I845624

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I845624 B**

(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：109106786 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 03 月 02 日

(51)Int. Cl.： ***C07D401/06 (2006.01)*** ***C07D413/14 (2006.01)***
C07D417/14 (2006.01) ***A61K31/4427 (2006.01)***
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/02/28 美國 62/812,013

(71)申請人：美商凱薩爾生活科學公司 (美國) KEZAR LIFE SCIENCES (US)
美國

(72)發明人：麥克明 達斯汀 MCMINN, DUSTIN (US)；拉奧 米拉 RAO, MEERA (US)

(74)代理人：閻啓泰；林景郁

(56)參考文獻：

WO 2005/095386A1

審查人員：徐永任

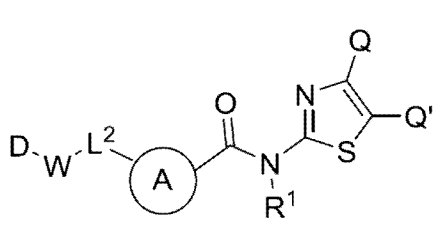
申請專利範圍項數：36 項 圖式數：0 共 272 頁

(54)名稱

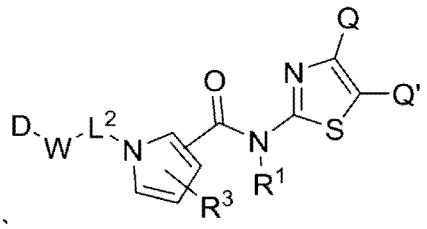
蛋白分泌抑制劑

(57)摘要

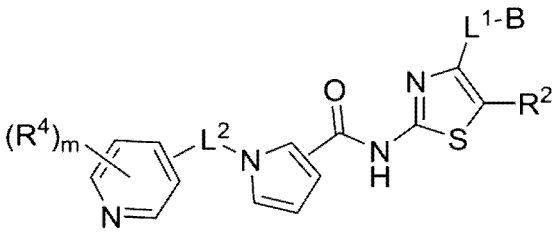
本文提供分泌抑制劑（諸如 Sec61 之抑制劑）、其製備方法、相關醫藥組合物及其使用方法，其中化合物具有式（I）、（II）或（III）之結構：



(I)、



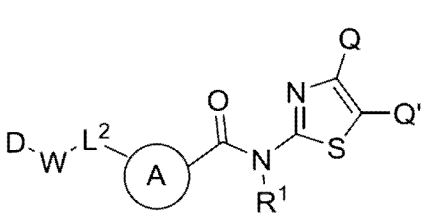
(II)或



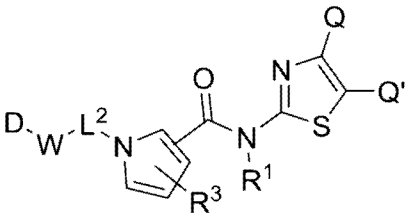
(III)

。

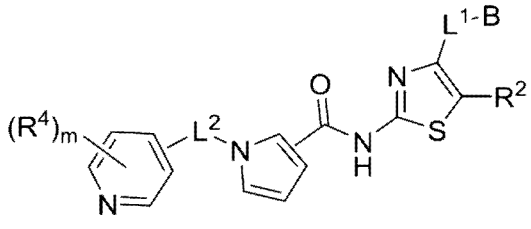
Provided herein are secretion inhibitors, such as inhibitors of Sec61, methods for their preparation, related pharmaceutical compositions, and methods for using the same, wherein the compound has a structure of Formula (I), (II), or (III):



(I),



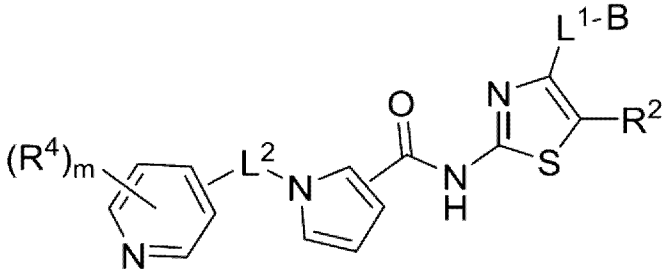
(II), or



(III)

.

特徵化學式：



公告本

I845624

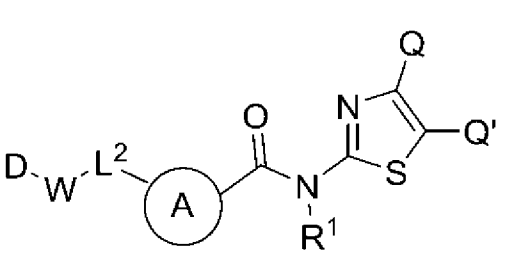
【發明摘要】

【中文發明名稱】　蛋白分泌抑制劑

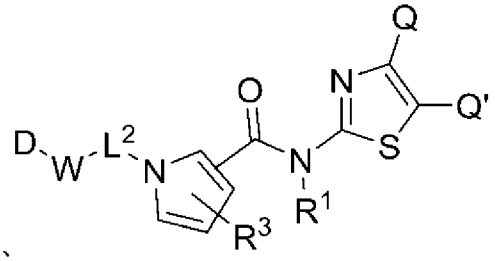
【英文發明名稱】　PROTEIN SECRETION INHIBITORS

【中文】

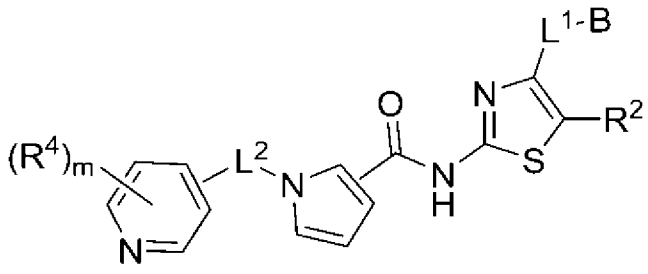
本文提供分泌抑制劑（諸如Sec61之抑制劑）、其製備方法、相關醫藥組合物及其使用方法，其中化合物具有式（I）、（II）或（III）之結構：



(I)、



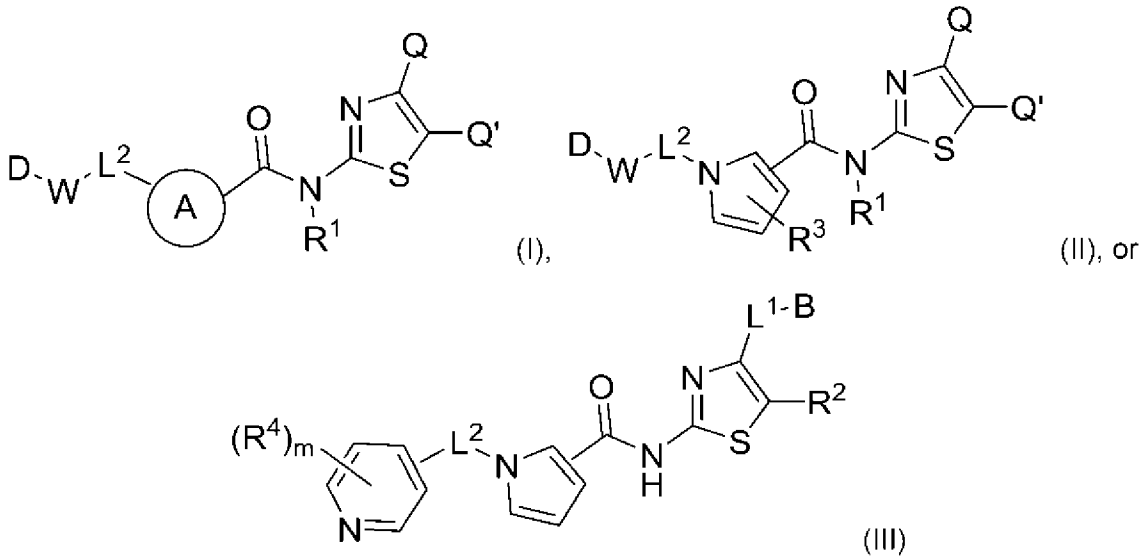
(II)或



(III)。

【英文】

Provided herein are secretion inhibitors, such as inhibitors of Sec61, methods for their preparation, related pharmaceutical compositions, and methods for using the same, wherein the compound has a structure of Formula (I), (II), or (III):

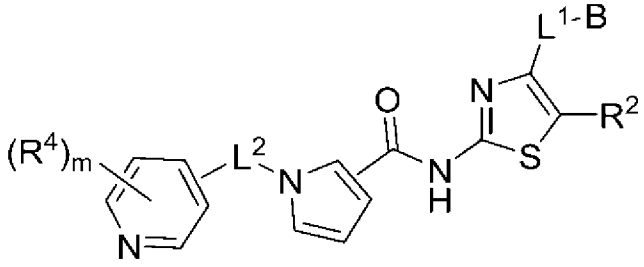


【指定代表圖】　　無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】　蛋白分泌抑制劑

【英文發明名稱】　PROTEIN SECRETION INHIBITORS

【技術領域】

【0001】　本揭示案係關於蛋白分泌抑制劑，包含製備及使用其之方法。

以引用之方式併入以電子方式提交的材料

【0002】　本申請案含有呈電腦可讀形式之序列表(文件名：40061_Seqlisting.txt；912個位元組；創建：2020年2月28日)作為本揭示案之單獨部分，其以全文引用的方式併入本文中。

【先前技術】

【0003】　蛋白轉位至內質網(「ER」)中構成蛋白分泌之第一步驟。ER蛋白導入在所有真核細胞中均為必需的且在快速生長腫瘤細胞中尤其重要。因此，蛋白分泌過程可充當潛在癌症藥物及細菌毒性因子兩者之目標。*參見*Kalies及Römisch，《交通（Traffic）》，16(10):1027-1038 (2015)。

【0004】　當N末端疏水性信號肽自核醣體中突起時，在胞溶質中引發蛋白向ER轉運。信號識別粒子（「SRP」）與信號序列之結合使核醣體-初生鏈-SRP複合物靶向ER膜，其中SRP與其受體的接觸觸發信號肽向Sec61移交。Sec61為一種ER膜蛋白轉運蛋白（亦稱為translocon），其為具有3個主要子單元（異三聚體）之環形。其包含「栓塞」，其阻止轉運至ER中或自ER轉運出來。當初生多肽之疏水區與Sec61之「接縫」區相互作用時置換栓塞，使得多肽轉位至ER內腔中。在哺乳動物中，僅短蛋白（<160個胺基酸）可轉譯後進入ER，且小於120個胺基酸之蛋白必須使用此途徑。藉由鈣調蛋白與信號序列之結合維持一些轉位能

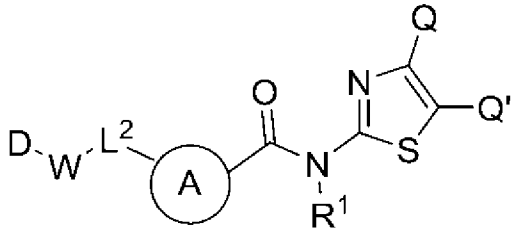
力。到達Sec61通道後，信號肽或信號錨插入Sec61α之跨膜域（「TMD」）2與7之間，形成閘控之側面部分，從而為可溶性分泌蛋白打開通道。由於Sec61通道由10個由Sec61γ所形成之疏水性鉗夾包圍的TMD（Sec61α）組成，通道打開取決於幾乎所有TMD均涉及之構形變化。

【0005】 抑制蛋白跨越ER膜之轉運具有治療或預防疾病的潛力，諸如癌細胞之生長及炎症。在廣譜至高度底物特異性範圍內之已知分泌抑制劑幾乎可干擾此多步過程的任何階段，且甚至干擾內吞抗原轉運至胞溶質中進行交叉呈現。此等抑制劑與信號肽、伴隨蛋白或Sec61通道相互作用以阻止底物結合或防止蛋白導入ER中所需之構形變化。蛋白分泌抑制劑之實例包含鈣調蛋白抑制劑（例如E6小檗胺（E6 Berbamine）及蛇孢假殼素A（Ophiobolin A））、鐮、固醇、環縮酚肽（例如HUN-7293、CAM741、NFI028、科全欣（Cotrainsin）、黃麴黴素A（Apratoxin A）、德卡全欣（Decatransin）、纈氨黴素（Valinomycin））、CADA、細菌內酯（Mycolactone）、內質網相關抑制素（Eeyarestatin I）（「ESI」）及外毒素A（Exotoxin A）。然而，上文分泌抑制劑受以下中之一或多者影響：缺少對Sec61通道之選擇性、由於結構複雜性而難以製造及受分子量限制之投與、生物可用性及分散。

【0006】 因此，需要新型蛋白分泌抑制劑。

【發明內容】

【0007】 本文提供具有式（I）之結構之化合物或其醫藥學上可接受的鹽：



(I)

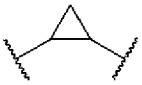
其中環A為芳族或非芳族C_{3-10}碳環或具有1或2個選自N、O及S之環雜原子的

芳族或非芳族5至10員雜環；Q及Q'中之一者為L^1-B且另一個為R^2；L^1為鍵、C_{1-6}伸烷基或 ├C_{0-2}伸烷基┄┄┤，其中┄指示雙鍵、參鍵或稠合或螺環丙基；B為C_{1-3}烷氧基、$[O]_{0-1}$-C_{0-3}伸烷基-X或NR^NC_{1-3}伸烷基-X；X為芳族或非芳族C_{3-10}碳環或具有1至4個選自N、O及S之環雜原子的芳族或非芳族5至10員雜環；L^2為C_{0-6}伸烷基（例如C_{1-6}伸烷基）或 ├C_{0-2}伸烷基┄┄┤，其中┄指示雙鍵、參鍵或稠合或螺環丙基；W為鍵、O或C(O)N(R^N)；D為C_{6-10}芳基或具有1至4個選自N、O及S之環雜原子的芳族或非芳族5至10員雜環；每個R^N獨立地為H或C_{1-4}烷基；R^1為H或C_{1-3}烷基；及R^2為H、C_{1-3}烷基或鹵基。

【0008】 在各種實施例中，R^1為H。在各種實施例中，R^1為C_{1-3}烷基。在一些情況下，R^1為甲基或乙基。

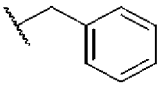
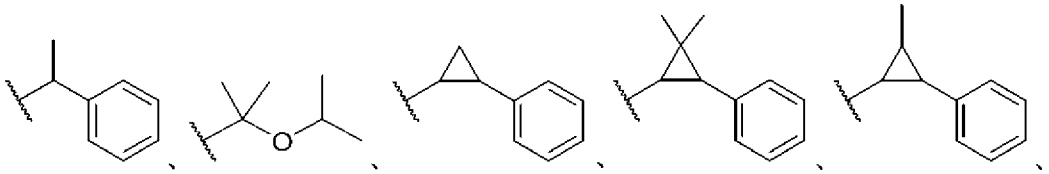
【0009】 在一些實施例中，R^2為H。在一些實施例中，R^2為C_{1-3}烷基。在一些實施例中，R^2為鹵基。在一些情況下，R^2為甲基。在一些情況下，R^2為乙基。在一些情況下，R^2為正丙基或異丙基。在一些情況下，R^2為Br。在一些情況下，R^2為F。在一些情況下，R^2為Cl。

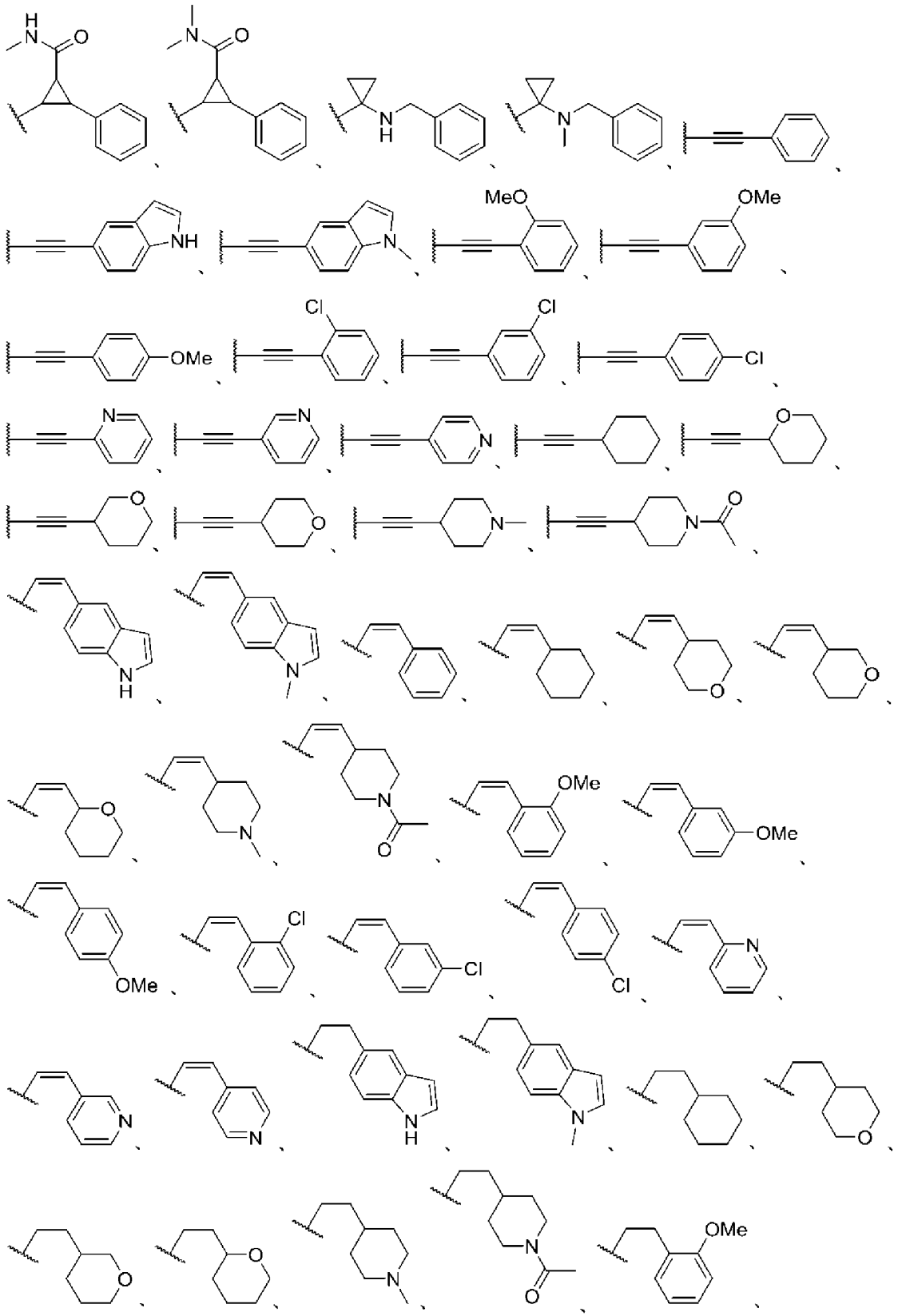
【0010】 在一些實施例中，Q為L^1-B且Q'為R^2。在一些實施例中，Q為R^2且Q'為L^1-B。

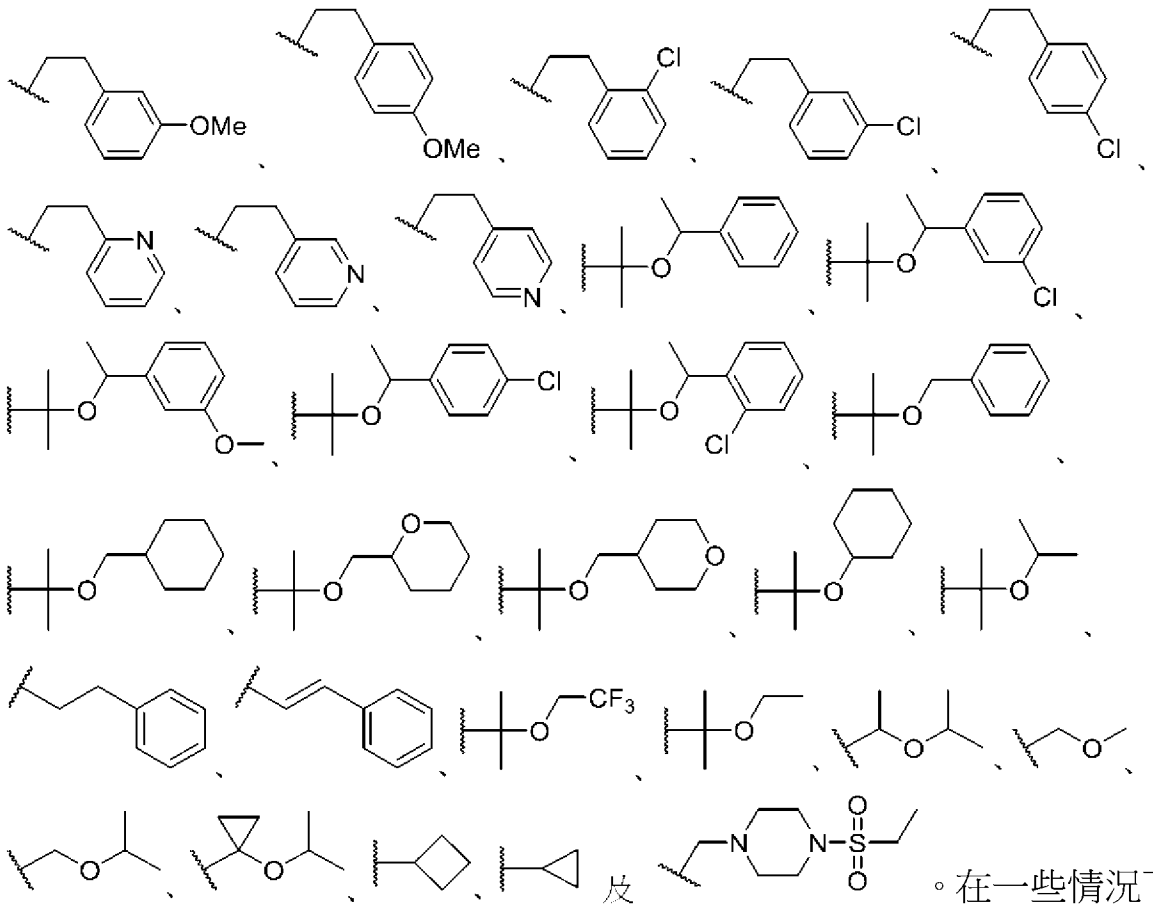
【0011】 在各種實施例中，L^1為鍵。在各種實施例中，L^1為C_{1-6}伸烷基。在一些情況下，L^1為CH_2、$CH(CH_3)$、CH_2CH_2或$C(CH_3)_2$。在各種實施例中，L^1為 ├C_{0-2}伸烷基┄┄┤。在一些情況下，C_{0-2}伸烷基為CH_2、$CH(CH_3)$或CH_2CH_2。在一些情況下，┄指示雙鍵。在各種情況下，雙鍵經三或四取代，且雙鍵上之1或2個其他取代基獨立地選自C_{1-3}烷基及鹵基。在一些情況下，┄指示參鍵。在一些情況下，┄指示稠合丙基，例如  ；或螺環丙基，例如  。

【0012】 在一些實施例中，B為C_{1-3}烷氧基。在一些實施例中，B為O-X。在一些實施例中，B為OC_{1-3}伸烷基-X。在一些實施例中，B為C_{1-3}伸烷基-X。在

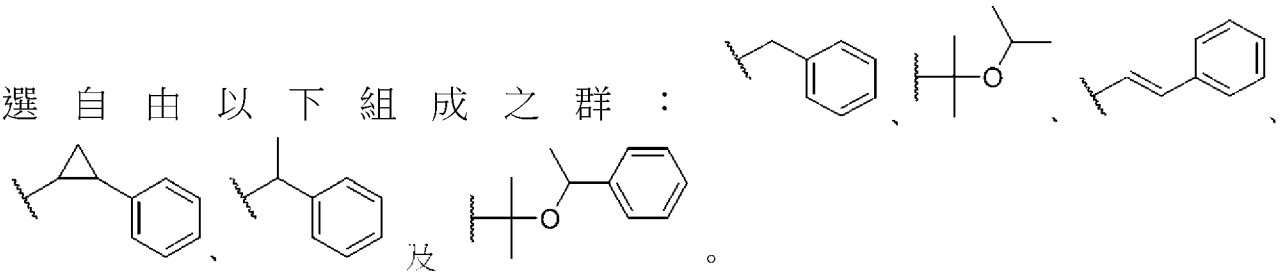
一些實施例中，B為X。在一些實施例中，B為NHC_{1-3}伸烷基-X。在一些實施例中，B為$N(CH_3)C_{1-3}$伸烷基-X。在各種實施例中，X為芳族C_{6-10}碳環或芳族或非芳族5至10員雜環。在一些情況下，X選自苯基、吡啶基、吲哚基、四氫哌喃基、哌啶基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基或哌嗪基，且X視情況經1至3個獨立地選自C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、鹵基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、$C(O)C_{1-3}$烷基及SO_2C_{1-3}烷基之取代基取代。

【0013】 在一些實施例中，L^1-B選自由以下組成之群：  、 



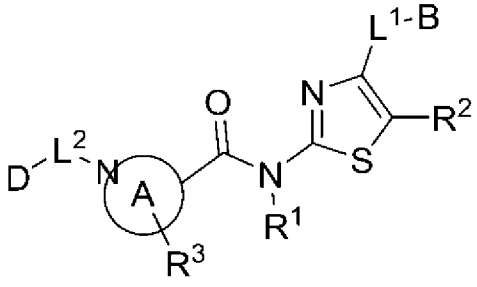


。在一些情況下，L^1-B選自由以下組成之群：



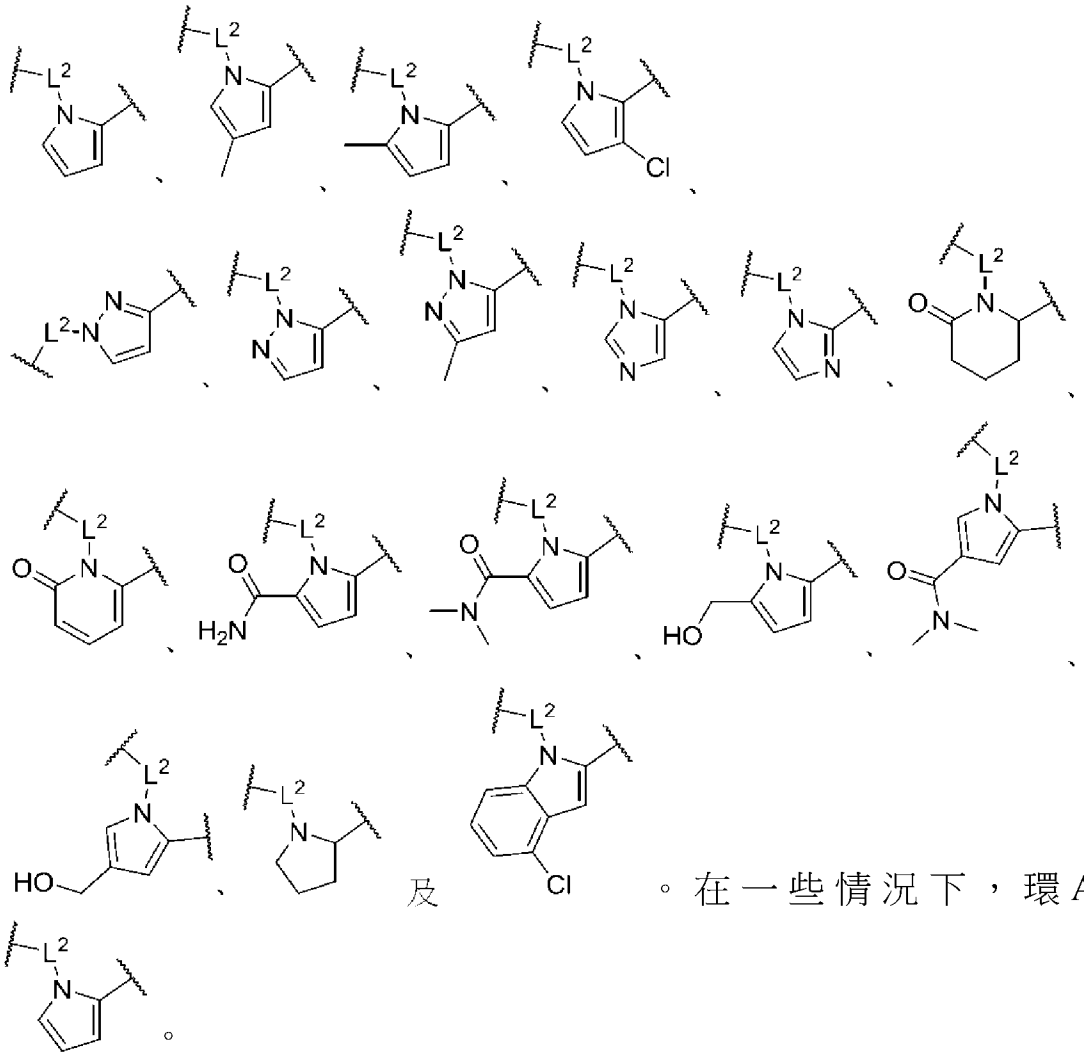
。

【0014】 在一些實施例中，環A為具有1或2個選自N、O及S之環雜原子的5至6員雜環。在一些情況下，化合物具有式（IA）之結構：



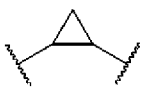
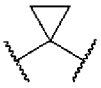
(IA)

其中環A具有0或1個選自N、O及S之另外的環雜原子，且R^3為H、C_{1-3}烷基、C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}鹵烷基、鹵基或-C(O)N(R^N)$_2$。在一些情況下，環A為芳族或非芳族C_{3-10}碳環。在一些情況下，環A-L^2部分選自由以下組成之群：



。在一些情況下，環A-L^2部分為

。

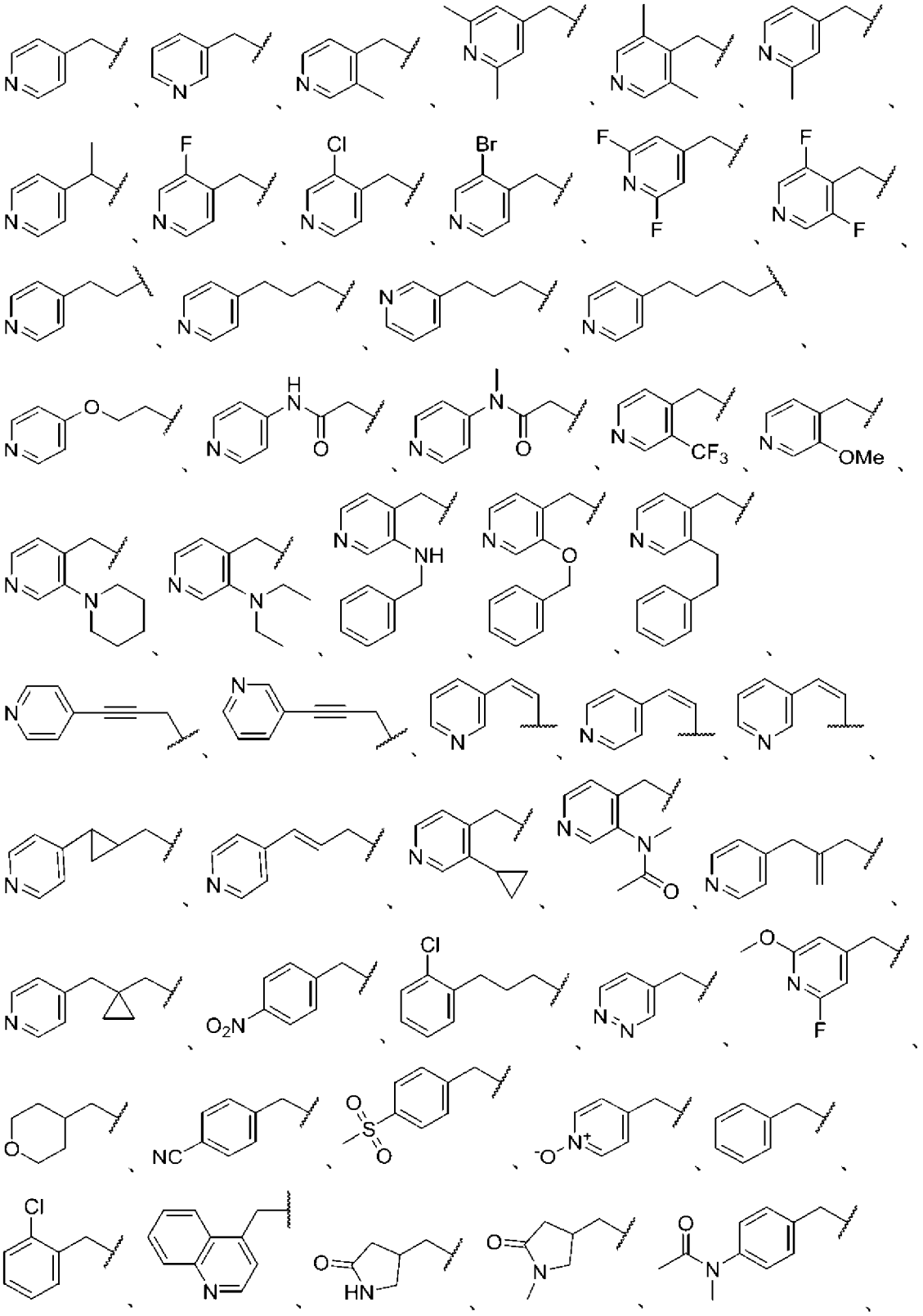
【0015】 在一些實施例中，L^2為C_{0-6}伸烷基。在一些實施例中，L^2為C_{1-6}伸烷基。在一些實施例中，L^2為C_{0-2}伸烷基。在一些情況下，---指示雙鍵。在一些情況下，---指示參鍵。在一些情況下，---指示稠合丙基，例如  ；或螺環丙基，例如  。

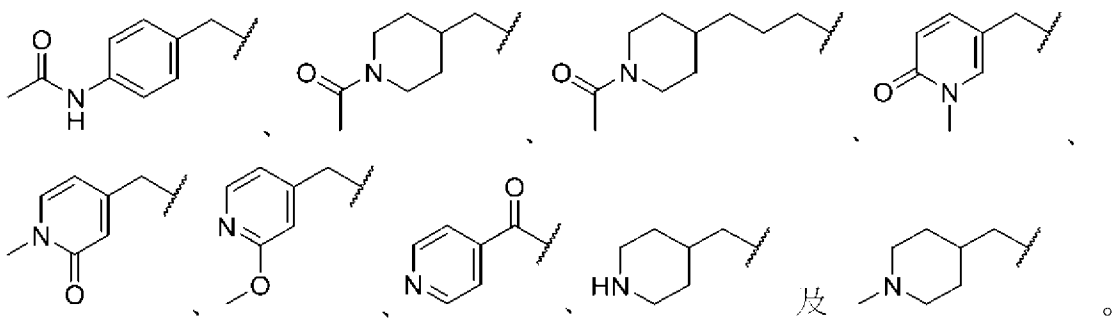
【0016】 在一些實施例中，W為鍵。在一些實施例中，W為O。在一些實施例中，W為C(O)N(R^N)。在各種情況下，W為C(O)NH。在各種情況下，W為C(O)N(C_{1-4}烷基)。在各種情況下，W為C(O)N(Me)。

【0017】 在一些實施例中，D為C_{6-10}芳基。在一些實施例中，D為具有1至4個選自N、O及S之環雜原子的非芳族5至10員雜環。在一些實施例中，D為具有1至4個選自N、O及S之環雜原子的芳族5至10員雜環。在一些情況下，D包括視

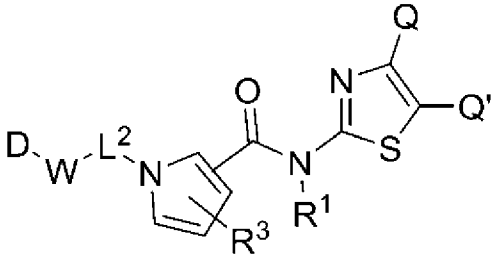
情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的吡啶基：C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、鹵基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、$N(R^N)_2$、C_{3-6}環烷基、NO_2、$N(R^N)C(O)C_{1-3}$烷基、$C(O)C_{1-3}$烷基、NO_2、CN、SO_2C_{1-3}烷基、O^-、NHC_{1-3}伸烷基-芳基、OC_{1-3}伸烷基-芳基、C_{1-3}伸烷基-芳基及具有1至3個選自N、O及S之環雜原子的5至10員雜環，且每個R^N獨立地為H或C_{1-4}烷基。

【0018】 在一些實施例中，L^2-W-D選自由以下組成之群：





【0019】 本文亦提供具有式（II）之結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



(II)

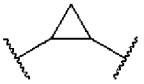
其中Q及Q'中之一者為L^1-B且另一個為R^2，或Q及Q'與其所連接之原子結合在一起以形成芳族或非芳族5或6員碳環或具有1或2個選自N、O及S之環雜原子的5或6員雜環；L^1為鍵、C_{1-6}伸烷基或{-C_{0-2}伸烷基----C_{0-2}伸烷基-}，其中=指示雙鍵、參鍵或稠合或螺環丙基；B為C_{1-6}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}烷氧基、$[O]_{0-1}$-C_{0-3}伸烷基-X或NR^NC_{1-3}伸烷基-X，X為芳族或非芳族C_{3-10}碳環或具有1至4個選自N、O及S之環雜原子的芳族或非芳族5至10員雜環；L^2為C_{1-6}伸烷基或{-C_{0-2}伸烷基----C_{0-2}伸烷基-}，其中=指示雙鍵、參鍵或稠合或螺環丙基；W為鍵、O或$C(O)N(R^N)$；D包括視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的吡啶基或喹啉基：C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、鹵基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、$N(R^N)_2$、C_{3-6}環烷基、NO_2、$C(O)N(R^N)_2$、$N(R^N)C(O)C_{1-3}$烷基、$C(O)C_{1-3}$烷基、NO_2、CN、SO_2C_{1-3}烷基、O^-、NHC_{1-3}伸烷基-芳基、OC_{1-3}伸烷基-芳基、C_{1-3}伸烷基-芳基及具有1至3個選自N、O及S之環雜原子的5至10員雜環；每個R^N獨立地為H或C_{1-4}烷基；R^1為H或C_{1-3}烷基；R^2為H、C_{1-3}烷基或鹵基；及R^3為H、C_{1-3}烷基、C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}鹵烷基、鹵基或$-C(O)N(R^N)_2$。

【0020】 在一些實施例中，R^1為H。在一些實施例中，R^1為C_{1-3}烷基。在各種情況下，R^1為甲基或乙基。

【0021】 在一些實施例中，R^2為H。在一些實施例中，R^2為C_{1-3}烷基。在一些實施例中，R^2為鹵基。在一些情況下，R^2為甲基。在一些情況下，R^2為乙基。在一些情況下，R^2為正丙基或異丙基。在一些情況下，R^2為Br。在一些情況下，R^2為F。在一些情況下，R^2為Cl。

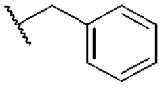
【0022】 在一些實施例中，R^3為H。在一些實施例中，R^3為C_{1-3}烷基。在一些實施例中，R^3為鹵基。在一些實施例中，R^3為C_{1-3}羥烷基。在一些實施例中，$-C(O)N(R^N)_2$。在一些實施例中，R^3為C_{1-3}鹵烷基。在各種情況下，R^3為甲基。在各種情況下，R^3為Cl。在各種情況下，R^3為$-CH_2OH$。在各種情況下，R^3為$-C(O)NH_2$。在各種情況下，R^3為$-C(O)N(Me)_2$。

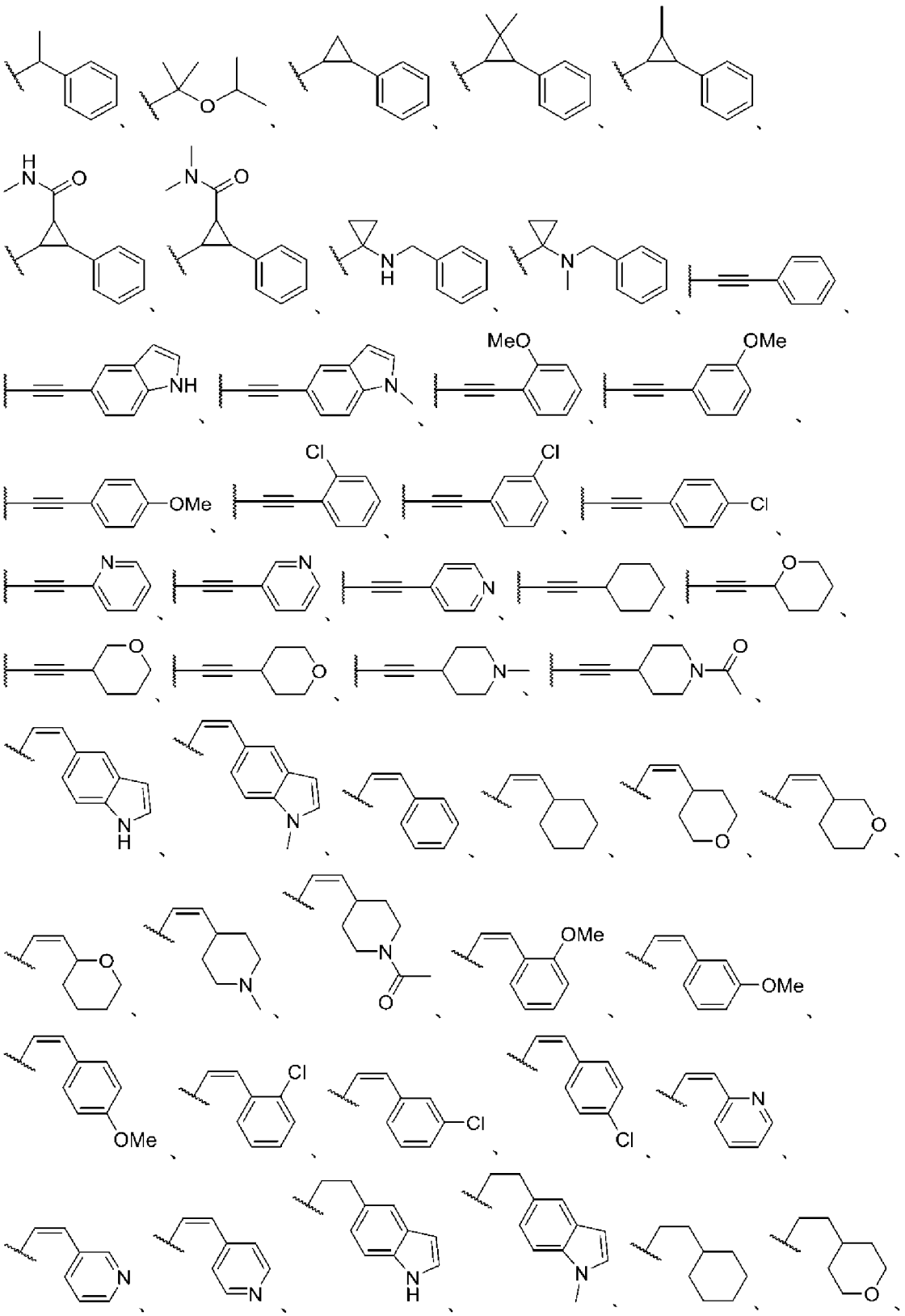
【0023】 在一些實施例中，Q為L^1-B且Q'為R^2。在一些實施例中，Q為R^2且Q'為L^1-B。在一些實施例中，Q及Q'與其所連接之原子結合在一起以形成芳族或非芳族5或6員碳環或具有1或2個選自N、O及S之環雜原子的5或6員雜環。

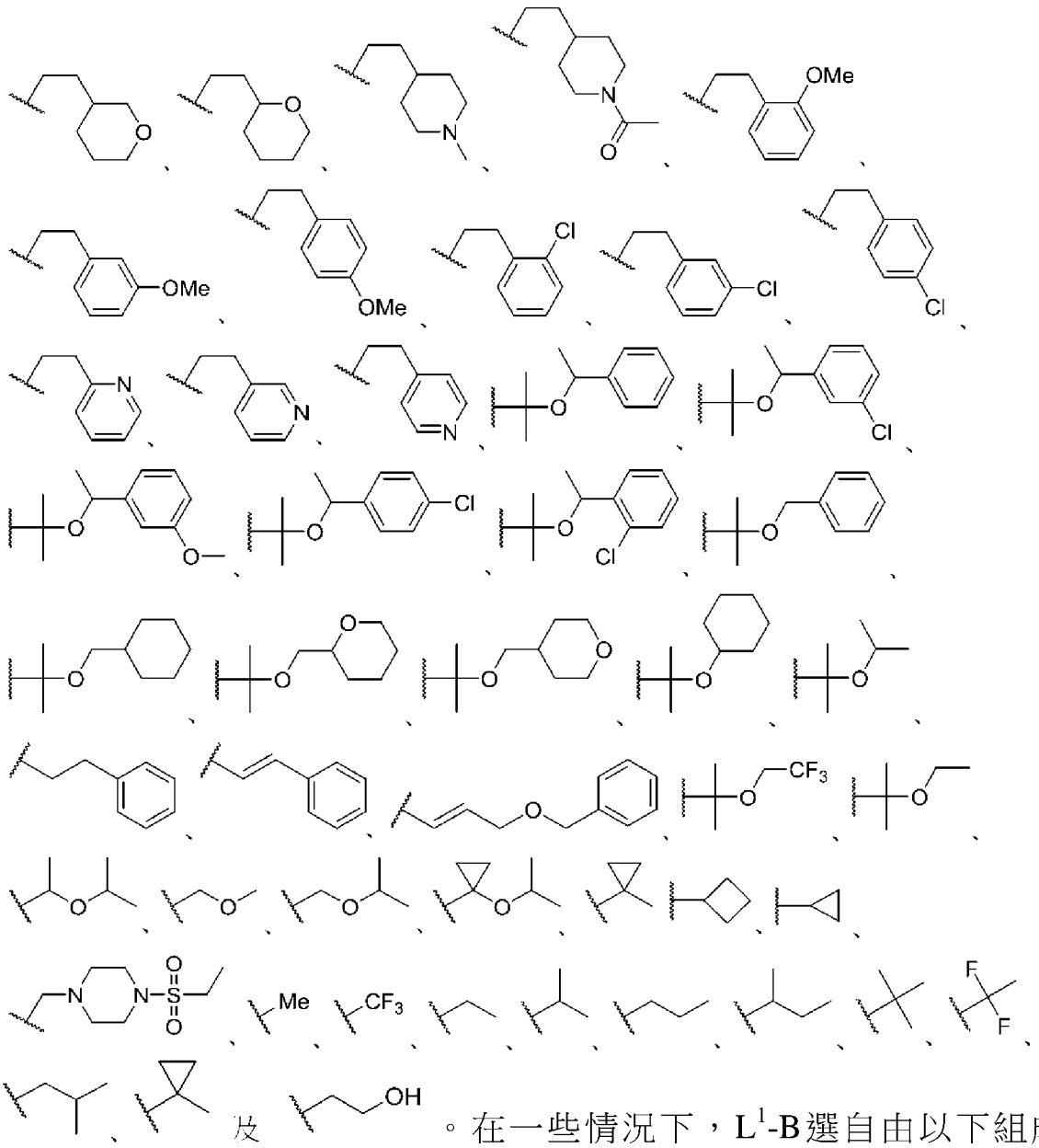
【0024】 在各種實施例中，L^1為鍵。在各種實施例中，L^1為C_{1-6}伸烷基。在一些情況下，L^1為CH_2、$CH(CH_3)$、CH_2CH_2或$C(CH_3)_2$。在各種實施例中，L^1為$-C_{0-2}$伸烷基$=\!=\!=C_{0-2}$伸烷基$-$。在各種情況下，---指示雙鍵。在一些情況下，雙鍵經三或四取代，且雙鍵上之1或2個其他取代基獨立地選自C_{1-3}烷基及鹵基。在各種情況下，---指示參鍵。在各種情況下，---指示稠合環丙基，例如  ；或螺環丙基，例如  。

【0025】 在一些實施例中，B為C_{1-6}烷基。在一些實施例中，B為C_{1-3}鹵烷基。在一些實施例中，B為C_{1-3}羥烷基。在一些實施例中，B為C_{1-3}鹵烷氧基。在一些實施例中，B為C_{1-3}烷氧基。在一些情況下，B為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基或正己基。在一些情況下，B為$-CF_3$

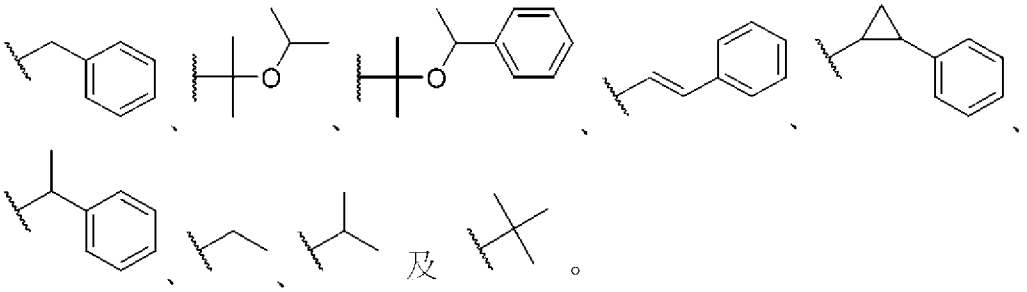
或-CF_2CH_3。在一些情況下，B為-CH_2CH_2OH。在一些情況下，B為-OCH_2CF_3。在一些實施例中，B為O-X。在一些實施例中，B為OC_{1-3}伸烷基-X。在一些實施例中，B為C_{1-3}伸烷基-X。在一些實施例中，B為X。在一些實施例中，B為NHC_{1-3}伸烷基-X。在一些實施例中，B為$N(CH_3)C_{1-3}$伸烷基-X。在各種實施例中，X為芳族C_{6-10}碳環或芳族或非芳族5至10員雜環。在一些情況下，X選自苯基、吡啶基、吲哚基、四氫哌喃基、哌啶基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基或哌嗪基，且X視情況經1至3個獨立地選自C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、鹵基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、$C(O)C_{1-3}$烷基及SO_2C_{1-3}烷基之取代基取代。

【0026】 在一些實施例中，L^1-B選自由以下組成之群：  、



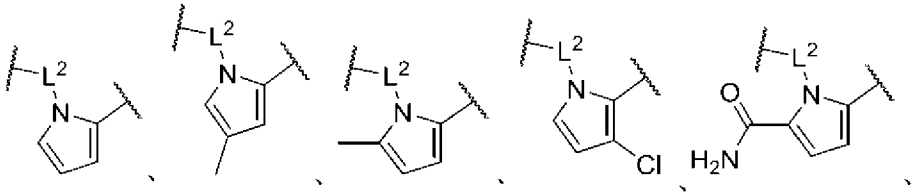


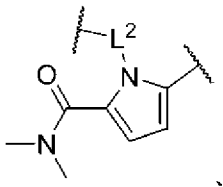
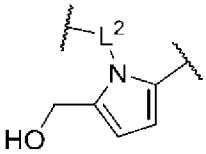
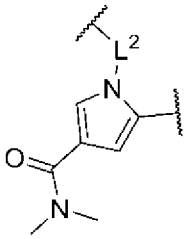
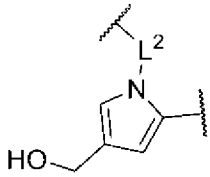
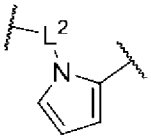
。在一些情況下，L^1-B選自由以下組成之群：

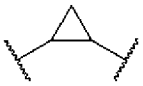
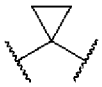


。

【0027】 在一些實施例中，吡咯環-L^2部分選自由以下組成之群：

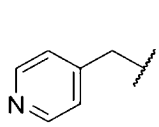
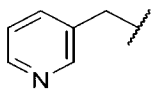
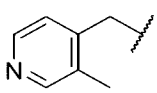
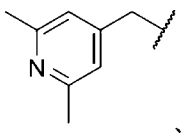
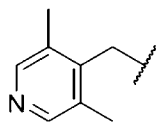
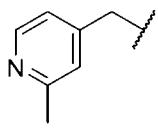


