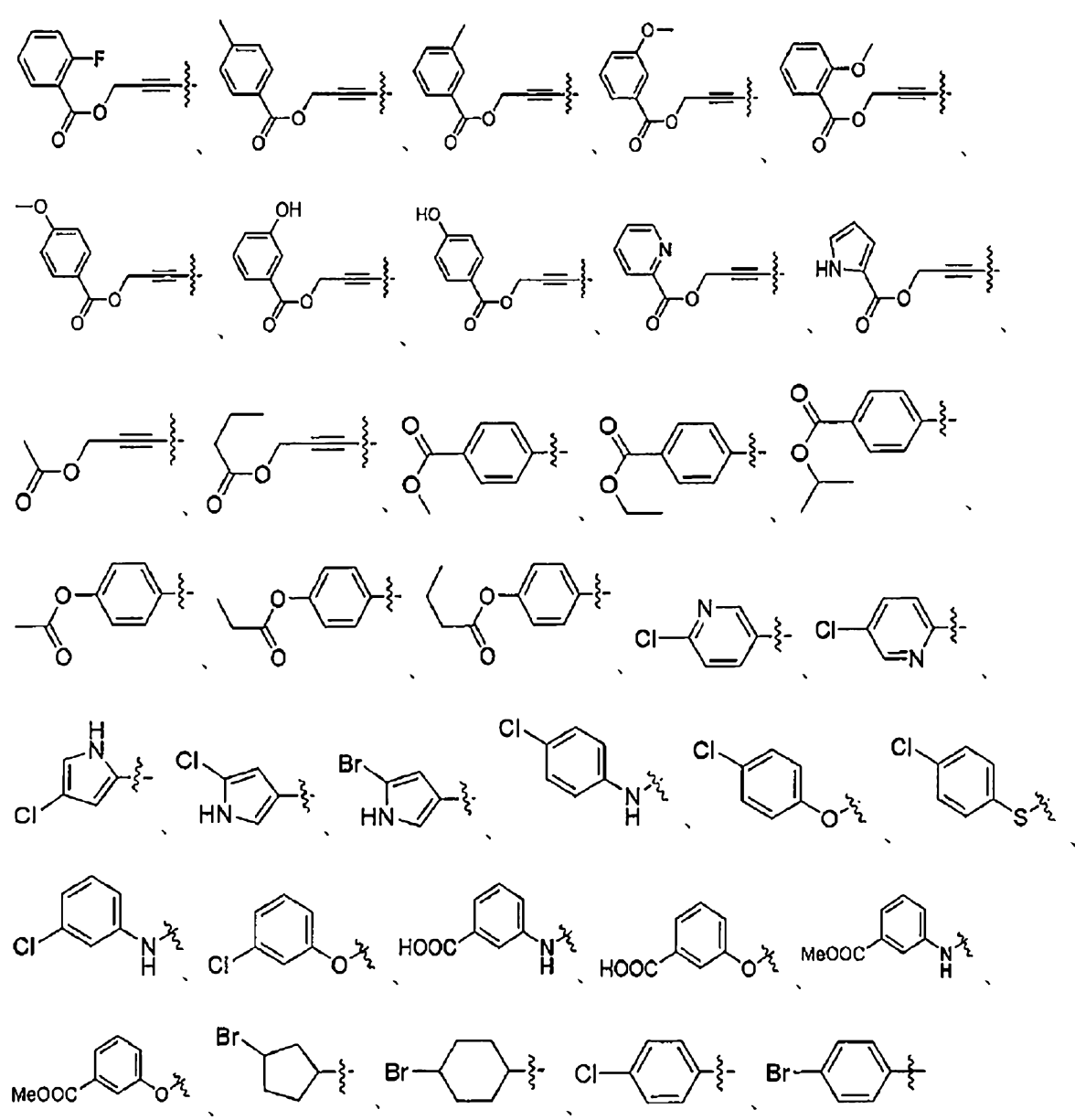
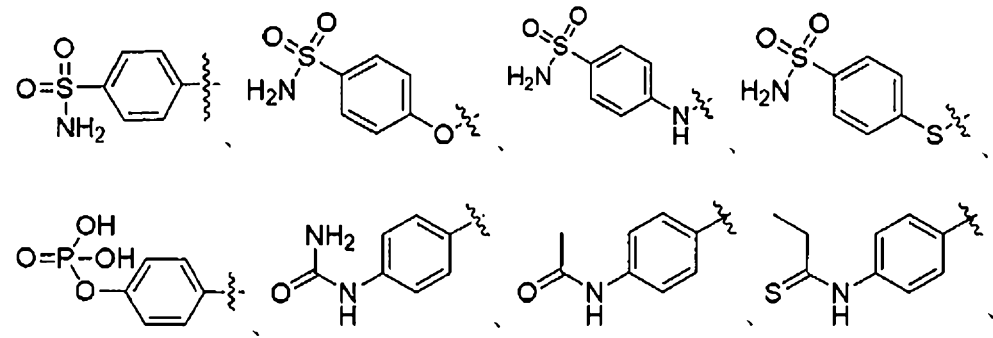