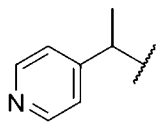
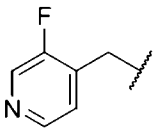
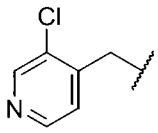
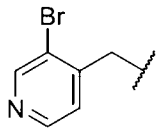
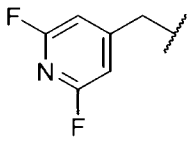
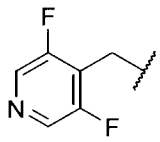
 、  、  及  。在一些情況下，吡咯環-L^2部分為  。

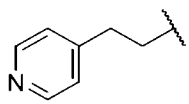
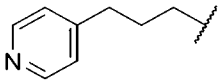
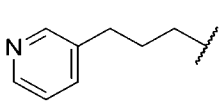
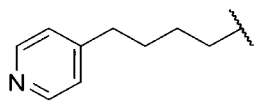
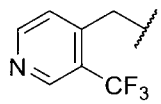
【0028】 在一些實施例中，L^2為C_{1-6}伸烷基。在一些實施例中，L^2為 ├C_{0-2}伸烷基┄┄C_{0-2}伸烷基┤。在一些情況下，L^2為 ├┄┄C_{0-2}伸烷基┤。在一些情況下，L^2為 ├C_{0-2}伸烷基┄┄┤。在一些情況下，L^2為 ├┄┄┤。在各種情況下，┄指示雙鍵。在各種情況下，┄指示參鍵。在各種情況下，┄指示稠合環丙基，例如  ；或螺環丙基，例如  。

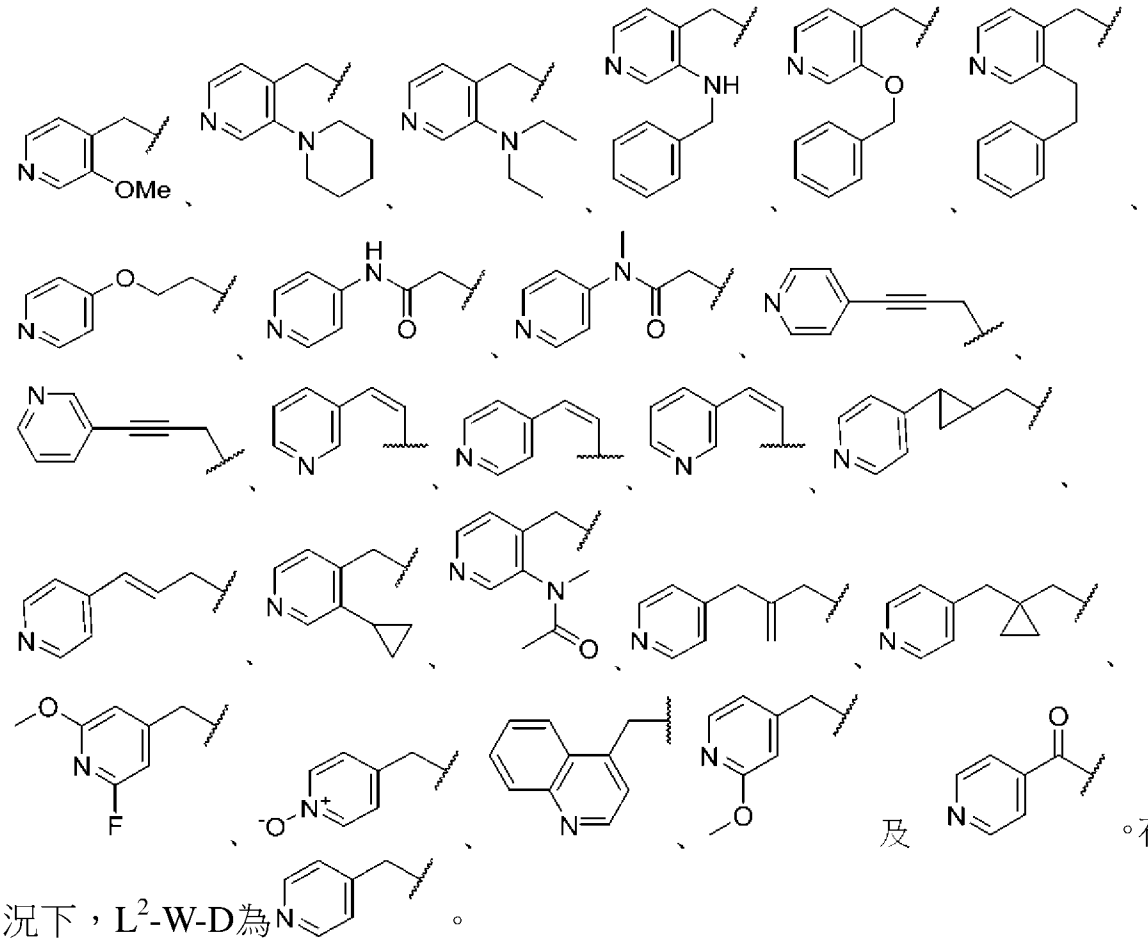
【0029】 在一些實施例中，W為鍵。在一些實施例中，W為O。在一些實施例中，W為$C(O)N(R^N)$。在各種情況下，W為$C(O)NH_2$。在各種情況下，W為$C(O)N(C_{1-4}$烷基$)_2$。在一些情況下，W為$C(O)N(Me)_2$。

【0030】 在一些實施例中，L^2-W-D選自由以下組成之群：

 、  、  、  、  、  、

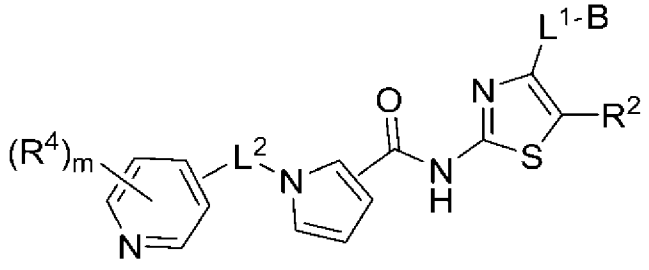
 、  、  、  、  、  、

 、  、  、  、  、



及 。在一些情況下，L^2-W-D為 。

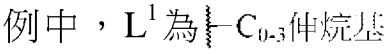
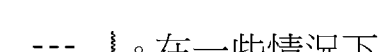
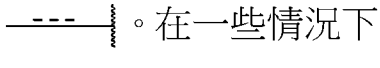
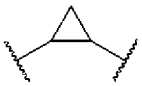
【0031】 本文亦提供具有式（III）之結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



(III)

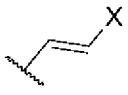
其中L^1為鍵、C_{1-6}伸烷基或C_{0-3}伸烷基----C_{0-2}伸烷基，其中---指示雙鍵、參鍵或稠合環丙基；B為C_{0-3}伸烷基-X；X為芳族或非芳族C_{4-10}碳環或具有1至3個選自N、O及S之環雜原子的芳族或非芳族4至10員雜環；R^2為H或C_{1-3}烷基；L^2為C_{0-3}伸烷基；m為0至2；及每個R^4獨立地為C_{1-3}烷基、C_{2-3}炔基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、鹵基或NHC_{1-3}伸烷基-芳基；或其醫藥學上可接受之鹽。

【0032】 在各種實施例中，L^1為鍵。在各種實施例中，L^1為C_{1-6}伸烷基。

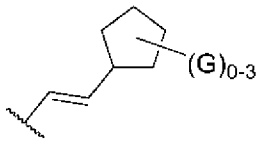
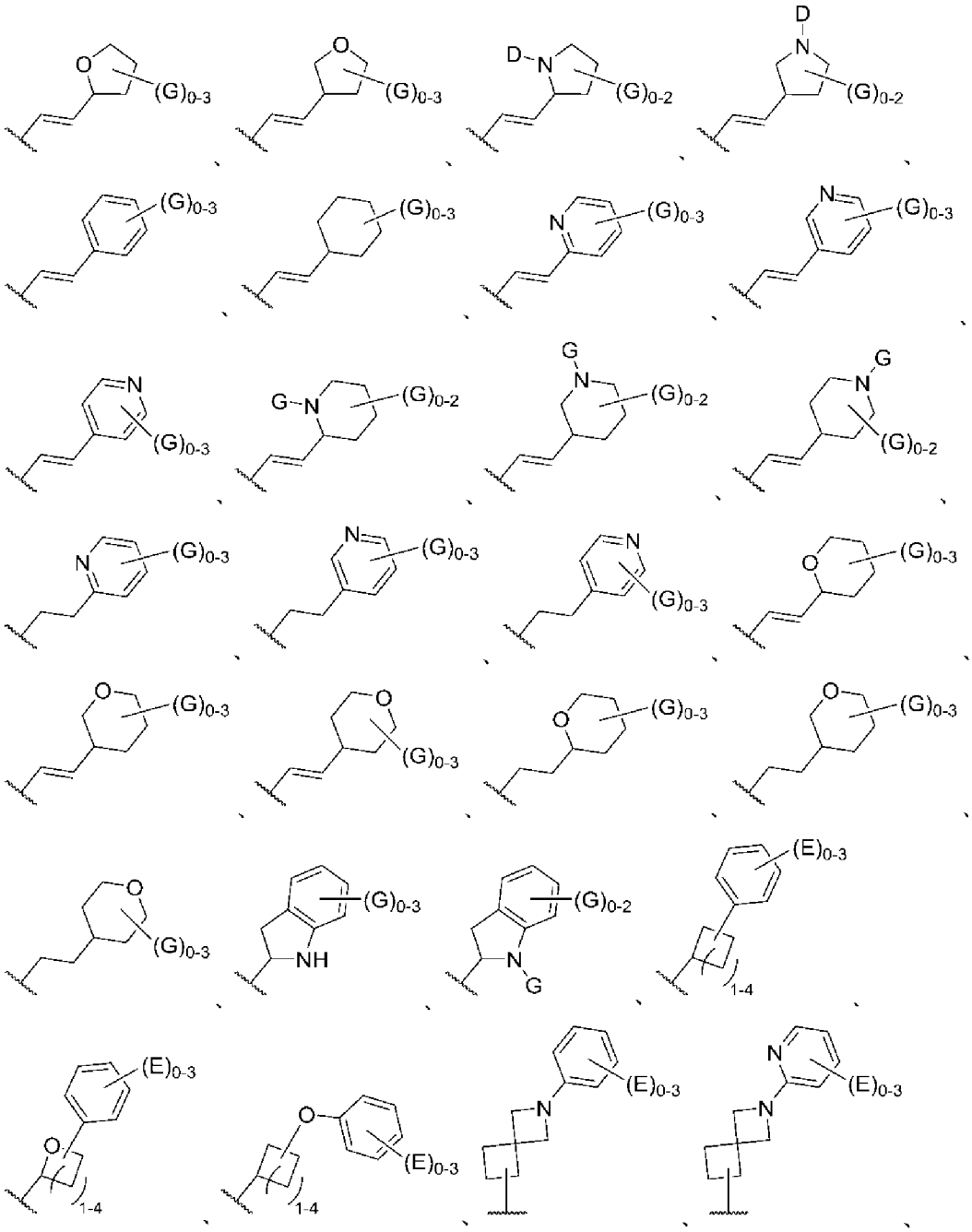
在一些情況下，L^1為CH_2、CH_2CH_2、$C(CH_3)_2$、$C(CH_3)_2CH_2$或$C(CH_3)_2CH_2CH_2$。在各種實施例中，L^1為  。在一些情況下，L^1為  。在一些情況下，L^1為  。在一些情況下，L^1為  。在各種實施例中，═指示雙鍵。在一些情況下，雙鍵進一步經C_{1-3}烷基取代。在各種實施例中，≡指示參鍵。在各種實施例中，═指示稠合環丙基，例如  。

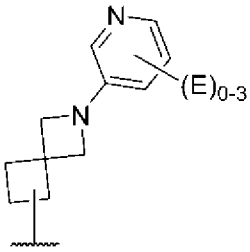
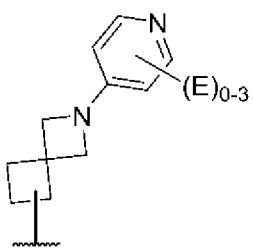
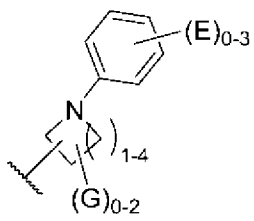
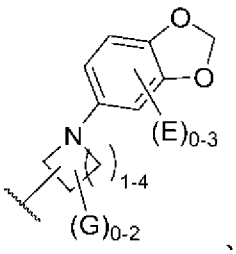
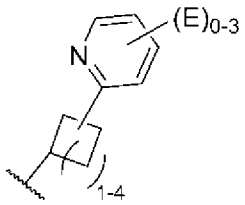
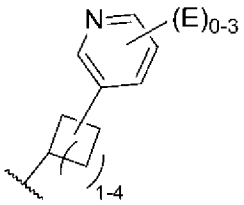
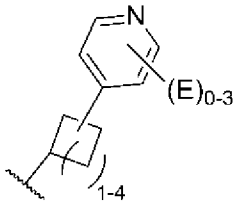
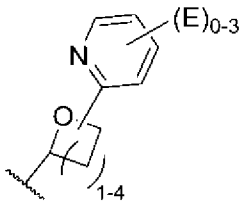
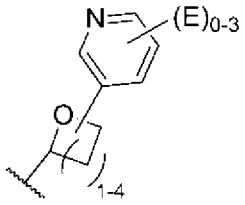
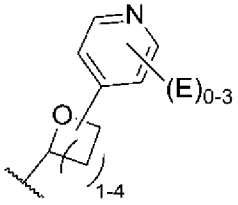
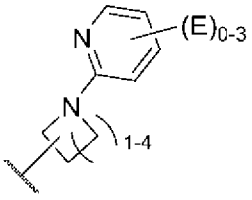
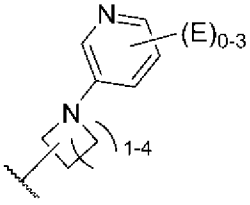
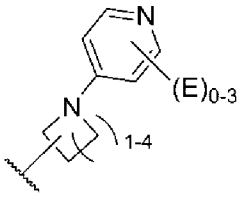
【0033】 在各種實施例中，B為C_{1-3}伸烷基-X。在各種實施例中，B為X。在各種實施例中，X為吡咯啶基、環丁基、環戊基、環己基、環己烯基、苯基、哌啶基、吡啶基、哌嗪基、四氫呋喃基、呋喃基、四氫哌喃基、喹啉基、嗎啉基、吡咯啶酮基、嘧啶基、噠嗪基、茚基、二氫茚基、二氫苯并呋喃基、㗁烷基、異㗁烷基、二氫異喹啉基或吲哚基。

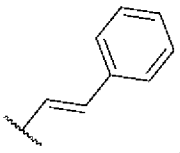
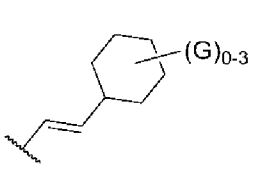
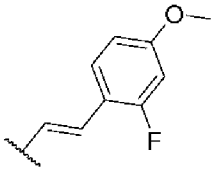
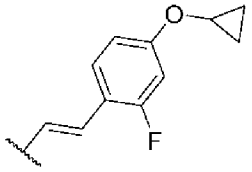
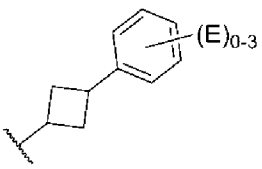
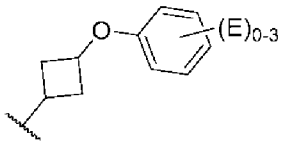
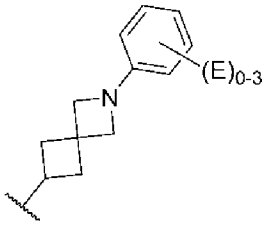
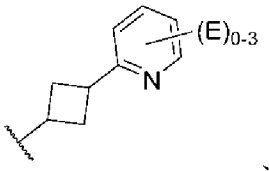
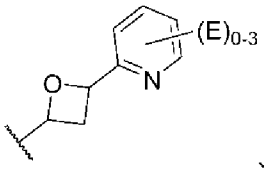
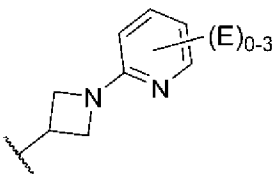
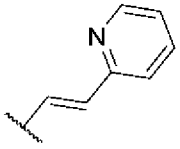
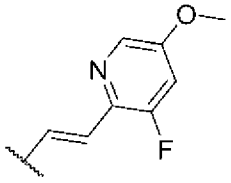
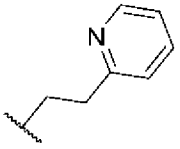
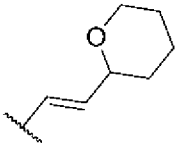
【0034】 在各種實施例中，X經1至3個G取代；每個G獨立地選自由鹵基、OH、=O、CN、NO_2、$N(R^N)_2$、$N(R^N)C(O)C_{1-3}$烷基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、$C(O)C_{1-3}$烷基、$S(O_2)$-Z、C(O)-Z、$C(O)N(R^N)_2$、矽烷基醚及$[O]_{0-1}$-C_{0-3}伸烷基-Z組成之群；每個R^N獨立地為H或C_{1-4}烷基；Z為芳族或非芳族C_{3-10}碳環或具有1至3個選自由N、O及S組成之群的雜原子之芳族或非芳族4至10員雜環；Z視情況經1至3個E取代；及每個E獨立地選自C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、=O、C_{1-3}鹵烷氧基、CN及鹵基。

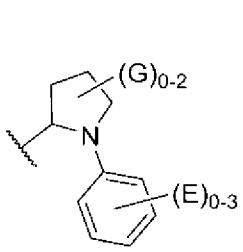
【0035】 在各種實施例中，L^1-B選自由  、  及  組成之群；X為芳族或非芳族C_{4-7}碳環或具有1個環雜原子之芳族或非芳族4至9員雜環；X視情況經1至3個G取代；每個G獨立地選自由鹵基、OH、=O、CN、NO_2、$N(R^N)_2$、$N(R^N)C(O)C_{1-3}$烷基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、$C(O)C_{1-3}$烷基、$S(O_2)$-Z、C(O)-Z、$C(O)N(R^N)_2$、矽烷基醚及$[O]_{0-1}$-C_{0-3}伸烷基-Z組成之群；每個R^N獨立地為H或C_{1-4}烷基；Z為芳族或非芳族C_{3-10}碳環或具有1至3個選自由

N、O及S組成之群的雜原子之芳族或非芳族4至10員雜環；Z視情況經1至3個E取代；及每個E獨立地選自C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、=O、C_{1-3}鹵烷氧基、CN及鹵基。

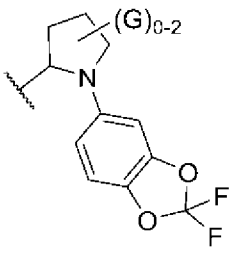
【0036】 在一些情況下，L^1-B選自由以下組成之群：  、 


、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
及 
。

【0037】 在一些情況下，L^1-B選自由以下組成之群： 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、

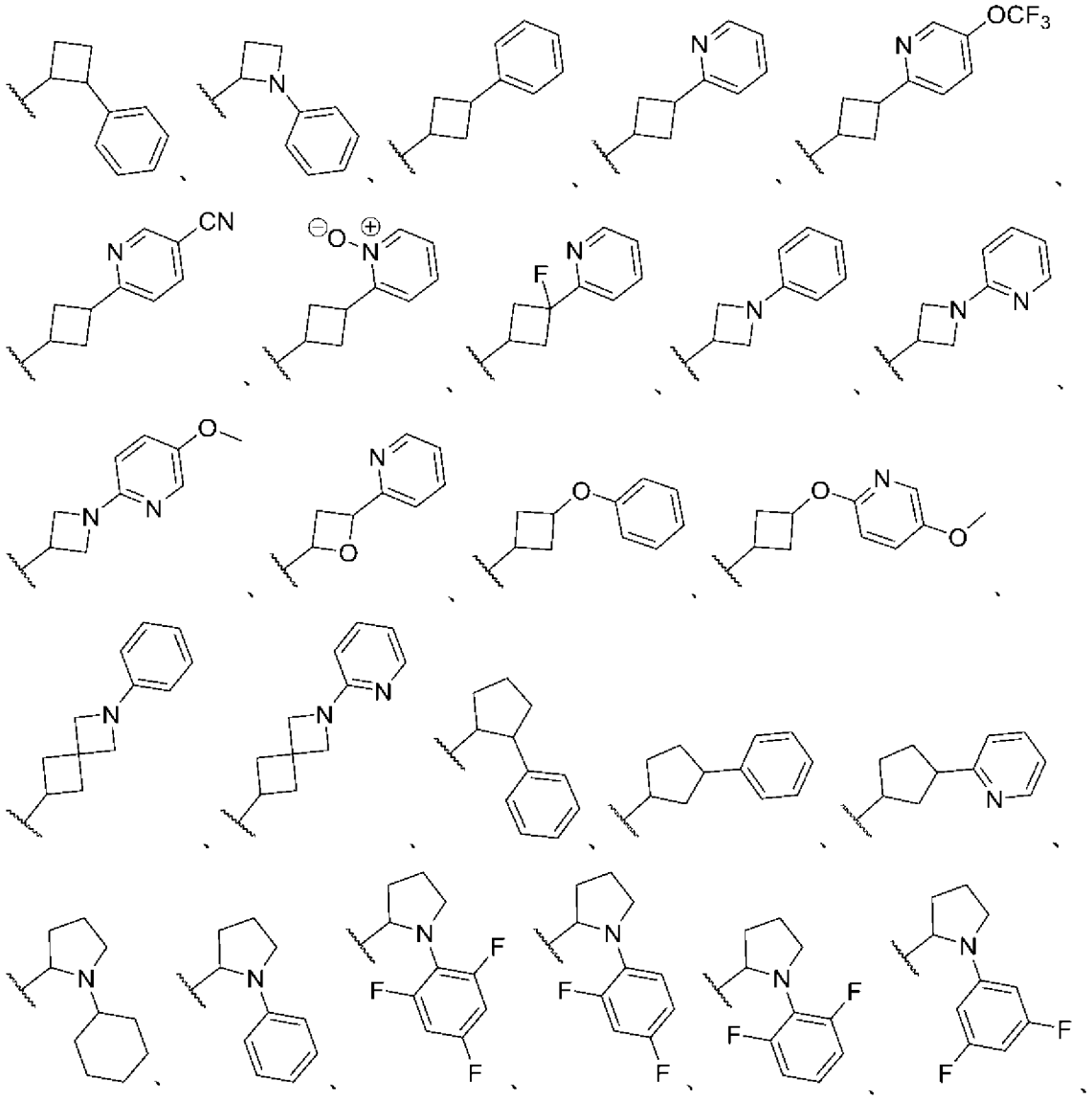


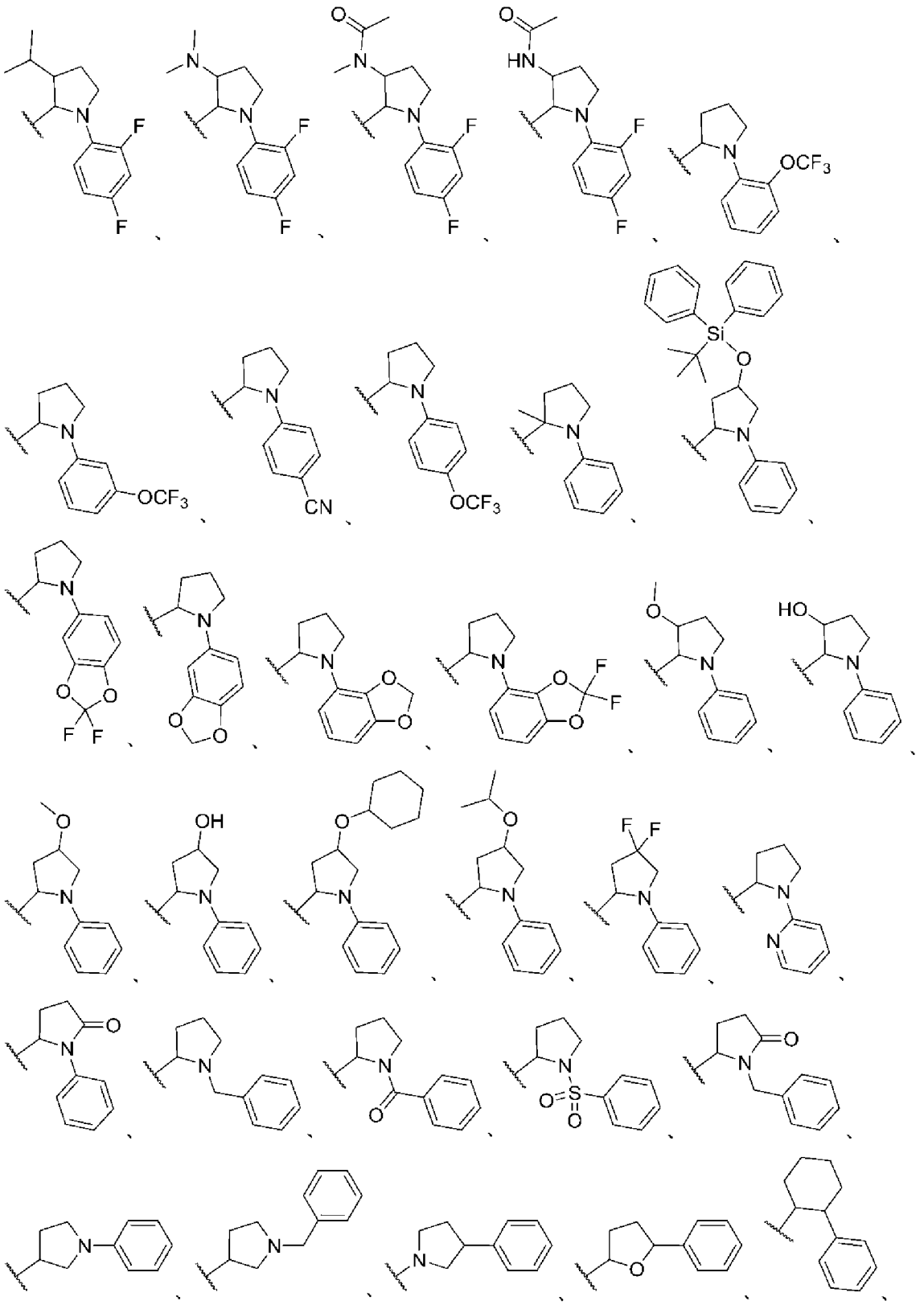
及

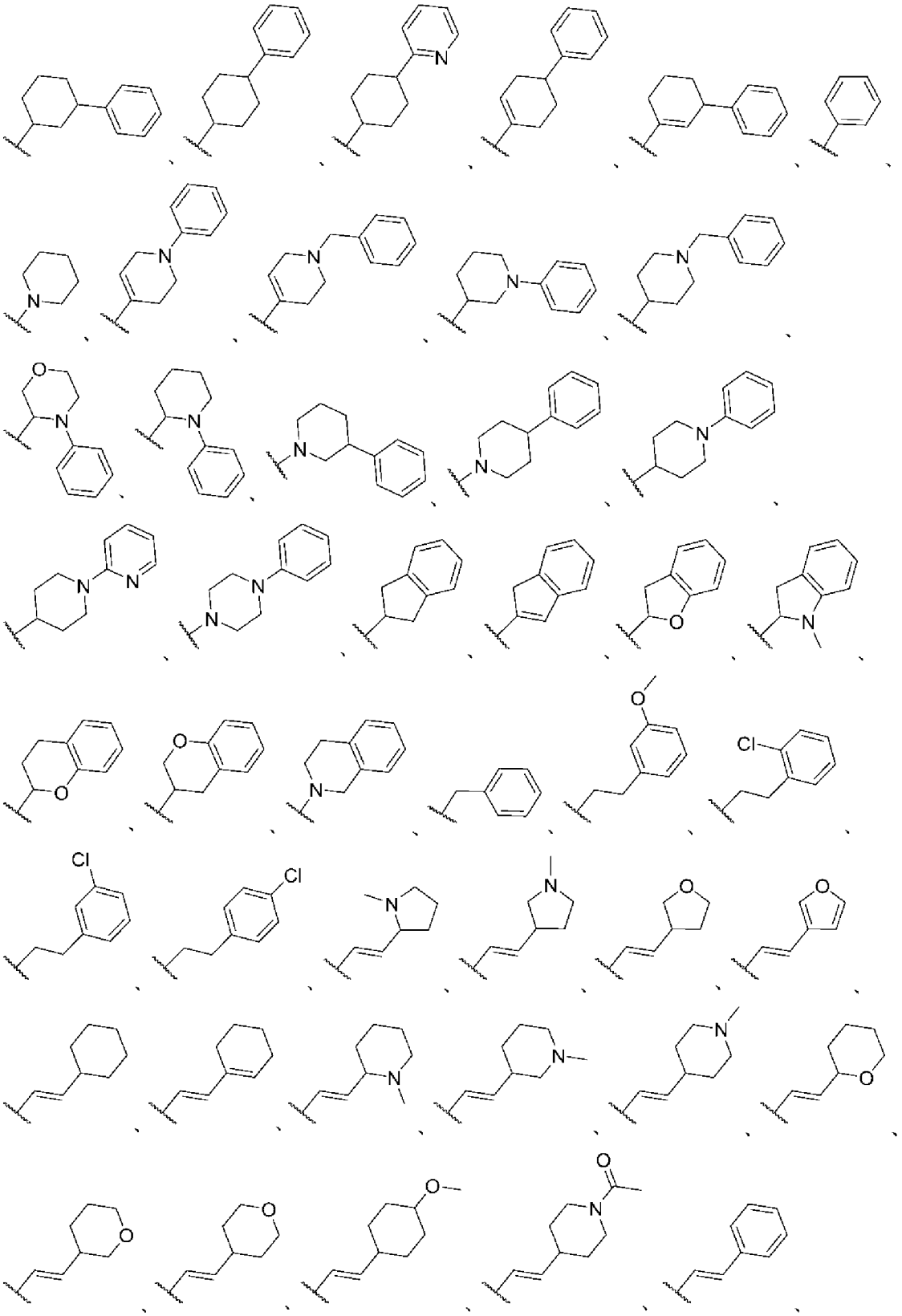


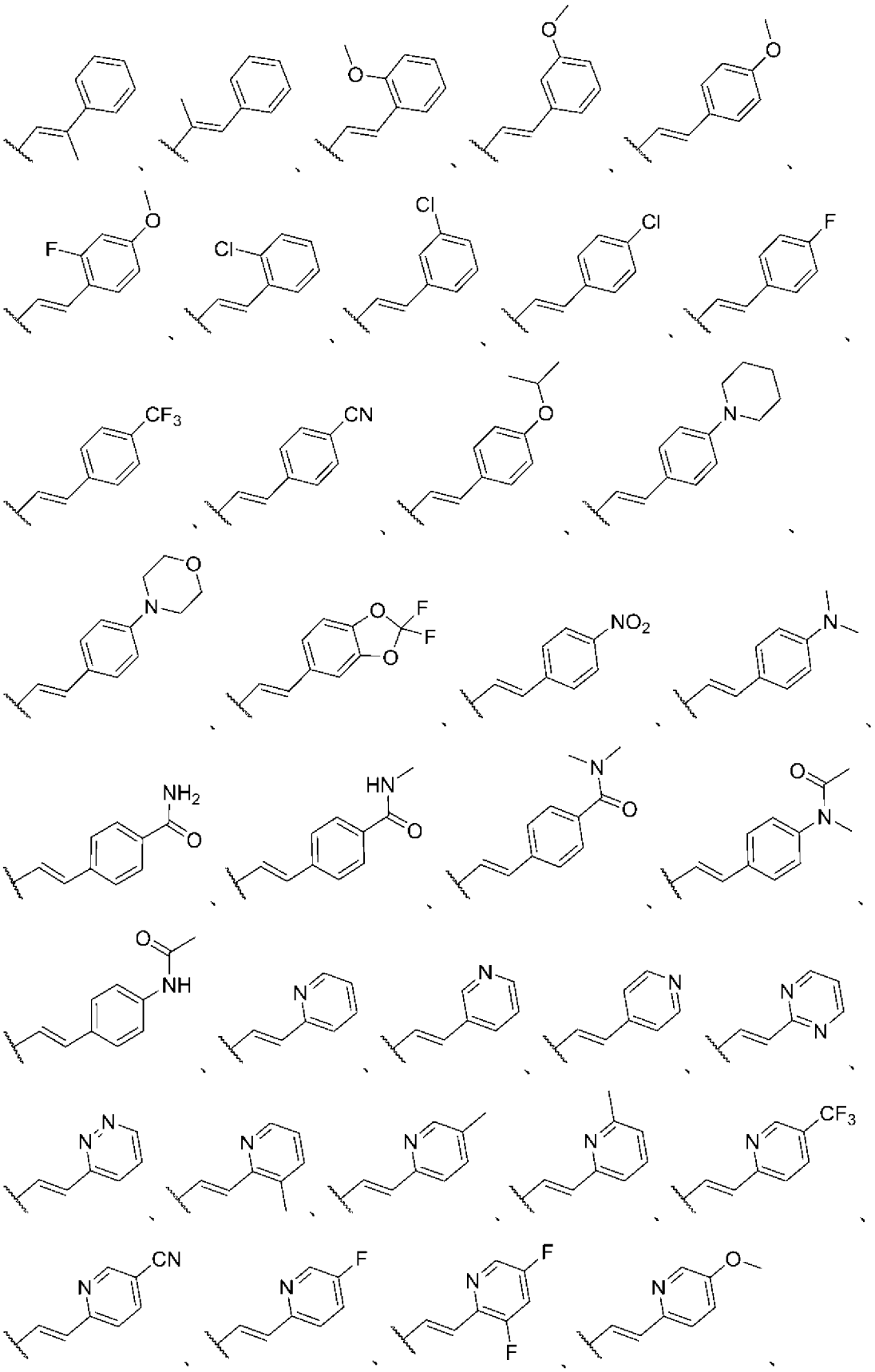
。

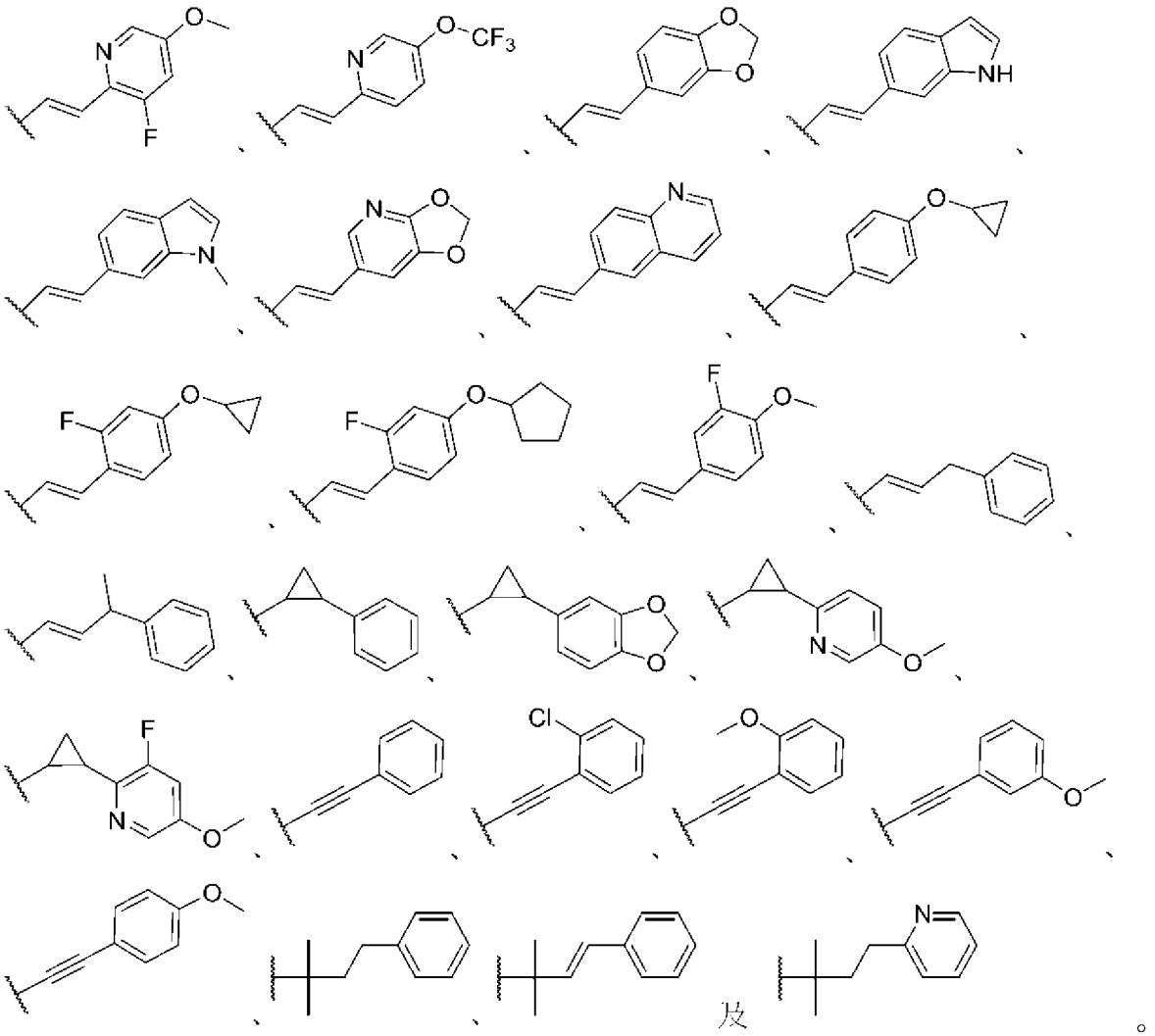
【0038】 在各種實施例中，L^1-B選自由以下組成之群：











【0039】 在各種實施例中，R^2為H。在各種實施例中，R^2為C_{1-3}烷基。在一些情況下，R^2為甲基。

【0040】 在各種實施例中，L^2為C_0伸烷基。在各種實施例中，L^2為C_1伸烷基。在各種實施例中，L^2為C_2伸烷基。在各種實施例中，L^2為C_3伸烷基。

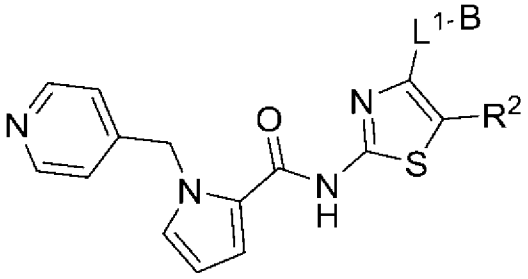
【0041】 在各種實施例中，m為0。在各種實施例中，m為1或2。

【0042】 在各種實施例中，R^4為C_{1-3}烷基。在一些情況下，R^4為甲基或乙基。在各種實施例中，R^4為鹵基。在一些情況下，R^4為F。在一些情況下，R^4為Cl。在各種實施例中，R^4為C_{2-3}炔基。在一些情況下，R^4為C_2炔基。在各種實施例中，R^4為C_{1-3}鹵烷基。在一些情況下，R^4為CF_3。在各種實施例中，R^4為C_{1-3}烷氧基。在一些情況下，R^4為甲氧基。在各種實施例中，R^4為NHC_{1-3}伸烷基-芳基。

在一些情況下，R^4為NH-CH_2-苯基。

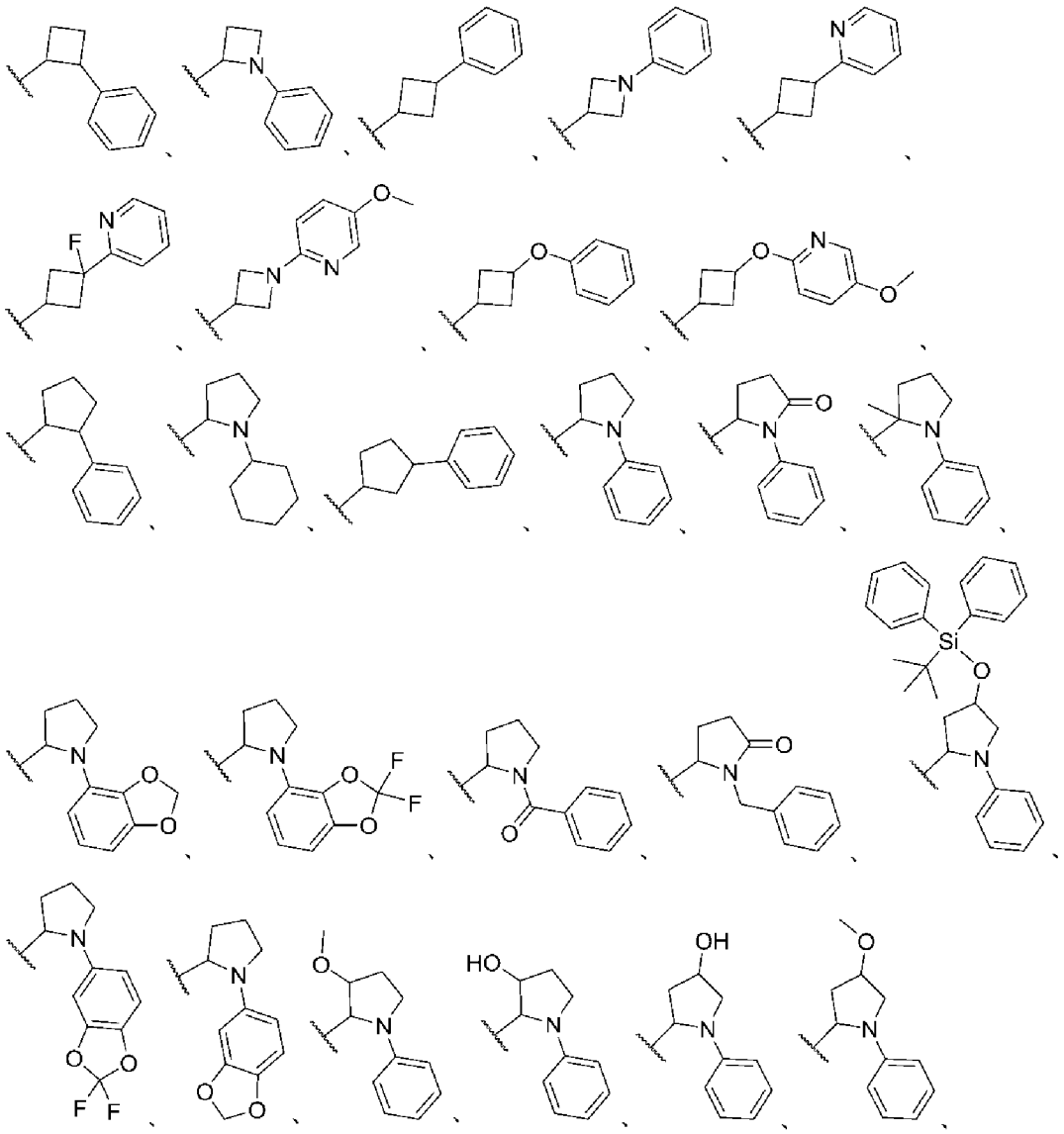
【0043】 在各種實施例中，m為2，且一個R^4為鹵基，而另一個R^4為鹵基或甲基。

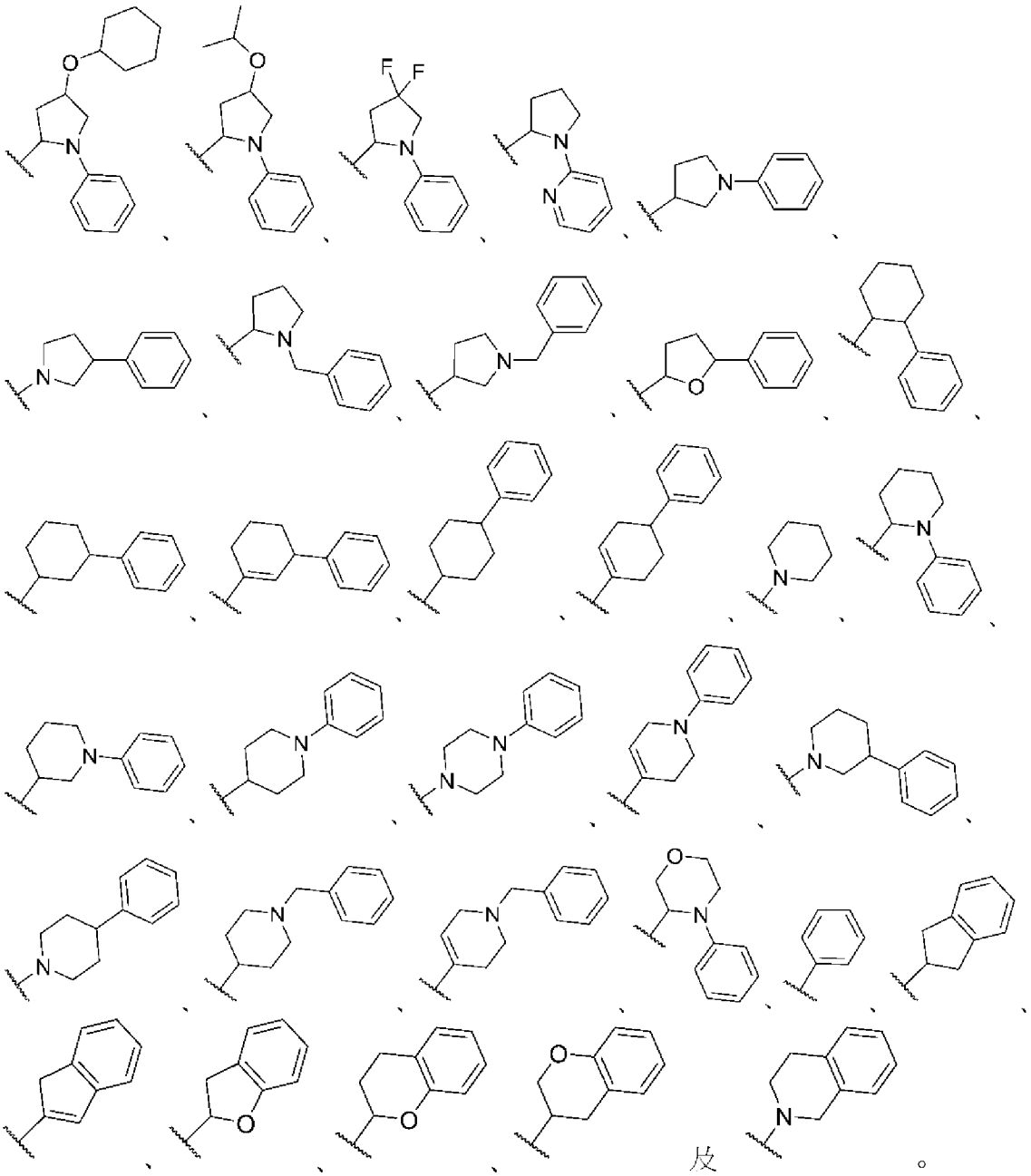
【0044】 在各種實施例中，化合物或鹽具有式（IIIA）之結構：



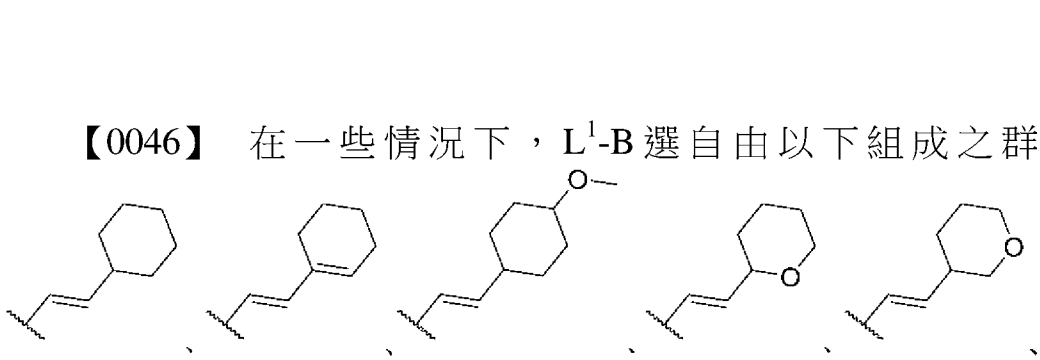
(IIIA)。

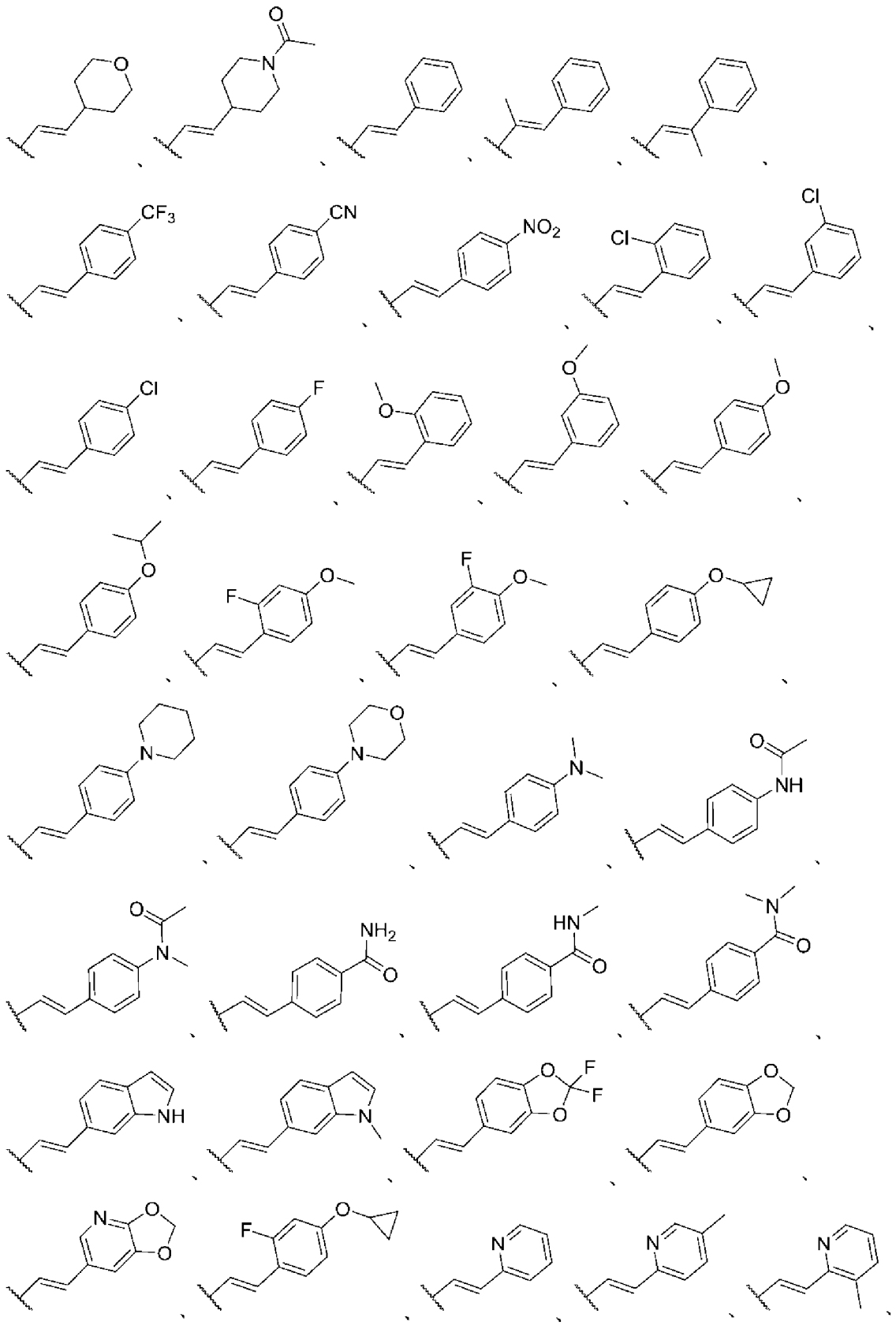
【0045】 在各種實施例中，L^1-B選自由以下組成之群：

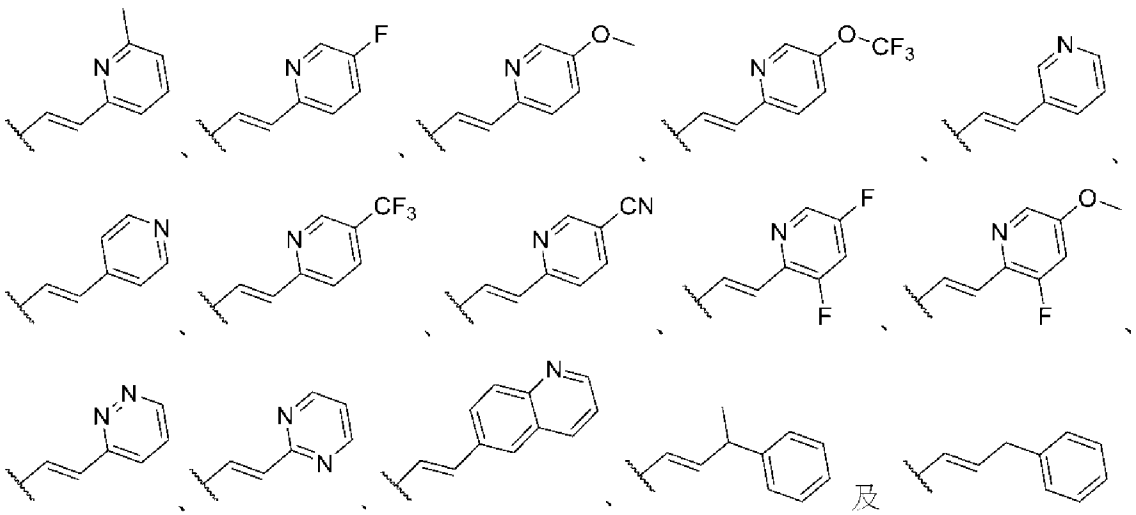




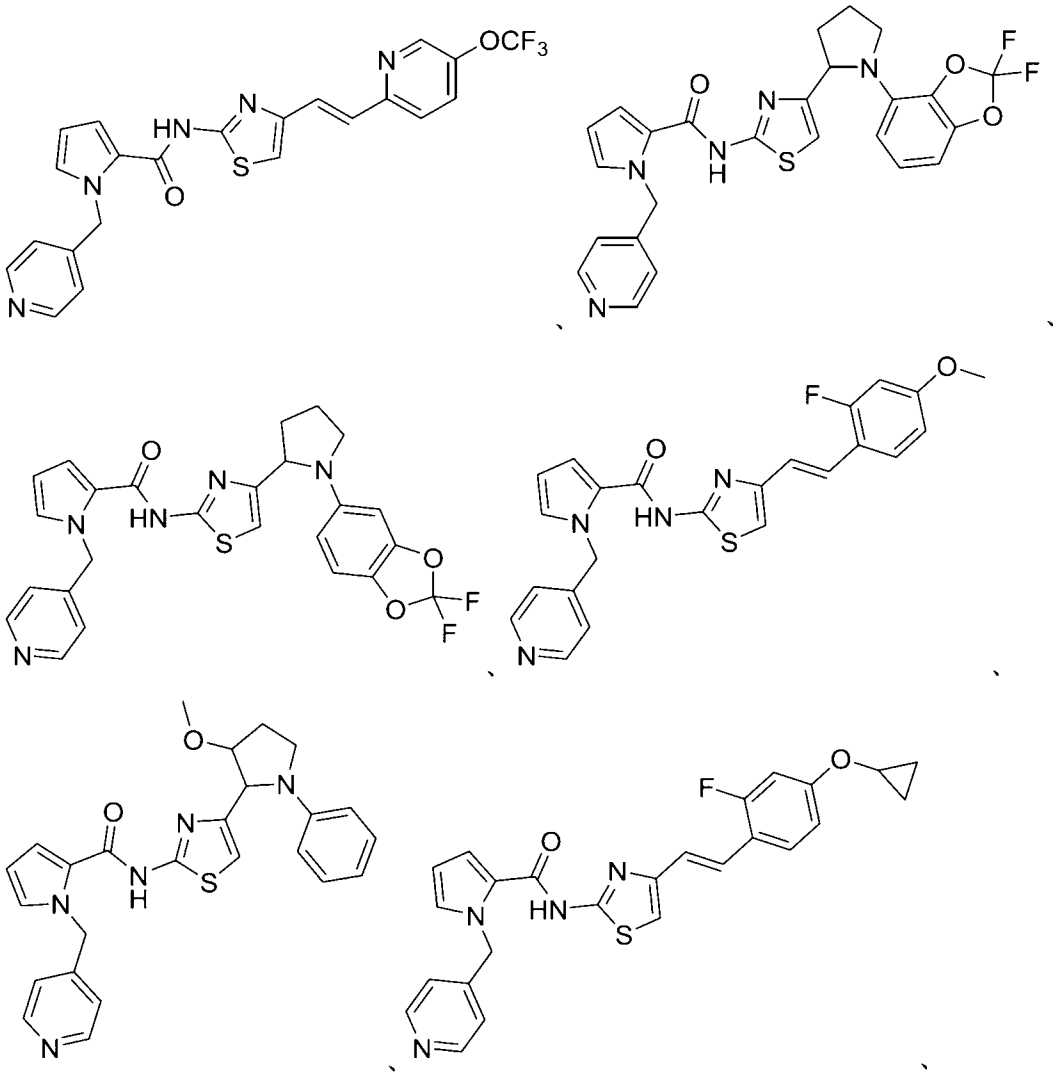
【0046】 在一些情況下，L^1-B選自由以下組成之群：

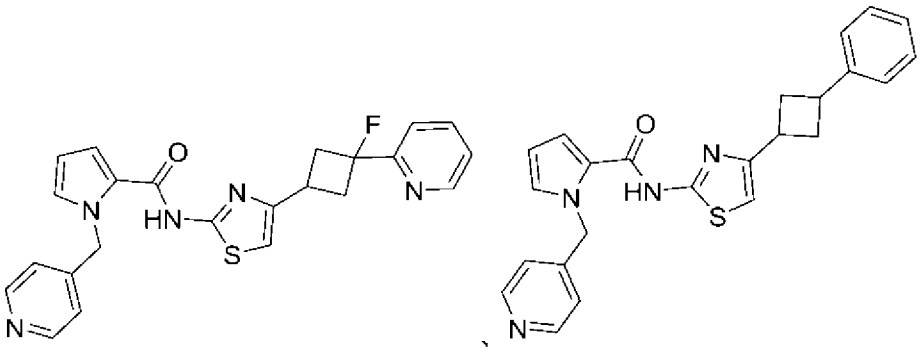


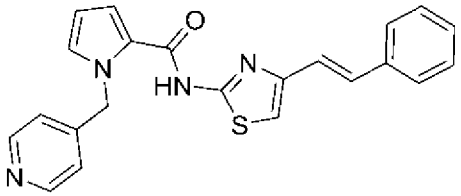
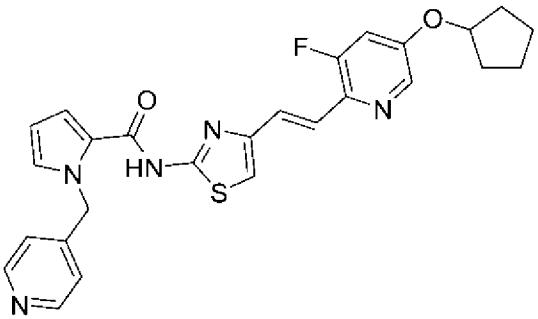




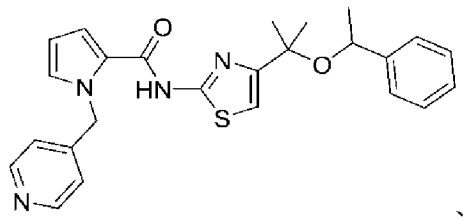
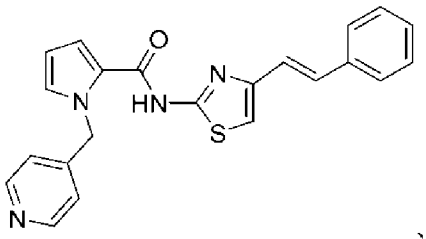
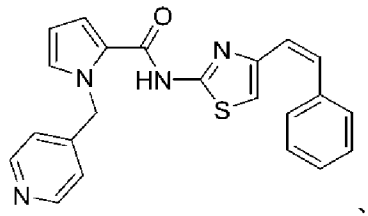
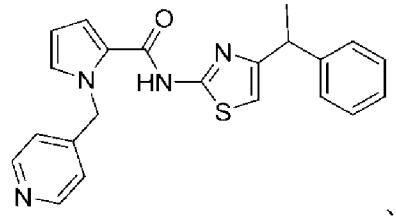
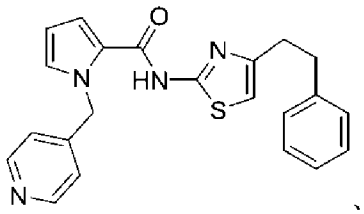
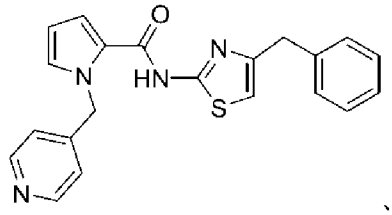
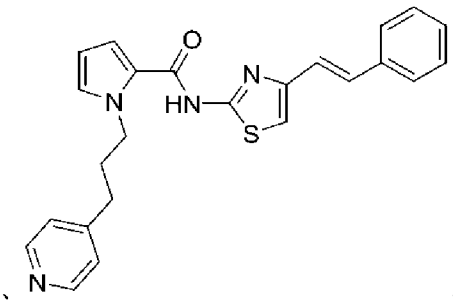
【0047】 在一些情況下，化合物或鹽選自由以下組成之群：

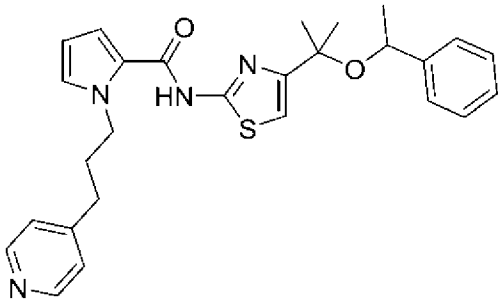



、

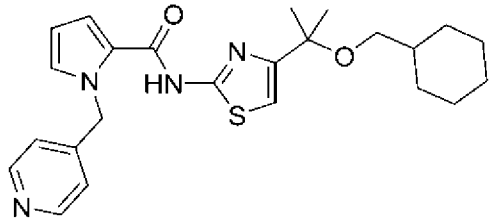
、

及

。

【0048】 本揭示案進一步提供表A中列出之化合物或其醫藥學上之鹽。在一些實施例中，化合物或鹽選自A1至A210。在一些實施例中，化合物或鹽選自A211至A403。進一步提供表B中列出之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，化合物或鹽選自B1至B29。在一些情況下，化合物或鹽選自由以下組成之群：

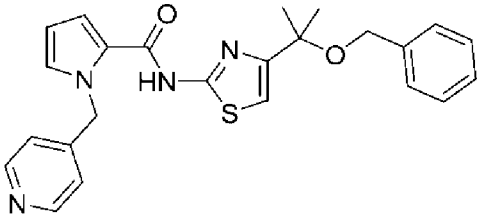

、

、

、

、

、

、

、



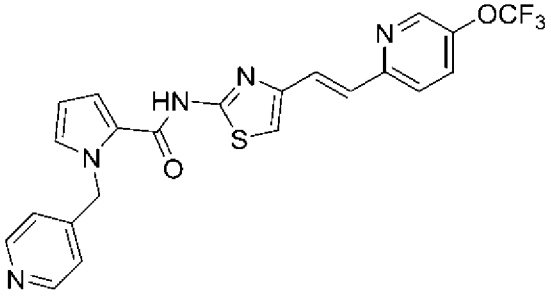
、



及

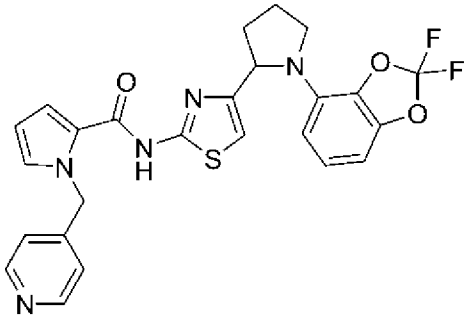


。在一些情況下，化合物或鹽選自由以下組成之

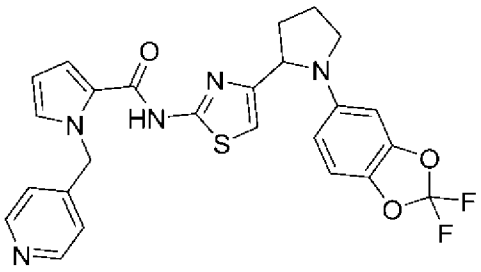


、

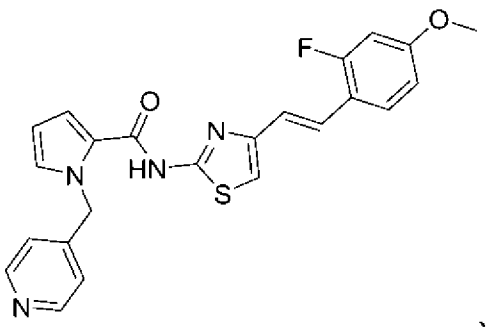
群：



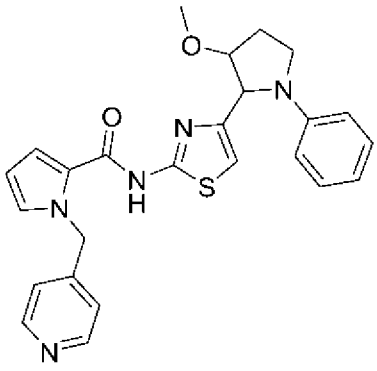
、



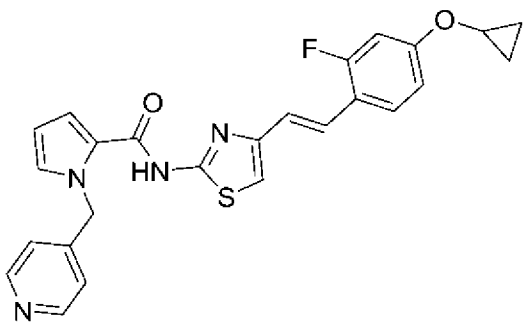
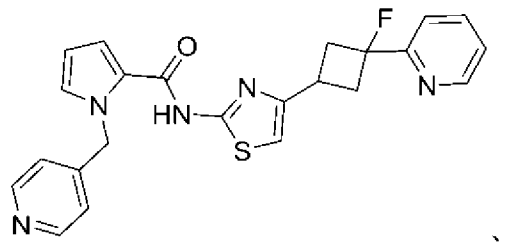
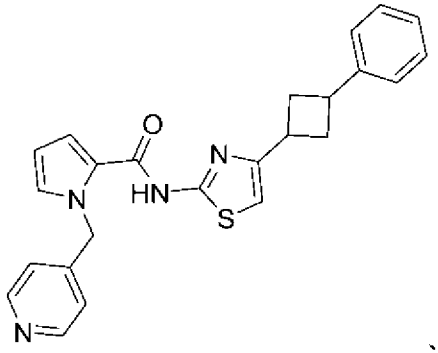
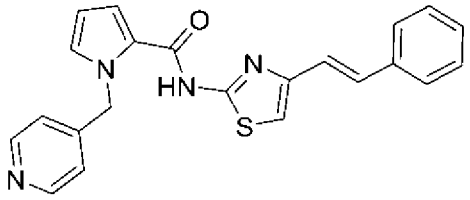
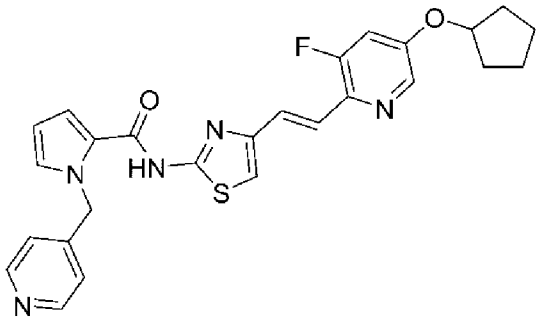
、



、



、


、

、

、

及

。

【0049】 亦提供包括本文所述之化合物或鹽及醫藥學上可接受的載劑之醫藥組合物。

【0050】 進一步提供抑制細胞中之蛋白分泌之方法，其包括使細胞與有效抑制分泌之量的本文所述之化合物、鹽或醫藥組合物接觸。在一些實施例中，蛋白為檢查點蛋白。在一些實施例中，蛋白為細胞表面蛋白、內質網相關蛋白或參與調節抗腫瘤免疫反應的分泌蛋白。在各種情況下，蛋白為PD-1、PD-L1、TIM-1、LAG-3、CTLA4、BTLA、OX-40、B7H1、B7H4、CD137、CD47、CD96、CD73、CD40、VISTA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、TGFRβ及其組合中之至少一者。在一些情況下，蛋白選自由HER3、TNFα、IL2及PD1組成之群。在一些實施例中，接觸包括向有需要之個體投與化合物或組合物。

【0051】 本揭示案亦提供治療個體中之炎症的方法，其包括向個體投與治

療有效量之本文所述之化合物、鹽或醫藥組合物。

【0052】 本揭示案進一步提供治療個體中之癌症的方法，其包括向個體投與治療有效量之本文所述之化合物、鹽或醫藥組合物。在一些實施例中，癌症為黑素瘤、多發性骨髓瘤、前列腺癌、肺癌、胰臟癌、鱗狀細胞癌瘤、白血病、淋巴瘤、神經內分泌腫瘤、膀胱癌或結腸直腸癌。在一些情況下，癌症選自由前列腺、肺、膀胱、結腸直腸及多發性骨髓瘤組成之群。在一些情況下，癌症為非小細胞肺癌瘤、鱗狀細胞癌瘤、白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、淋巴瘤、NPM/ALK轉化型多形性大細胞淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、神經內分泌腫瘤、乳癌、套細胞淋巴瘤、腎細胞癌瘤、橫紋肌肉瘤、卵巢癌、子宮內膜癌、小細胞癌瘤、腺癌瘤、胃癌瘤、肝細胞癌瘤、胰臟癌、甲狀腺癌瘤、多形性大細胞淋巴瘤、血管瘤或頭頸癌。在一些情況下，癌症為實體腫瘤。在各種情況下，癌症為頭頸癌、鱗狀細胞癌瘤、胃癌瘤或胰臟癌。

【0053】 進一步提供治療個體中之自體免疫疾病的方法，其包括向個體投與治療有效量之本文所述之化合物、鹽或醫藥組合物。在一些實施例中，自體免疫疾病為銀屑病、皮炎、全身性硬皮病、硬化症、克羅恩氏病（Crohn's disease）、潰瘍性結腸炎；呼吸窘迫症候群、腦膜炎；腦炎；葡萄膜炎；結腸炎；絲球體腎炎；濕疹、哮喘、慢性炎症；動脈粥樣硬化；白血球黏著缺乏症；類風濕性關節炎；全身性紅斑狼瘡（SLE）；糖尿病；多發性硬化症；雷諾氏症候群（Reynaud's syndrome）；自體免疫甲狀腺炎；過敏性腦脊髓炎；休格連氏症候群（Sjorgen's syndrome）；幼年發作型糖尿病；肺結核、類肉瘤病、多發性肌炎、肉芽腫及脈管炎；惡性貧血（阿狄森氏病（Addison's disease））；涉及白細胞血球滲出之疾病；中樞神經系統（CNS）發炎性病症；多器官損傷症候群；溶血性貧血；重症肌無力；抗原-抗體複合物介導之疾病；抗腎絲球基底膜疾病；抗磷脂症候群；過敏性神經炎；格雷夫氏病（Graves' disease）；蘭伯特-伊頓重肌無力症候群

（Lambert-Eaton myasthenic syndrome）；大皰性類天疱瘡；天疱瘡；自體免疫多內分泌病變；萊特爾氏病（Reiter's disease）；僵人症候群；貝切特氏病（Beheet disease）；巨大細胞動脈炎；免疫複合物腎炎；IgA腎病；IgM多發性神經病；免疫性血小板減少性紫癜（ITP）或自體免疫血小板減少症。

【0054】 本揭示案亦提供治療個體中之免疫相關疾病的方法，其包括向個體投與治療有效量之本文所述之化合物、鹽或醫藥組合物。在一些實施例中，免疫相關疾病為類風濕性關節炎、狼瘡、發炎性腸病、多發性硬化症或克羅恩氏病。

【0055】 進一步提供治療個體中之神經退行性疾病的方法，其包括向個體投與治療有效量之本文所述之化合物、鹽或醫藥組合物。在一些情況下，神經退行性疾病為多發性硬化症。

【0056】 亦提供治療個體中之發炎性疾病的方法，其包括向個體投與治療有效量之本文所述之化合物、鹽或醫藥組合物。在一些實施例中，發炎性疾病為支氣管炎、結膜炎、心肌炎、胰臟炎、慢性膽囊炎、支氣管擴張、主動脈閥門狹窄、再狹窄、銀屑病或關節炎。

【0057】 自以下實施方式之綜述，本領域中一般熟習此項技術者將清楚其他態樣及優勢。在理解本揭示案為說明性之情況下，下文描述包含特定實施例，且不意欲將本揭示案限制於本文所述之特定實施例。

【圖式簡單說明】

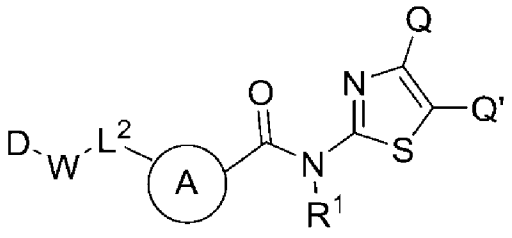
無

【實施方式】

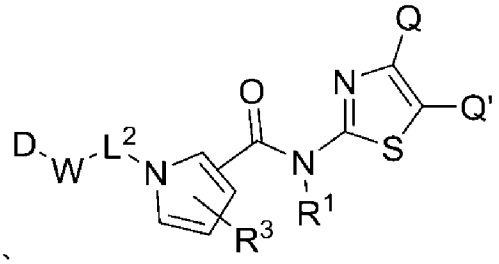
【0058】 本文提供抑制蛋白分泌之化合物。本文所述之化合物可用於治療

或預防與過度的蛋白分泌關聯之疾病，諸如炎症及癌症，改善患病個體之生命質量。

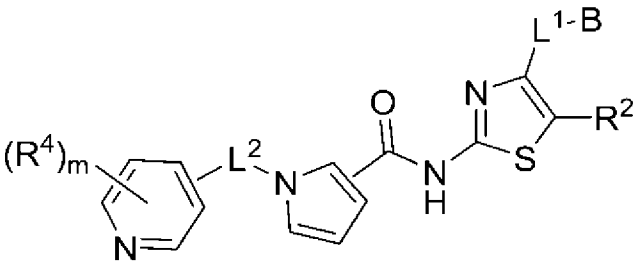
【0059】 本文所揭示之化合物可具有式（I）、（II）或（III）之結構：



(I)、

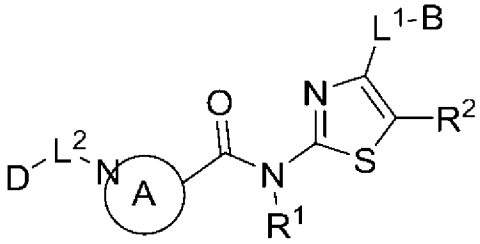


(II)或



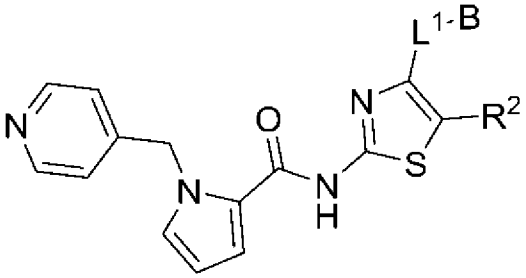
(III)。

【0060】 在一些情況下，化合物具有式（IA）之結構：



(IA)。

【0061】 在一些情況下，化合物具有式（IIIA）之結構：



(IIIA)。

【0062】 不受任何特定理論束縛，本文所述之化合物藉由結合並使轉位子之組分（包含但不限於Sec61）無效來抑制蛋白分泌，且在一些情況下，以序列特異性方式破壞經轉譯蛋白之初生信號傳導序列與轉位子之組分（包含但不限於Sec61）之間的相互作用。

【0063】 本文所述之化合物可有利地抑制所關注之蛋白之分泌，其IC50為至多5 μM、或至多3 μM或至多1 μM。在各種情況下，本文所揭示之化合物可抑制TNFα之分泌，其IC50為至多5 μM、或至多3 μM或至多1 μM。在各種情況下，本文所揭示之化合物可抑制Her3之分泌，其IC50為至多5 μM、或至多3 μM或至多1 μM。在一些情況下，本文所揭示之化合物可抑制IL2之分泌，其IC50為至多5 μM、或至多3 μM或至多1 μM。在各種情況下，本文所揭示之化合物可抑制PD-1之分泌，其IC50為至多5 μM、或至多3 μM或至多1 μM。

化學定義

【0064】 如本文所用，術語「烷基」係指含有一至三十個碳原子，例如一至二十個碳原子或一至十個碳原子的直鏈及分支鏈飽和烴基。術語C_n意謂烷基具有「n」個碳原子。舉例而言，C_4烷基係指具有4個碳原子之烷基。C_{1-6}烷基係指具有涵蓋整個範圍（亦即1至6個碳原子）以及所有子群（例如1至5、2至5、1至4、2至5、1、2、3、4、5及6個碳原子）之碳原子數的烷基。烷基之非限制性實例包含甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基（2-甲基丙基）及第三丁基（1,1-二甲基乙基）。除非另有指示，否則烷基可為未經取代烷基或經取代烷基。

【0065】 如本文所用，術語「伸烷基」係指二價飽和脂族基團。術語C_n意謂伸烷基具有「n」個碳原子。舉例而言，C_{1-6}伸烷基係指具有涵蓋如先前關於「烷基」所述的整個範圍以及所有子群之碳原子數的伸烷基。

【0066】 如本文所用，與「烷基」相同地定義術語「烯烴」或「烯基」，不同之處在於其含有至少一個碳碳雙鍵，且具有二至三十個碳原子，例如二至二十個碳原子或二至十個碳原子。術語C_n意謂烯基具有「n」個碳原子。舉例而言，C_4烯基係指具有4個碳原子之烯基。C_{2-7}烯基係指具有涵蓋整個範圍（亦即2至7個碳原子）以及所有子群（例如2至6、2至5、3至6、2、3、4、5、6及7個碳

原子）之碳原子數的烯基。特別考慮的烯基包含乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基及丁烯基。除非另有指示，否則烯基可為未經取代烯基或經取代烯基。除非另有指示，否則烯基可為順式-烯基或反式-烯基。

【0067】 如本文所用，與「烷基」相同地定義術語「炔烴」或「炔基」，不同之處在於其含有至少一個碳-碳參鍵，且具有二至三十個碳原子，例如二至二十個碳原子，或二至十個碳原子。術語C_n意謂炔基具有「n」個碳原子。舉例而言，C_4炔基係指具有4個碳原子之炔基。C_{2-7}炔基係指具有涵蓋整個範圍（即2至7個碳原子）以及所有子群（例如2至6、2至5、3至6、2、3、4、5、6及7個碳原子）之碳原子數的炔基。特別考慮的炔基包含乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基及丁炔基。除非另有指示，否則炔基可為未經取代炔基或經取代炔基。

【0068】 如本文所用，術語「碳環」係指芳族或非芳族環，其中環之每個原子為碳。碳環可包含例如三至十個碳原子、四至八個碳原子或五至六個碳原子。如本文所用，術語「碳環」亦包含具有兩個或兩個以上環狀環之多環系統，其中兩個或兩個以上碳為兩個相鄰環所共有，其中至少一個環為碳環，其他環狀環可為例如環烷基、環烯基、芳基、雜芳基及/或雜環。

【0069】 如本文所用，術語「環烷基」具體係指非芳族碳環。術語C_n意謂環烷基具有「n」個碳原子。舉例而言，C_5環烷基係指在環中具有5個碳原子之環烷基。C_{5-8}環烷基係指具有涵蓋整個範圍（亦即5至10個碳原子）以及所有子群（例如5至10、5至9、5至8、5至6、6至8、7至8、5至7、5、6、7、8、9及10個碳原子）之碳原子數的環烷基。環烷基之非限制性實例包含環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。除非另有指示，否則環烷基可為未經取代環烷基或經取代環烷基。

【0070】 如本文所用，術語「芳基」為指芳族碳環，且可為單環或多環（例如稠合雙環及稠合三環）碳環芳族環系統。芳基之實例包含但不限於苯基、萘

基、四氫萘基、菲基、伸聯苯基、二氫茚基、茚基、蒽基、芴基、萘滿基。除非另有指示，否則芳基可為未經取代芳基或經取代芳基。

【0071】 如本文所用，與碳環相似地定義術語「雜環」，不同之處在於環含有一至四個獨立地選自氧、氮及硫之雜原子。舉例而言，雜環可為具有1或2個選自N、O及S之雜原子的5至10員環。作為另一實例，雜環可為具有1或2個選自N、O及S之環雜原子的5至6員環。雜環基之非限制性實例包含吡啶、四氫呋喃、四氫哌喃、二氫呋喃、嗎啉、高嗎啉基、噻唑、吡咯及吡啶。碳環及雜環基可為飽和或視情況經例如一至三個基團取代之部分不飽和環系統，所述基團獨立地選自烷基、烷氧基、伸烷基OH、$C(O)NH_2$、NH_2、側氧基（= O）、芳基、鹵烷基、鹵烷氧基、C(O)-烷基、SO_2烷基、鹵基、OH、NHC_{1-3}伸烷基-芳基、OC_{1-3}伸烷基-芳基、C_{1-3}伸烷基-芳基及具有1至3個選自N、O及S之雜原子的C_{3-6}雜環烷基。雜環基視情況可如本文所述進一步經N取代。

【0072】 如本文所用，術語「雜芳基」係指芳族雜環，且可為單環或多環（例如稠合雙環及稠合三環）芳族環系統，其中一至四個環原子選自氧、氮或硫，且其餘環原子為碳，所述環系統藉由任何環原子與分子之其餘部分結合。雜芳基之非限制性實例包含但不限於吡啶基、噠嗪基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、呋喃基、噻吩基、喹啉基、異喹啉基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、三嗪基、三唑基、嘌呤基、吡嗪基、嘌呤基、吲哚啉基、酞嗪基、鄰苯二甲醯基、吲唑基、喹啉基、異喹啉基、啐啉基、喹唑啉基、喘啶基、吡啶并吡啶基、吲哚基、3H-吲哚基、喋啶基及喹喔啉基。除非另有指示，否則雜芳基可為未經取代雜芳基或經取代雜芳基。

【0073】 如本文所用，本文所用之術語「羥基（hydroxy/hydroxyl）」係指「-OH」基團。因此，「羥烷基」係指經一或多個-OH基取代之烷基。

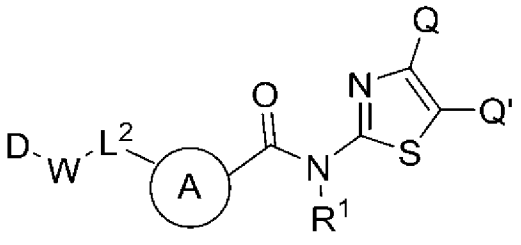
【0074】 如本文所用，術語「烷氧基（alkoxy/alkoxyl）」係指「-O-烷基」基團。

【0075】 如本文所用，術語「鹵基」定義為氟、氯、溴及碘。因此，「鹵烷基」係指經一或多個鹵原子取代之烷基。「鹵烷氧基」係指經一或多個鹵原子取代之烷氧基。

【0076】 「經取代」官能基（例如經取代烷基、環烷基、芳基或雜芳基）為具有至少一個經非氫基團（亦即取代基）取代的氫基團之官能基。非氫基團（或取代基）之實例包含但不限於烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、醚、芳基、O-伸烷基芳基、N-伸烷基芳基、伸烷基芳基、雜芳基、雜環烷基、羥基、羥烷基、鹵烷氧基、醯胺基、氧基（或側氧基）、烷氧基、酯、硫酯、醯基、羧基、氰基、硝基、胺基、巰基及鹵基。當經取代烷基包含一個以上非氫基團時，所述取代基可與相同碳或兩個或兩個以上不同碳原子鍵結。

蛋白分泌抑制劑-式（I）

【0077】 本文提供具有式（I）之結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



(I)

其中環A為芳族或非芳族C_{3-10}碳環或具有1或2個選自N、O及S之環雜原子的芳族或非芳族5至10員雜環；Q及Q'中之一者為L^1-B且另一個為R^2；L^1為鍵、C_{1-6}伸烷基或├C_{0-2}伸烷基┈┈┈┤，其中┈指示雙鍵、參鍵或稠合或螺環丙基；B為C_{1-3}烷氧基、$[O]_{0-1}$-C_{0-3}伸烷基-X或NR^NC_{1-3}伸烷基-X；X為芳族或非芳族C_{3-10}碳環或具有1至4個選自N、O及S之環雜原子的芳族或非芳族5至10員雜環；L^2為C_{0-6}伸烷基（例如C_{1-6}伸烷基）或├C_{0-2}伸烷基┈┈┈┤，其中┈指示雙鍵、參鍵或稠合或螺環丙基；W為鍵、O或C(O)N(R^N)；D為C_{6-10}芳基或具有1至4個選自N、O

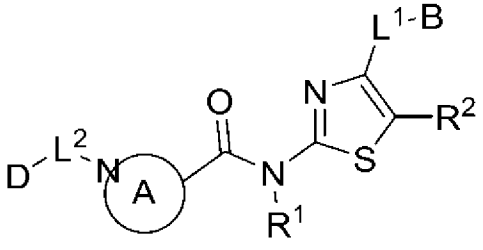
及S之環雜原子的芳族或非芳族5至10員雜環；每個R^N獨立地為H或C_{1-4}烷基；R^1為H或C_{1-3}烷基；及R^2為H、C_{1-3}烷基或鹵基。

【0078】 在一些實施例中，Q為L^1-B且Q'為R^2。在一些實施例中，Q為R^2且Q'為L^1-B。

【0079】 環A為芳族或非芳族C_{3-10}碳環或具有1或2個選自N、O及S之環雜原子的芳族或非芳族5至10員雜環。環A可為芳族碳環，諸如苯基或萘基。環A可為非芳族碳環，諸如環丙基、環丁基、環戊基或環己基。環A可經1或2個R^3基團取代。每個R^3可獨立地為H、C_{1-3}烷基、C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}鹵烷基、鹵基、側氧基（=O）或-C(O)N(R^N)$_2$。

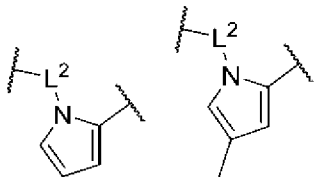
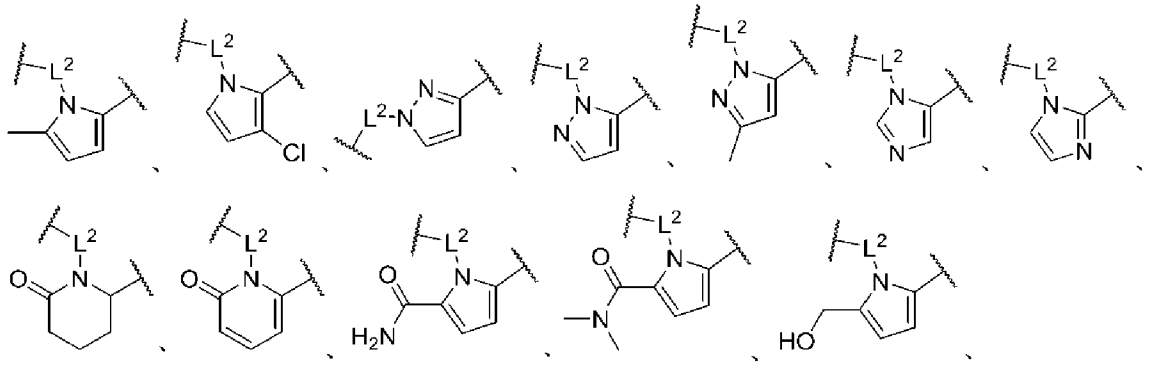
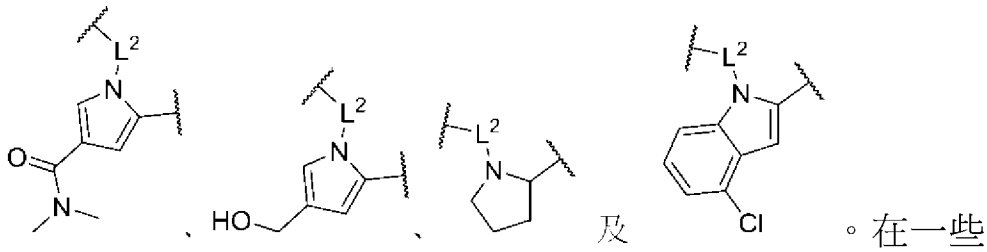
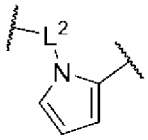
【0080】 在一些實施例中，環A為具有1或2個選自N、O及S之環雜原子的芳族或非芳族5至10員雜環。舉例而言，環A可為具有1或2個選自N、O及S之環雜原子的5至6員雜環。環A之一些實例包含但不限於吡咯啶基、吡咯基、吲哚基、咪唑基及吡唑基。在各種實施例中，環A包含環氮。在各種情況下，環氮鍵結至L^2。在一些情況下，環氮不與L^2鍵結且未經取代。在一些情況下，環氮不與L^2鍵結且例如經R^3基團取代。

【0081】 在一些實施例中，化合物具有式（IA）之結構：



(IA)

其中環A具有0或1個選自N、O及S之另外的環雜原子。在一些實施例中，環A為C_{3-10}碳環。舉例而言，在一些情況下，環A為環戊基、環己基或苯基，且可經1或2個R^3基團取代。

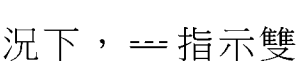
【0082】 特別考慮的環A-L^2部分包含  、  、  及。在一些情況下，環A-L^2部分為  。

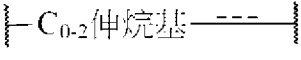
【0083】 如本文所揭示，R^1為H或C_{1-3}烷基。在一些實施例中，R^1為H。在一些實施例中，R^1為C_{1-3}烷基。所考慮的R^1基團之實例包含但不限於H、甲基、乙基、正丙基及異丙基。在各種情況下，R^1為H或甲基。

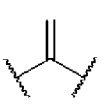
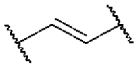
【0084】 如本文所揭示，R^2為H、C_{1-3}烷基或鹵基。在一些實施例中，R^2為H。在一些實施例中，R^2為C_{1-3}烷基。所考慮的R^2基團之實例包含但不限於H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、Br、Cl及F。在各種情況下，R^2為甲基。在各種情況下，R^2為乙基。在各種情況下，R^2為正丙基或異丙基。在一些實施例中，R^2為鹵基。在一些情況下，R^2為Br。在一些情況下，R^2為F。在一些情況下，R^2為Cl。

【0085】 如本文所揭示，L^1為鍵、C_{1-6}伸烷基或 $-C_{0-2}$伸烷基---，其中---指示雙鍵、參鍵或稠合（  ）或螺（  ）環丙基。

【0086】 在一些實施例中，L^1為鍵。在一些實施例中，L^1為C_{1-6}伸烷基。在各種情況下，L^1為CH_2、$CH(CH_3)$、CH_2CH_2或$C(CH_3)$。

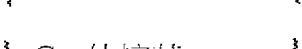
【0087】 在一些實施例中，L^1為 

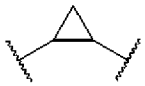
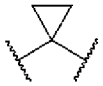
。在L^1為 

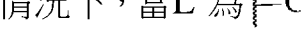
之各種情況下，---指示雙鍵。雙鍵可經1,1-取代（例如 
），或經1,2-取代（例如 
或 
）。在一些情況下，雙鍵經三或四取代。雙鍵可經獨立地選自C_{1-3}烷基及鹵基之取代基取代。舉例而言，雙鍵可經一或兩個獨立地選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、F、Br及Cl之基團取代。雙鍵取向可為順式或反式，或當經三或四取代時為E-或Z-。在一些情況下，雙鍵為順式。

【0088】 在L^1為

之各種情況下，---指示參鍵。

【0089】 在L^1為 

之各種情況下，---指示稠合環丙基，例如 
。在一些情況下，---指示螺環丙基，例如 
。稠合或螺環丙基可進一步經一至四個取代基取代。適合取代基之實例包含但不限於C_{1-3}烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基）、$N(R^N)C(O)C_{1-3}$烷基及$N(R^N)_2$，其中每個R^N獨立地為H或C_{1-4}烷基。

【0090】 在一些情況下，當L^1為 

時，C_{0-2}伸烷基為CH_2、$CH(CH_3)$或CH_2CH_2。在一些情況下，C_{0-2}伸烷基為空（C_0）。

【0091】 如本文所揭示，B為C_{1-3}烷氧基、$[O]_{0-1}$-C_{0-3}伸烷基-X或NR^NC_{1-3}伸烷基-X。X為芳族或非芳族C_{3-10}碳環，或具有1至4個選自N、O及S之環雜原子的芳族或非芳族5至10員雜環。R^N為H或C_{1-4}烷基，且在一些情況下，為H或甲基。

【0092】 在各種實施例中，B為C_{1-3}烷氧基。特別考慮的B包含甲氧基、乙氧基、丙氧基及異丙氧基。

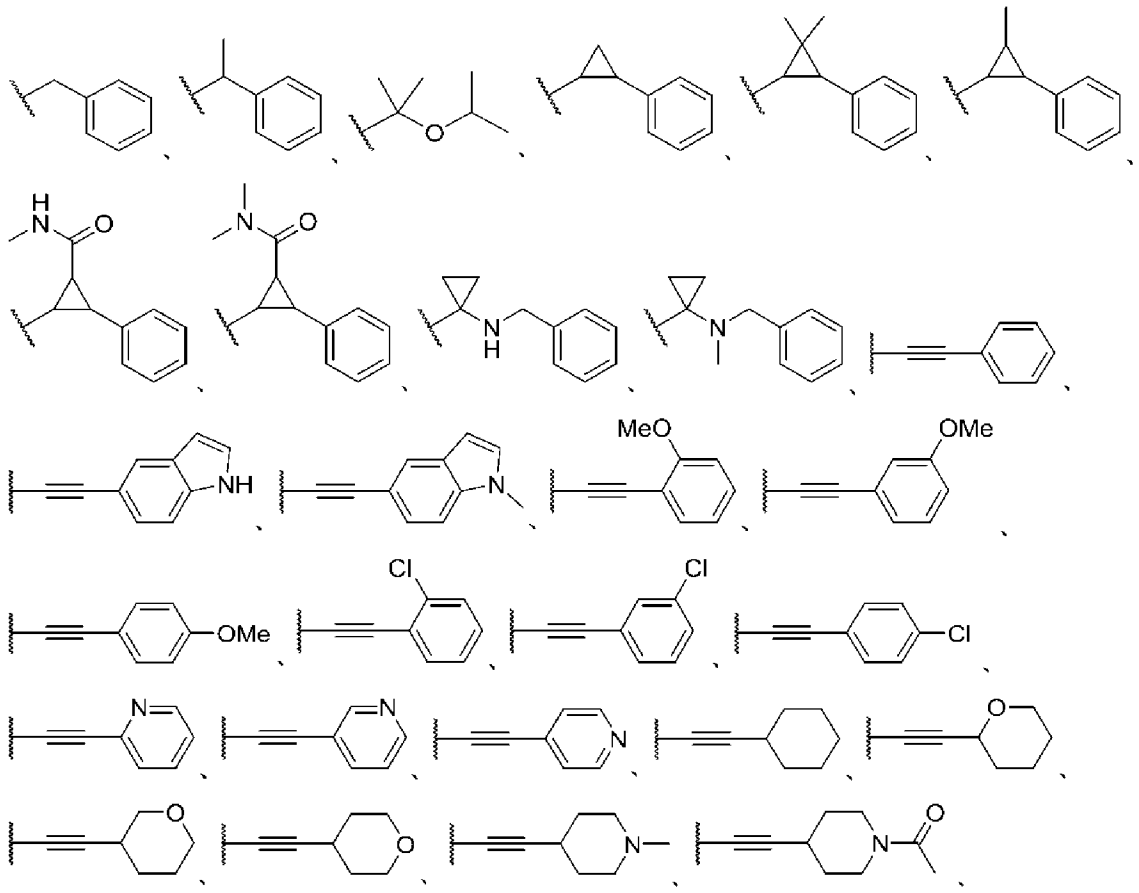
【0093】 在各種實施例中，B為$[O]_{0-1}$-C_{0-3}伸烷基-X。舉例而言，在一些情況下，B為O-X。在一些情況下，B為OC_{1-3}伸烷基-X。在一些情況下，B為C_{1-3}

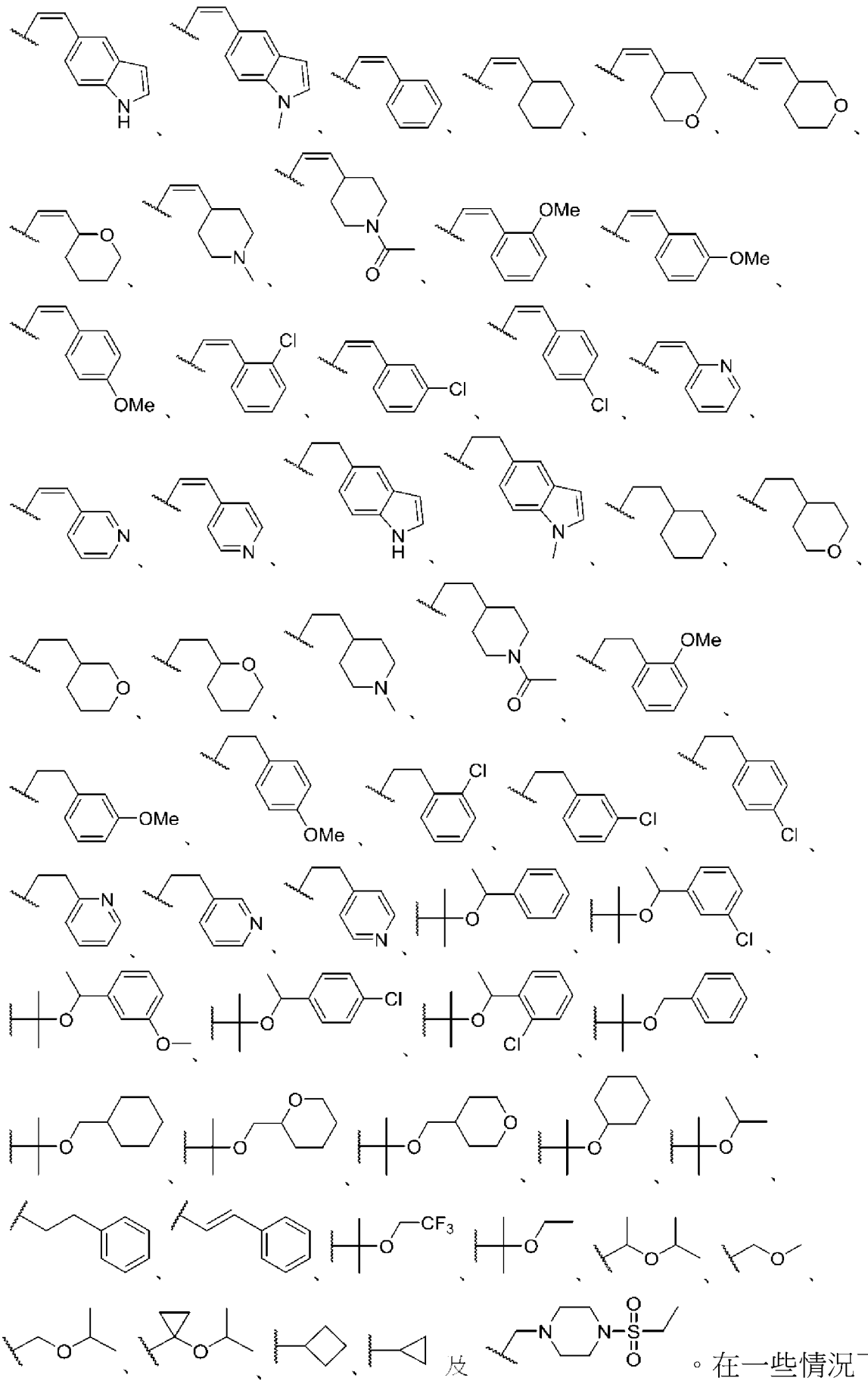
伸烷基-X。在一些情況下，B為X。在一些情況下，B為NR^NC_{1-3}伸烷基-X，諸如NHC_{1-3}伸烷基-X或$N(CH_3)C_{1-3}$伸烷基-X。

【0094】 X為芳族或非芳族C_{3-10}碳環或具有1至4個選自N、O及S之環雜原子的芳族或非芳族5至10員雜環。X可視情況經1至3個取代基取代。所考慮的X之取代基包含C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、鹵基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、$C(O)C_{1-3}$烷基及SO_2C_{1-3}烷基。

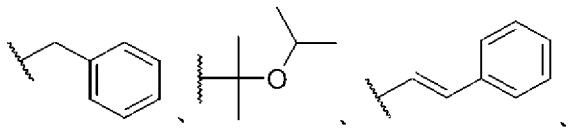
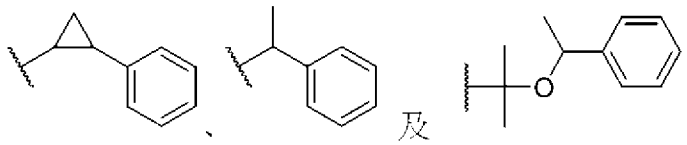
【0095】 在實施例中，X為芳族C_{6-10}碳環，諸如苯基或萘基。在實施例中，X為芳族或非芳族5至10員雜環。在一些情況下，X為5至10員非芳族雜環，諸如嗎啉基、哌啶基、四氫哌喃基或哌嗪基。在一些情況下，X為5至10員雜芳基，諸如吲哚基或吡啶基。特別考慮的X包含但不限於苯基、吡啶基、吲哚基、四氫哌喃基、哌啶基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基及哌嗪基，且可如上所指出經取代。

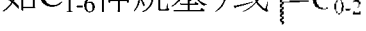
【0096】 所考慮的一些特定L^1-B包含：

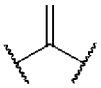
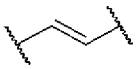




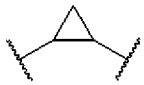
。在一些情況下，L^1-B

選自由以下組成之群：  、  及。

【0097】 L^2為C_{1-6}伸烷基（例如C_{1-6}伸烷基）或  ，其中---指示雙鍵、參鍵或稠合或螺環丙基。在一些實施例中，L^2為C_{0-6}伸烷基，例如C_0伸烷基（亦即鍵）。在一些實施例中，L^2為C_{1-6}伸烷基。舉例而言，在一些情況下，L^2為CH_2、$CH(CH_3)$、CH_2CH_2、$CH_2CH_2CH_2$或$CH_2CH_2CH_2CH_2$。

【0098】 在各種實施例中，L^2為。在一些情況下，其中L^2為，---指示雙鍵。雙鍵可經1,1-取代（例如  ），或經1,2-取代（例如  或  ）。在一些情況下，雙鍵經三或四取代。雙鍵可經獨立地選自C_{1-3}烷基及鹵基之取代基取代。舉例而言，雙鍵可經一或兩個獨立地選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、F、Br及Cl之基團取代。雙鍵取向可為順式或反式，或當經三或四取代時為E-或Z-。在一些情況下，雙鍵為順式。

【0099】 在L^2為之各種情況下，---指示參鍵。

【0100】 在L^2為之各種情況下，---指示稠合環丙基，例如  。在一些情況下，---指示螺環丙基，例如  。稠合或螺環丙基可進一步經一至四個取代基取代。適合取代基之實例包含但不限於C_{1-3}烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基）、$N(R^N)C(O)C_{1-3}$烷基及$N(R^N)_2$，其中每個R^N獨立地為H或C_{1-4}烷基。

【0101】 在L^2為之一些情況下，C_{0-2}伸烷基為CH_2、$CH(CH_3)$或CH_2CH_2。在其他情況下，C_{0-2}伸烷基為空。

【0102】 如本文所提供，W為鍵、O或$C(O)N(R^N)$，且R^N為H或C_{1-4}烷基。在一些實施例中，W為鍵。在一些實施例中，W為O。在一些實施例中，W為