表2

式IV，R2選項



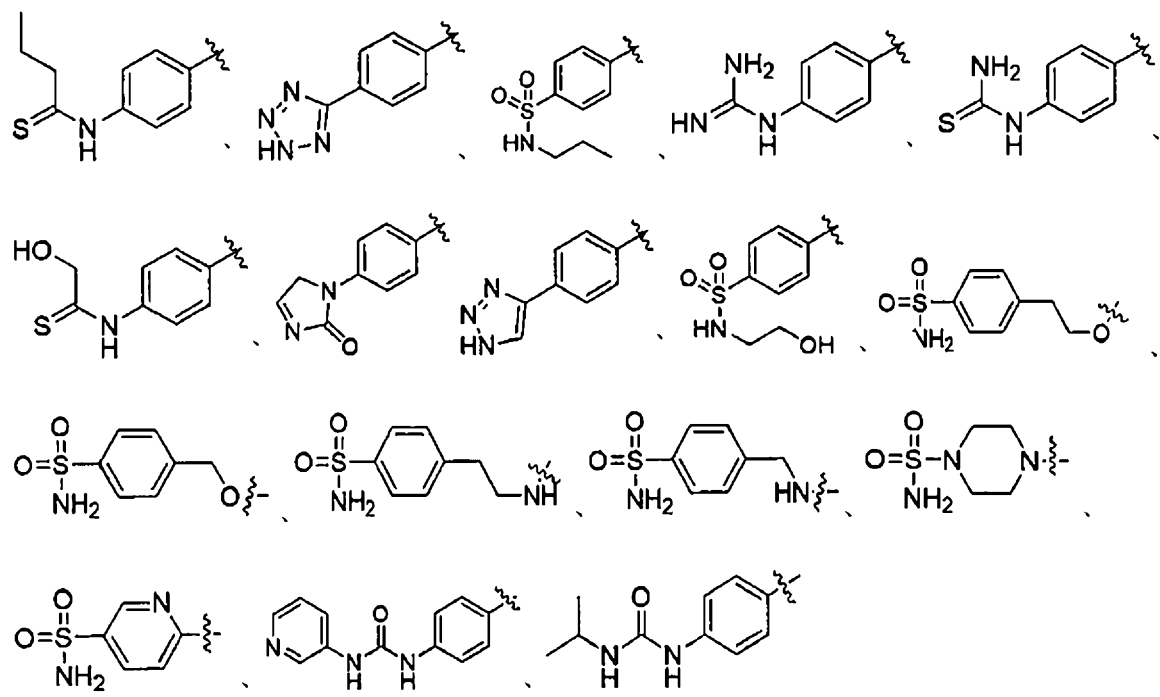


表3

式IV，R3選項

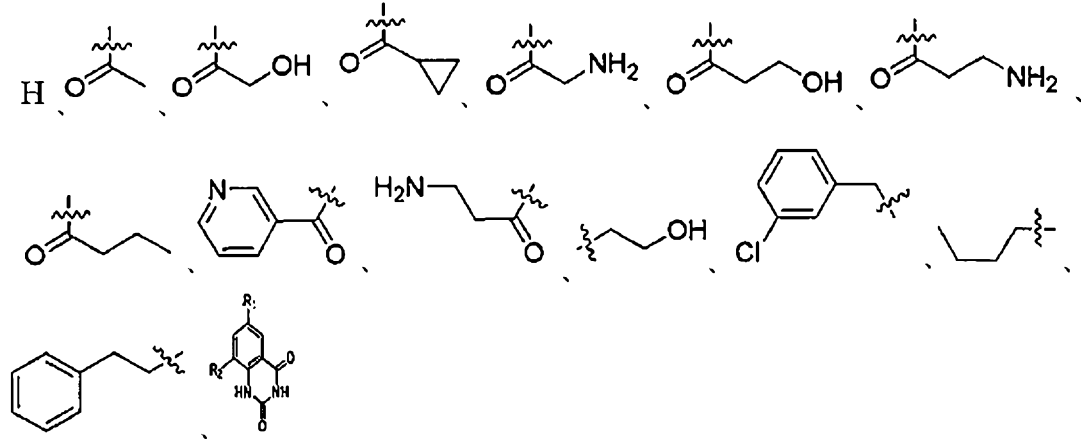
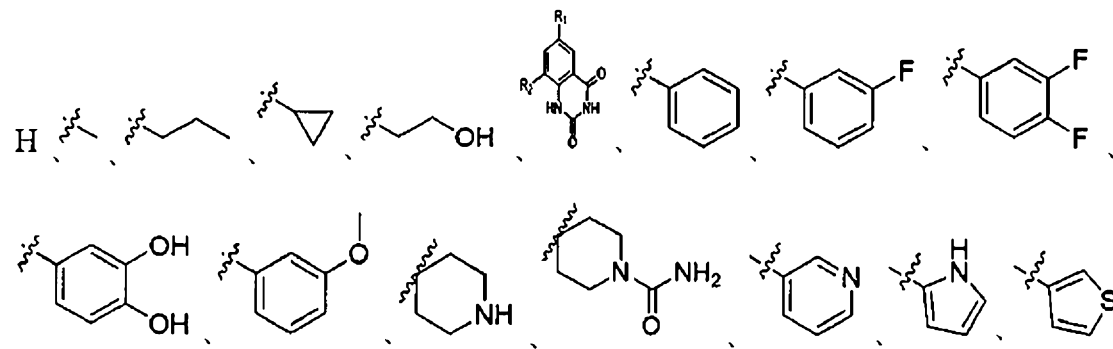
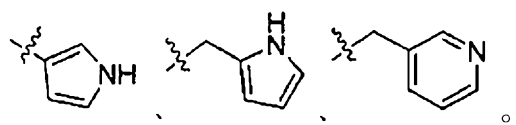


表4

式IV，R4選項





【第17項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項16之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