$C(O)N(R^N)$，例如C(O)NH或$C(O)N(C_{1-4}$烷基)，且烷基可為例如甲基、乙基、丙基（正或異）或丁基（正、第二或第三）。在一些情況下，W為C(O)N(Me)。

【0103】 如本文所揭示，D為C_{6-10}芳基或具有1至4個選自N、O及S之環雜原子的芳族或非芳族5至10員雜環。在實施例中，D為C_{6-10}芳基，諸如苯基或萘基。

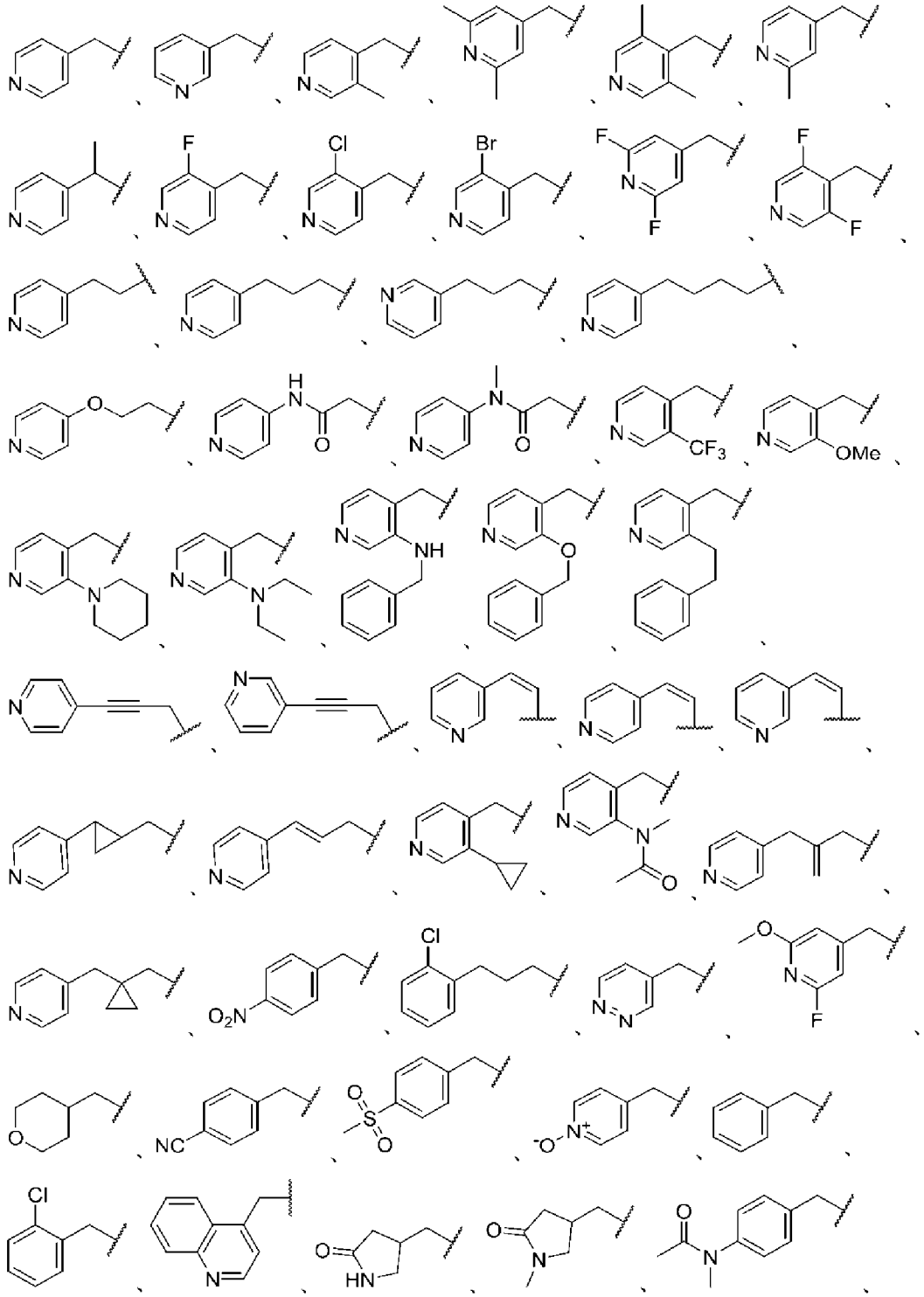
【0104】 在一些實施例中，D為具有1至4個選自N、O及S之環雜原子的芳族或非芳族5至10員雜環。雜環可視情況經1至3個獨立地選自C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、鹵基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、$N(R^N)_2$、C_{3-6}環烷基、NO_2、$N(R^N)C(O)C_{1-3}$烷基、$C(O)C_{1-3}$烷基、NO_2、$C(O)N(R^N)_2$、CN、SO_2C_{1-3}烷基、側氧基（=O）、O^-、NHC_{1-3}伸烷基-芳基、OC_{1-3}伸烷基-芳基、C_{1-3}伸烷基-芳基及具有1至3個選自N、O及S之環雜原子的5至10員雜環之取代基取代，且每個R^N獨立地為H或C_{1-4}烷基。

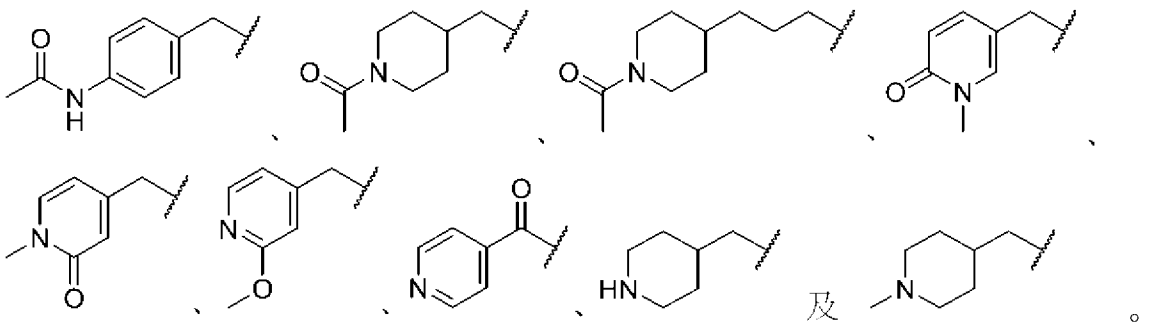
【0105】 在一些情況下，D為芳族成員雜環。所考慮的芳族雜環包含但不限於吡啶基、吲哚基、噁唑基、異噁唑基、呋喃基、哌喃基、噻吩基、喹啉基及咪唑基。舉例而言，在一些情況下，D包括吡啶基，且視情況經1至3個獨立地選自C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、鹵基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、$N(R^N)_2$、C_{3-6}環烷基、NO_2、$N(R^N)C(O)C_{1-3}$烷基、$C(O)C_{1-3}$烷基、NO_2、$C(O)N(R^N)_2$、CN、SO_2C_{1-3}烷基、O^-、NHC_{1-3}伸烷基-芳基、OC_{1-3}伸烷基-芳基、C_{1-3}伸烷基-芳基及具有1至3個選自N、O及S之環雜原子的5至10員雜環之取代基取代，且每個R^N獨立地為H或C_{1-4}烷基。

【0106】 在一些實施例中，D為具有1至4個選自N、O及S之環雜原子的非芳族5至10員雜環，且視情況經取代。在一些情況下，環雜原子經取代。舉例而言，環雜原子可經R^3基團取代。所考慮的非芳族雜環包含但不限於四氫哌喃基、嗎啉基、哌嗪基及哌啶基。雜環可視情況經1至3個獨立地選自C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、鹵基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、$N(R^N)_2$、C_{3-6}環烷基、NO_2、$N(R^N)C(O)C_{1-3}$

烷基、$C(O)C_{1-3}$烷基、NO_2、$C(O)N(R^N)_2$、CN、SO_2C_{1-3}烷基及側氧基（=O）之取代基取代，且每個R^N獨立地為H或C_{1-4}烷基。

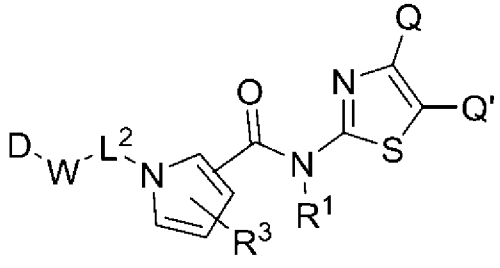
【0107】 在實施例中，L^2-W-D選自由以下組成之群：





蛋白分泌抑制劑-式（II）

【0108】 亦提供具有式（II）之結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



(II)

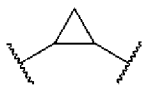
其中Q及Q'中之一者為L^1-B且另一個為R^2，或Q及Q'與其所連接之原子結合在一起以形成芳族或非芳族5或6員碳環或具有1或2個選自N、O及S之環雜原子的5或6員雜環；L^1為鍵、C_{1-6}伸烷基或┤C_{0-2}伸烷基┈┈C_{0-2}伸烷基├，其中┈指示雙鍵、參鍵或稠合或螺環丙基；B為C_{1-6}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}烷氧基、$[O]_{0-1}$-C_{0-3}伸烷基-X或NR^NC_{1-3}伸烷基-X，X為芳族或非芳族C_{3-10}碳環或具有1至4個選自N、O及S之環雜原子的芳族或非芳族5至10員雜環；L^2為C_{1-6}伸烷基或┤C_{0-2}伸烷基┈┈C_{0-2}伸烷基├，┈指示雙鍵、參鍵或稠合或螺環丙基；W為鍵、O或C(O)N(R^N)；D包括視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的吡啶基：C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、鹵基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、$N(R^N)_2$、C_{3-6}環烷基、NO_2、$C(O)N(R^N)_2$、$N(R^N)C(O)C_{1-3}$烷基、$C(O)C_{1-3}$烷基、NO_2、CN、SO_2C_{1-3}烷基、O^-、NHC_{1-3}伸烷基-芳基、OC_{1-3}伸烷基-芳基、C_{1-3}伸烷基-芳基及具有1至3個選自N、O及S之環雜原子的5至10員雜環；每個R^N獨立地為H或C_{1-4}烷基；R^1為H或C_{1-3}烷基；R^2為H、C_{1-3}烷基或鹵基；及R^3為H、C_{1-3}烷基、C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}鹵烷基、鹵基或-C(O)N(R^N)$_2$。

【0109】 在一些實施例中，Q為L^1-B且Q'為R^2。在一些實施例中，Q為R^2且Q'為L^1-B。

【0110】 在一些實施例中，Q及Q'與其所連接之原子結合在一起以形成芳族或非芳族5或6員碳環或具有1或2個選自N、O及S之環雜原子的5或6員雜環。舉例而言，Q及Q'可形成稠合苯環或環己基環或稠合吡啶基、哌啶基或哌嗪基環。稠合環可視情況經例如1或2個獨立地選自C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、鹵基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、$N(R^N)_2$、C_{3-6}環烷基、NO_2、$N(R^N)C(O)C_{1-3}$烷基、$C(O)C_{1-3}$烷基、NO_2、$C(O)N(R^N)_2$、CN、SO_2C_{1-3}烷基、側氧基（=O）及O^-之取代基取代。

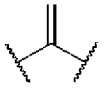
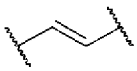
【0111】 如本文所揭示，R^1為H或C_{1-3}烷基。在一些實施例中，R^1為H。在一些實施例中，R^1為C_{1-3}烷基。所考慮的R^1基團之實例包含但不限於H、甲基、乙基、正丙基及異丙基。在各種情況下，R^1為H或甲基。

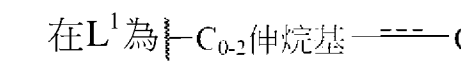
【0112】 如本文所揭示，R^2為H、C_{1-3}烷基或鹵基。在一些實施例中，R^2為H。在一些實施例中，R^2為C_{1-3}烷基。所考慮的R^2基團之實例包含但不限於H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、Br、Cl及F。在各種情況下，R^2為甲基。在各種情況下，R^2為乙基。在各種情況下，R^2為正丙基或異丙基。在一些實施例中，R^2為鹵基。在一些情況下，R^2為Br。在一些情況下，R^2為F。在一些情況下，R^2為Cl。

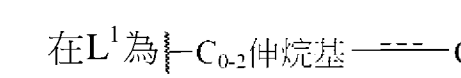
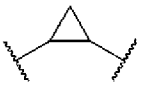
【0113】 如本文所揭示，L^1為鍵、C_{1-6}伸烷基或$\vdash C_{0-2}$伸烷基—---—C_{0-2}伸烷基$\dashv$，其中---指示雙鍵、參鍵或稠合（  ）或螺（  ）環丙基。

【0114】 在一些實施例中，L^1為鍵。在一些實施例中，L^1為C_{1-6}伸烷基。在各種情況下，L^1為CH_2、$CH(CH_3)$、CH_2CH_2或$C(CH_3)$。

【0115】 在一些實施例中，L^1為$\vdash C_{0-2}$伸烷基—---—C_{0-2}伸烷基$\dashv$。在L^1為$\vdash C_{0-2}$伸烷基—---—C_{0-2}伸烷基$\dashv$之各種情況下，---指示雙鍵。雙鍵可經1,1-取代（例

如  ），或經1,2-取代（例如  或  ）。在一些情況下，雙鍵經三或四取代。雙鍵可經獨立地選自C_{1-3}烷基及鹵基之取代基取代。舉例而言，雙鍵可經一或兩個獨立地選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、F、Br及Cl之基團取代。雙鍵取向可為順式或反式，或當經三或四取代時為E-或Z-。在一些情況下，雙鍵為順式。

【0116】 在L^1為  之各種情況下，---指示參鍵。

【0117】 在L^1為  之各種情況下，---指示稠合的環丙基，例如  。在一些情況下，---指示螺環丙基，例如  。稠合或螺環丙基可進一步經一至四個取代基取代。適合取代基之實例包含但不限於C_{1-3}烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基）、$N(R^N)C(O)C_{1-3}$烷基及$N(R^N)_2$，其中每個R^N獨立地為H或C_{1-4}烷基。

【0118】 在L^1為  之一些情況下，一個C_{0-2}伸烷基為CH_2、$CH(CH_3)$或CH_2CH_2，且另一個為空（C_0）。在一些情況下，每個均為空。在一些情況下，各自獨立地為CH_2、$CH(CH_3)$或CH_2CH_2。

【0119】 如本文所揭示，B為C_{1-6}烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}烷氧基、$[O]_{0-1}$-C_{0-3}伸烷基-X或NR^NC_{1-3}伸烷基-X。X為芳族或非芳族C_{3-10}碳環，或具有1至4個選自N、O及S之環雜原子的芳族或非芳族5至10員雜環。R^N為H或C_{1-4}烷基，且在一些情況下，為H或甲基。

【0120】 在各種實施例中，B為C_{1-6}烷基。舉例而言，在一些情況下，B為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基或正己基。

【0121】 在一些實施例中，B為C_{1-3}鹵烷基或C_{1-3}鹵烷氧基。舉例而言，在一些情況下，B為CF_3、CF_2CH_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCH_2CF_3或OCF_2CF_3。

【0122】 在一些情況下，B為C_{1-3}羥烷基或C_{1-3}烷氧基。舉例而言，在一些情況下，B為CH_2CH_2OH、CH_2OH、OMe或OEt。

【0123】 在各種實施例中，B為$[O]_{0-1}$-C_{0-3}伸烷基-X，例如O-X、O-C_{1-3}伸烷基-X、C_{1-3}伸烷基-X或X。

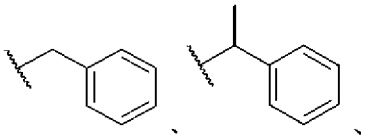
【0124】 在一些情況下，B為NR^NC_{1-3}伸烷基-X，例如，NHC_{1-3}伸烷基-X或$N(CH_3)C_{1-3}$伸烷基-X。

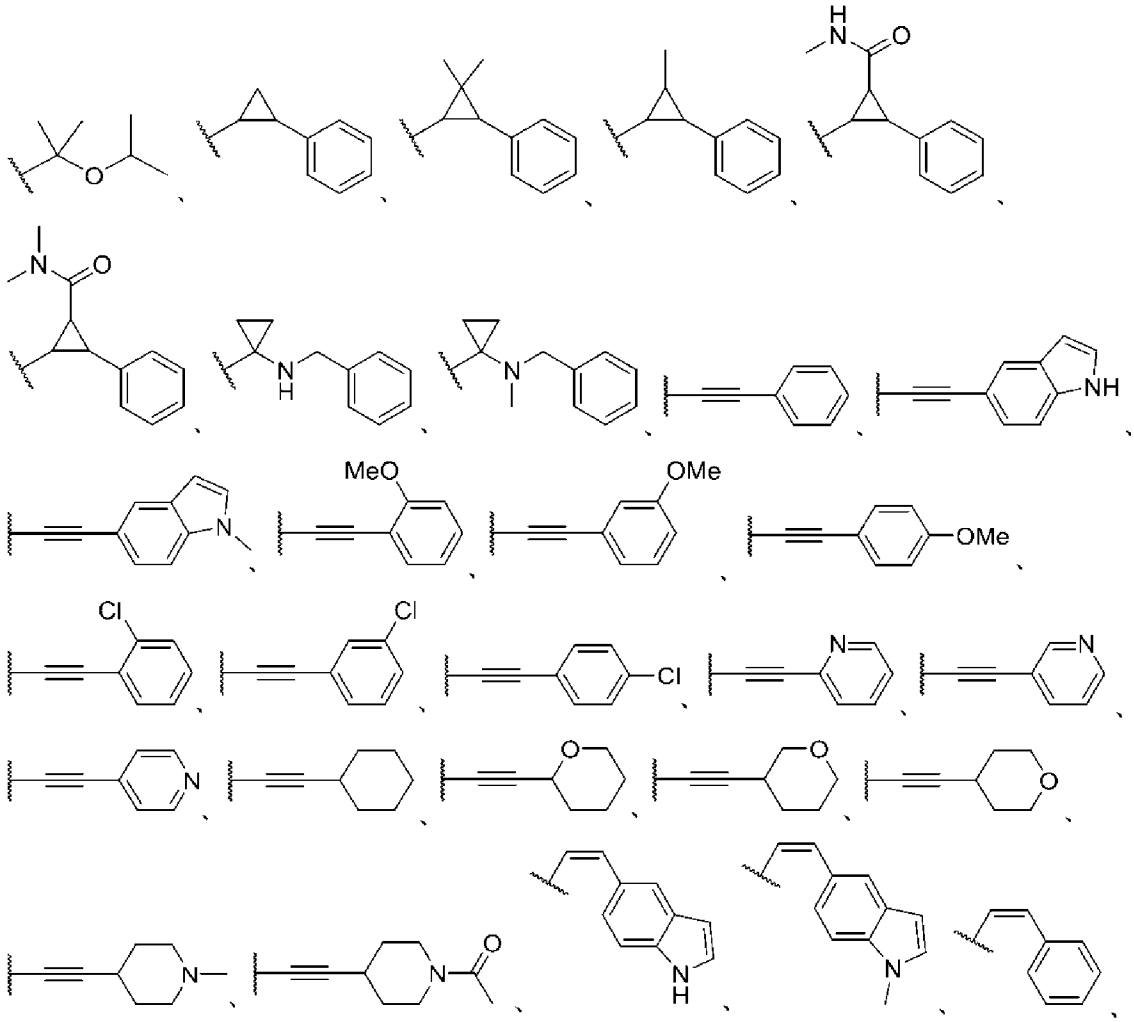
【0125】 如本文所揭示，X為芳族或非芳族C_{3-10}碳環或具有1至4個選自N、O及S之環雜原子的芳族或非芳族5至10員雜環。X可視情況經1至3個取代基取代。所考慮的取代基包含C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、鹵基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、$C(O)C_{1-3}$烷基及SO_2C_{1-3}烷基。

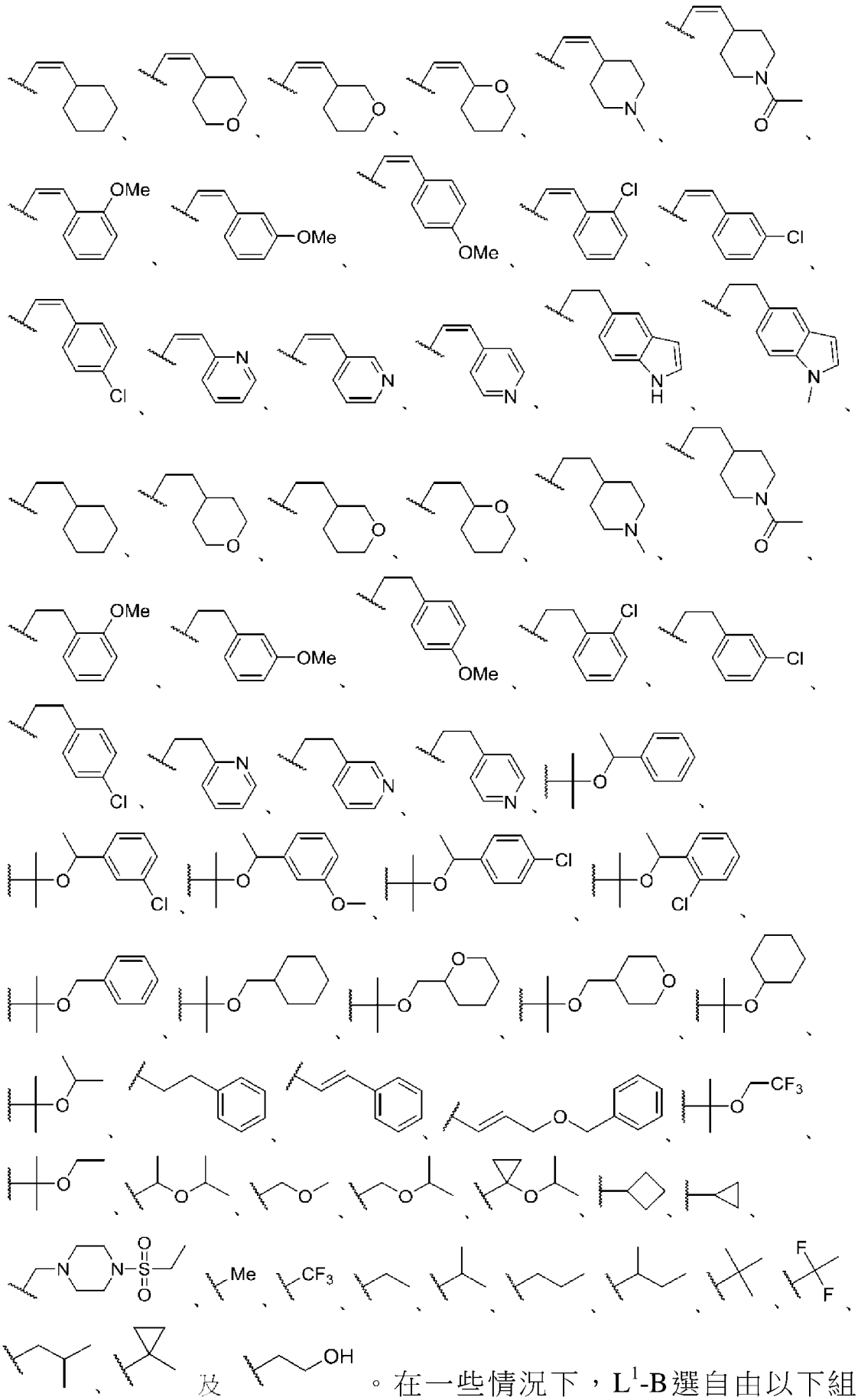
【0126】 在一些情況下，X為芳族C_{6-10}碳環，例如苯基或萘基。

【0127】 在實施例中，X為芳族或非芳族5至10員雜環。在一些情況下，X為5至10員非芳族雜環，諸如嗎啉基、哌啶基、四氫哌喃基或哌嗪基。在一些情況下，X為5至10員雜芳基，諸如吲哚基或吡啶基。

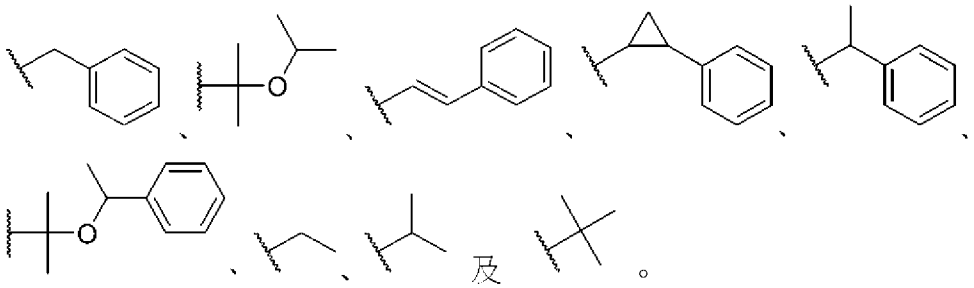
【0128】 特別考慮的X包含苯基、吡啶基、吲哚基、四氫哌喃基、哌啶基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基及哌嗪基，且可如上所指出經取代。

【0129】 所考慮的一些特定L^1-B包含：  、、

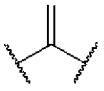
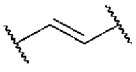




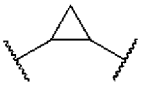
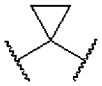
及 。在一些情況下，L^1-B選自由以下組成之群：



【0130】 L^2為C_{1-6}伸烷基或C_{0-2}伸烷基---C_{0-2}伸烷基，其中---指示雙鍵、參鍵或稠合或螺環丙基。在一些實施例中，L^2為C_{1-6}伸烷基。舉例而言，在一些情況下，L^2為CH_2、$CH(CH_3)$、CH_2CH_2、$CH_2CH_2CH_2$或$CH_2CH_2CH_2CH_2$。

【0131】 在各種實施例中，L^2為$---C_{0-2}$伸烷基。在各種實施例中，L^2為C_{0-2}伸烷基---。在各種實施例中，L^2為---。在實施例中，---指示雙鍵。雙鍵可經1,1-取代（例如  ），或經1,2-取代（例如  或  ）。在一些情況下，雙鍵經三或四取代。雙鍵可經獨立地選自C_{1-3}烷基及鹵基之取代基取代。舉例而言，雙鍵可經一或兩個獨立地選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、F、Br及Cl之基團取代。雙鍵取向可為順式或反式，或當經三或四取代時為E-或Z-。在一些情況下，雙鍵為順式。

【0132】 在各種實施例中，---指示參鍵。

【0133】 在一些實施例中，---指示稠合環丙基，例如  。在一些情況下，---指示螺環丙基，例如  。稠合或螺環丙基可進一步經一至四個取代基取代。適合取代基之實例包含但不限於C_{1-3}烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基）、$N(R^N)C(O)C_{1-3}$烷基及$N(R^N)_2$，其中每個R^N獨立地為H或C_{1-4}烷基。

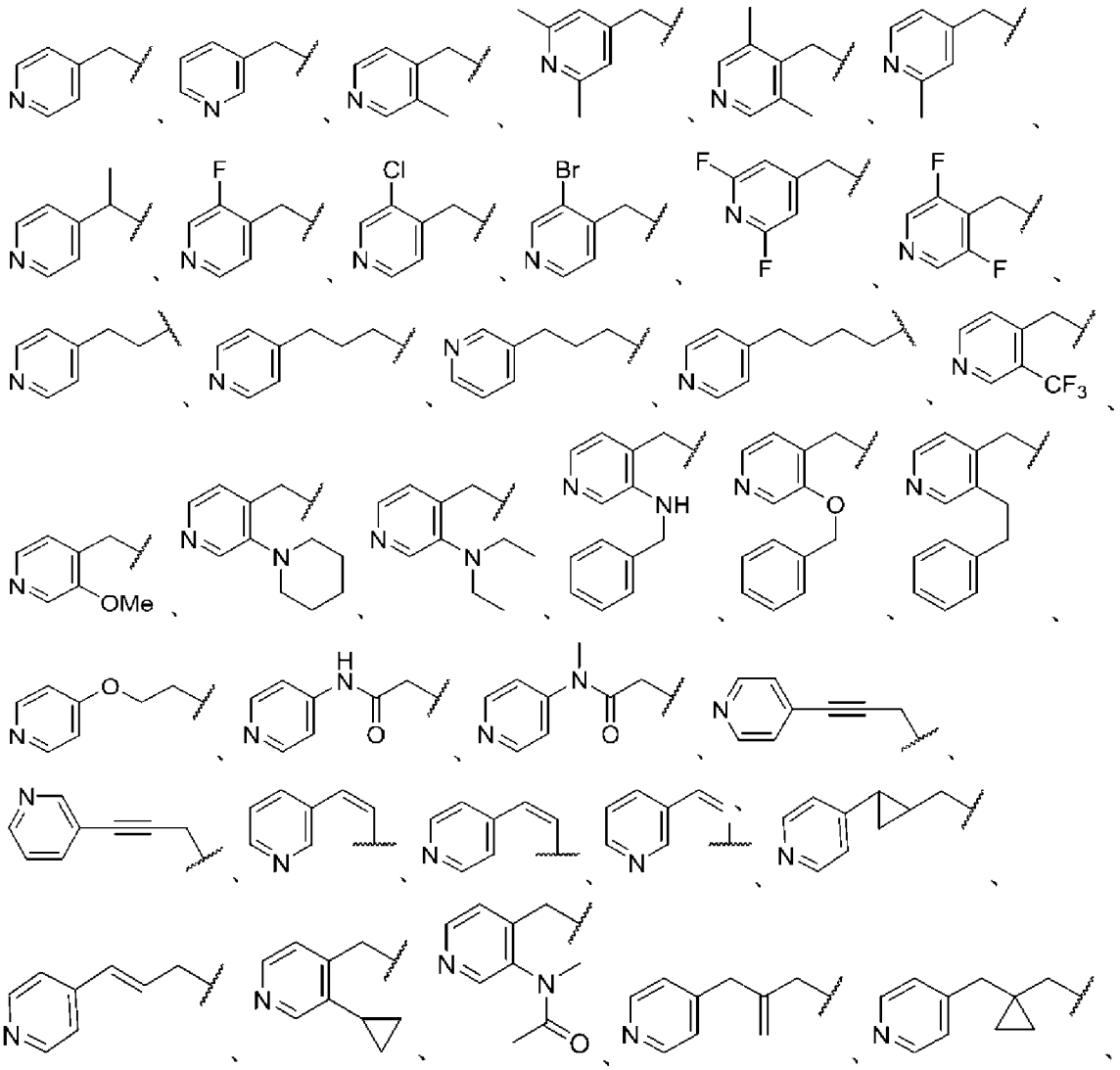
【0134】 在L^2為C_{0-2}伸烷基---C_{0-2}伸烷基之一些情況下，一個C_{0-2}伸烷基為CH_2、$CH(CH_3)$或CH_2CH_2，且另一個為空（C_0）。在一些情況下，每個均為空。在一些情況下，各自獨立地為CH_2、$CH(CH_3)$或CH_2CH_2。

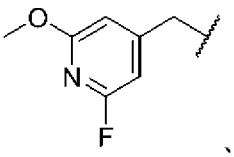
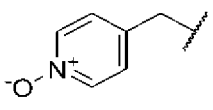
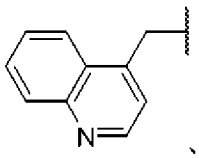
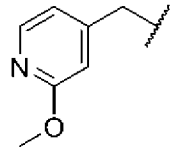
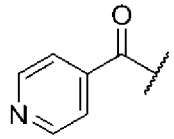
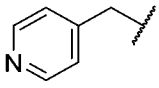
【0135】 如本文所提供，W為鍵、O或$C(O)N(R^N)$，其中R^N為H或C_{1-4}烷基。在一些實施例中，W為鍵。在一些實施例中，W為O。在一些實施例中，W為

C(O)N(R^N)，例如C(O)NH或C(O)N(C_{1-4}烷基)，且烷基可為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基或第三丁基。在一些情況下，W為C(O)N(Me)。

【0136】 如本文所揭示，D包括吡啶基或喹啉基。在一些情況下，D包括視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的吡啶基或喹啉基：C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、鹵基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、$N(R^N)_2$、C_{3-6}環烷基、NO_2、$C(O)N(R^N)_2$、$N(R^N)C(O)C_{1-3}$烷基、$C(O)C_{1-3}$烷基、NO_2、CN、SO_2C_{1-3}烷基、O^-、NHC_{1-3}伸烷基-芳基、OC_{1-3}伸烷基-芳基、C_{1-3}伸烷基-芳基及具有1至3個選自N、O及S之環雜原子的5至10員雜環，且每個R^N獨立地為H或C_{1-4}烷基。

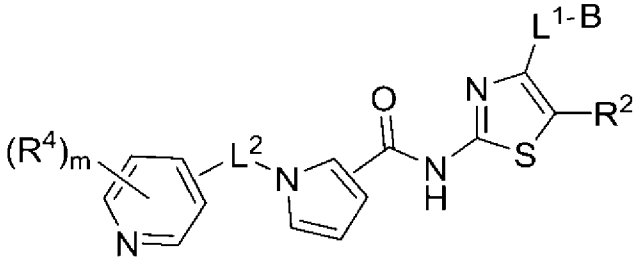
【0137】 在實施例中，L^2-W-D部分選自由以下組成之群：



 、  、  、  及  。在一些實施例中，L^2-W-D部分為  。

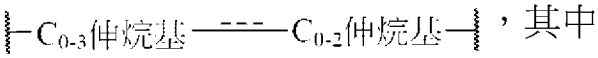
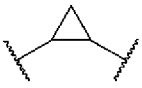
蛋白分泌抑制劑-式（III）

【0138】 亦提供具有式（III）之結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



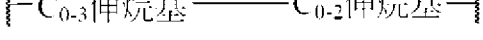
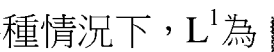
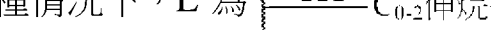
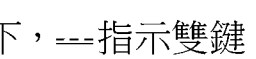
(III)

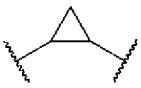
其中L^1為鍵、C_{1-6}伸烷基或，其中---指示雙鍵、參鍵或稠合環丙基；B為C_{0-3}伸烷基-X；X為芳族或非芳族C_{4-10}碳環或具有1至3個選自N、O及S之環雜原子的芳族或非芳族4至10員雜環；R^2為H或C_{1-3}烷基；L^2為C_{0-3}伸烷基；m為0至2；及每個R^4獨立地為C_{1-3}烷基、C_{2-3}炔基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、鹵基或NHC_{1-3}伸烷基-芳基。

【0139】 如本文所提供，L^1為鍵、C_{1-6}伸烷基或  ，其中---指示雙鍵、參鍵或稠合的環丙基（例如  ）。

【0140】 在一些實施例中，L^1為鍵。

【0141】 在一些實施例中，L^1為C_{1-6}伸烷基。在各種情況下，L^1為CH_2、CH_2CH_2、$C(CH_3)_2$、$C(CH_3)_2CH_2$或$C(CH_3)_2CH_2CH_2$。

【0142】 在一些實施例中，L^1為  。在各種情況下，L^1為  。在各種情況下，L^1為  。在各種情況下，L^1為  。在各種情況下，---指示雙鍵。雙鍵可進一步經例如C_{1-3}烷基取代，例如甲基、乙基、正丙基或異丙基。在一些實施例中，其中---指示

雙鍵，雙鍵經甲基取代。雙鍵取向可為順式或反式，或當經取代時為E-或Z-。在各種情況下，---指示參鍵。在各種情況下，---指示稠合環丙基，例如  。

【0143】 如本文所提供，B為C_{0-3}伸烷基-X，例如X、C_1伸烷基-X、C_2伸烷基-X或C_3伸烷基-X。在各種情況下，B為C_{1-3}伸烷基-X。在各種情況下，B為X。

【0144】 如本文所提供，X為芳族或非芳族C_{4-10}碳環或具有1至3個選自N、O及S之環雜原子的芳族或非芳族4至10員雜環。在一些實施例中，X為芳族或非芳族C_{4-7}碳環或具有1個環雜原子的芳族或非芳族4至9員雜環。在各種情況下，X為芳族C_{6-10}碳環，例如苯基或萘基。在各種情況下，X為芳族C_{6-7}碳環，例如苯基。在各種情況下，X為非芳族C_{4-10}碳環，例如環丁基，環己烷基或環己烯基。在各種情況下，X為非芳族C_{4-7}碳環。在各種情況下，X為具有1至3個選自N、O及S之環雜原子的芳族6至10員雜環。在各種情況下，X為具有1至3個選自N、O及S之環雜原子的非芳族4至10員雜環。在各種情況下，X為具有1個環雜原子之芳族6至9員雜環。在各種情況下，X為具有1個環雜原子之非芳族4至9員雜環。

【0145】 適合X之實例包含但不限於吡咯啶基、環丁基、環戊基、環己基、環己烯基、苯基、哌啶基、吡啶基、噠嗪基、四氫呋喃基、呋喃基、四氫哌喃基、喹啉基、嗎啉基、吡咯啶酮基、嘧啶基、噠嗪基、茚基、二氫茚基、二氫苯并呋喃基、□烷基、異□烷基、二氫異喹啉基或吲哚基。

【0146】 在一些實施例中，X可經1至3個G取代。在一些實施例中，X未經取代。在各種情況下，X經1個G取代。在各種情況下，X經2個G取代。在各種情況下，X經3個G取代。每個G可獨立地選自由以下組成之群：鹵基、OH、=O、CN、NO_2、$N(R^N)_2$、$N(R^N)C(O)C_{1-3}$烷基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、$C(O)C_{1-3}$烷基、$S(O_2)$-Z、C(O)-Z、$C(O)N(R^N)_2$、矽烷基醚及$[O]_{0-1}$-C_{0-3}伸烷基-Z。如本文所提供，每個R^N獨立地為H或C_{1-4}烷基。

【0147】 在各種情況下，G為鹵基，例如F、Cl或Br。在各種情況下，G

為OH。在各種情況下，G為=O。在各種情況下，G為CN。在各種情況下，G為NO_2。在各種情況下，G為$N(R^N)_2$，例如NH_2、NHC_{1-3}烷基或$N(C_{1-3}$烷基$)_2$。在各種情況下，G為$N(R^N)C(O)C_{1-3}$烷基，例如$NHC(O)CH_3$。在各種情況下，G為C_{1-3}烷基，例如甲基、乙基、正丙基或異丙基。在各種情況下，G為C_{1-3}烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基或異丙氧基。在各種情況下，G為C_{1-3}鹵烷基，諸如CF_3、CHF_2或CH_2F。在各種情況下，G為C_{1-3}鹵烷氧基，例如OCF_3、OCH_2CF_3或OCF_2CF_3。在各種情況下，G為$C(O)C_{1-3}$烷基，例如$C(O)CH_3$、$C(O)CH_2CH_3$或$C(O)CH_2CH_2CH_3$。在各種情況下，G為$S(O_2)$-Z。在各種情況下，G為C(O)-Z。在各種情況下，G為$C(O)N(R^N)_2$，例如$C(O)NH_2$、$C(O)NHC_{1-3}$烷基或$C(O)N(C_{1-3}$烷基$)_2$。在各種情況下，G為矽烷基醚，例如第三丁基二苯基矽烷基醚。在各種情況下，G為$[O]_{0-1}$-C_{0-3}伸烷基-Z，例如OC_{1-3}伸烷基-Z、O-Z、C_{1-3}伸烷基-Z或Z。

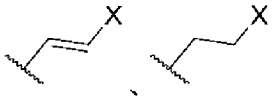
【0148】 如本文所提供，Z為芳族或非芳族C_{3-10}碳環或具有1-3個選自由N、O及S組成之群的雜原子之芳族或非芳族4至10員雜環。在一些實施例中，Z為芳族C_{6-10}碳環，例如苯基或萘基。在一些實施例中，Z為非芳族C_{3-10}碳環，例如環丙基、環丁基、環丙基或環己烷基。在一些實施例中，Z為具有1-3個選自由N、O及S組成之群的雜原子之芳族6至10員雜環。在一些實施例中，Z為具有具有1-3個選自由N、O及S組成之群的雜原子之非芳族4至10員雜環。

【0149】 適合Z之實例包含但不限於吡咯啶基、環丁基、環戊基、環己基、環己烯基、苯基、哌啶基、吡啶基、哌嗪基、四氫呋喃基、呋喃基、四氫哌喃基、喹啉基、嗎啉基、吡咯啶酮基、嘧啶基、噠嗪基、茚基、二氫茚基、二氫苯并呋喃基、□烷基、異□烷基、二氫異喹啉基或吲哚基。

【0150】 在一些實施例中，Z經1至3個E取代。在一些實施例中，Z未經取代。在各種情況下，Z經1個E取代。在各種情況下，Z經2個E取代。在各種情況下，Z經3個E取代。每個E可獨立地選自C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、= O、C_{1-3}鹵烷氧

基、CN及鹵素。

【0151】 在各種情況下，E為C_{1-3}烷基，例如甲基、乙基、正丙基或異丙基。在各種情況下，E為C_{1-3}烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基或異丙氧基。在各種情況下，E為=O。在各種情況下，E為C_{1-3}鹵烷氧基，例如OCF_3、OCH_2CF_3或OCF_2CF_3。在各種情況下，E為CN。在各種情況下，E為鹵基，例如F、Cl或Br。

【0152】 在一些實施例中，L^1-B選自由  組成之群，其中X為如本文所述。舉例而言，在實施例中，X為芳族或非芳族的C_{4-7}碳環或具有1個環雜原子之芳族或非芳族4至9員雜環。在一些實施例中，X經1至3個G取代，其中G可為如本文所述。

【0153】 如本文所提供，R^2為H或C_{1-3}烷基。在一些實施例中，R^2為H。在一些實施例中，R^2為C_{1-3}烷基。在各種情況下，R^2為甲基、乙基、正丙基或異丙基。在各種情況下，R^2為甲基。

【0154】 如本文所提供，L^2為C_{0-3}伸烷基。在各種情況下，L^2為鍵（亦即C_0伸烷基）。在各種情況下，L^2為C_1伸烷基。在各種情況下，L^2為C_2伸烷基。在各種情況下，L^2為C_3伸烷基。

【0155】 如本文所提供，m為0至2。在各種情況下，m為0。在各種情況下，m為1。在各種情況下，m為2。在各種情況下，m為1或2。

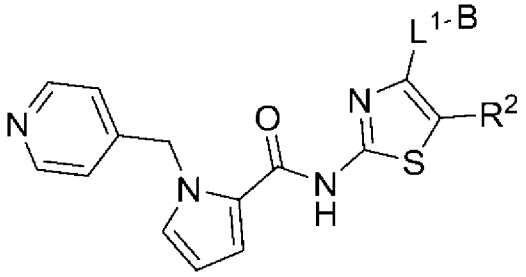
【0156】 如本文所提供，每個R^4獨立地為C_{1-3}烷基、C_{2-3}炔基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、鹵基或NHC_{1-3}伸烷基-芳基。

【0157】 在一些實施例中，至少一個R^4為C_{1-3}烷基，例如甲基、乙基、正丙基或異丙基。在各種情況下，至少一個R^4為甲基或乙基。在一些實施例中，至少一個R^4為C_{2-3}炔基。在各種情況下，至少一個R^4為C_2炔基。在各種情況下，至少一個R^4為C_3炔基。在一些實施例中，至少一個R^4為C_{1-3}鹵烷基，例如CF_3、

CHF_2或CH_2F.在各種情況下，至少一個R^4為CF_3。在一些實施例中，至少一個R^4為C_{1-3}烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基或異丙氧基。在各種情況下，至少一個R^4為甲氧基。在一些實施例中，至少一個R^4為鹵基，例如F、Cl或Br。在各種情況下，至少一個R^4為F。在各種情況下，至少一個R^4為Cl。在一些實施例中，NHC_{1-3}伸烷基-芳基。在各種情況下，至少一個R^4為NH-CH_2-苯基。

【0158】 在一些實施例中，一個R^4為鹵基，且另一個R^4為鹵基或甲基。在各種情況下，一個R^4為鹵基，且另一個R^4為鹵基。例如，在各種情況下，一個R^4為F，且另一個R^4為F。在各種情況下，一個R^4為鹵基，且另一個R^4為甲基。舉例而言，在各種情況下，一個R^4為F，且另一個R^4為甲基。

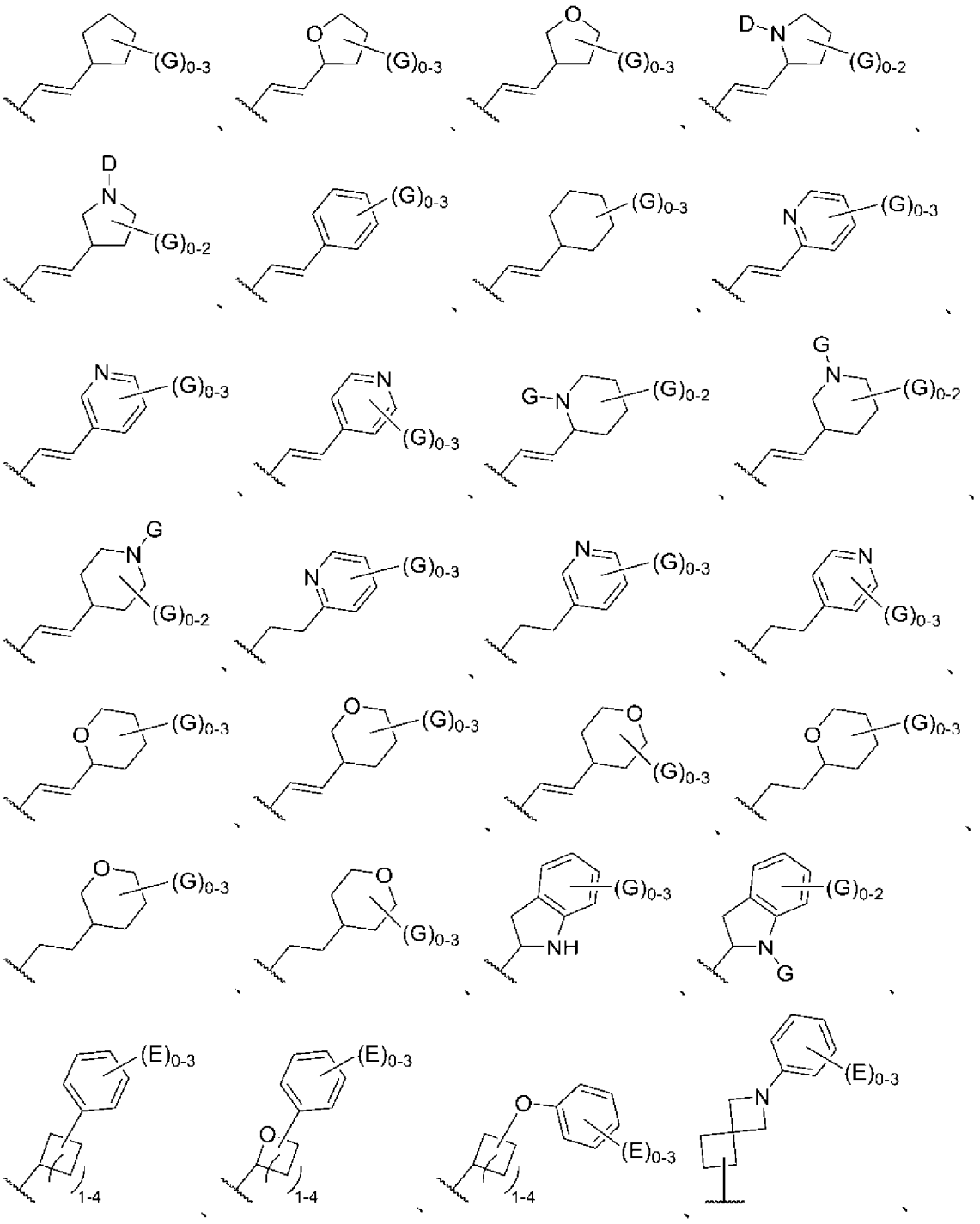
【0159】 在一些實施例中，化合物具有式（IIIA）之結構：

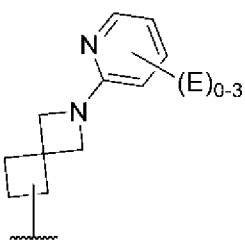
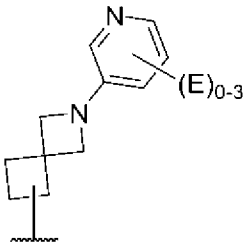
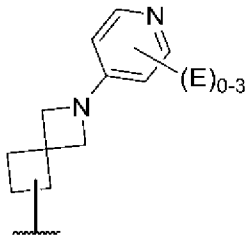
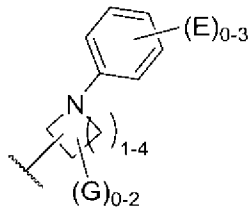


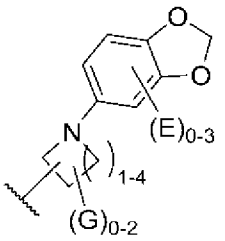
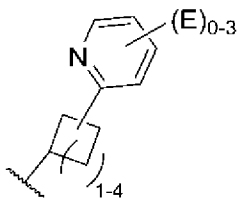
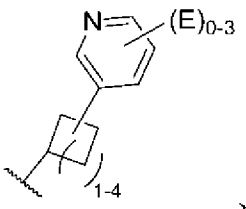
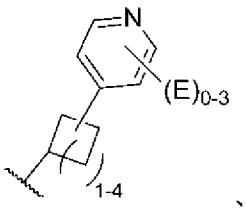
(IIIA)

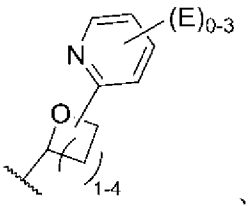
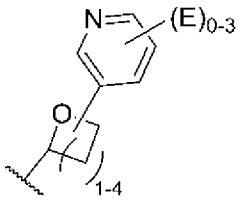
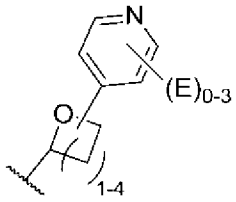
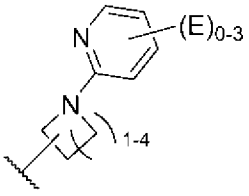
其中L^1-B及R^2各自如本文所述。

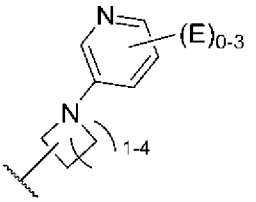
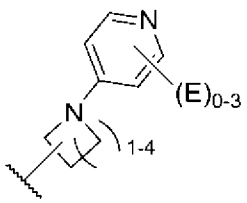
【0160】 在一些實施例中，L^1-B選自由以下組成之群：



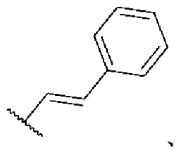
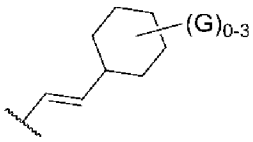
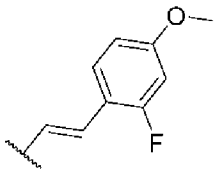
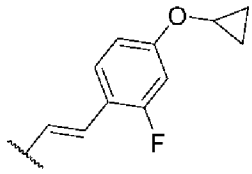
 、  、  、  、

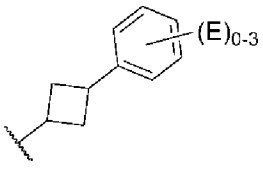
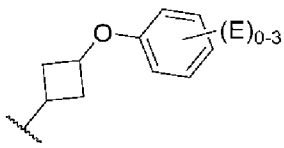
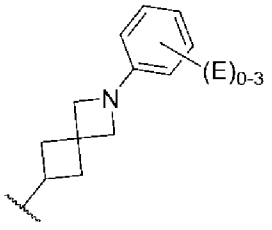
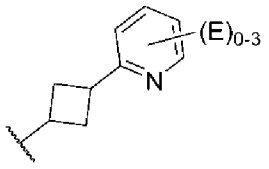
 、  、  、  、

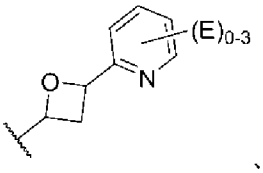
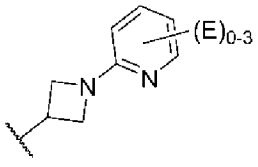
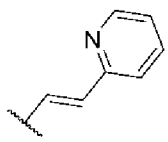
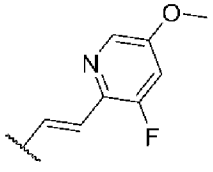
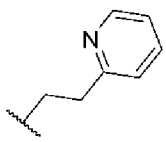
 、  、  、  、

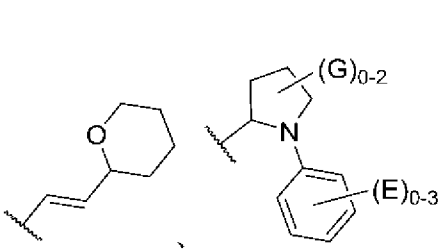
 及  。

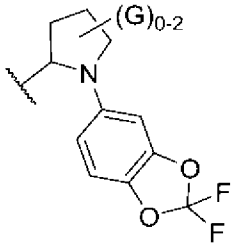
【0161】 在一些實施例中，L^1-B 選自由以下組成之群：

 、  、  、  、

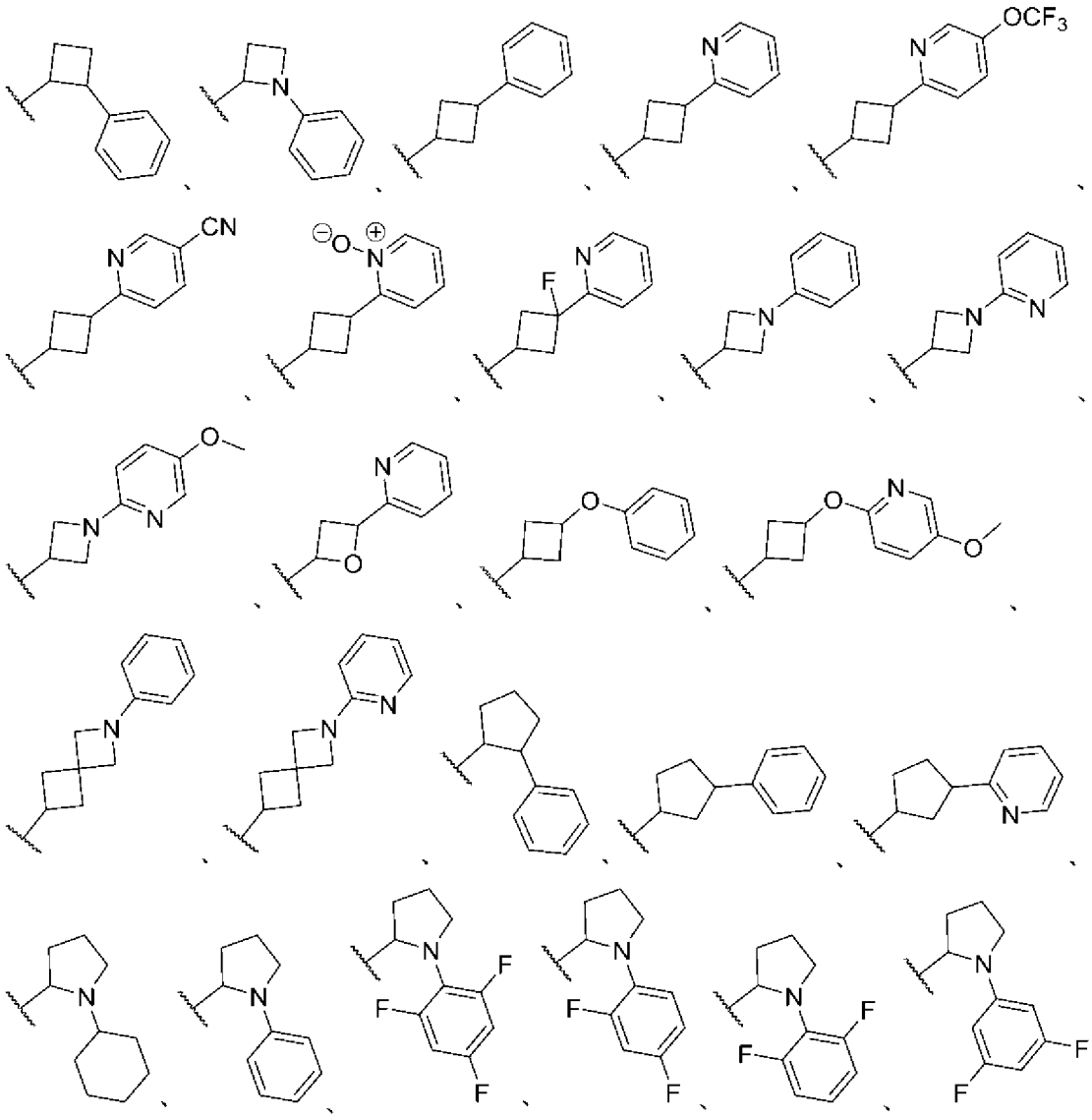
 、  、  、  、

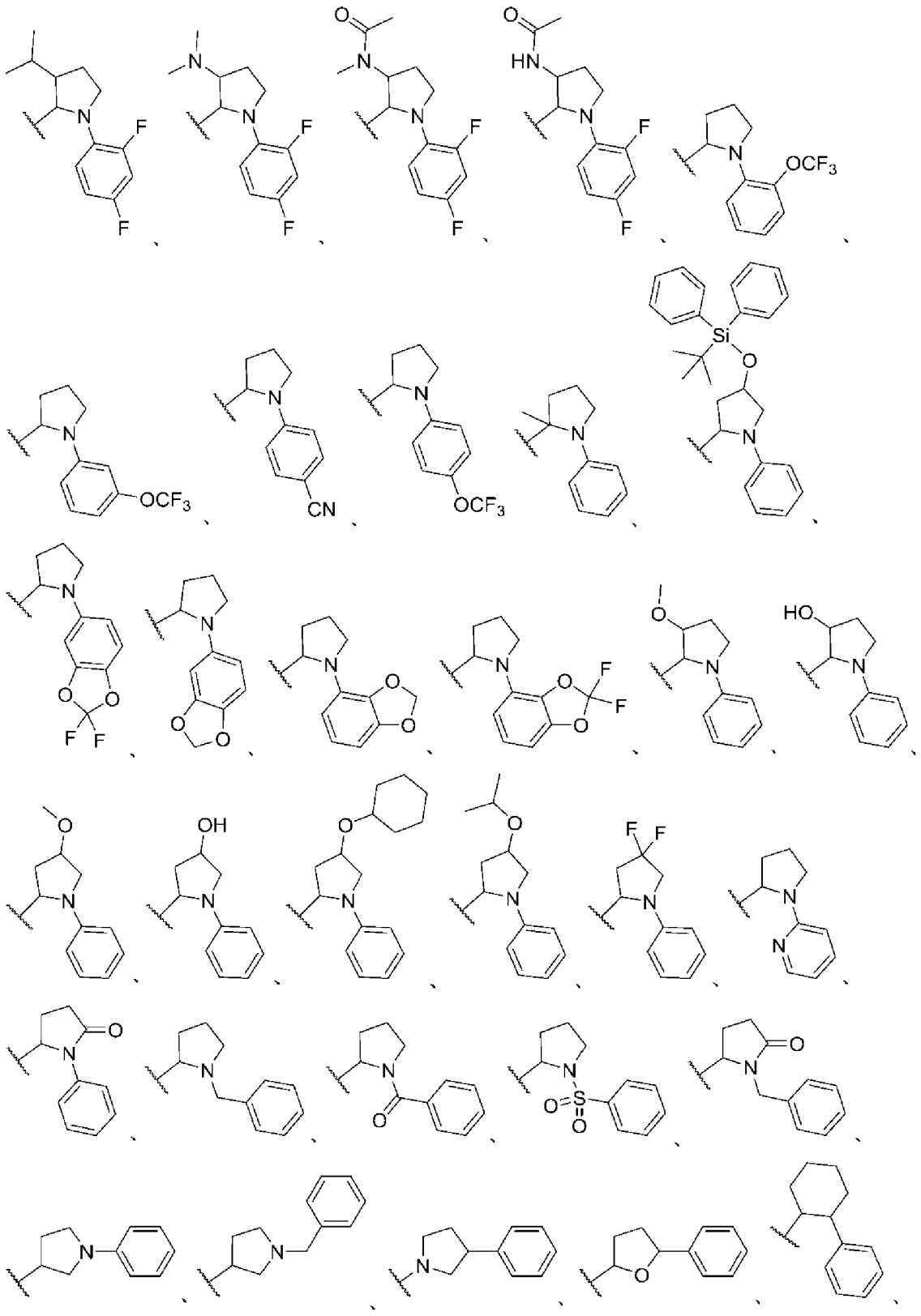
 、  、  、  、  、

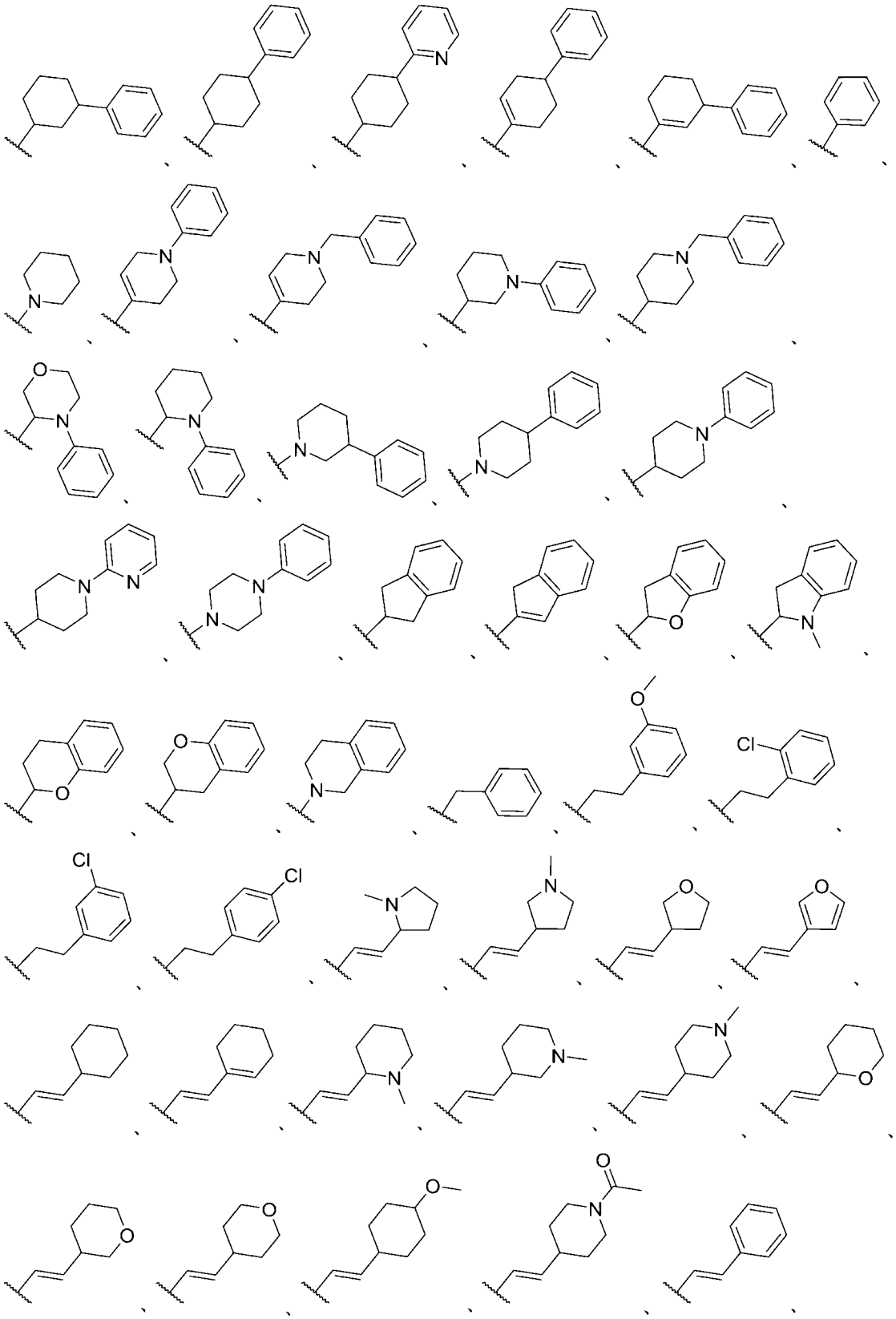

、

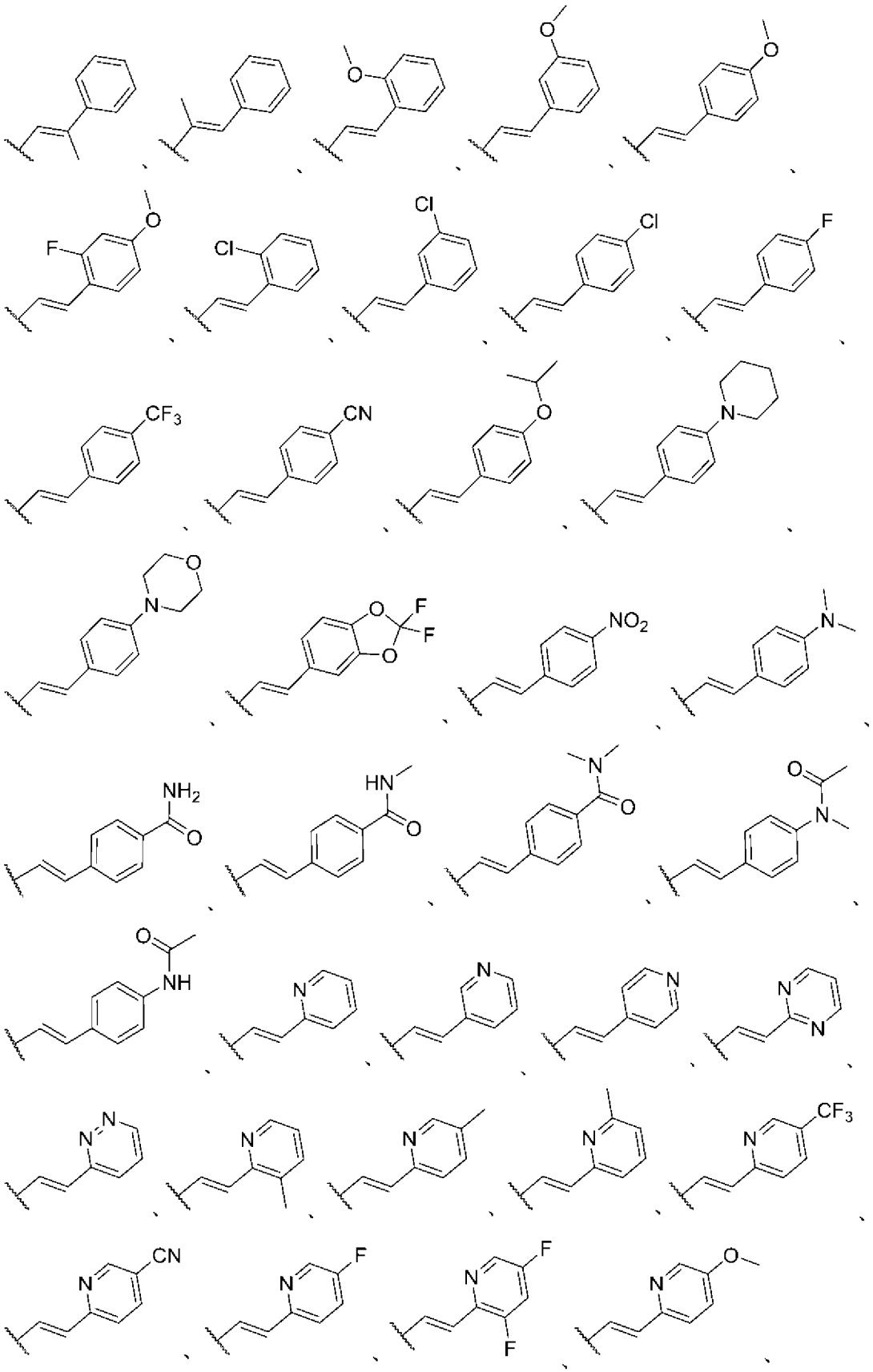
及

。

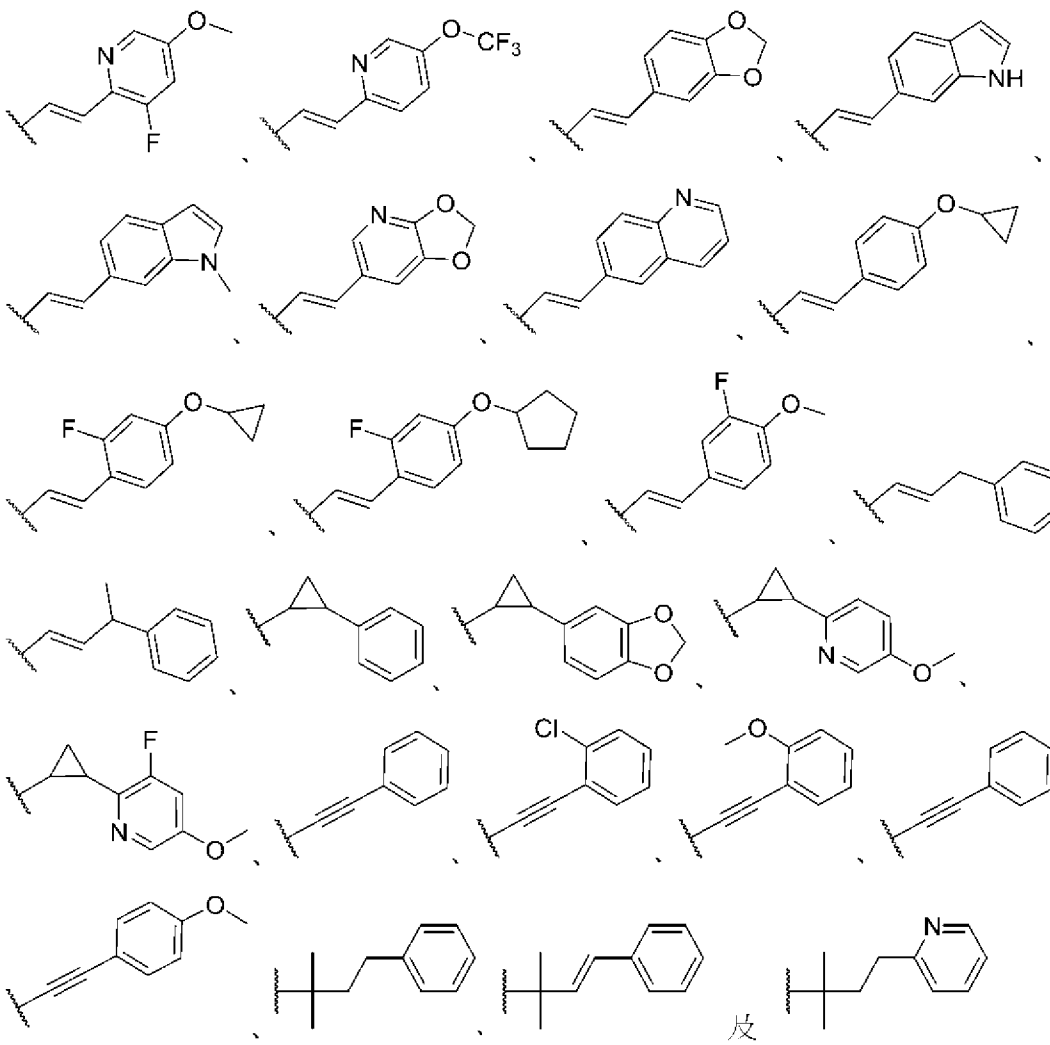
【0162】 在一些實施例中，L^1-B選自由以下組成之群：



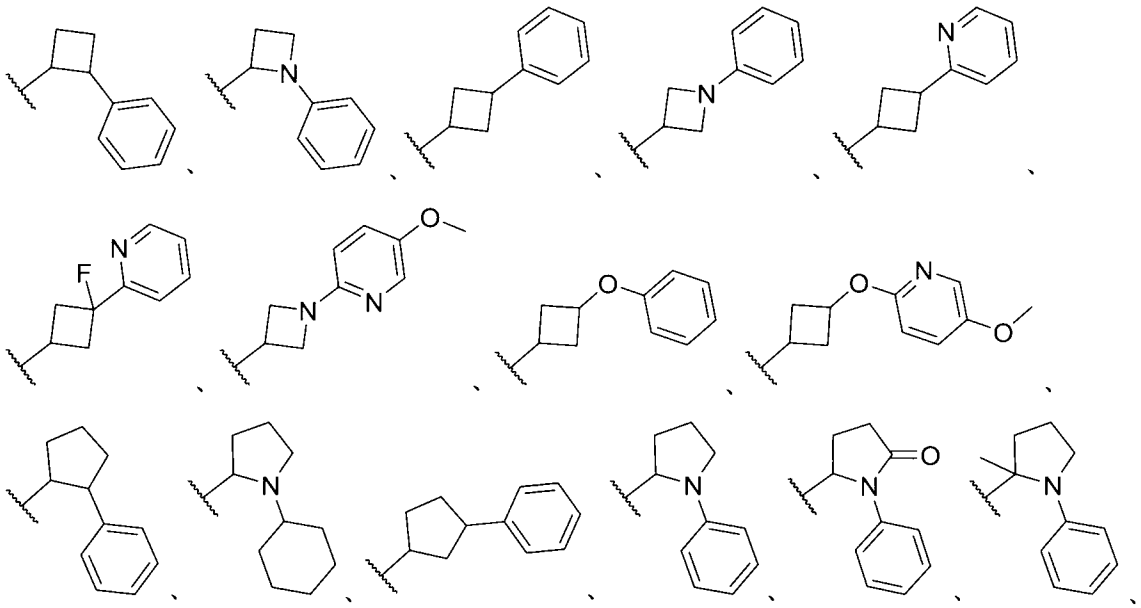


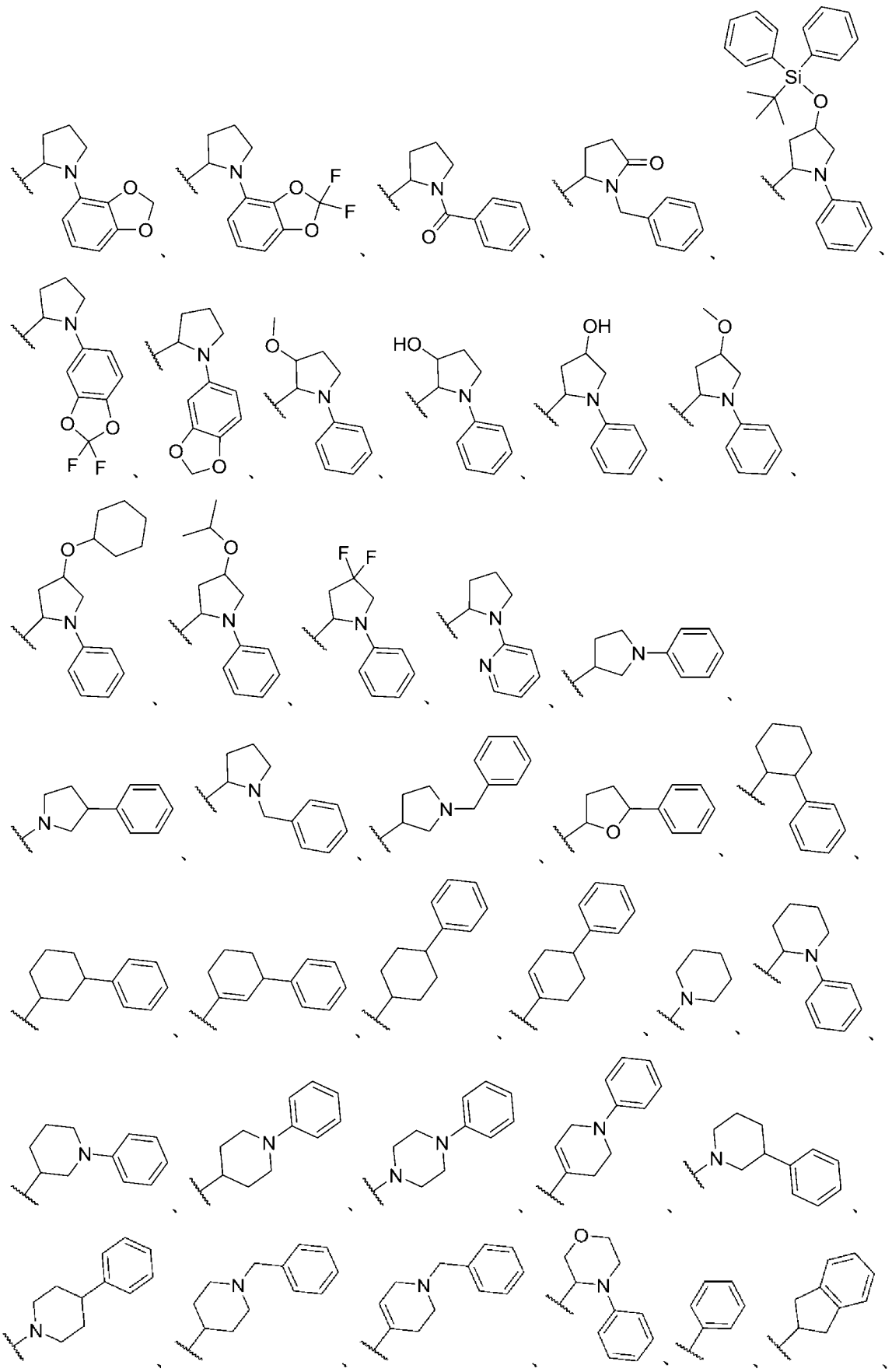


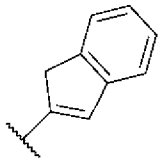
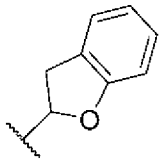
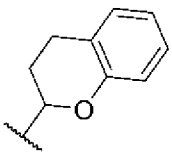
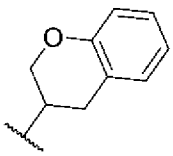
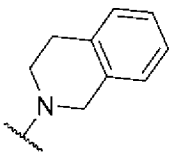


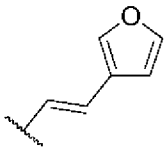


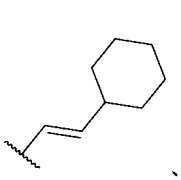
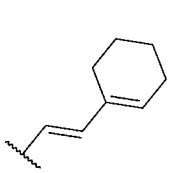
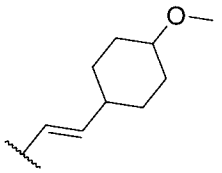
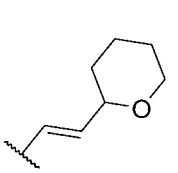
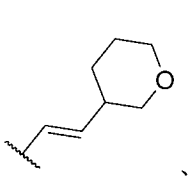
【0163】 在一些實施例中，L^1-B選自由以下組成之群：

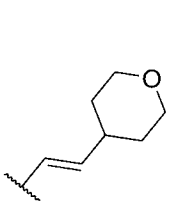
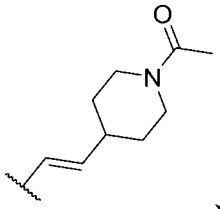
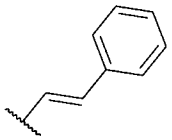
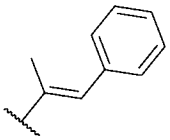
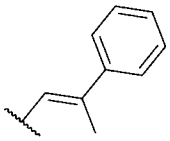


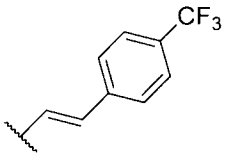
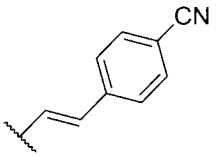
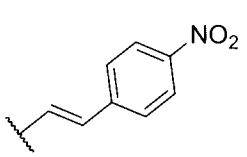
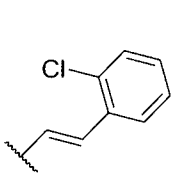
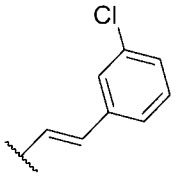


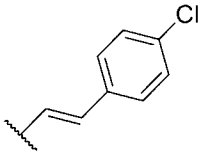
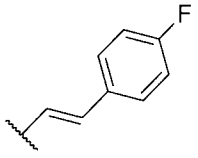
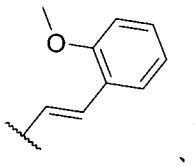
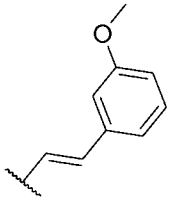
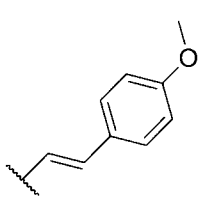
 、  、  、  及  。

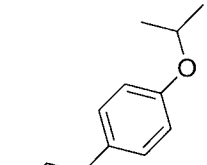
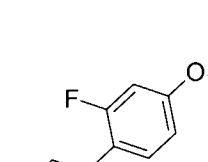
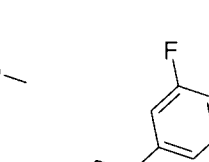
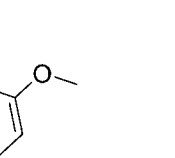
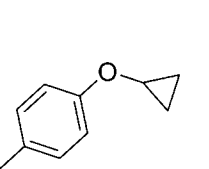
【0164】 在一些實施例中，L^1-B選自由以下組成之群：  、

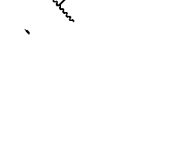
 、  、  、  、  、

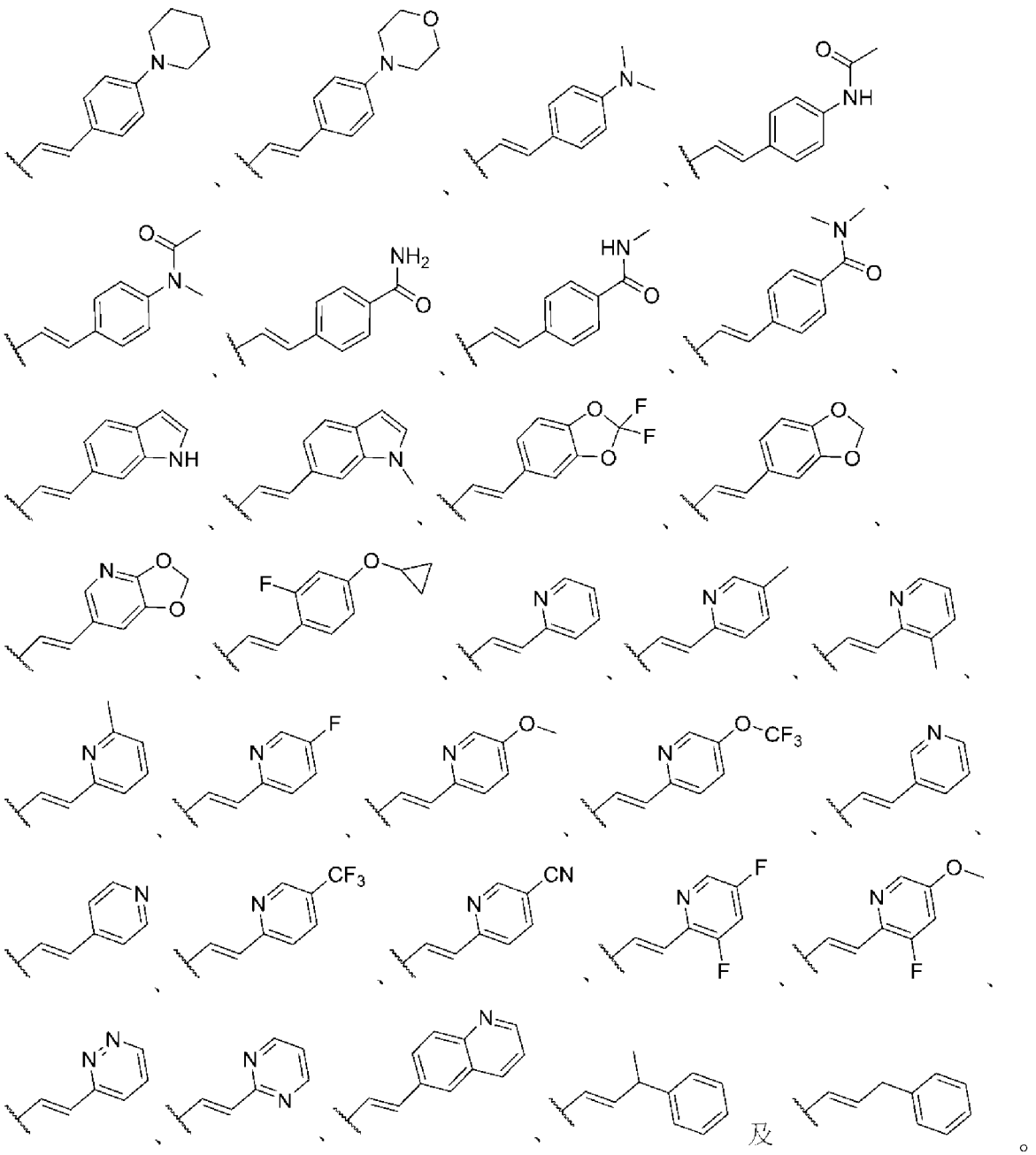
 、  、  、  、  、

 、  、  、  、  、

 、  、  、  、  、

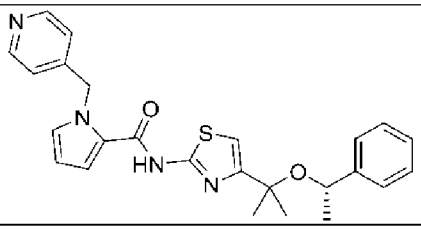
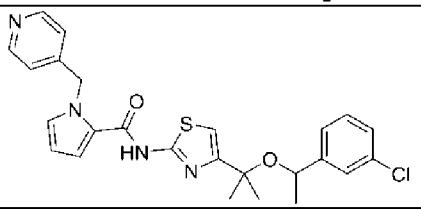
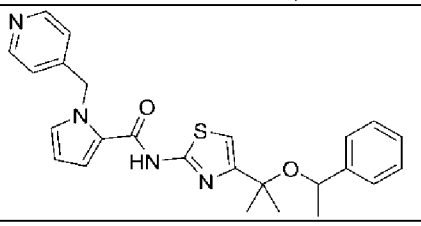
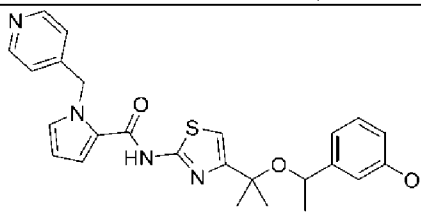
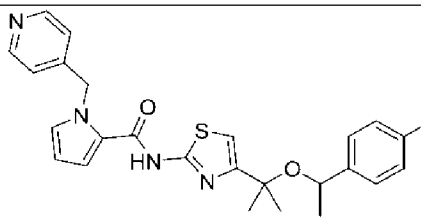
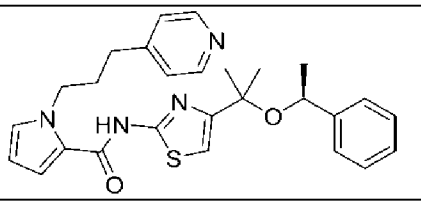
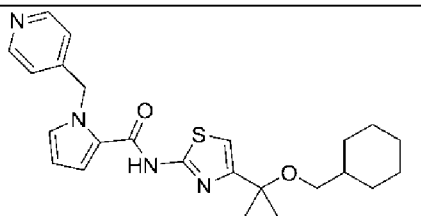
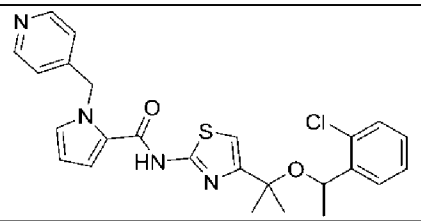
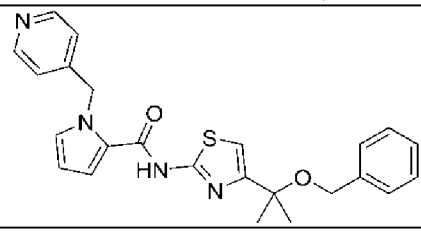
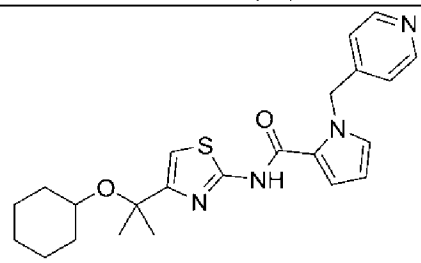
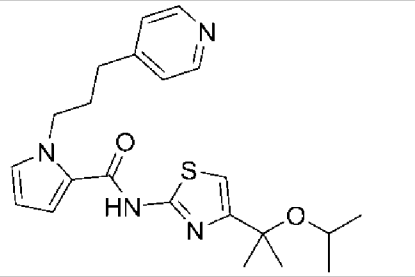
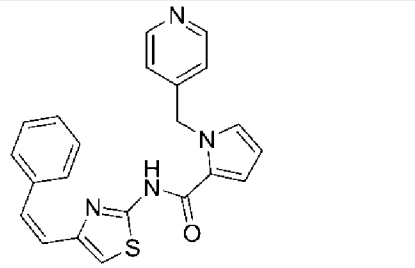
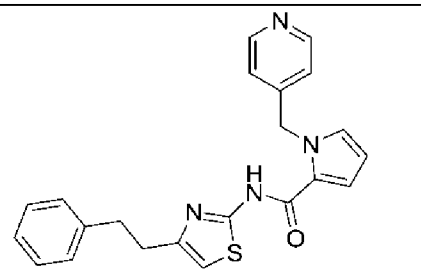
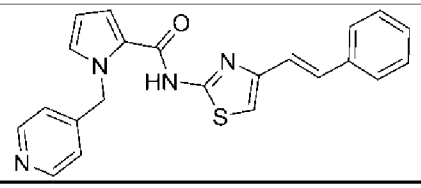
 、  、  、  、  、

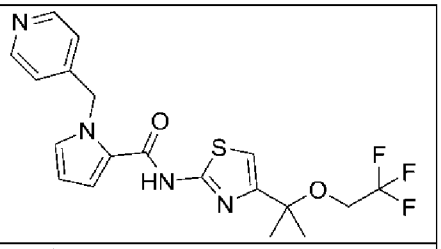
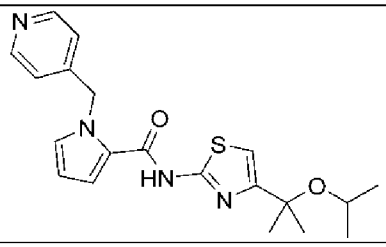
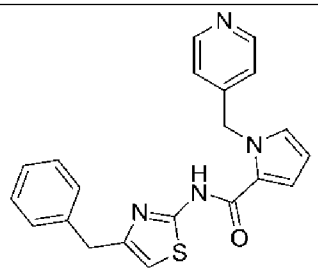
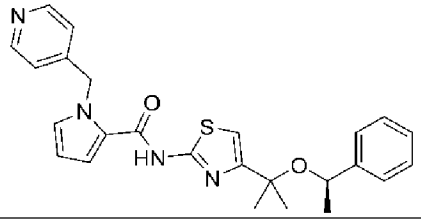
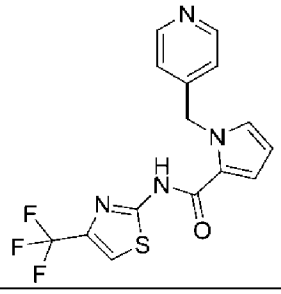
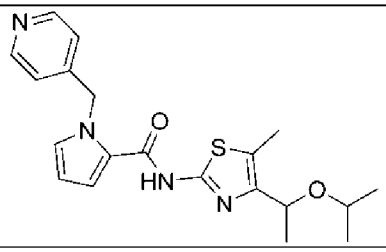
 、  、  、  、、

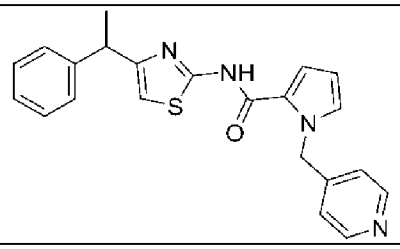
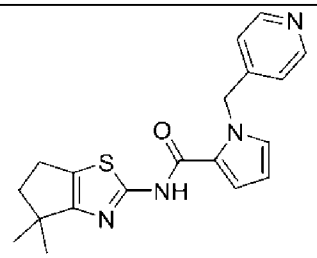
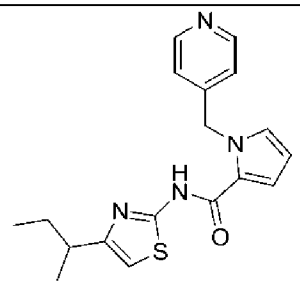
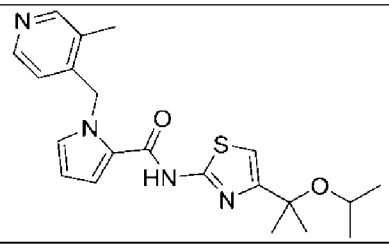
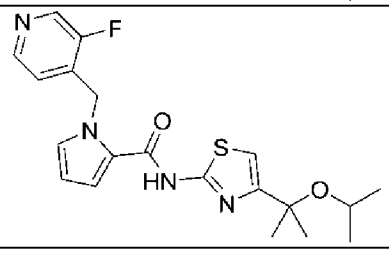
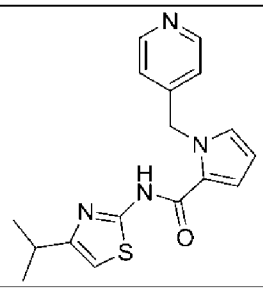


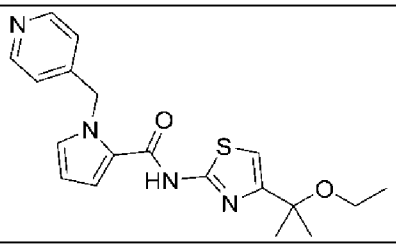
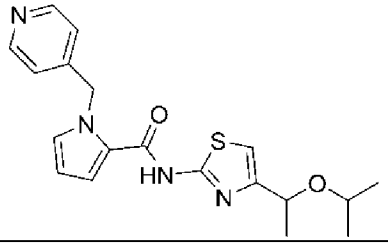
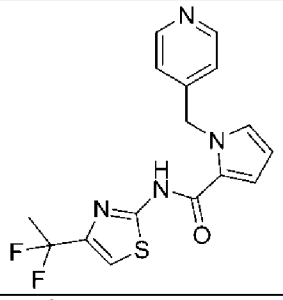
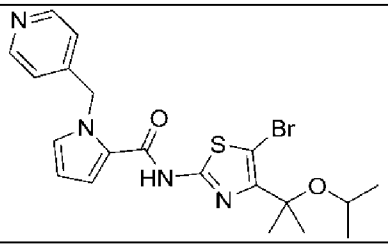
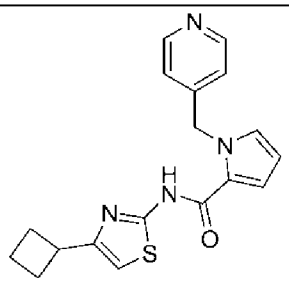
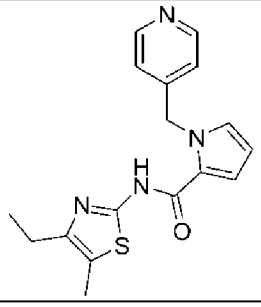
【0165】 本揭示案之根據式（I）、（II）及（III）的化合物之實例在下表A中展示為化合物A1至A403。在一些實施例中，本揭示案之化合物為A1至A210中之一者。本揭示案之另外的化合物在下表B中展示為化合物B1至B29。在一些實施例中，本揭示案之化合物為B1至B29中之一者。

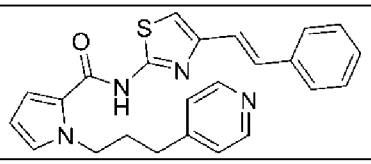
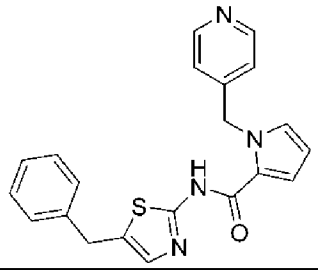
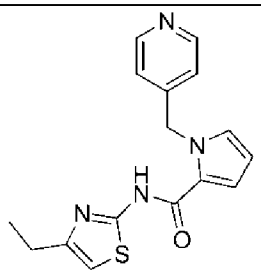
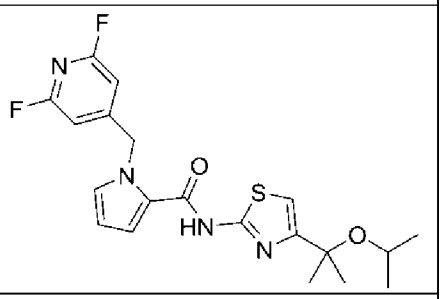
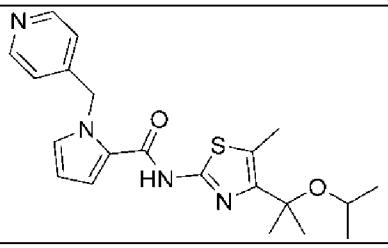
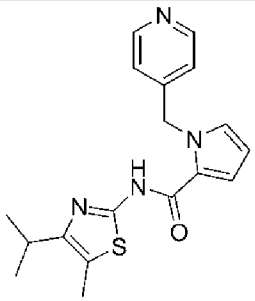
表A

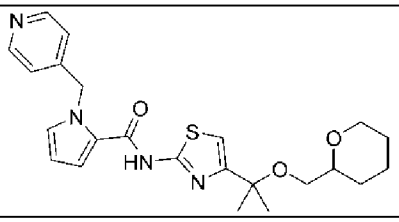
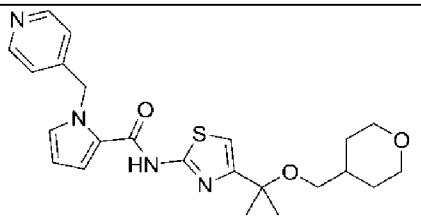
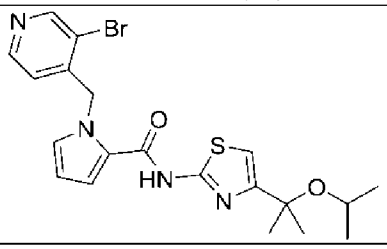
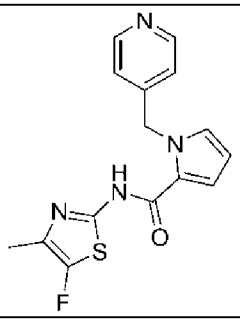
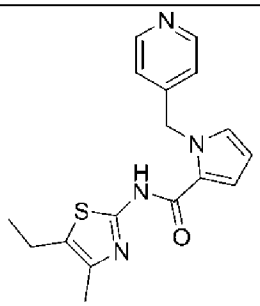
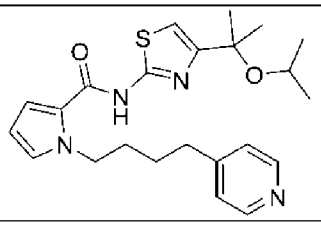
A1	
A2	
A3	
A4	
A5	
A6	
A7	
A8	
A9	
A10	
A11	
A12	
A13	
A14	

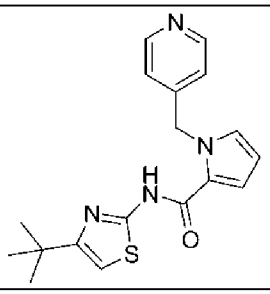
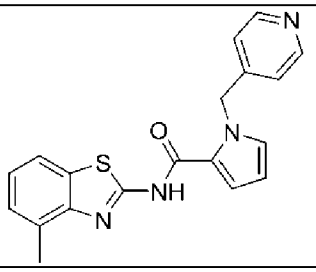
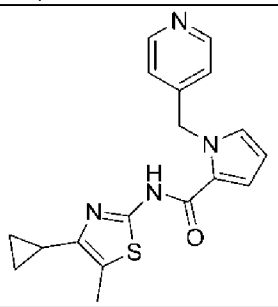
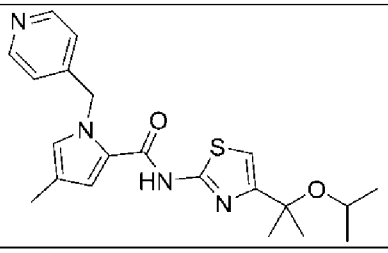
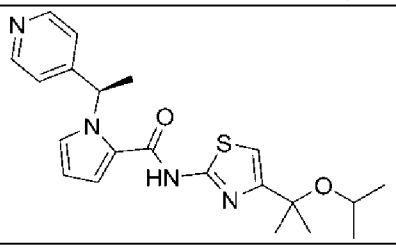
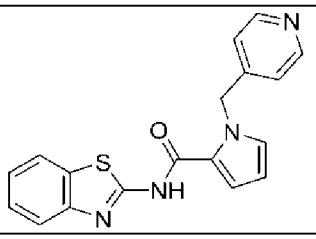
A15	
A16	
A17	
A18	
A19	
A20	

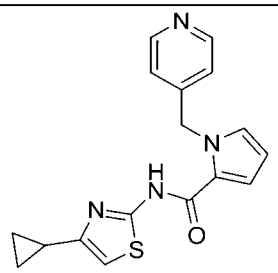
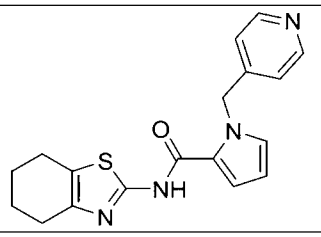
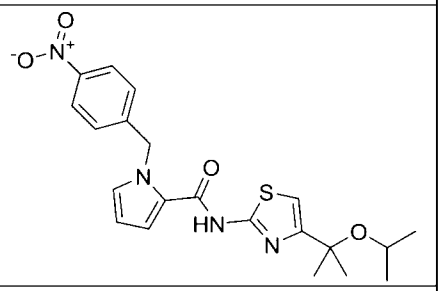
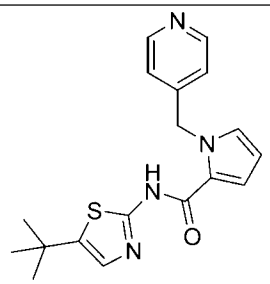
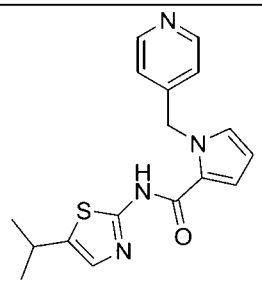
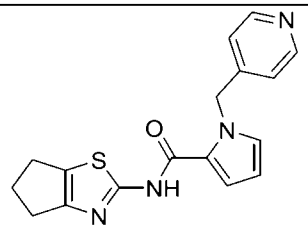
A21	
A22	
A23	
A24	
A25	
A26	

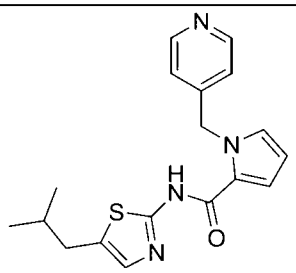
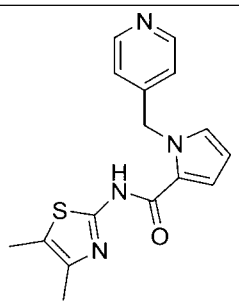
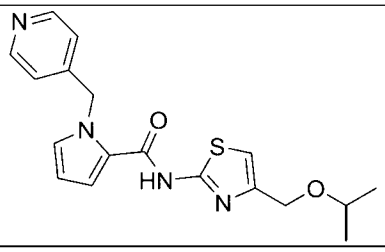
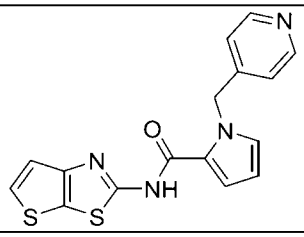
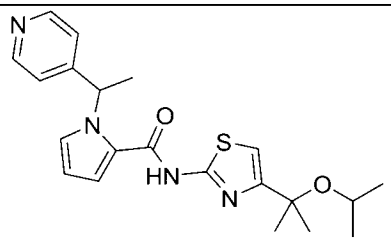
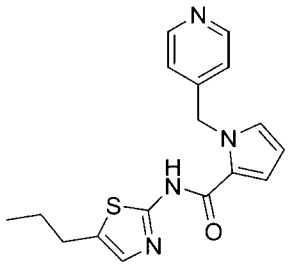
A27	
A28	
A29	
A30	
A31	
A32	

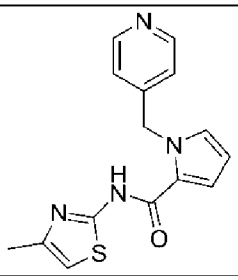
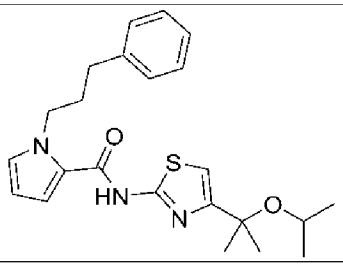
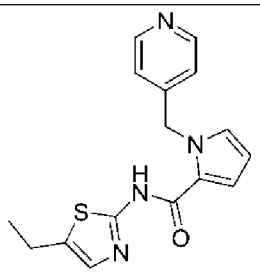
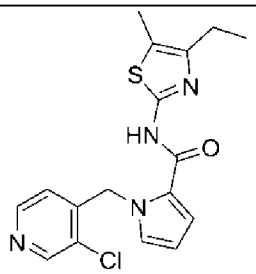
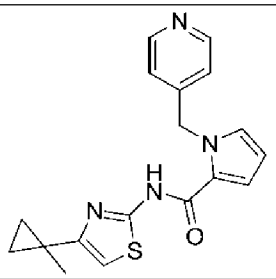
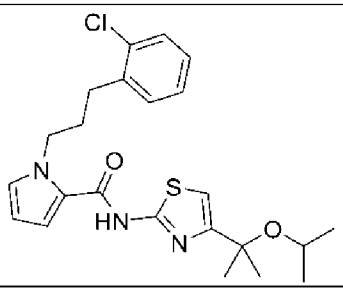
A33	
A34	
A35	
A36	
A37	
A38	

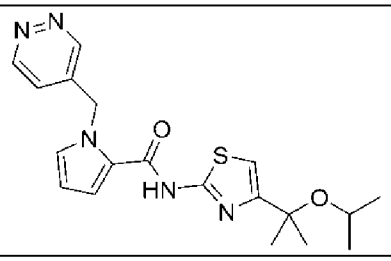
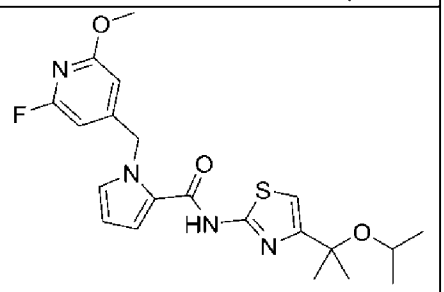
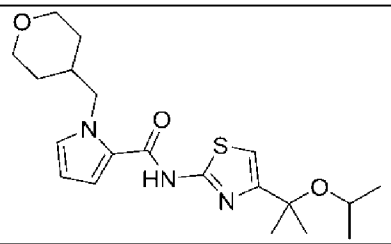
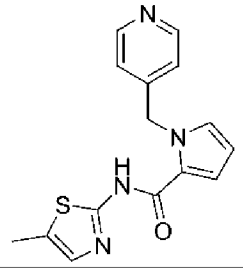
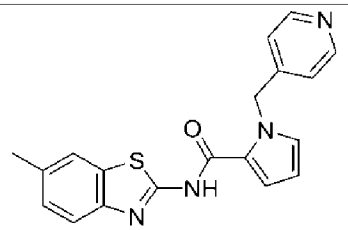
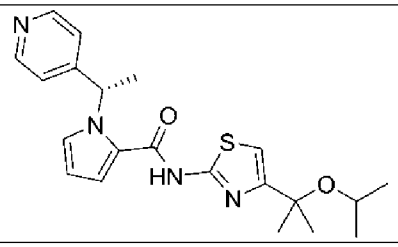
A39	
A40	
A41	
A42	
A43	
A44	

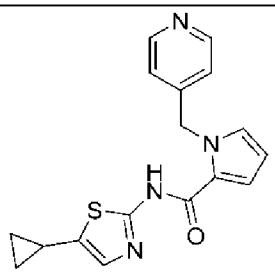
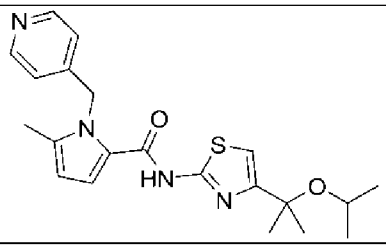
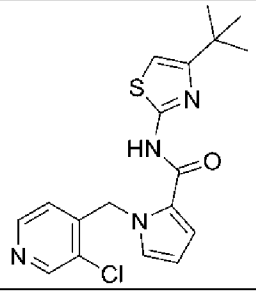
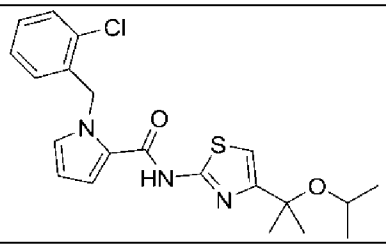
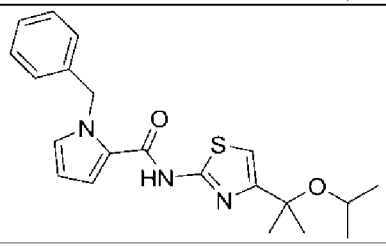
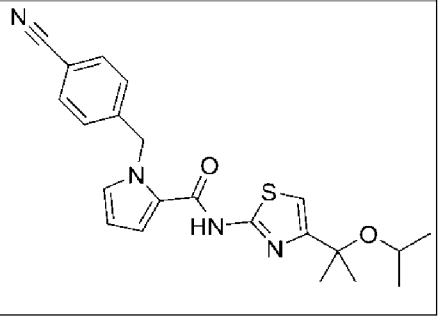
A45	
A46	
A47	
A48	
A49	
A50	

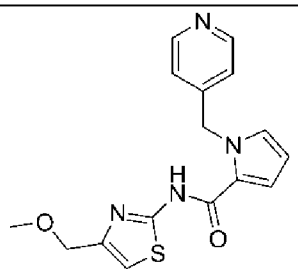
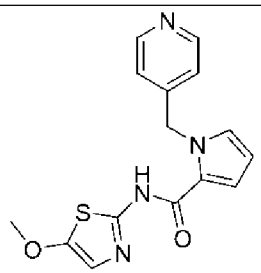
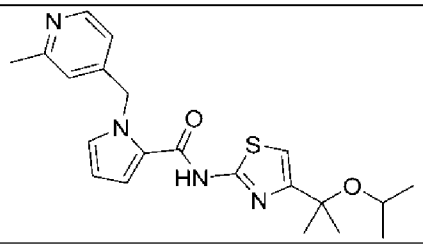
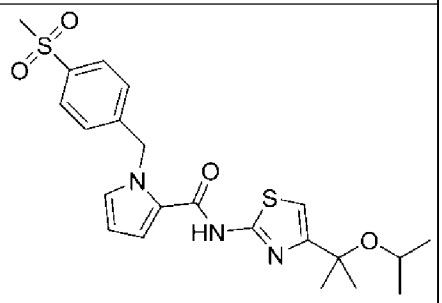
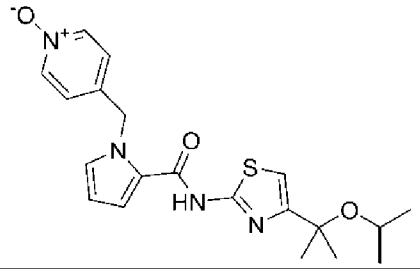
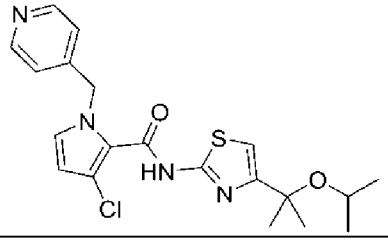
A51	
A52	
A53	
A54	
A55	
A56	

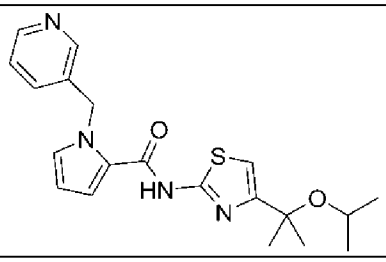
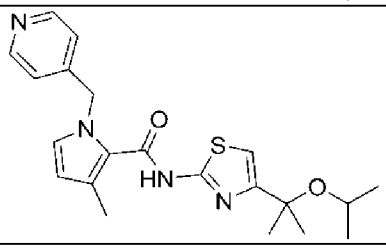
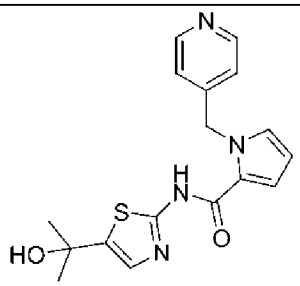
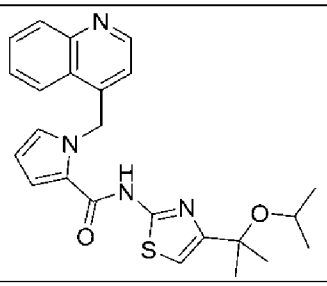
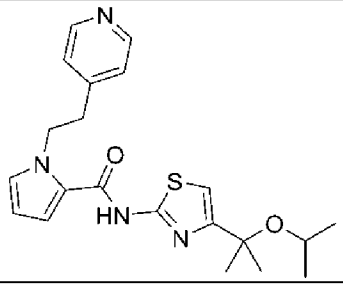
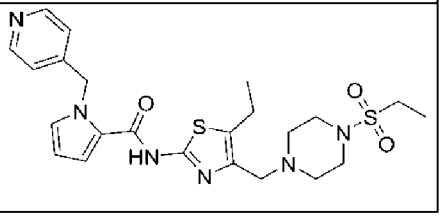
A57	
A58	
A59	
A60	
A61	
A62	

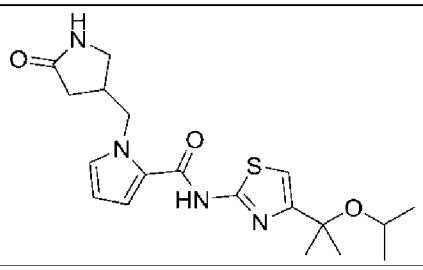
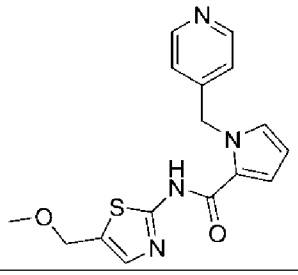
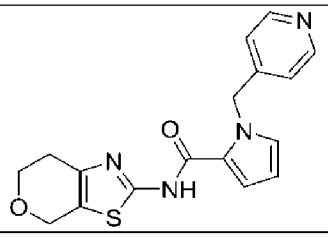
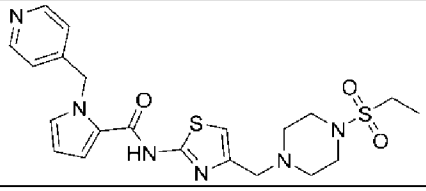
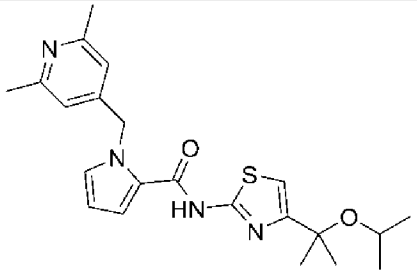
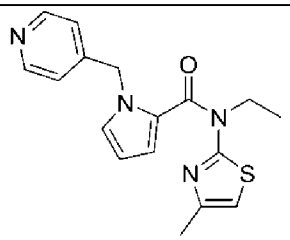
A63	
A64	
A65	
A66	
A67	
A68	

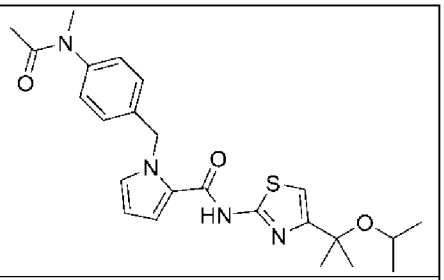
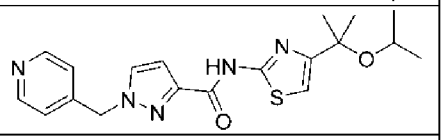
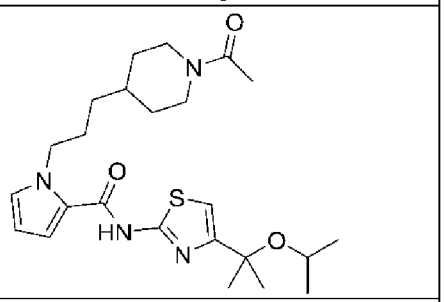
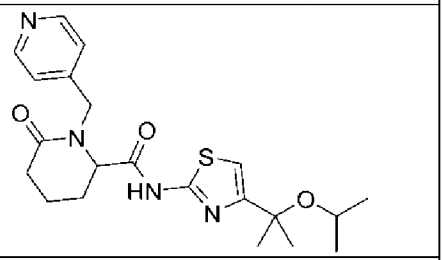
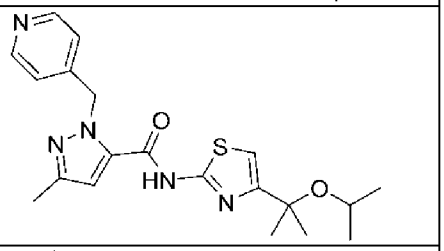
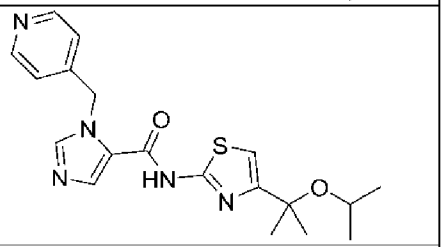
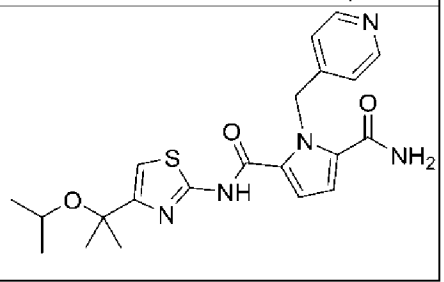
A69	
A70	
A71	
A72	
A73	
A74	

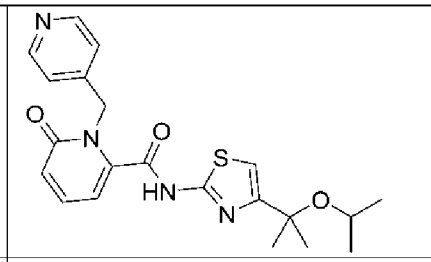
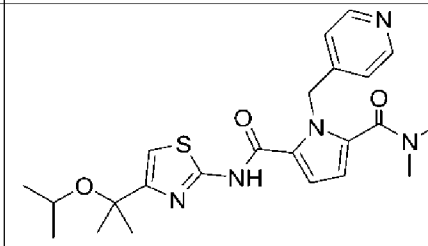
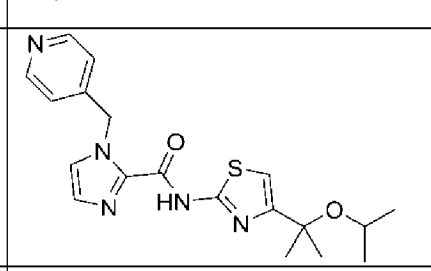
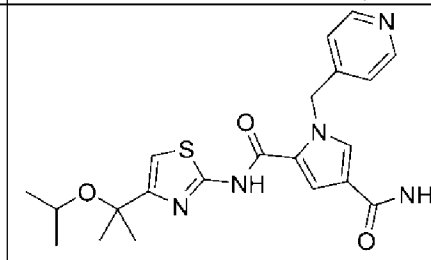
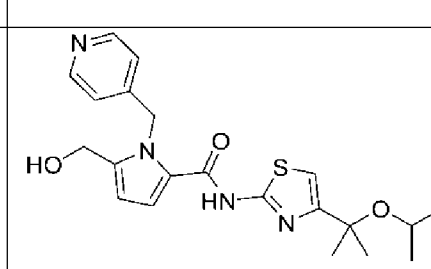
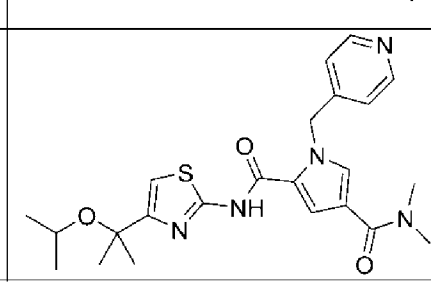
A75	
A76	
A77	
A78	
A79	
A80	

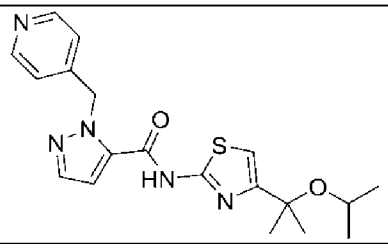
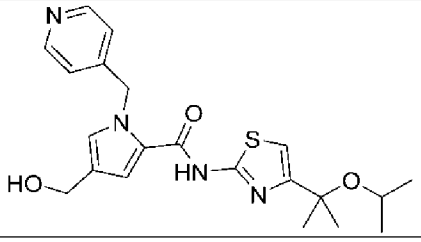
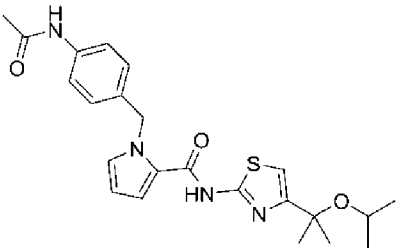
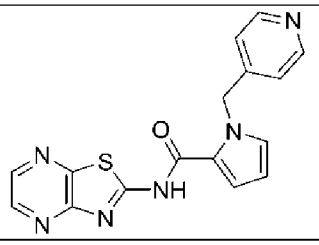
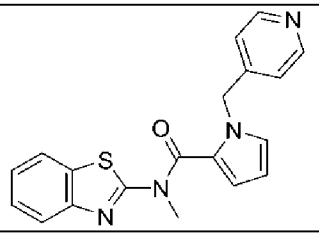
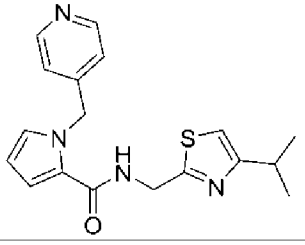
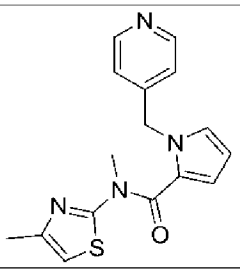
A81	
A82	
A83	
A84	
A85	
A86	

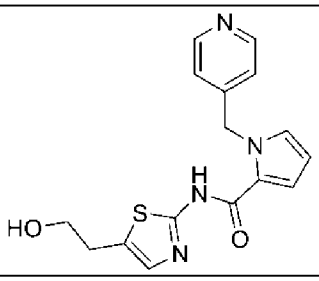
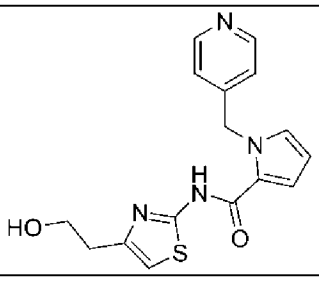
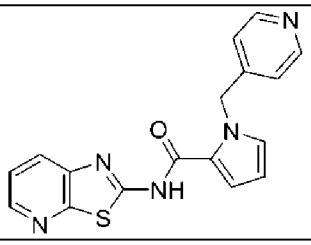
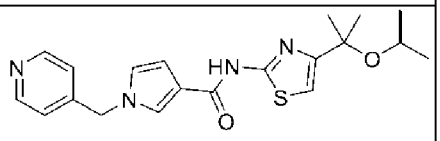
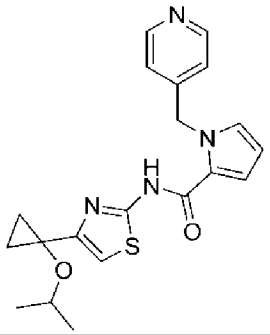
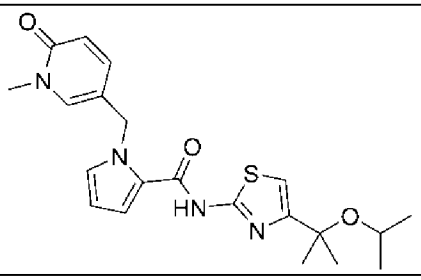
A87	
A88	
A89	
A90	
A91	
A92	

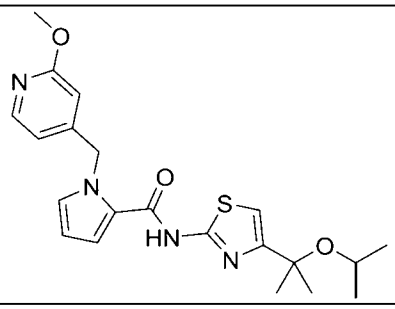
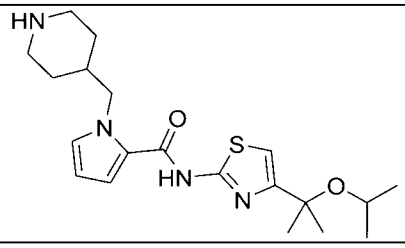
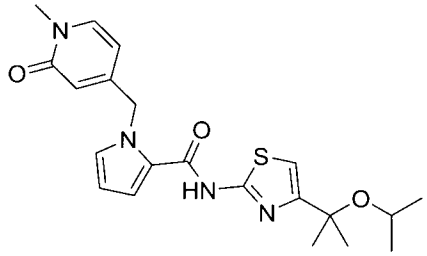
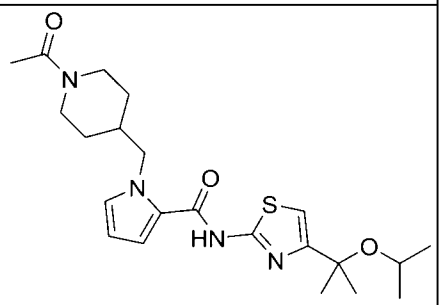
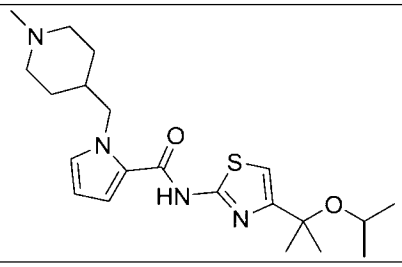
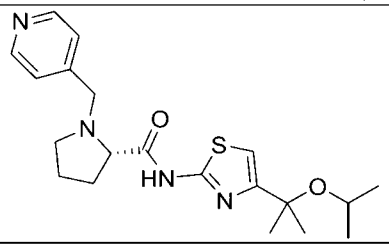
A93	
A94	
A95	
A96	
A97	
A98	

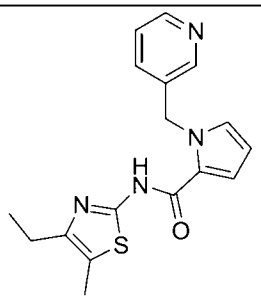
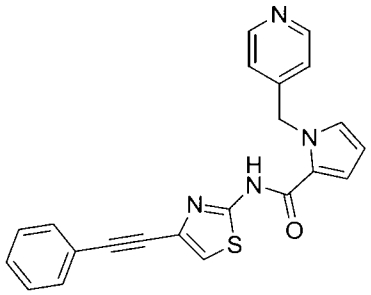
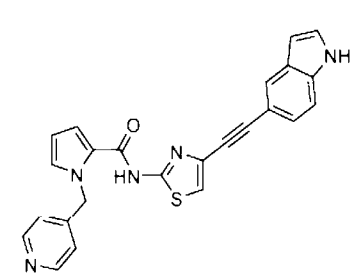
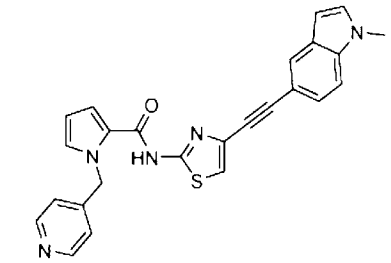
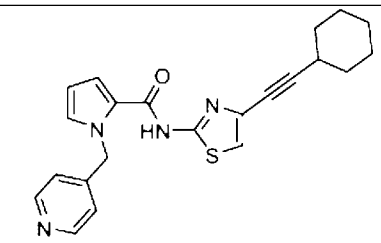
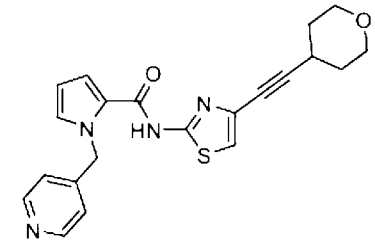
A99	
A100	
A101	
A102	
A103	
A104	
A105	

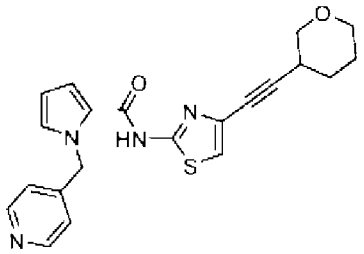
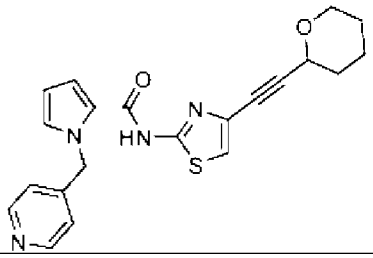
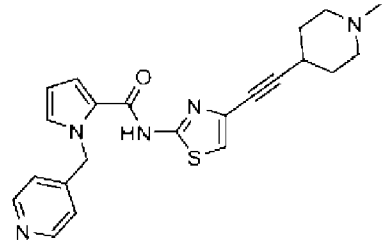
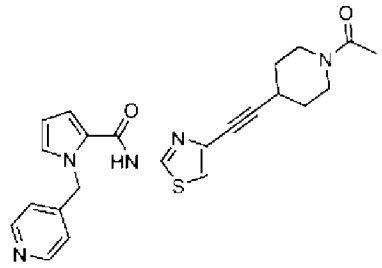
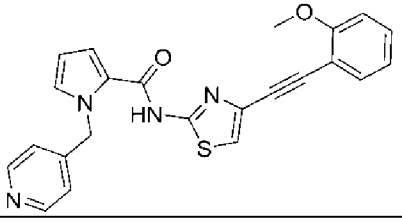
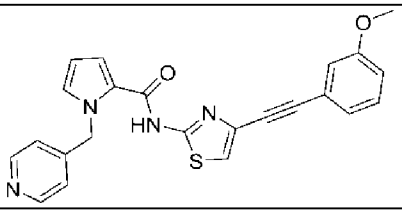
A106	
A107	
A108	
A109	
A110	
A111	

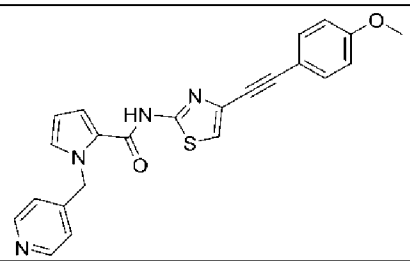
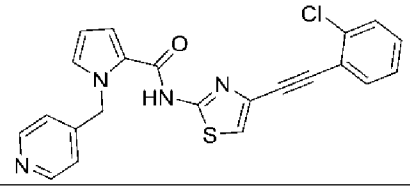
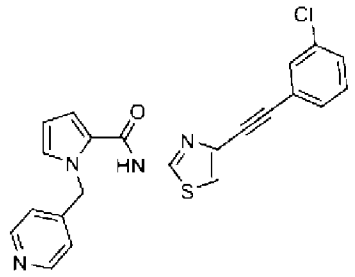
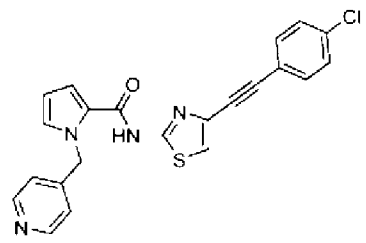
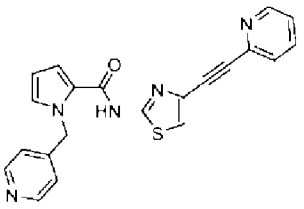
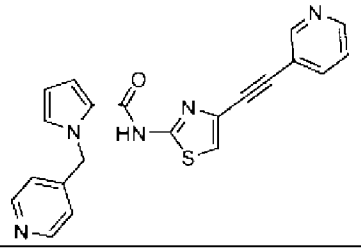
A112	
A113	
A114	
A115	
A116	
A117	
A118	

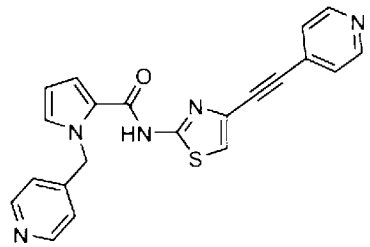
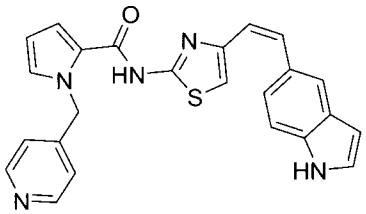
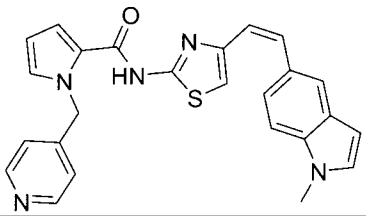
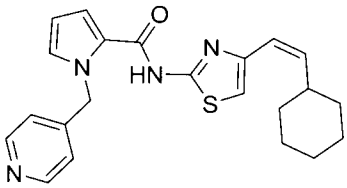
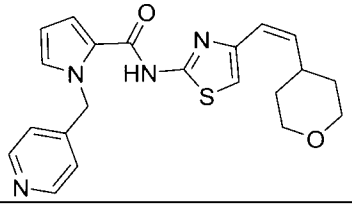
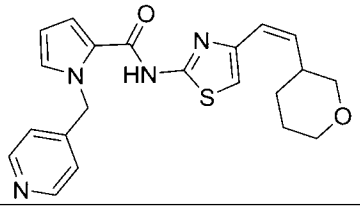
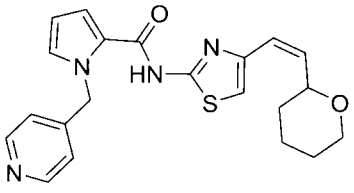
A119	
A120	
A121	
A122	
A123	
A124	

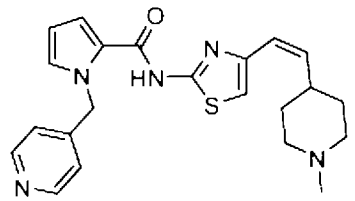
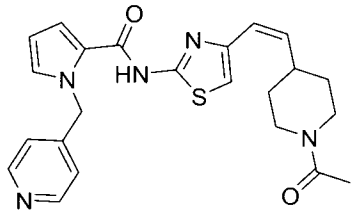
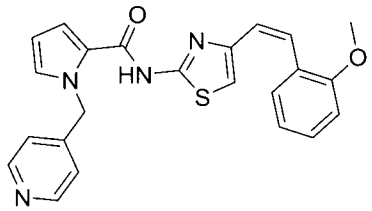
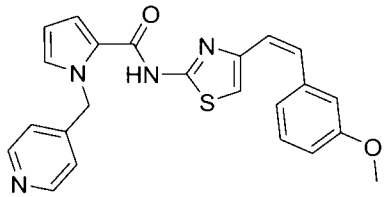
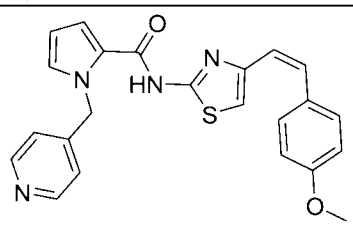
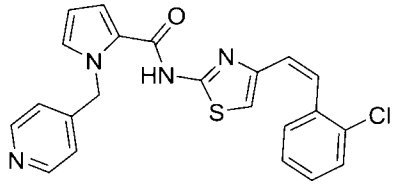
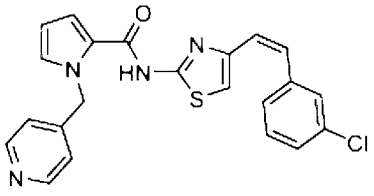
A125	
A126	
A127	
A128	
A129	
A130	

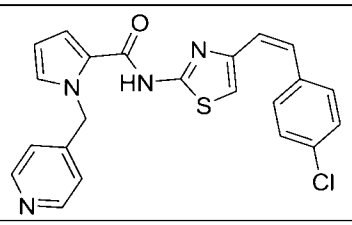
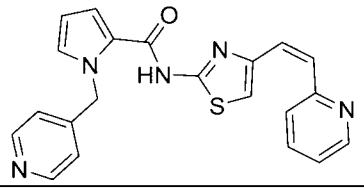
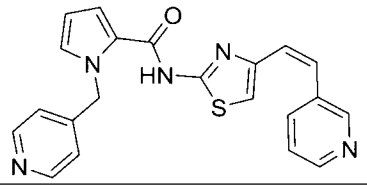
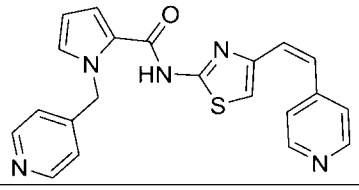
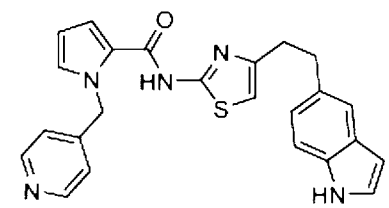
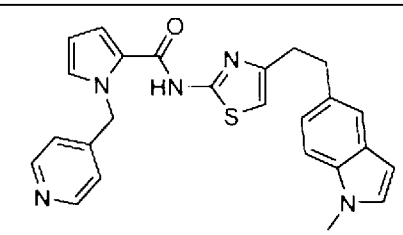
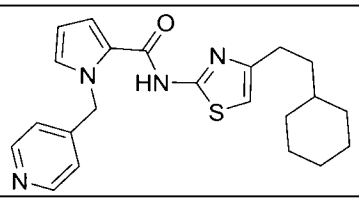
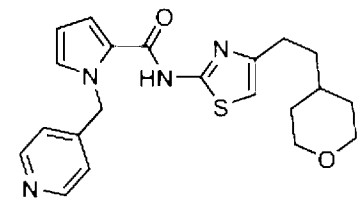
A131	
A132	
A133	
A134	
A135	
A136	

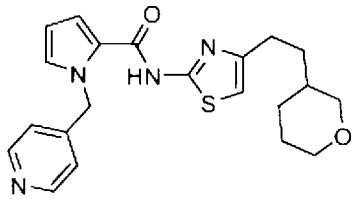
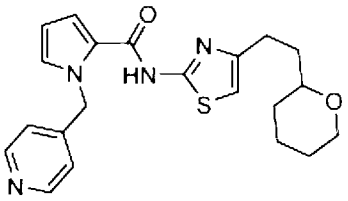
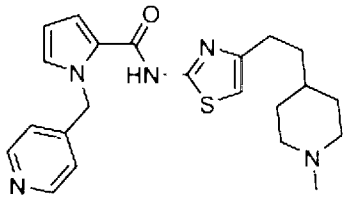
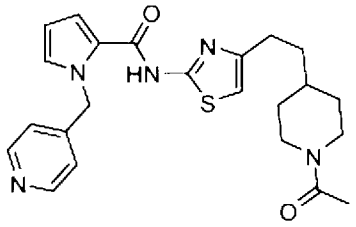
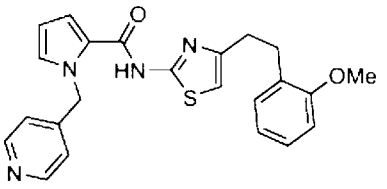
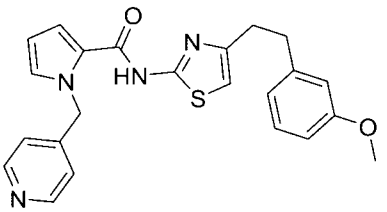
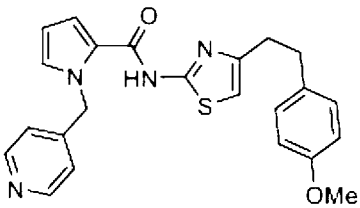
A137	
A138	
A139	
A140	
A141	
A142	

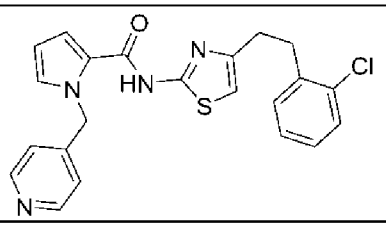
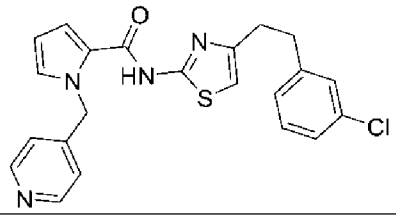
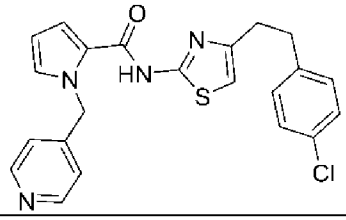
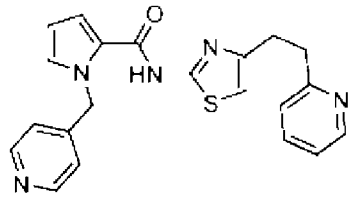
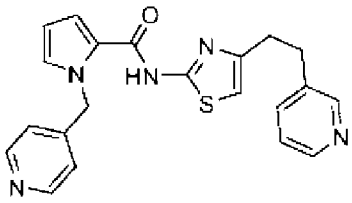
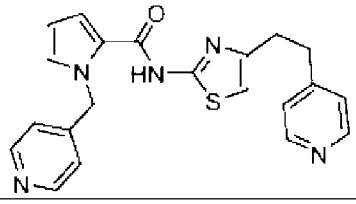
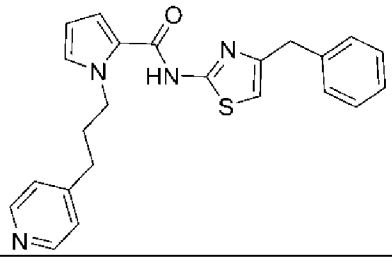
A143	
A144	
A145	
A146	
A147	
A148	

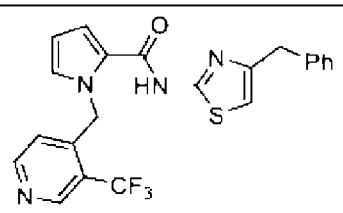
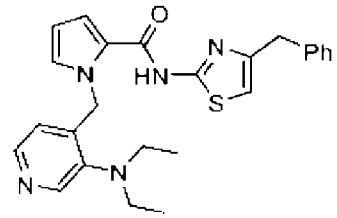
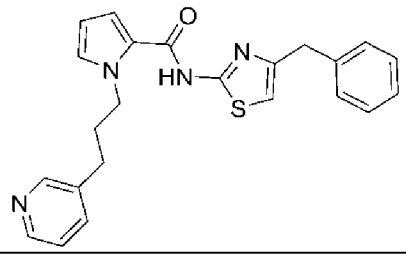
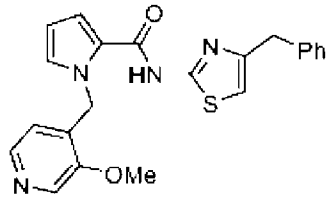
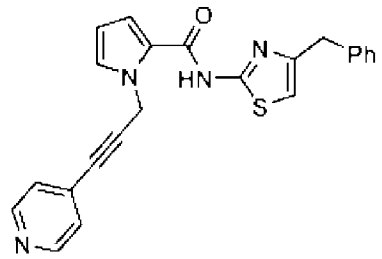
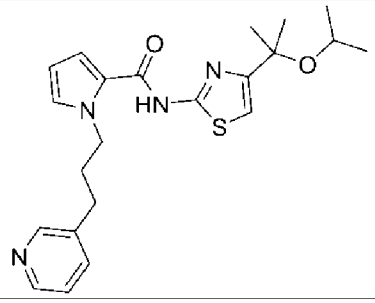
A149	
A150	
A151	
A152	
A153	
A154	
A155	

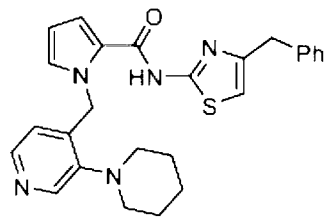
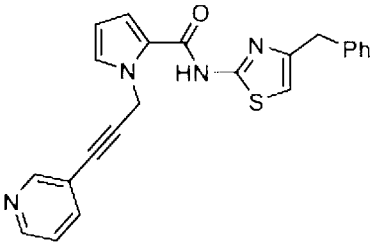
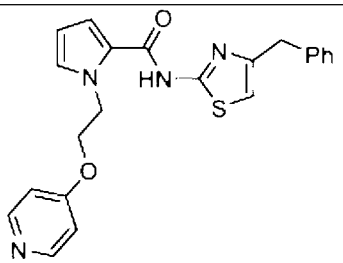
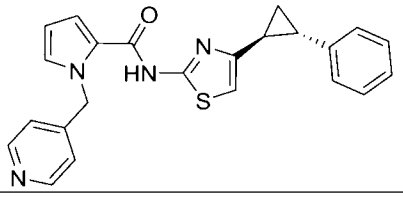
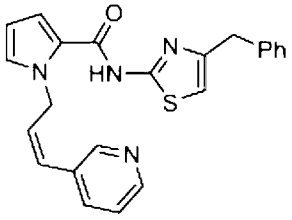
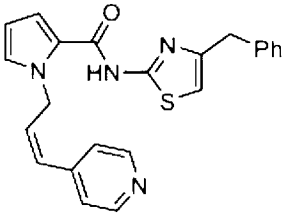
A156	
A157	
A158	
A159	
A160	
A161	
A162	

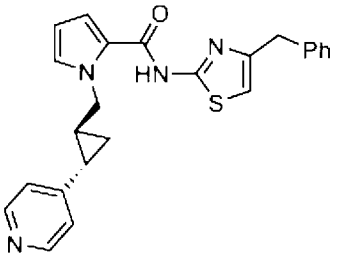
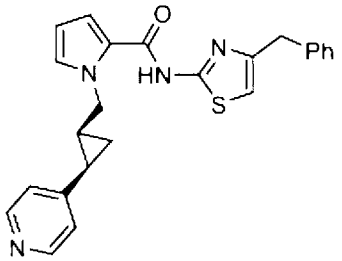
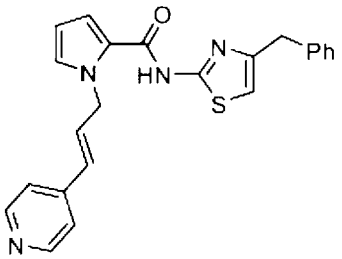
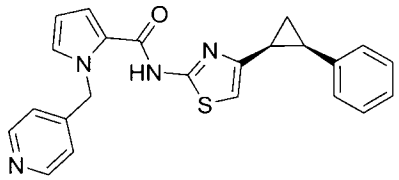
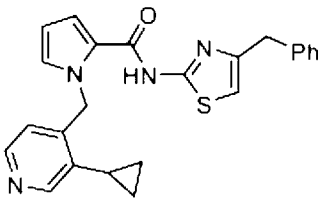
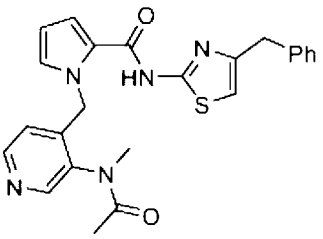
A163	
A164	
A165	
A166	
A167	
A168	
A169	
A170	

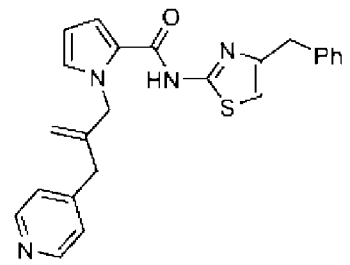
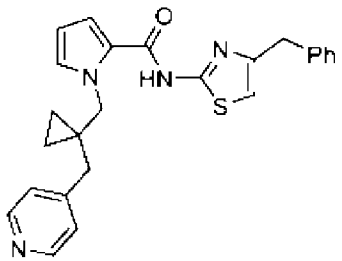
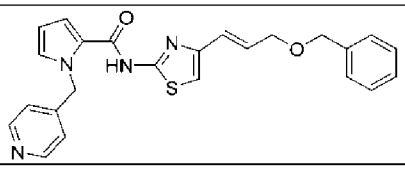
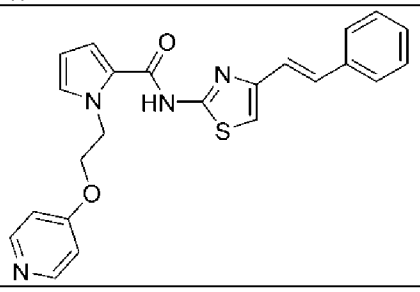
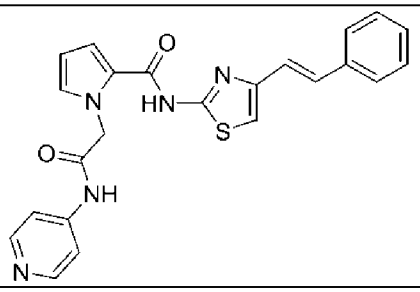
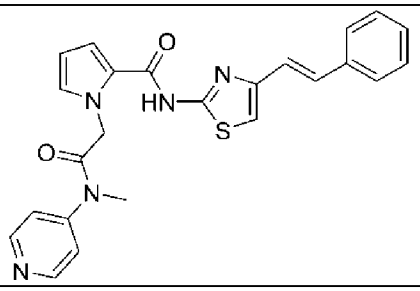
A171	
A172	
A173	
A174	
A175	
A176	
A177	

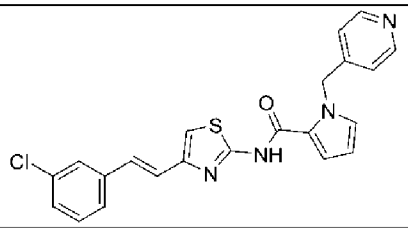
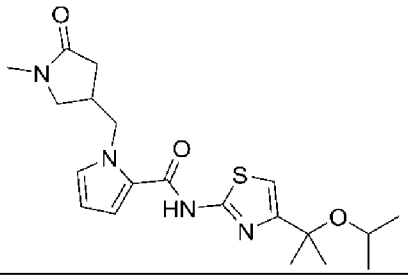
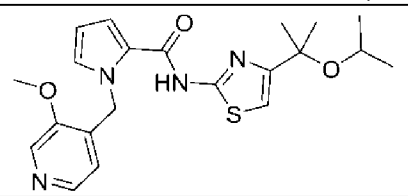
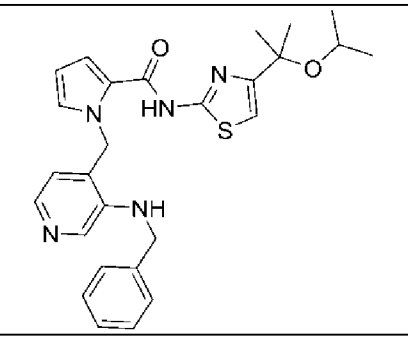
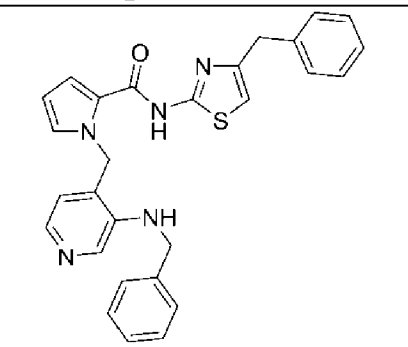
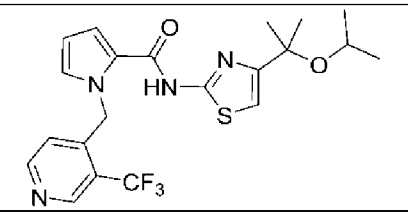
A178	
A179	
A180	
A181	
A182	
A183	
A184	

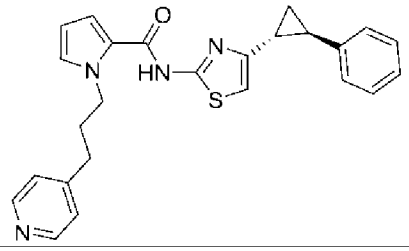
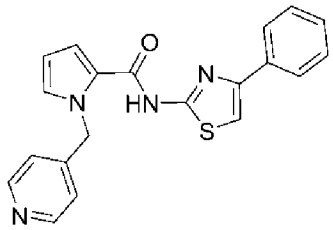
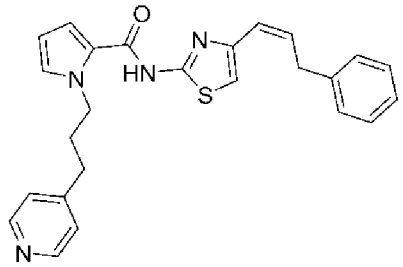
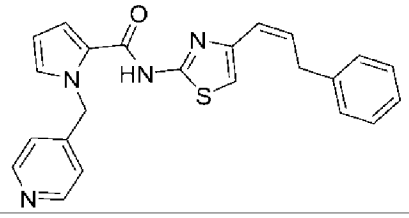
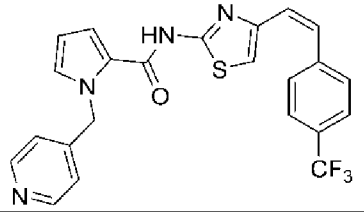
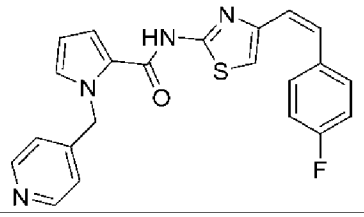
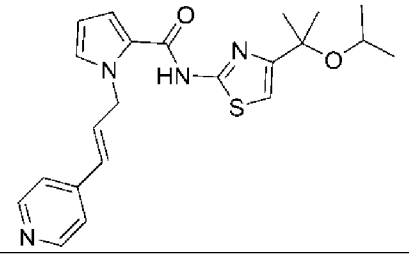
A185	
A186	
A187	
A188	
A189	
A190	

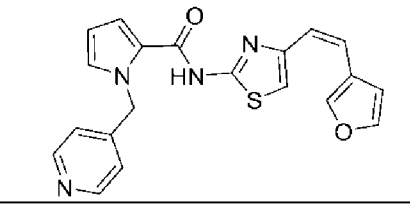
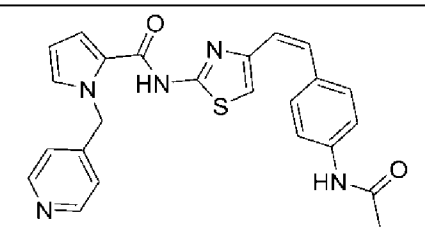
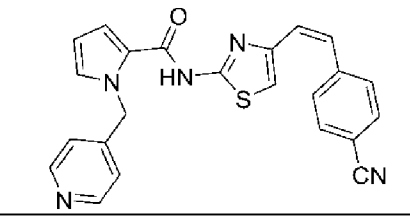
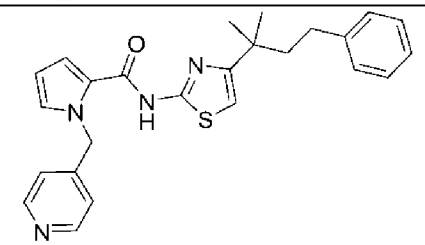
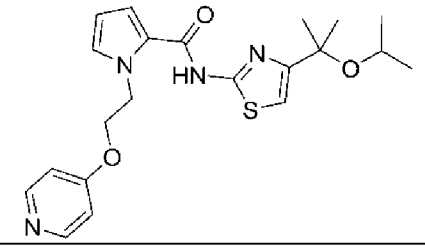
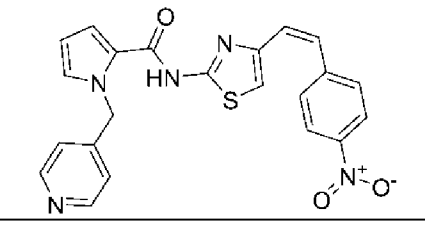
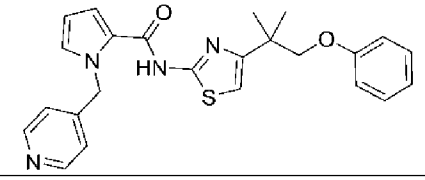
A191	
A192	
A193	
A194	
A195	
A196	

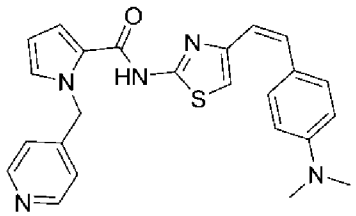
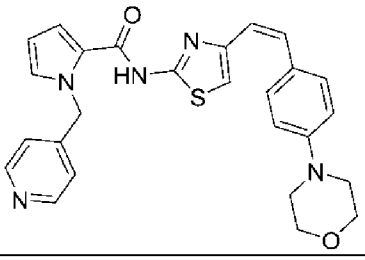
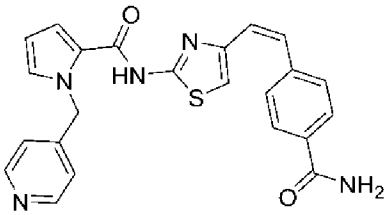
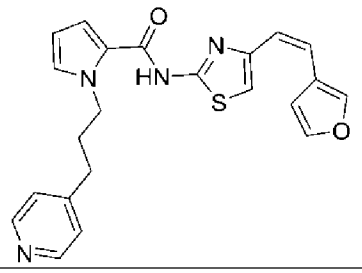
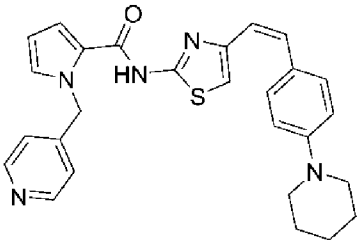
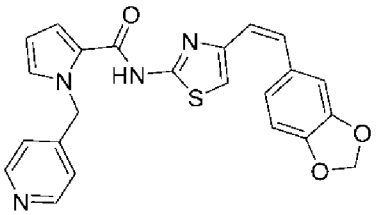
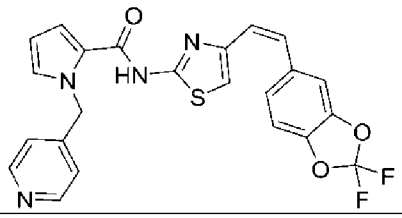
A197	
A198	
A199	
A200	
A201	
A202	

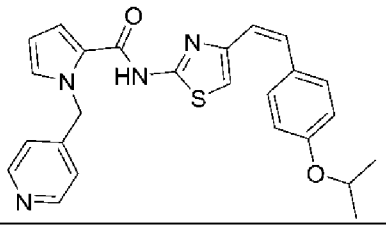
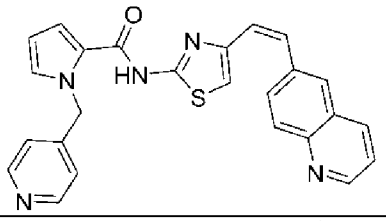
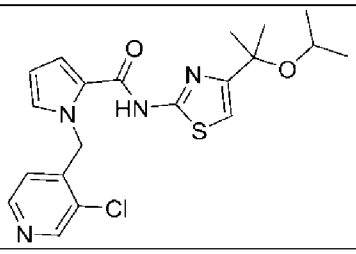
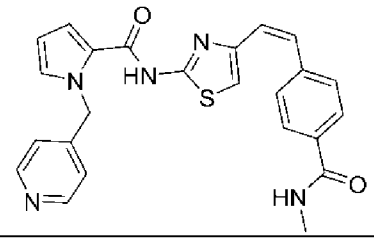
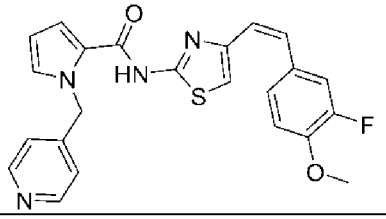
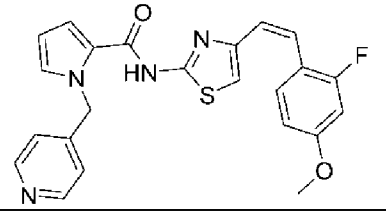
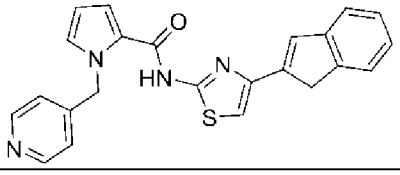
A203	
A204	
A205	
A206	
A207	
A208	

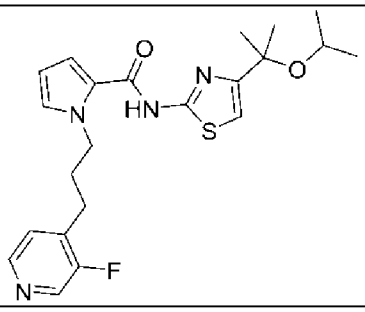
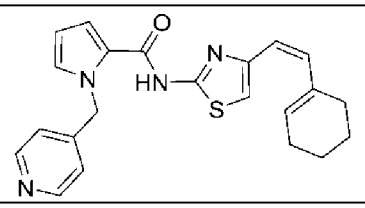
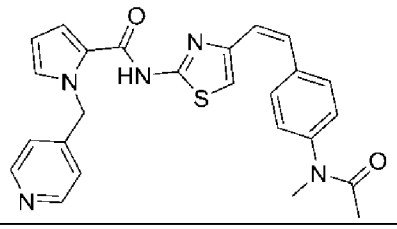
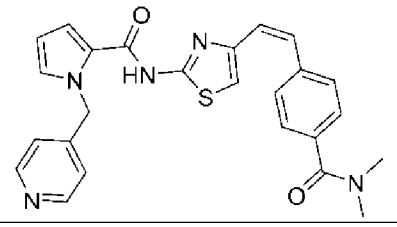
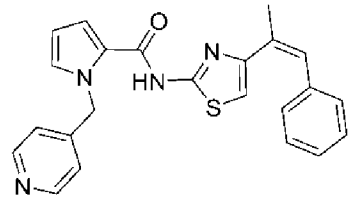
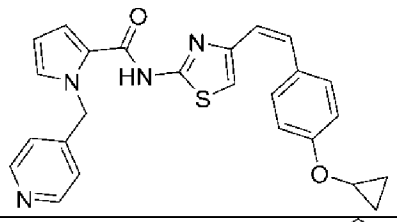
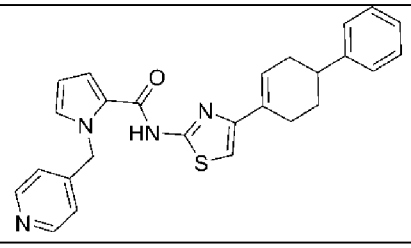
A209	
A210	
A211	
A212	
A213	
A214	

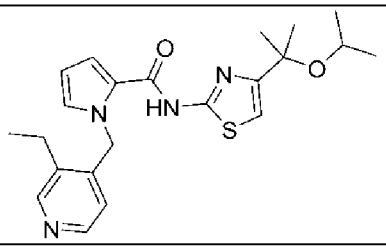
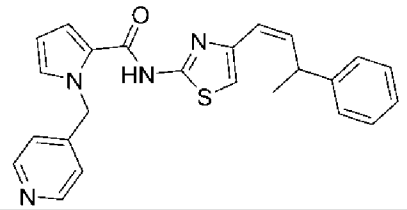
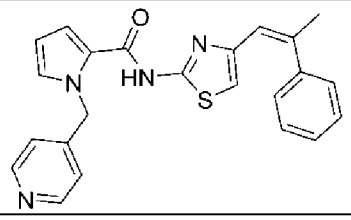
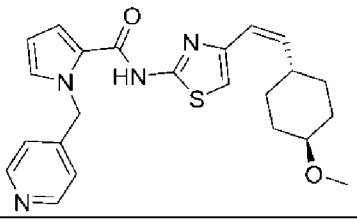
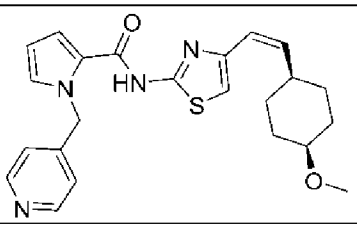
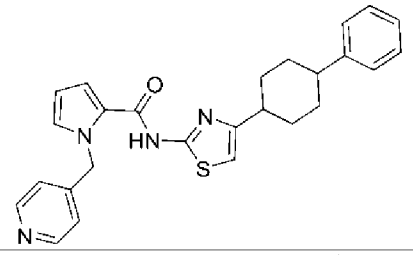
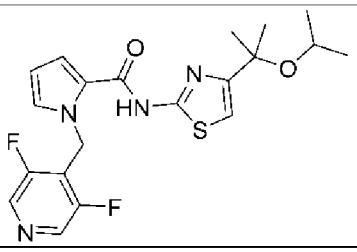
A215	
A216	
A217	
A218	
A219	
A220	
A221	

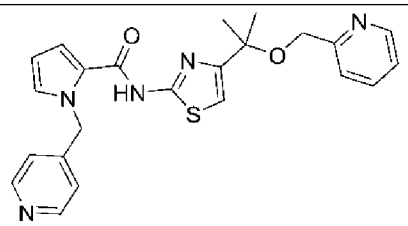
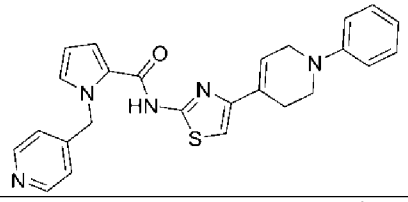
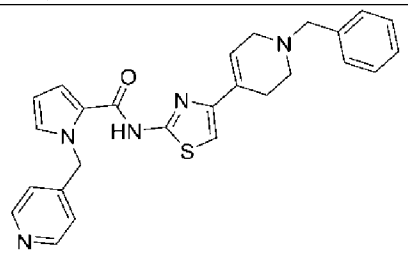
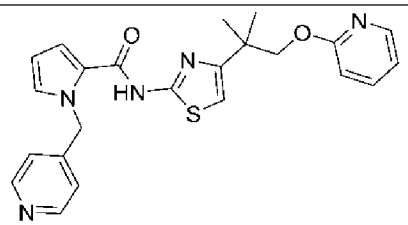
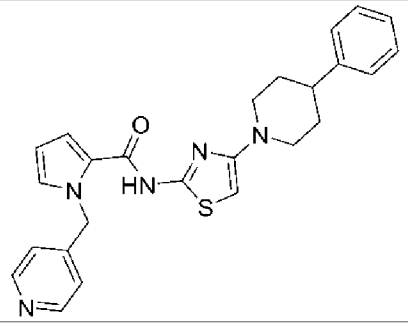
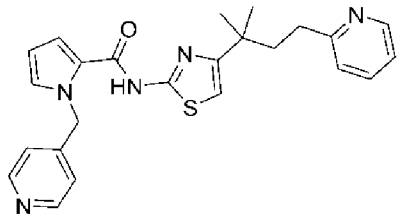
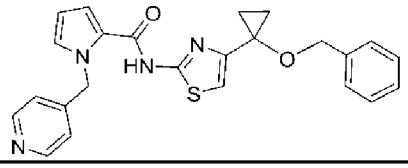
A222	
A223	
A224	
A225	
A226	
A227	
A228	

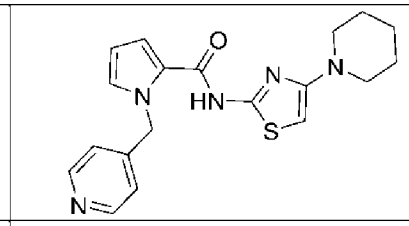
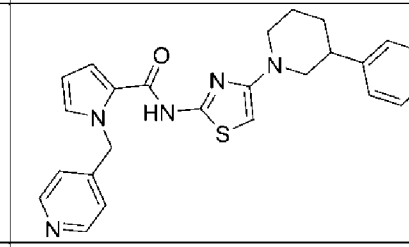
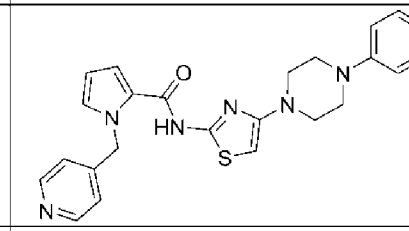
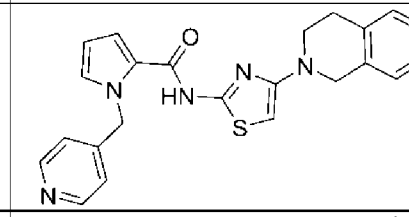
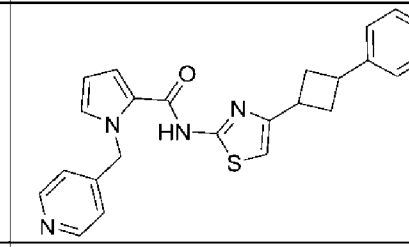
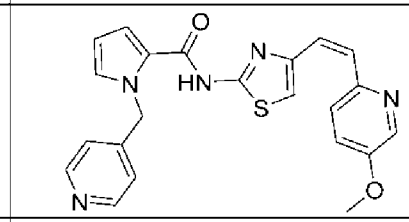
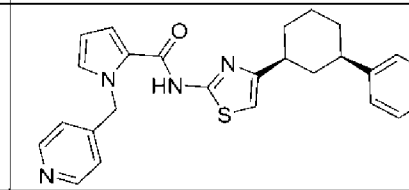
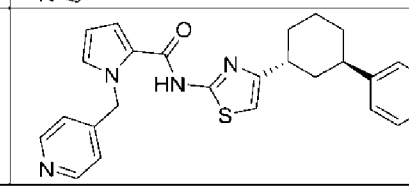
A229	
A230	
A231	
A232	
A233	
A234	
A235	

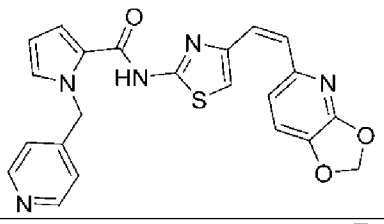
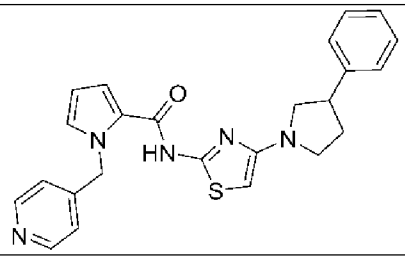
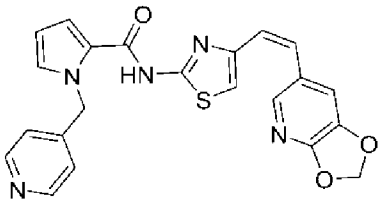
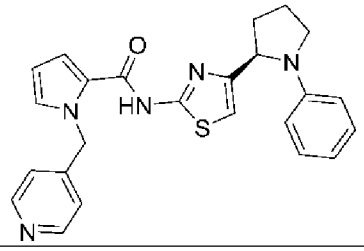
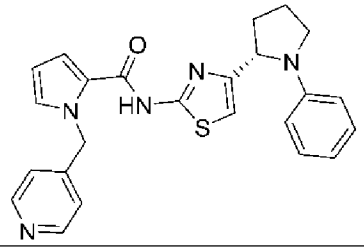
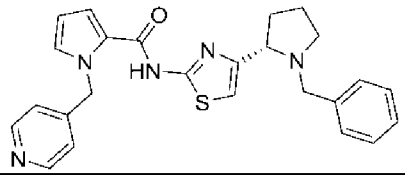
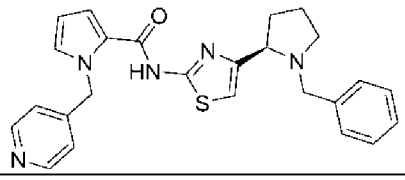
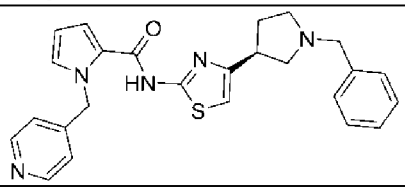
A236	
A237	
A238	
A239	
A240	
A241	
A242	

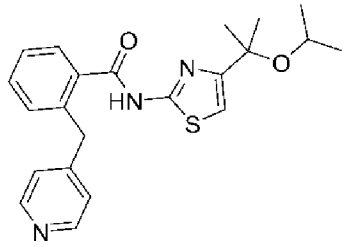
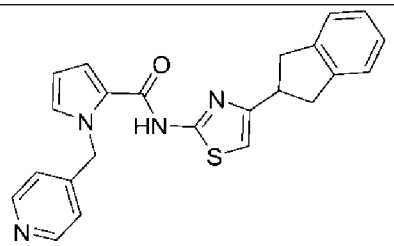
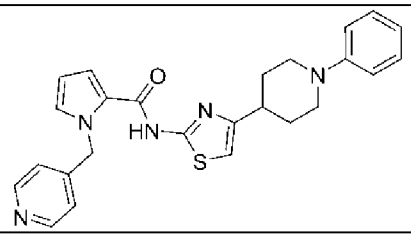
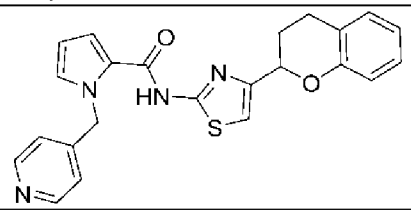
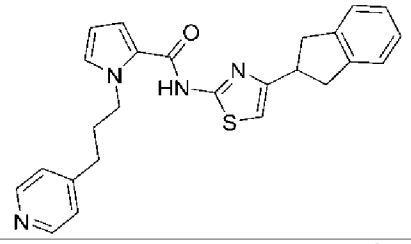
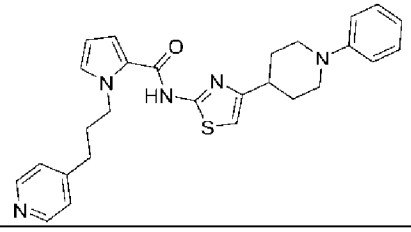
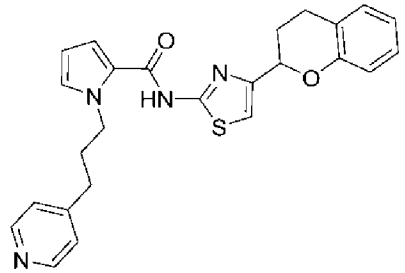
A243	
A244	
A245	
A246	
A247	
A248	
A249	

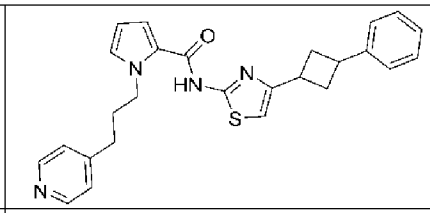
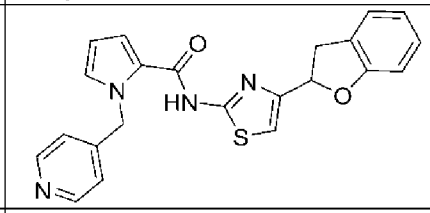
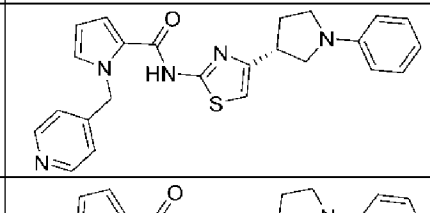
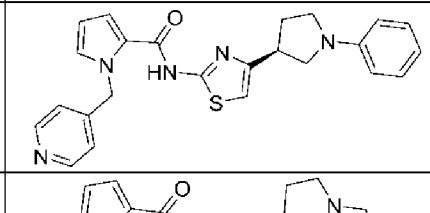
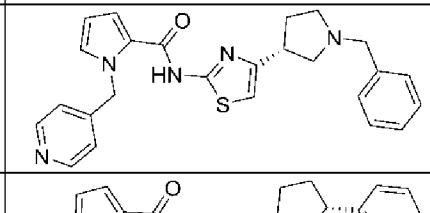
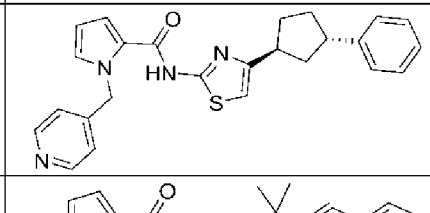
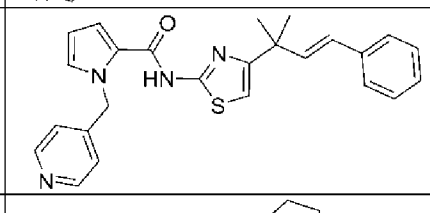
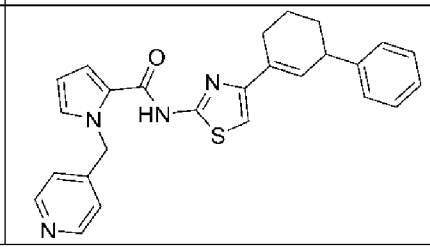
A250	
A251	
A252	
A253	
A254	
A255	
A256	

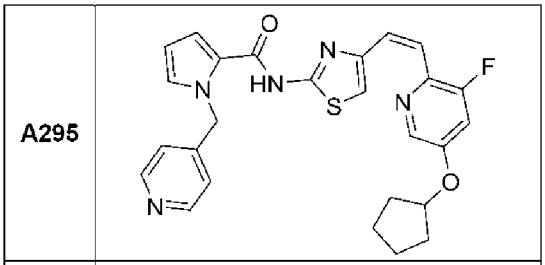
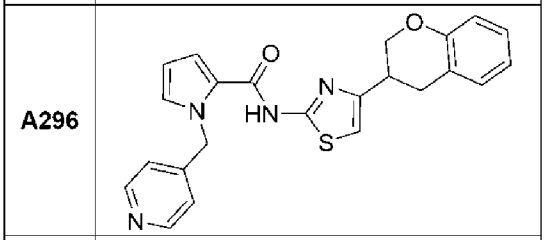
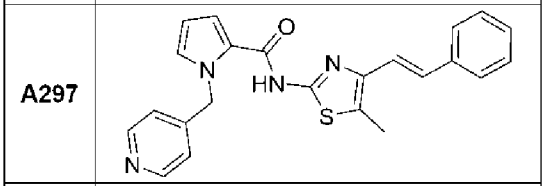
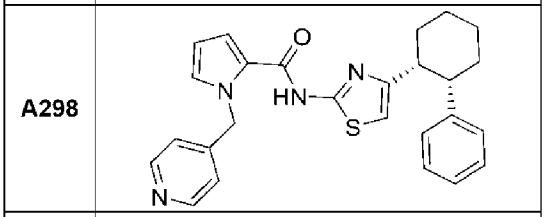
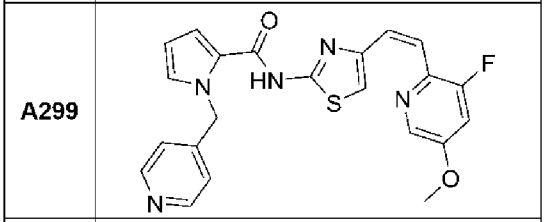
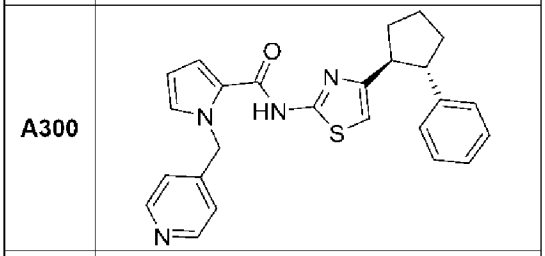
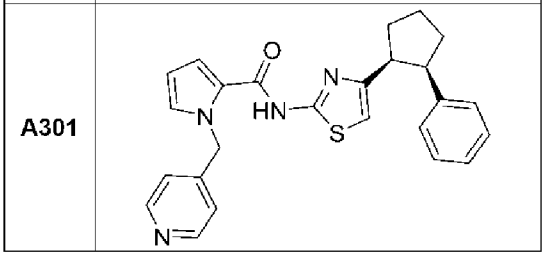
A257	
A258	
A259	
A260	
A261	
A262	
A263	

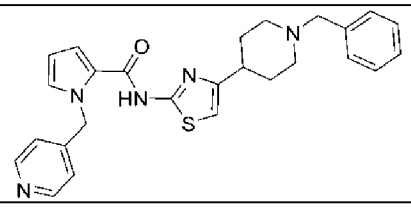
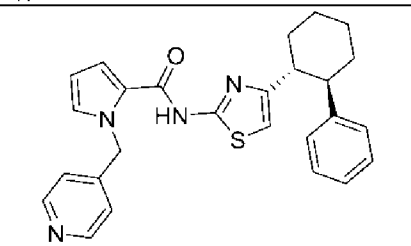
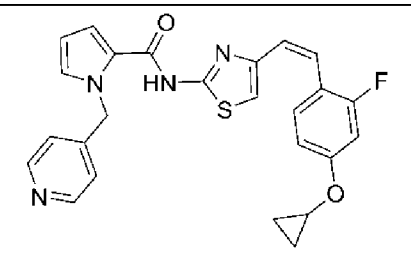
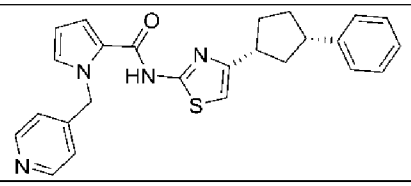
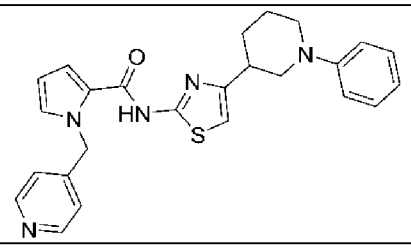
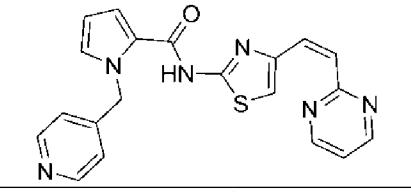
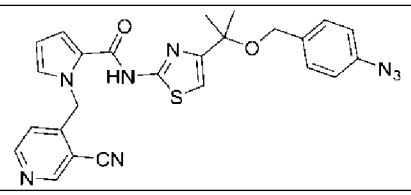
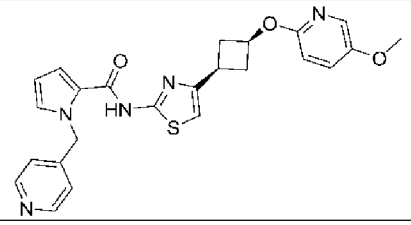
A264	
A265	
A266	
A267	
A268	
A269	
A270	
A271	

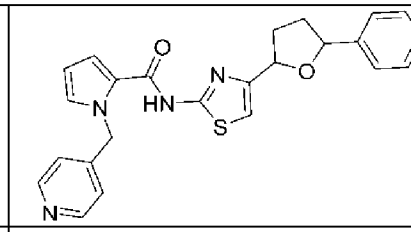
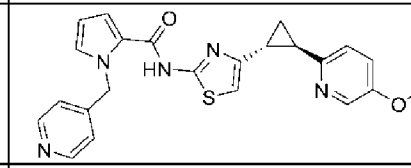
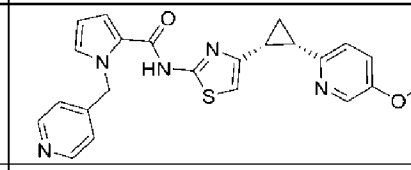
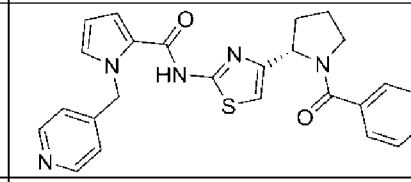
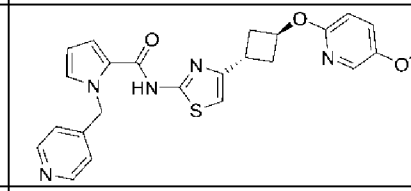
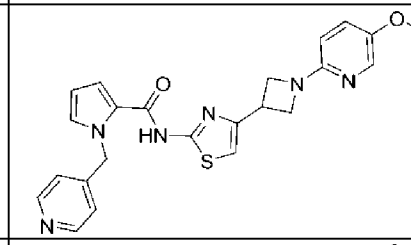
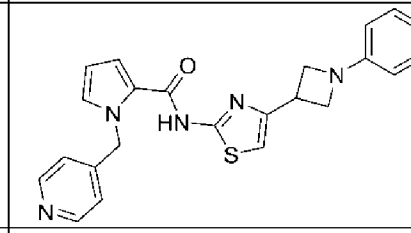
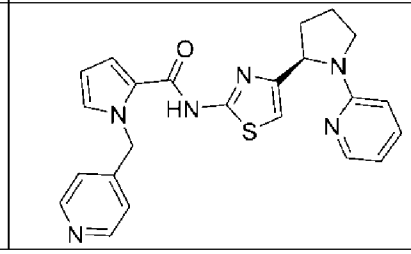
A272	
A273	
A274	
A275	
A276	
A277	
A278	
A279	

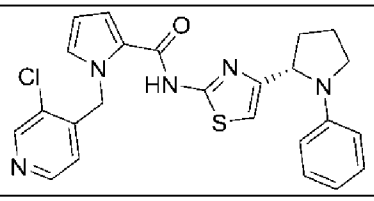
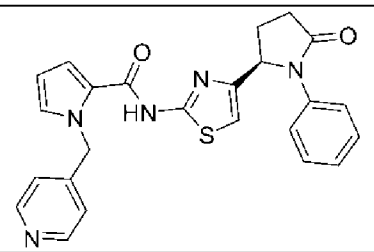
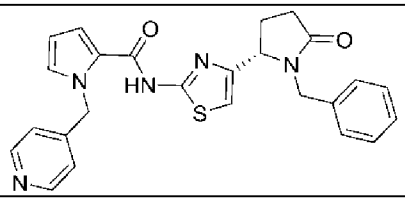
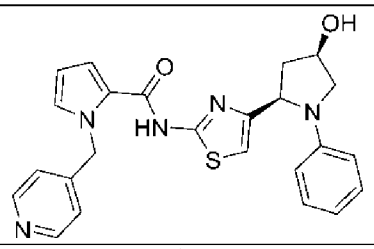
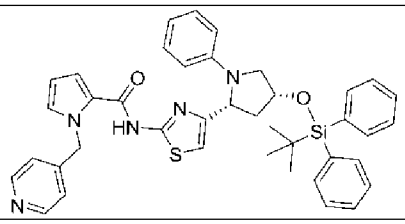
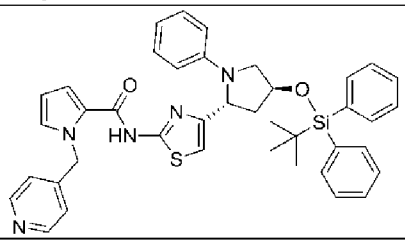
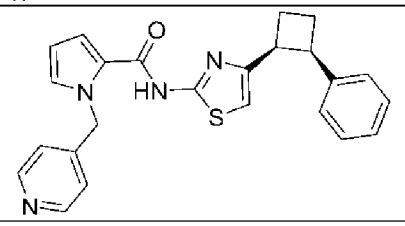
A280	
A281	
A282	
A283	
A284	
A285	
A286	

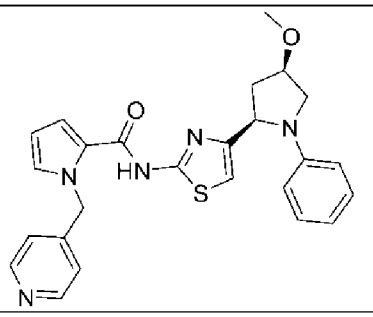
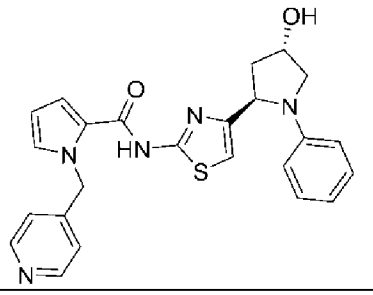
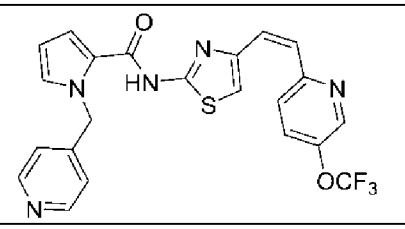
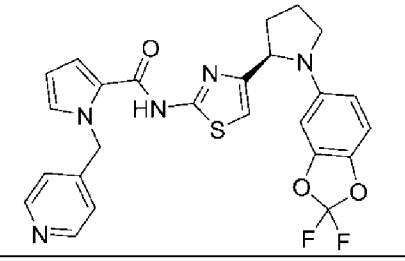
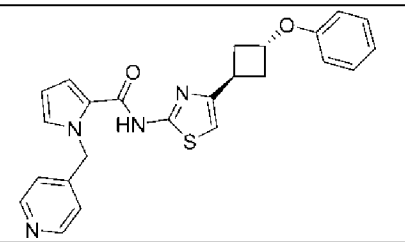
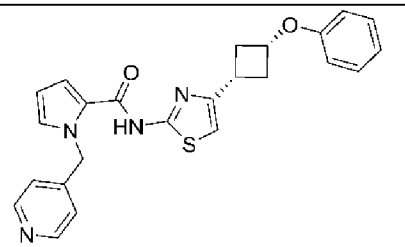
A287	
A288	
A289	
A290	
A291	
A292	
A293	
A294	

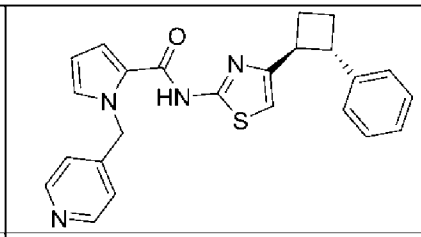
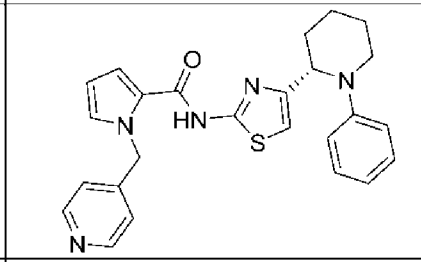
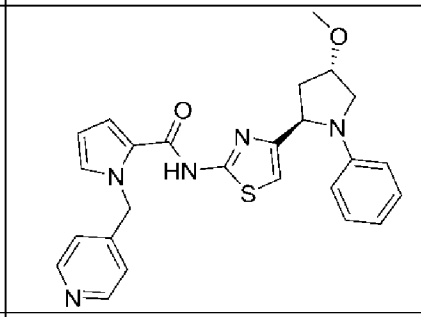
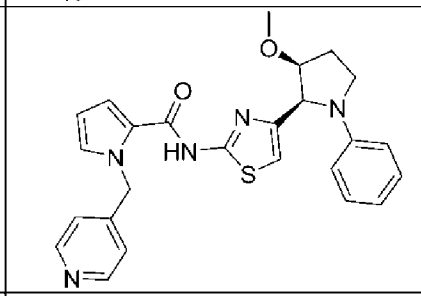
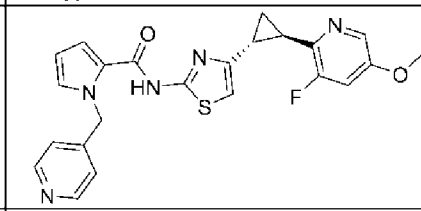
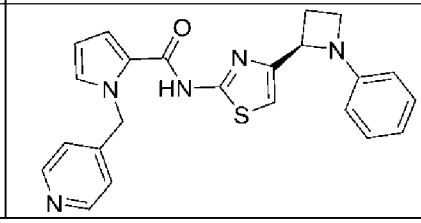
A295	
A296	
A297	
A298	
A299	
A300	
A301	

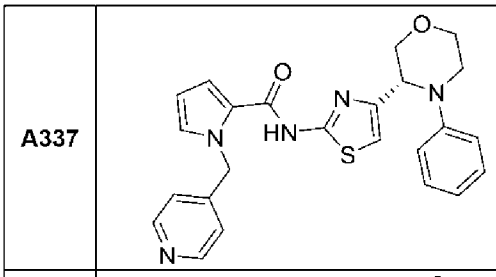
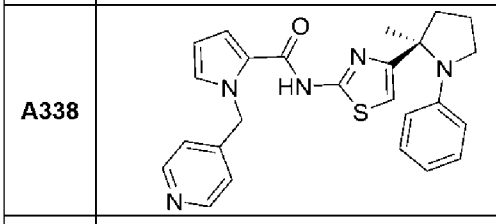
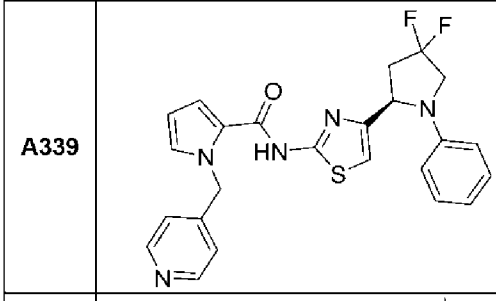
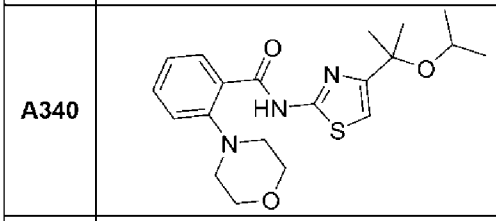
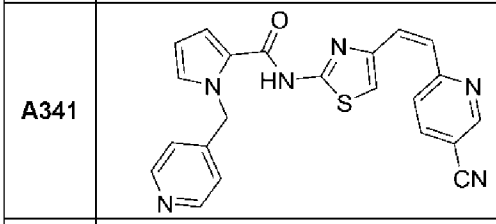
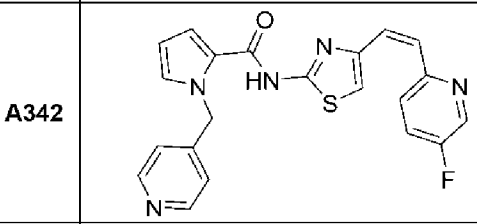
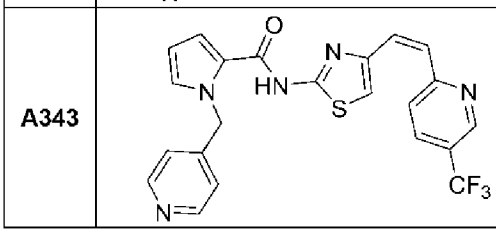
A302	
A303	
A304	
A305	
A306	
A307	
A308	
A309	

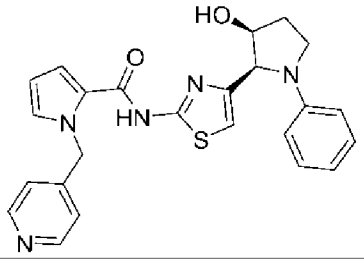
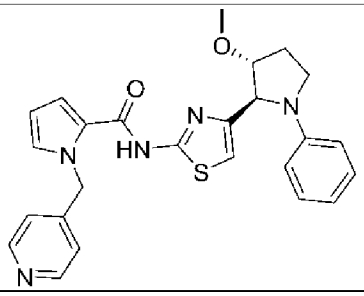
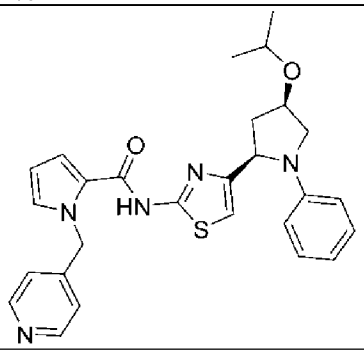
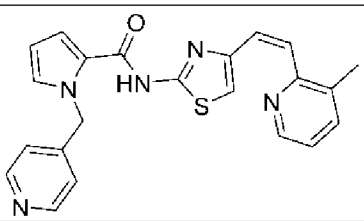
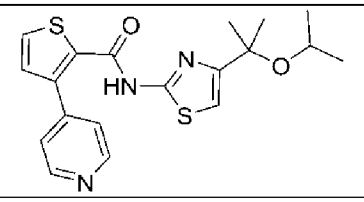
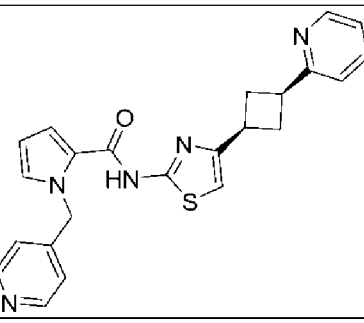
A310	
A311	
A312	
A313	
A314	
A315	
A316	
A317	

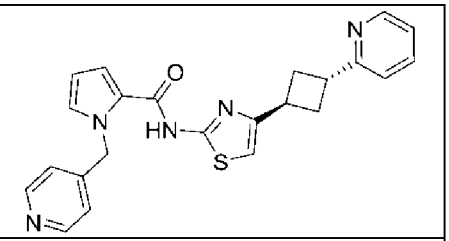
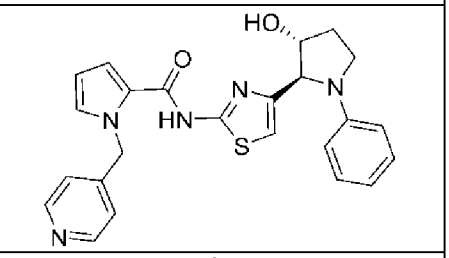
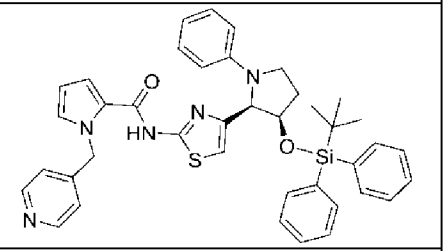
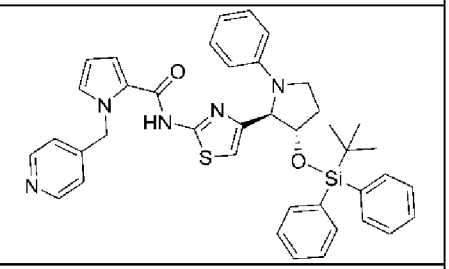
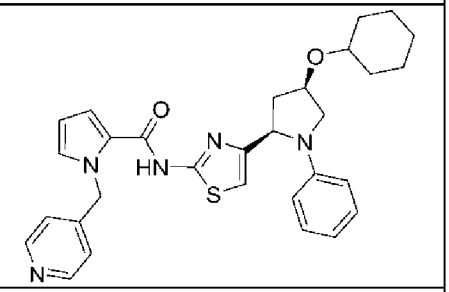
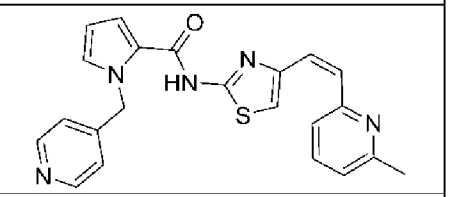
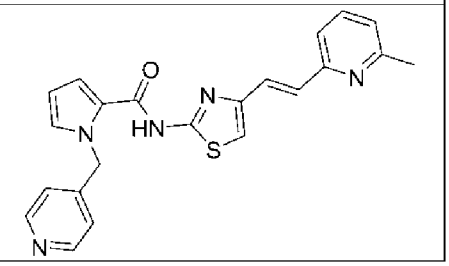
A318	
A319	
A320	
A321	
A322	
A323	
A324	

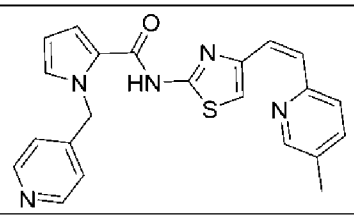
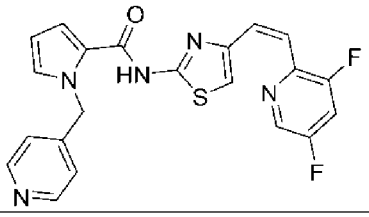
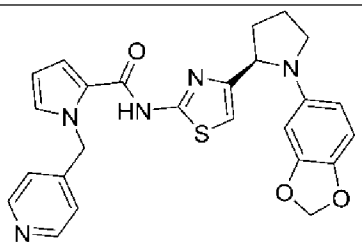
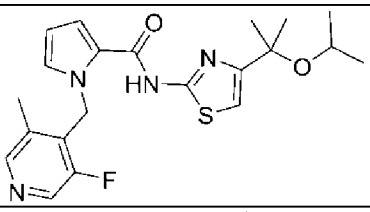
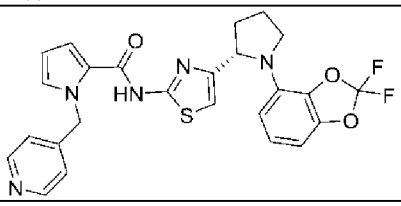
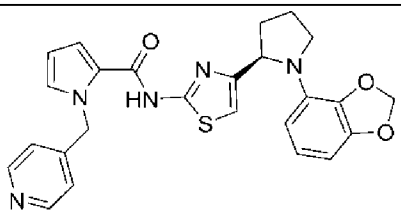
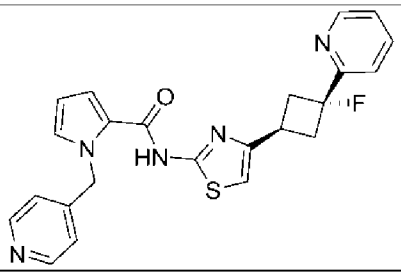
A325	
A326	
A327	
A328	
A329	
A330	

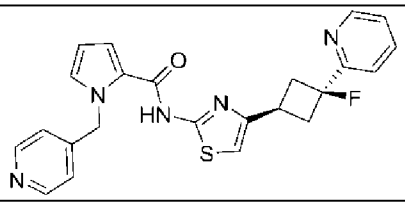
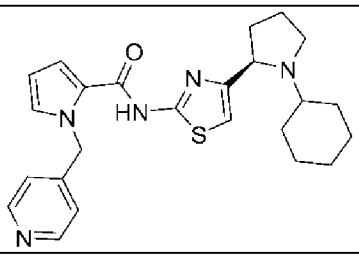
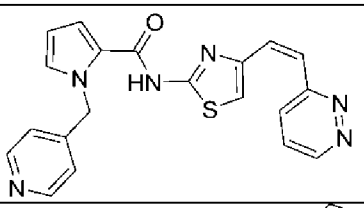
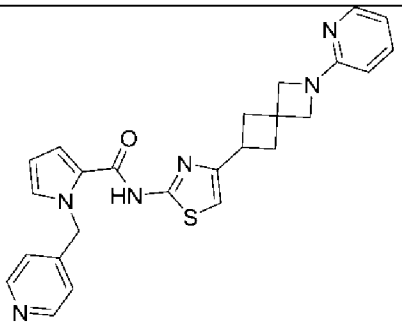
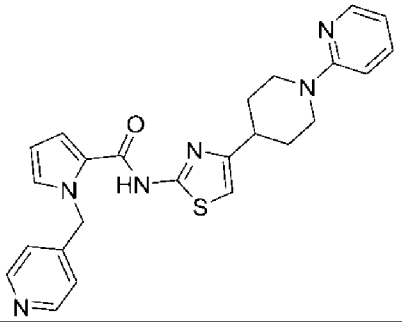
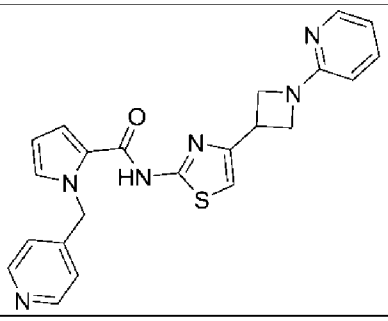
A331	
A332	
A333	
A334	
A335	
A336	

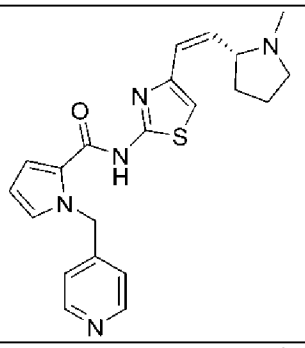
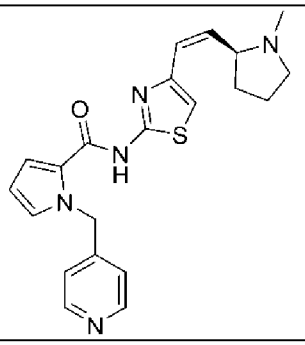
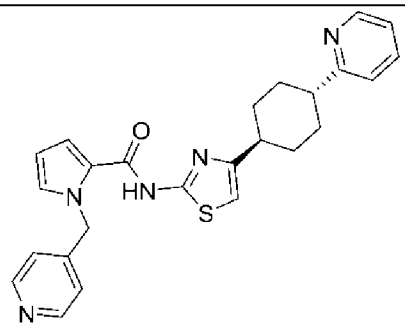
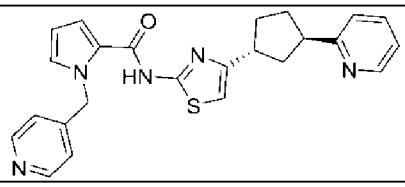
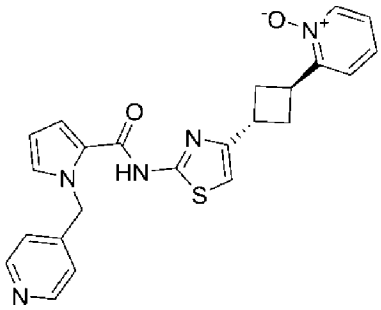
A337	
A338	
A339	
A340	
A341	
A342	
A343	

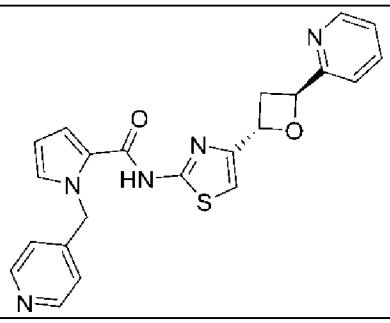
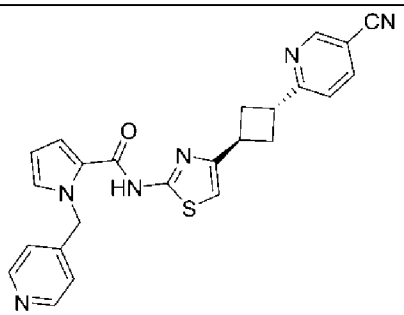
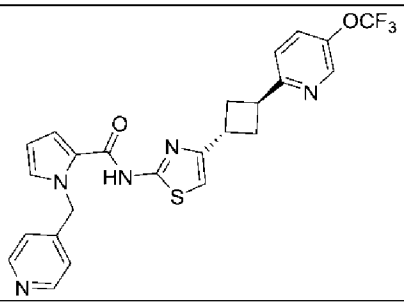
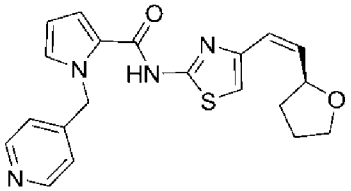
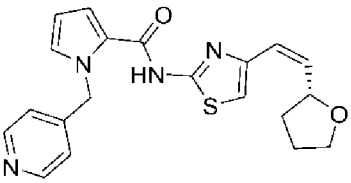
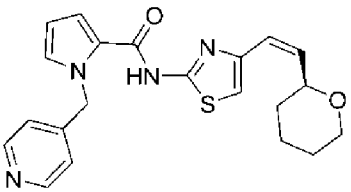
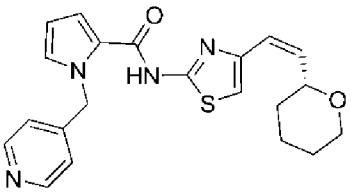
A344	
A345	
A346	
A347	
A348	
A349	

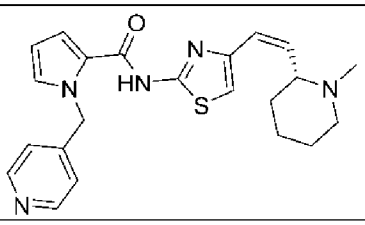
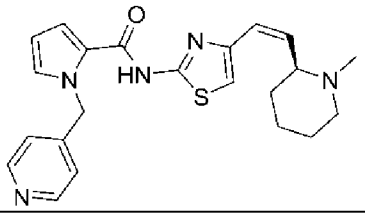
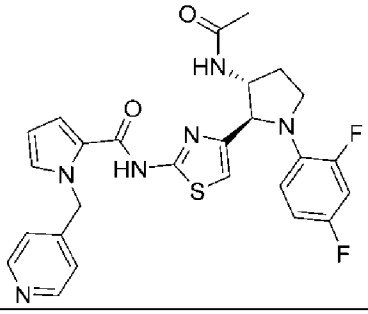
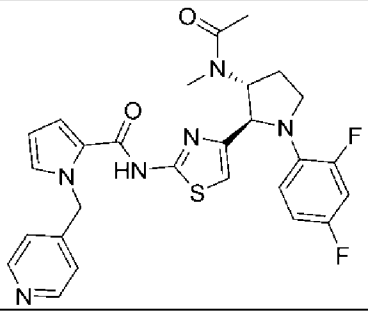
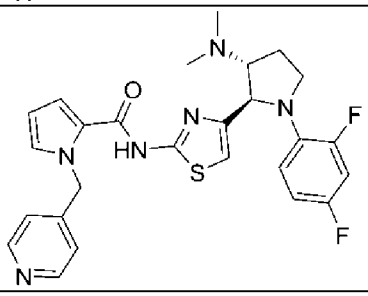
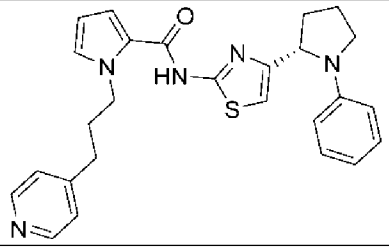
A350	
A351	
A352	
A353	
A354	
A355	
A356	

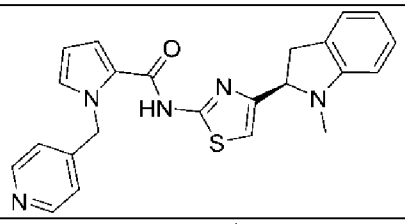
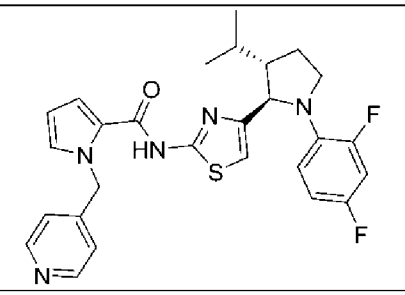
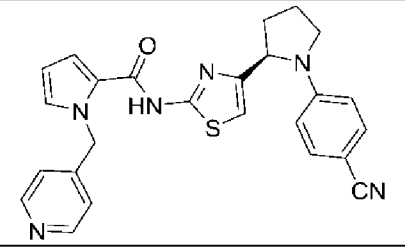
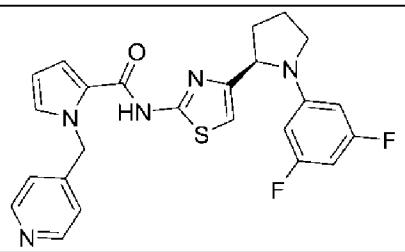
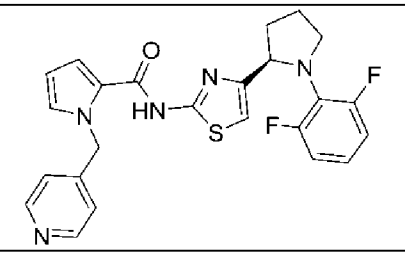
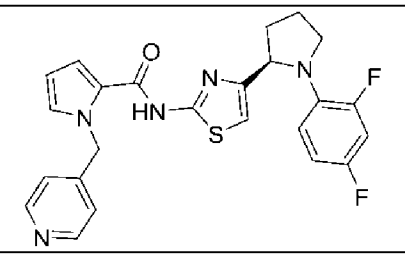
A357	
A358	
A359	
A360	
A361	
A362	
A363	

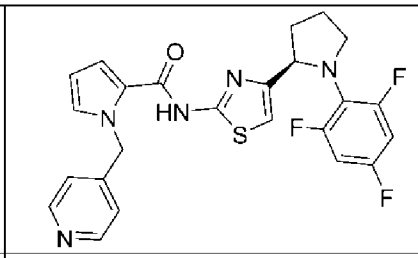
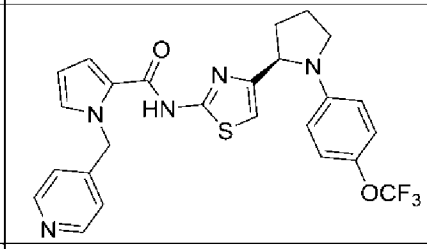
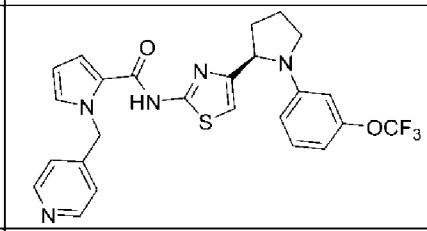
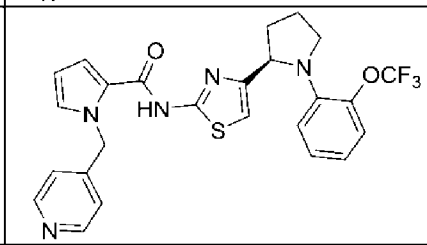
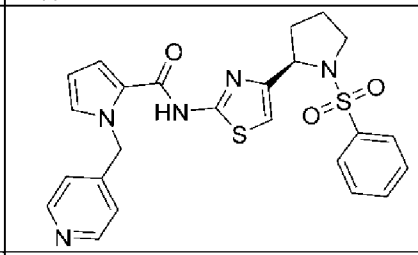
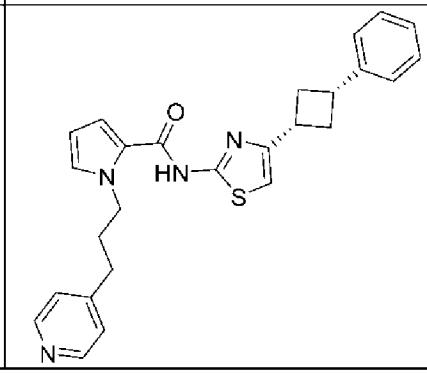
A364	
A356	
A366	
A367	
A368	
A369	

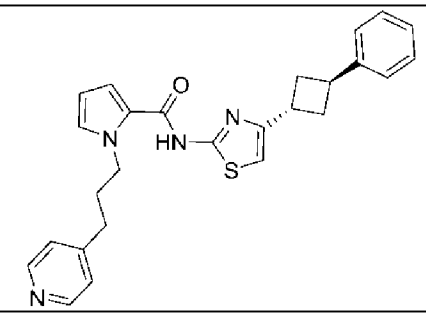
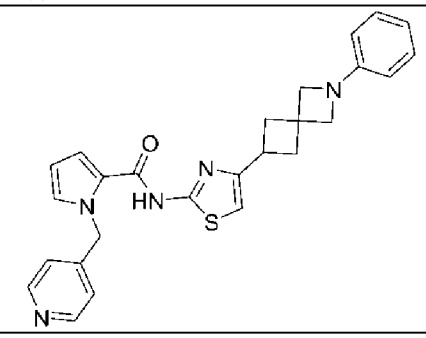
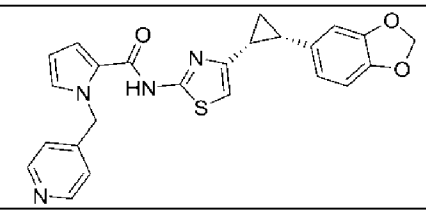
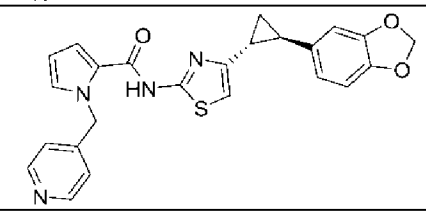
A370	
A371	
A372	
A373	
A374	

A375	
A376	
A377	
A378	
A379	
A380	
A381	

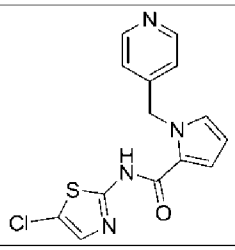
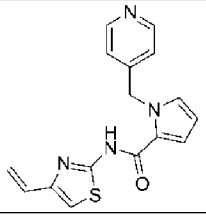
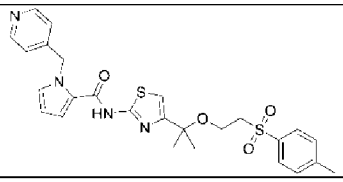
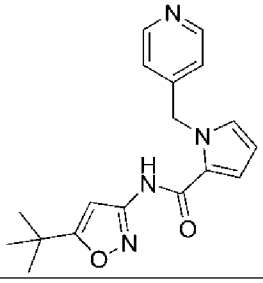
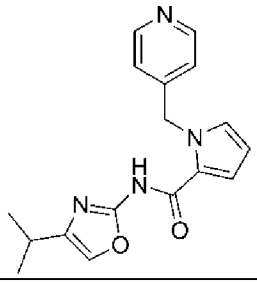
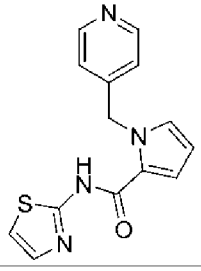
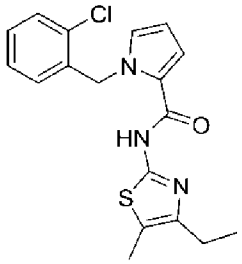
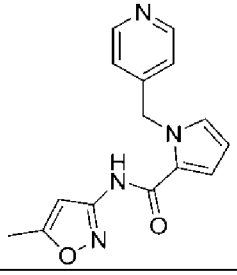
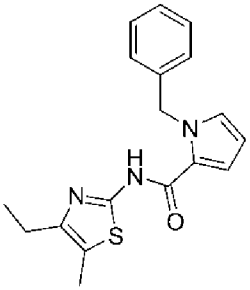
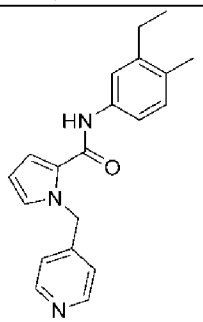
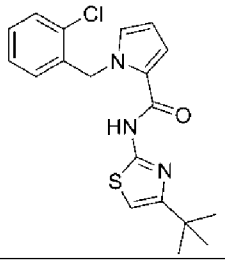
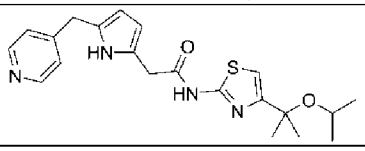
A382	
A383	
A384	
A385	
A386	
A387	

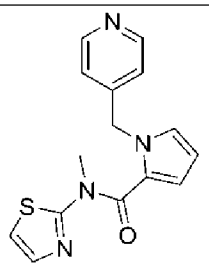
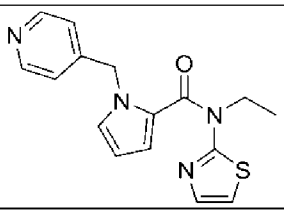
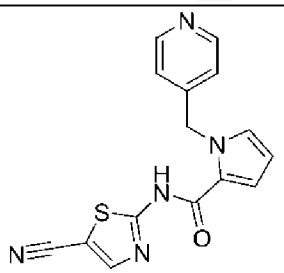
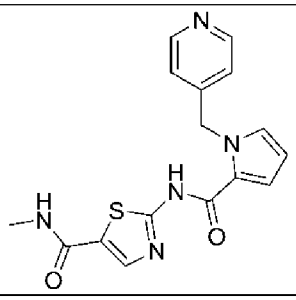
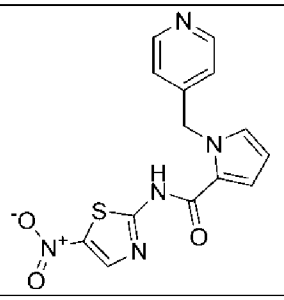
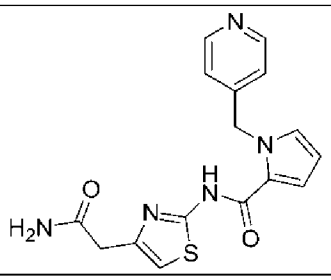
A388	
A389	
A390	
A391	
A392	
A393	

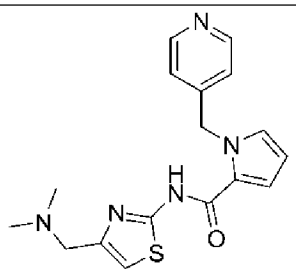
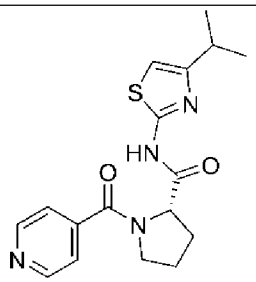
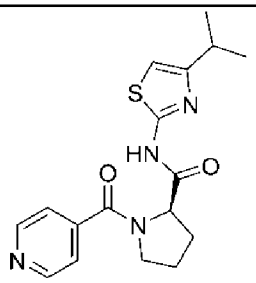
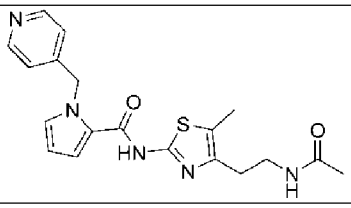
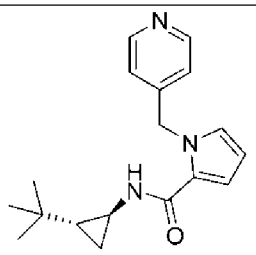
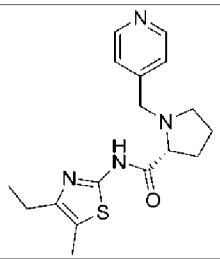
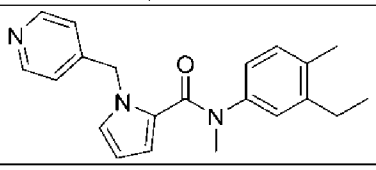
A394	
A395	
A396	
A397	
A398	
A399	

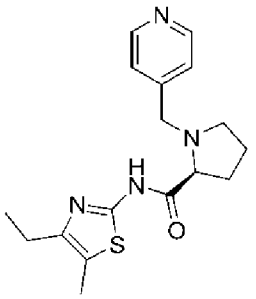
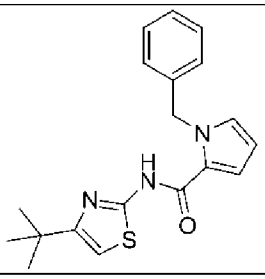
A400	
A401	
A402	
A403	

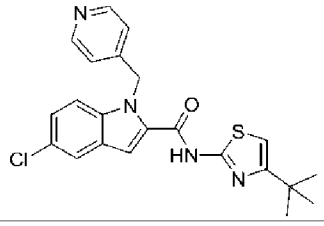
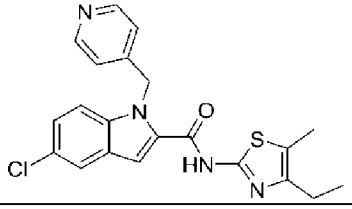
表B

B1	
B2	
B3	
B4	
B5	
B6	
B7	
B8	
B9	
B10	
B11	
B12	

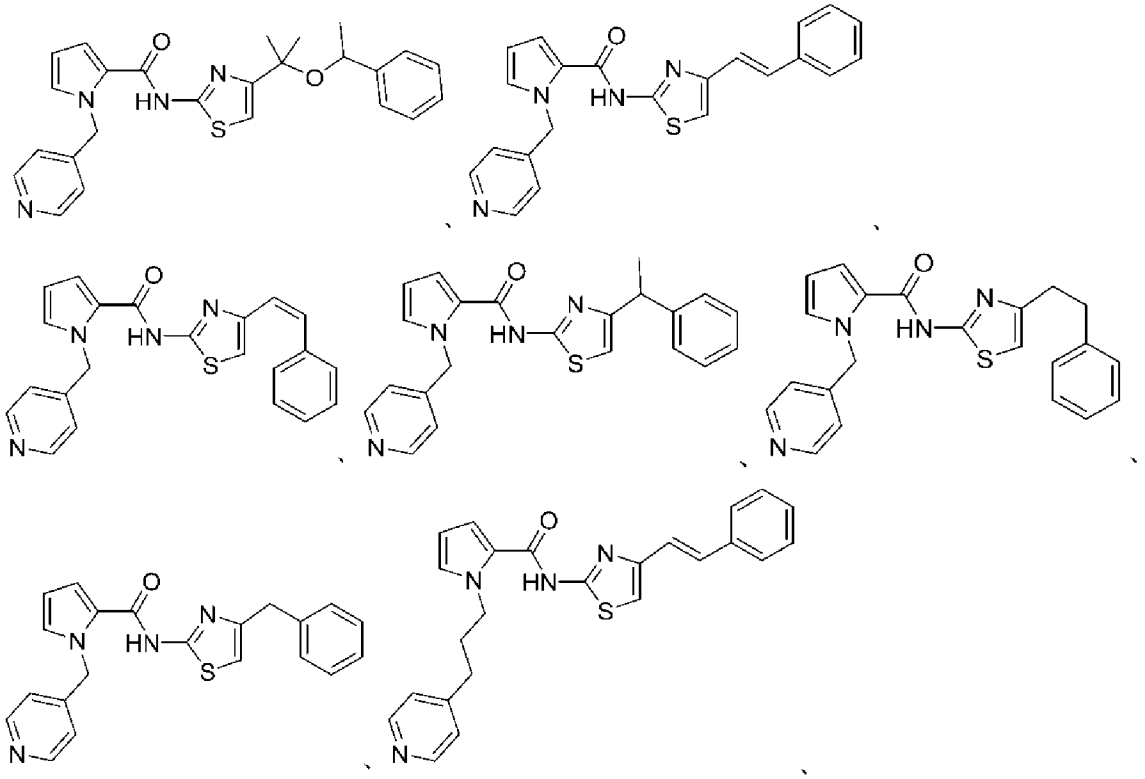
B13	
B14	
B15	
B16	
B17	
B18	

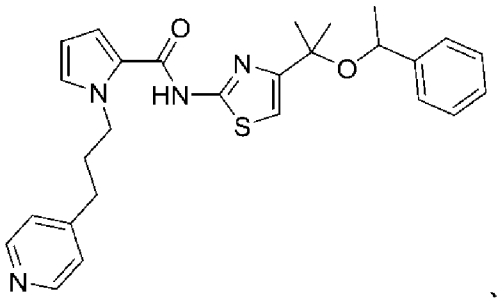
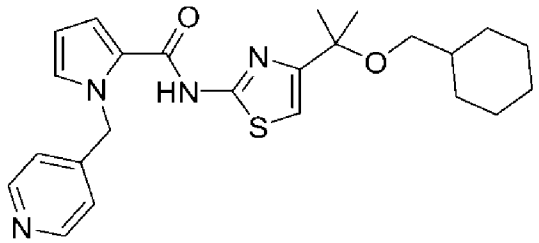
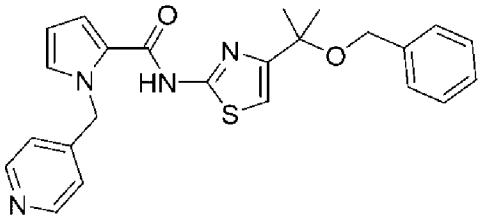
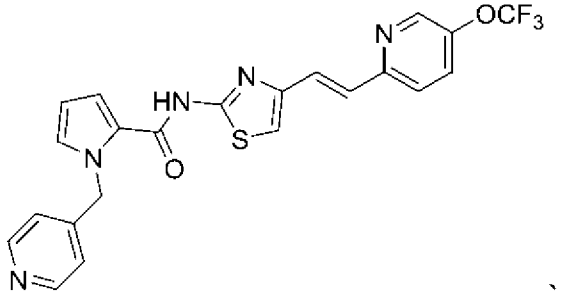
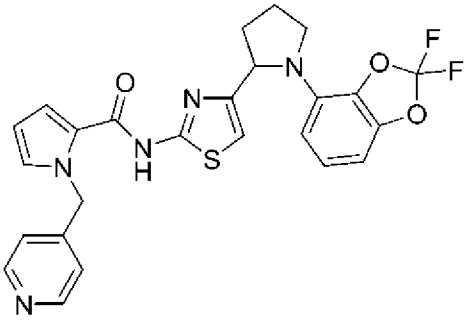
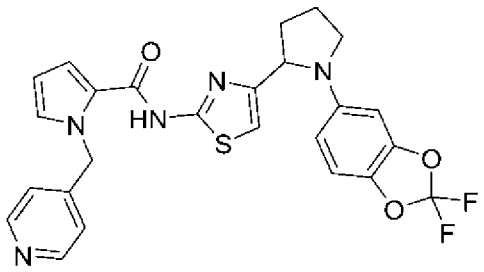
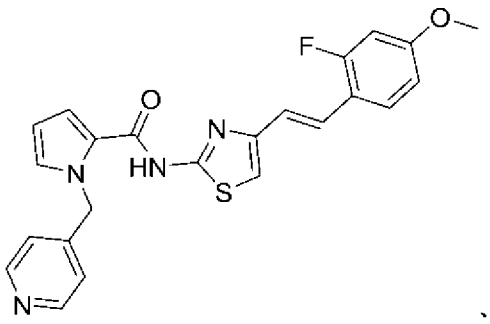
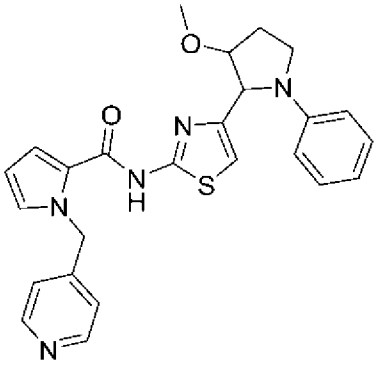
B19	
B20	
B21	
B22	
B23	
B24	
B25	

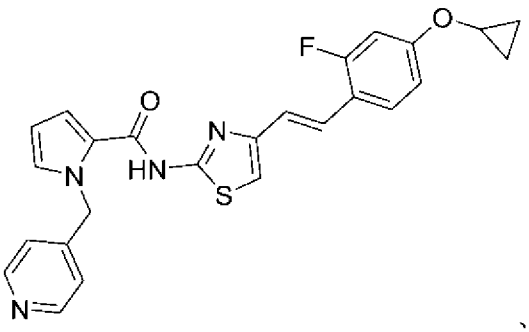
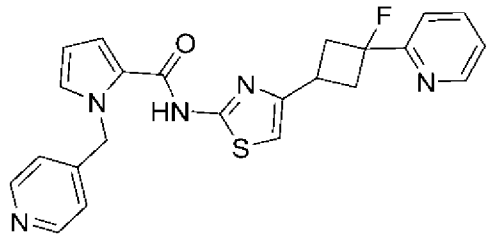
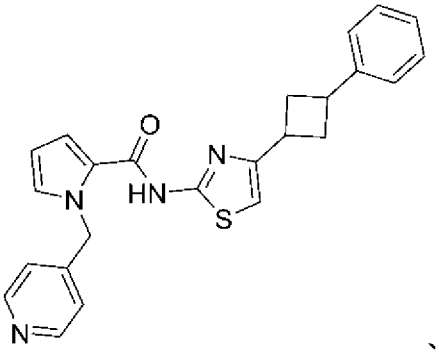
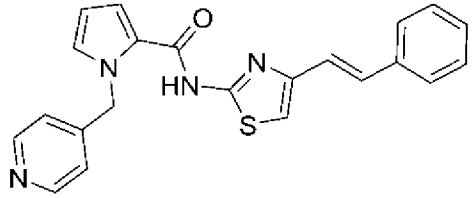
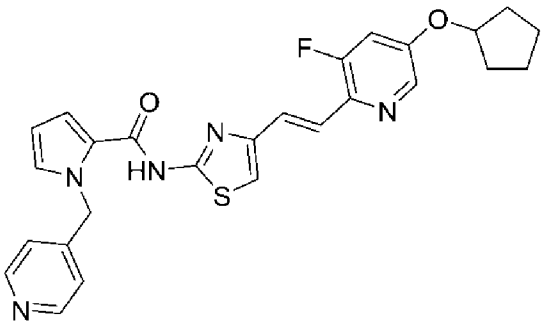
B26	
B27	

B28	
B29	

【0166】 在實施例中，化合物選自表A中列出之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，化合物或鹽選自A1至A210。在一些實施例中，化合物或鹽選自A211至A403。在一些情況下，化合物選自由以下組成之群：




、

及

。在一些情況下，化合物或鹽選自由以下組成之群：

、

、

、

、

、


、

、

、

及

。

【0167】 在一些實施例中，化合物選自表B中列出之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，化合物或鹽選自B1至B29。

【0168】 具有一或多個用虛線及粗體楔形鍵描繪之立體中心的化學結構（亦即……及—）意欲指示存在於化學結構中之立體中心的絕對立體化學。藉由簡單線條符號指示之鍵並不指示立體偏好。用虛線或粗體直線符號表示之鍵（亦即……及—）意欲指示存在於化學結構中的立體中心之相對立體化學。除非另有相反指示，否則包含本文說明之不指示絕對或相對立體化學的一或多個立體中心之化學結構涵蓋化合物之所有可能立體異構形式（例如非對映異構體、對映異構體)及其混合物。具有單一粗體或虛線楔形線及至少一個另外的簡單線之結構涵蓋所有可能非對映異構體之單一對映異構系列。相似地，具有烯基之化學結構意欲涵蓋化學結構之順式及反式取向或經取代時的E-及Z-異構體。

蛋白分泌抑制劑之合成

【0169】 可使用本領域中熟習此項技術者已知之常規技術容易獲得的起始材料合成本文所提供之化合物。一般而言，本文所提供之化合物可經由標準有機化學合成方法方便地獲得。

【0170】 儘管不限於任一或若干來源，但經典文本，諸如Smith, M. B., March, J.,《馬奇氏高等有機化學：反應、機制及結構（March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure）》，第5版, John Wiley & Sons: New York, 2001；及Greene, T.W., Wuts, P.G. M.,《有機合成中的保護基（Protective Groups in Organic Synthesis）》，第3版, John Wiley & Sons: New York, 1999為此項技術者已知之有用且認可的有機合成參考教科書。合成方法之以下描述經設計以說明(但不限制)製備本揭示案之化合物的通用程序。

【0171】 本文所揭示之合成方法可容許多種官能基；因此，可使用各種經取代之起始材料。所述過程通常在整個過程結束或接近結束時提供所需最終化合物，但在某些情況下可能需要將化合物進一步轉化成其醫藥學上可接受之鹽。

【0172】 一般而言，式（I）、（II）或（III）之化合物可根據下文所展示的實例合成。舉例而言，可藉由視需要將適當之具有羧基的胺與適當之保護基進行烷基化來製備化合物。可將中間體皂化，例如以曝露反應性羧酸鹽。隨後，可在適當之胺與游離羧酸鹽之間發生醯胺偶合。

【0173】 上文提及之用於醯胺偶合的胺可視需要經由已知合成技術使用適當之起始材料及保護基來製備。

【0174】 可執行進一步修飾，例如以引入另外的取代基，諸如鹵基或烷基。

使用方法

【0175】 本文所揭示之化合物（例如式（I）、（II）及（III）之化合物，表A及B在中列出之化合物及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽）可抑制所關注之

蛋白的蛋白分泌。本文所揭示之化合物可干擾細胞之Sec61蛋白分泌機制。在一些情況下，如本文所揭示之化合物抑制TNFα、IL2、Her3及PD-1中之一或多者或TNFα、IL2、Her3及PD-1中之每一種的分泌。蛋白分泌活性可以如下文實例部分中所述的方式進行評估。

【0176】 如本文所用，術語「抑制劑」意欲描述阻斷或降低藥理學目標活性的化合物（例如抑制Sec61在蛋白分泌路徑中之功能的化合物）。抑制劑可在競爭性、無競爭性或非競爭性抑制之情況下起作用。抑制劑可以可逆或不可逆地結合，且因此術語包含為蛋白或酶之自殺底物的化合物。抑制劑可修飾蛋白活性位點上或附近之一或多個位點，或可引起酶上其他處的構象變化。術語抑制劑在本文中比科學文獻更廣泛地使用，以便亦涵蓋其他種類的藥理學或治療上有用之試劑，諸如激動劑、拮抗劑、刺激劑、輔因子及類似者等。

【0177】 因此，本文提供抑制細胞中蛋白分泌之方法。在此等方法中，使細胞與有效抑制所關注之蛋白分泌之量的本文所述的合物（例如式（I）、（II）或（III）之化合物，或表A或B中所列出的之合物以及前述任一者之醫藥學上可接受之鹽）或其醫藥組合物接觸。在一些實施例中，細胞*在體外*接觸。在各種實施例中，細胞*在體內*接觸。在各種實施例中，接觸包含向個體投與化合物或醫藥組合物。

【0178】 Sec61抑制之生物學後果為大量的。舉例而言，已建議Sec61抑制用於治療或預防個體中之炎症及/或癌症。因此，Sec61特異性化合物之醫藥組合物提供向個體投與藥物並治療此等病狀的手段。如本文所用，術語「治療（treat/treating/treatment）」及其類似者係指消除、減輕或改善疾病或病狀及/或與其相關之症狀。儘管不排除，但治療疾病或病狀無需將疾病、病狀或與其相關之症狀完全消除。如本文所用，術語「治療(treat/treating/treatment)」及其類似者可包含「防治性治療」，其係指降低個體之疾病或病狀復發之機率或先前所控

制的疾病或病狀再發之機率，所述個體未患但處於疾病或病狀復發或疾病或病狀再發之風險下或易受疾病或病狀復發或疾病或病狀再發的影響。術語「治療」及同義詞涵蓋向需要此類治療之個體投與治療有效量之本揭示案之化合物。在本揭示案之含義內，「治療」亦包含復發防治或階段防治以及治療急性或慢性體徵、症狀及/或功能障礙。治療可根據症狀定向，例如以抑制症狀。其可在較短時段內實現、在中等時期內定向或可為長期治療，例如在維持療法之情形下。如本文所用，術語「預防（prevent/preventing/prevention）」為本領域公認的，且當與病狀（諸如局部再發（例如疼痛））、疾病（諸如癌症）、症候群複合征（諸如心衰竭或任何其他醫學病狀）相關使用時在本領域中為眾所周知的，且包含投與組合物，相對於未接受組合物之個體而言所述組合物降低了個體中醫學病狀之頻率或延遲所述醫學病狀之症狀的發作。因此，預防癌症包含例如相對於未經治療之對照群體，減少接受防治性治療之患者群體中可偵測癌性生長之數目；及/或相對於未經治療之對照群體，延遲經治療之群體中可偵測癌性生長之出現，例如達統計學上及/或臨床上顯著量。如本文所用，術語「患者」與「個體」可互換使用，且意謂動物，諸如狗、貓、牛、馬及羊（例如非人類動物）以及人類。特定患者為哺乳動物（例如人類）。術語患者包含男性及女性。

【0179】 Sec61介導之發炎性蛋白（例如TNFα）分泌之抑制可破壞炎症信號傳導。因此，本文提供一種藉由向個體投與治療有效量之本文所述化合物（亦即式（I）、（II）或（III）之化合物，或表A或B中列出的化合物）或其醫藥學上可接受之鹽治療個體中之炎症的方法。

【0180】 此外，癌細胞之存活率依賴於增加的蛋白分泌至ER中以生存。因此，非選擇性或部分選擇性抑制Sec61介導之蛋白分泌可能會抑制腫瘤生長。或者，在免疫腫瘤學環境下，已知分泌的免疫檢查點蛋白（例如PD-1、TIM-3、LAG3等）之選擇性分泌抑制劑可引起免疫系統活化以對抗各種癌症。

【0181】 因此，本文亦提供藉由向個體投與治療有效量之本文所述化合物（例如式（I）、（II）或（III）之化合物，或表A或B中列出的化合物）或其醫藥學上可接受之鹽治療個體中之癌症之方法。可使用本文所述之化合物及組合物治療的特別考慮的癌症包含但不限於黑素瘤、多發性骨髓瘤、前列腺癌、肺癌、非小細胞肺癌瘤（NSCLC）、鱗狀細胞癌瘤、白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、淋巴瘤、NPM/ALK轉化型多形性大細胞淋巴瘤、腎細胞癌瘤、橫紋肌肉瘤、卵巢癌、子宮內膜癌、小細胞癌瘤、腺癌瘤、胃癌瘤、肝細胞癌瘤、胰臟癌、甲狀腺癌瘤、多形性大細胞淋巴瘤、血管瘤、頭頸癌、膀胱癌及結腸直腸癌。

【0182】 還考慮將本文所述化合物用於預防及/或治療多種疾病，包含但不限於增殖性疾病、神經毒性/變性疾病、局部缺血性疾病、自體免疫及自體發炎性病症、炎症、免疫相關疾病、HIV、癌症、器官移植排斥反應、敗血性休克、病毒及寄生蟲感染、與酸中毒相關之病狀、黃斑變性、肺部病狀、肌肉萎縮性疾病、纖維化疾病、骨骼及毛髮生長疾病。

【0183】 增殖性疾病或病狀之實例包含糖尿病性視網膜病變、黃斑變性、糖尿病性腎病變、腎絲球硬化症、IgA腎病、肝硬化、膽道閉鎖、充血性心力衰竭、硬皮病、放射線誘發之纖維化及肺纖維化（特發性肺纖維化、膠原蛋白血管病、類肉瘤病、間質肺病及外源性肺病症）。

【0184】 發炎疾病包含急性（例如支氣管炎、結膜炎、心肌炎、胰臟炎）及慢性病狀（例如慢性膽囊炎、支氣管擴張、主動脈瓣狹窄、再狹窄、銀屑病及關節炎）以及與炎症相關的病狀，諸如纖維化、感染及局部缺血。

【0185】 當免疫系統之一部分未正常工作或不存在時，發生免疫缺陷病症。其可影響B淋巴細胞、T淋巴細胞或吞噬細胞且為遺傳性（例如IgA缺乏症、嚴重合併性免疫缺乏（SCID）、胸腺發育異常及慢性肉芽腫）或後天性（例如後

天免疫缺乏症候群（AIDS）、人類免疫缺乏病毒（HIV）及藥物誘導之免疫缺乏症）。免疫相關病狀包含過敏性病症，諸如過敏、哮喘及異位性皮炎，如濕疹。此等免疫相關病狀之其他實例包含狼瘡、類風濕性關節炎、硬皮病、僵直性脊椎炎、皮肌炎、銀屑病、多發性硬化症及發炎性腸病（諸如潰瘍性結腸炎及克羅恩氏病）。

【0186】 當免疫系統錯誤地攻擊引入宿主體內之細胞時，發生組織/器官移植排斥反應。當來自供體組織之T細胞繼續進攻並攻擊宿主組織時，發生由異體移植引起之移植物抗宿主疾病（GVHD）。在所有三種情況下，自體免疫疾病、移植排斥及GVHD，藉由用本揭示案之化合物或組合物治療個體來調節免疫系統可能為有益的。

【0187】 本文亦提供治療患者中之自體免疫疾病之方法，其包括投與治療有效量之本文所述化合物。如本文所用，「自體免疫疾病」為由個體自身組織產生且針對個體自身組織之疾病或病症。自體免疫疾病之實例包含但不限於發炎性反應，諸如發炎性皮膚病，包含銀屑病及皮炎（例如異位性皮炎）；全身性硬皮病及硬化症；與發炎性腸病相關的反應（諸如克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎）；呼吸窘迫症候群（包含成人呼吸窘迫症候群（ARDS））；皮炎；腦膜炎；腦炎；葡萄膜炎；結腸炎；絲球體腎炎；過敏病狀，諸如濕疹及哮喘及涉及T細胞浸潤及慢性發炎性反應之其他病狀；動脈粥樣硬化；白血球黏著缺乏症；類風濕性關節炎；全身性紅斑性狼瘡症（SLE）；糖尿病（例如I型糖尿病或胰島素依賴性糖尿病）；多發性硬化症；雷諾氏症候群；自體免疫甲狀腺炎；過敏性腦脊髓炎；休格連氏症候群；幼年發作糖尿病；及與由肺結核、類肉瘤病、多發性肌炎、肉芽腫及脈管炎中通常可見之細胞介素及T淋巴細胞介導之急性及延遲過敏反應相關的免疫反應；惡性貧血（阿狄森氏病）；涉及白細胞血球滲出之疾病；中樞神經系統（CNS）發炎病症；多器官損傷症候群；溶血性貧血（包含但不限

於冷球蛋白血症或庫姆斯（Coombs）陽性貧血）；重症肌無力；抗原-抗體複合物介導之疾病；抗腎絲球基底膜疾病；抗磷脂症候群；過敏性神經炎；格雷夫氏病；蘭伯特-伊頓重肌無力症候群；大皰性類天疱瘡；天疱瘡；自體免疫多內分泌病變；萊特爾氏病；僵人症候群；貝切特氏病；巨大細胞動脈炎；免疫複合物性腎炎；IgA腎病；IgM多發性神經病；免疫性血小板減少性紫癜（ITP）或自體免疫血小板減少症。本文所提供之化合物可適用於治療與炎症相關的病狀，包含但不限於COPD、銀屑病、哮喘、支氣管炎、肺氣腫及囊腫性纖維化。

【0188】 本文亦提供如本文所揭示之化合物用於治療神經退化性疾病的用途。神經退化性疾病及病狀包含但不限於中風、神經系統之局部缺血性損傷、類神經外傷（例如衝擊性大腦損傷、脊髓損傷及神經系統之創傷性損傷）、多發性硬化症及其他免疫介導性神經病（例如格-巴二氏症候群（Guillain-Barre syndrome）及其變體，急性運動軸突神經病、急性發炎性脫髓鞘多發性神經病及費舍爾症候群（Fisher Syndrome））、HIV/AIDS癡呆複合征、軸突切斷、糖尿病神經病變、帕金森氏病（Parkinson's disease）、亨廷頓氏病（Huntington's disease）、多發性硬化症、細菌、寄生蟲、真菌及病毒腦膜炎、腦炎、血管性癡呆、多梗塞性癡呆、路易體性癡呆、額葉癡呆（諸如皮克病（Pick's disease））、皮質下癡呆（諸如亨廷頓氏或進行性核上麻痹）、病灶性皮質萎縮症候群（諸如原發性失語）、代謝毒性癡呆（諸如慢性甲狀腺功能低下或B12缺乏症）及由感染（諸如梅毒或慢性腦膜炎）引起之癡呆。

【0189】 使用本文所述之化合物及組合物（例如式（I）、（II）或（III）之化合物，表A或B中列出的化合物或其醫藥學上可接受之鹽）用於抑制蛋白分泌之進一步指導可見於下文實例章節。

醫藥組合物及投與

【0190】 本文所提供之方法包含製造及使用醫藥組合物，所述醫藥組合物

包含一或多種本文所提供之化合物。亦包含醫藥組合物自身。醫藥組合物通常包含醫藥學上可接受之載劑。因此，本文提供包含如前文所述之本文所述化合物（例如式（I）、（II）或（III）之化合物，表A或B中列出之化合物或其醫藥學上可接受之鹽）及一或多種醫藥學上可接受的載劑之醫藥組合物。

【0191】 片語「醫藥學上可接受之」在本文中用於指在合理醫學判斷之範疇內適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，與合理益處/風險比相匹配的彼等配體、材料、組合物及/或劑型。

【0192】 如本文所用，片語「醫藥學上可接受之載劑」意謂醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊封材料。如本文所用，語言「醫藥學上可接受之載劑」包含緩衝劑、注射用無菌水、溶劑、分散介質、包衣、抗菌劑及抗真菌劑、等張延緩劑及吸收延緩劑及類似物，與醫藥投與相容。就與組合物之其他成分相容而言，各載劑必須「可接受」且對患者無害。可充當醫藥學上可接受之載劑的材料之一些實例包含：（1）糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；（2）澱粉，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉及經取代或未經取代之β-環糊精；（3）纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；（4）粉末狀黃蓍；（5）麥芽；（6）明膠；（7）滑石；（8）賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；（9）油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；（10）二醇，諸如丙二醇；（11）多元醇，諸如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇；（12）酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；（13）瓊脂；（14）緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；（15）海藻酸；（16）無熱原質水；（17）等張生理鹽水；（18）林格氏溶液（Ringer's solution）；（19）乙醇；（20）磷酸鹽緩衝溶液；及（21）用於醫藥組合物中之其他無毒相容物質。在某些實施例中，本文所提供之醫藥組合物為非熱解的，亦即在向患者投與時不誘導顯著溫度升高。

【0193】 術語「醫藥學上可接受之鹽」係指本文提供之化合物之相對無毒的無機酸及有機酸加成鹽。此等鹽可在本文提供之化合物之最終分離及純化期間當場製備，或藉由使游離鹼形式之化合物分別與適合有機酸或無機酸反應且分離由此形成之鹽來製備。代表性鹽包含氫溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、苄酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、甲苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、萘二甲酸鹽、甲磺酸鹽、葡庚糖酸鹽、乳糖酸鹽、月桂基磺酸鹽及胺基酸鹽及類似鹽。（參見例如Berge等人 (1977)「醫藥鹽」，《*醫藥科學雜誌（J. Pharm. Sci.）*》66: 1-19）。

【0194】 在一些實施例中，本文所提供之化合物可含有一或多個酸性官能基，且因此能夠與醫藥學上可接受之鹼形成醫藥學上可接受之鹽。術語「醫藥學上可接受之鹽」在此等情況下係指本文所提供之化合物之相對無毒的無機鹼及有機鹼加成鹽。此等鹽同樣可在化合物之最終分離及純化期間當場製備，或藉由使游離酸形式之經純化化合物分別與適合鹼（諸如醫藥學上可接受之金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽）、氨或與醫藥學上可接受之有機一級、二級或三級胺反應來製備。代表性鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽包含鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及鋁鹽及類似鹽。適用於形成鹼加成鹽之代表性有機胺包含乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪及類似物（參見例如Berge等人，見上文）。

【0195】 濕潤劑、乳化劑及潤滑劑（諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂）以及著色劑、脫模劑、包衣劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在於組合物中。

【0196】 醫藥學上可接受之抗氧化劑之實例包含：（1）水溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、半胱胺酸鹽酸鹽、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉及其類

似物；（2）油溶性抗氧化劑，諸如棕櫚酸抗壞血酸酯、丁基化羥基大茴香醚（BHA）、丁基化羥基甲苯（BHT）、卵磷脂、沒食子酸丙酯、α-生育酚及類似物；及（3）金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸（EDTA）、山梨糖醇、酒石酸、磷酸及類似物。

【0197】 醫藥組合物亦可含有佐劑，諸如防腐劑、濕潤劑、乳化劑及分散劑。可藉由包含各種抗菌劑及抗真菌劑，例如對羥基苄酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸及類似物來確保預防微生物作用。將張力調節劑（諸如糖）及類似物包含在組合物內亦可為合乎需要的。另外，可注射醫藥形式之延長吸收可藉由包含延遲吸收之藥劑（諸如單硬脂酸鋁及明膠）來達成。

【0198】 在一些情況下，為延長本文所提供之一或多種化合物之效果，需要減緩自皮下或肌肉內注射吸收化合物。舉例而言，非經腸投與之化合物之延遲吸收可藉由將化合物溶解或懸浮於油性媒劑中來實現。

【0199】 如本文所述製備之組合物可視患者之待治療病症、年齡、條件及體重而定以各種形式投與，如本領域中所熟知。舉例而言，當組合物經口投與時，其可調配為錠劑、膠囊、粒劑、散劑或糖漿；或對於非經腸投與，其可調配為注射劑（靜脈內、肌肉內或皮下）、滴注製劑或栓劑。對於藉由眼黏膜途徑施用，其可調配為滴眼劑或眼軟膏。此等組合物可藉由習知手段結合本文所述之方法製備，且若需要，活性成分可與任何習知添加劑或賦形劑混合，諸如黏合劑、崩解劑、潤滑劑、矯味劑、助溶劑、懸浮助劑、乳化劑或包衣劑。

【0200】 適合於經口投與之組合物可呈膠囊（例如明膠膠囊）、扁膠劑、丸劑、錠劑、口含片（使用調味基體，通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍）、散劑、糖衣錠、粒劑形式；或呈水性或非水性液體中之溶液或懸浮液或水包油或油包水液體乳液；或呈酏劑或糖漿；或呈片劑（使用惰性基質，諸如明膠及甘油，或蔗糖及阿拉伯膠）；及/或呈漱口劑及類似物，各自含有預定量之本文所提供的

化合物作為活性成分。組合物亦可以大丸劑、舐劑或糊劑形式投與。經口組合物通常包含惰性稀釋劑或可食用載劑。

【0201】 可包含醫藥學上相容之黏合劑及/或佐劑材料作為經口組合物之一部分。在經口投與之固體劑型（膠囊、錠劑、丸劑、糖衣藥丸、散劑、粒劑及類似物）中，活性成分可與一或多種醫藥學上可接受之載劑混合，載劑為諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣及/或以下中任一者：（1）填充劑或增量劑，諸如澱粉、環糊精、乳糖、蔗糖、糖精、葡萄糖、甘露糖醇及/或矽酸；（2）黏合劑，諸如（例如）羧甲基纖維素、微晶纖維素、黃蓍膠、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；（3）保濕劑，諸如甘油；（4）崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯、玉米或木薯澱粉、褐藻酸、澱粉羥基乙酸鈉、某些矽酸鹽及碳酸鈉；（5）溶液阻滯劑，諸如石蠟；（6）吸收促進劑，諸如四級銨化合物；（7）濕潤劑，諸如（例如）乙醯基醇及單硬脂酸甘油酯；（8）吸附劑，諸如高嶺土及膨潤土；（9）潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、斯特羅特斯(Sterotes)、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物；（10）滑動劑，諸如膠態二氧化矽；（11）著色劑；及（12）調味劑，諸如胡椒薄荷、水楊酸甲酯或橙調味劑。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，醫藥組合物亦可包含緩衝劑。亦可使用諸如乳糖（lactose/milk sugar）以及高分子量聚乙二醇及類似物之賦形劑將類似類型之固體組合物用作軟填充及硬填充明膠膠囊中之填充劑。

【0202】 錠劑可藉由視情況與一或多種附屬成分一起壓縮或模製來製造。可使用黏合劑（例如明膠或羥丙基甲基纖維素）、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑（例如羥基乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉）、界面活性劑或分散劑來製備壓縮錠劑。可藉由在適合機器中模製經惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物之混合物來製成模製錠劑。

【0203】 錠劑及其他固體劑型，諸如糖衣藥丸、膠囊、丸劑及粒劑可視情

況刻痕或製備有包衣及外殼，諸如醫藥調配技術中熟知之腸溶衣及其他包衣。其亦可使用例如不同比例之羥丙基甲基纖維素以提供所要釋放曲線、其他聚合物基質、脂質體、微球體及/或奈米粒子來調配以便提供其中活性成分之緩慢或控制釋放。其可藉由例如經由細菌截留過濾器過濾或藉由併入呈臨用前可溶解於無菌水或一些其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式的滅菌劑來滅菌。此等組合物亦可視情況含有遮光劑且可具有使得其僅在或較佳在胃腸道之某一部分中釋放活性成分、視情況以延遲方式釋放活性成分之組成。可使用之包埋組合物之實例包含聚合物質及蠟。活性成分亦可在適當時與上述賦形劑中之一或多種一起呈微囊封形式。

【0204】 用於經口投與之液體劑型包含醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性成分之外，液體劑型還可含有本領域中常用之惰性稀釋劑(諸如（例如）水或其他溶劑)、增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苄酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油（尤其為棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油）、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯及其混合物。

【0205】 除惰性稀釋劑外，經口組合物亦可包含佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑、著色劑、芳香劑及防腐劑。

【0206】 除活性化合物之外，懸浮液可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂及黃蓍及其混合物。

【0207】 適合於非經腸投與之醫藥組合物可包含一或多種本文所提供之化合物以及一或多種醫藥學上可接受之無菌水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液，或可在即將使用之前復原成無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、溶質（其用預期接受者之血液使組合物

等張）或懸浮劑或增稠劑。

【0208】 可用於本文所提供之醫藥組合物中的適合水性及非水性載劑之實例包含注射用水（例如注射用無菌水）、抑菌水、乙醇、多元醇（諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇（諸如液體聚乙二醇）及類似物）、無菌緩衝劑（諸如檸檬酸鹽緩衝劑）及其適合混合物、植物油（諸如橄欖油）、可注射有機酯（諸如油酸乙酯）及十六醇聚氧乙烯醚EL™ (BASF，Parsippany，NJ)。在所有情況下，組合物必須為無菌的且流動性應達到存在易於注射性之程度。適當流動性可例如藉由使用包衣材料（諸如卵磷脂）、在分散液之情況下藉由維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持。

【0209】 組合物在製造及儲存條件下應為穩定的，且必須針對微生物（諸如細菌及真菌）之污染作用加以保存。微生物活動之防止可藉由各種抗菌劑及抗真菌劑達成，例如對羥基苄酸酯、氯丁醇、苯酚、抗壞血酸、硫柳汞及類似物。在許多情況下，組合物中將較佳包含等張劑（例如糖）、多元醇（諸如甘露糖醇、山梨糖醇)及氯化鈉。可注射組合物之延長吸收可藉由在組合物中包含延遲吸收劑（例如單硬脂酸鋁及明膠）來達成。

【0210】 可藉由如下方法來製備無菌可注射溶液：將所需量之活性化合物與上文所列舉之成分中之一者或組合一起併入適當溶劑中，視需要隨後進行過濾滅菌。一般而言，藉由將活性化合物併入含有鹼性分散介質及自上文所列舉之彼等成分之所需其他成分的無菌媒劑中來製備分散液。在用於製備無菌可注射溶液的無菌散劑之情況下，製備方法為冷凍乾燥（凍乾），其產生活性成分加上來自其先前無菌過濾溶液之任何另外的所需成分之散劑。

【0211】 可藉由在可生物降解聚合物（諸如聚乳酸交酯-聚乙交酯）中形成本文所提供之化合物之微膠囊或奈米膠囊基質來製得可注射積存形式。視藥物與聚合物之比率及所用特定聚合物之性質而定，可控制藥物釋放之速率。其

他可生物降解聚合物之實例包含聚(原酸酯)及聚(酸酐)。亦藉由將藥物包覆在與身體組織相容之脂質體、微乳液或奈米乳液中來製備積存可注射調配物。

【0212】 對於藉由吸入之投與，化合物可以氣溶膠噴霧之形式自含有適合推進劑(例如，諸如二氧化碳之氣體)之加壓容器或分配器或者噴霧器遞送。此等方法包含美國專利第6,468,798號中所描述之彼等方法。另外，可實現鼻內遞送，如尤其描述於Hamajima等人，《*臨床免疫學與免疫病理學（Clin. Immunol. Immunopathol.）*》,88(2), 205-10 (1998)中。亦可使用脂質體（例如，如美國專利第6,472,375號中所描述，其以全文引用之方式併入本文中)、微膠囊及奈米膠囊。亦可使用可生物降解可靶向微米粒子遞送系統或可生物降解可靶向奈米粒子遞送系統（例如，如美國專利第6,471,996號中所描述，其以全文引用之方式併入本文中)。

【0213】 如本文所述之治療性化合物亦可藉由經黏膜或經皮手段來全身性投與。用於局部或經皮投與本文所提供之化合物之劑型包含散劑、噴霧、軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、溶液、貼片及吸入劑。活性組分可在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及可能需要之任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。對於經黏膜或經皮投與，在組合物中使用適合於待滲透之障壁的滲透劑。此等滲透劑一般為本領域中已知的，且對於經黏膜投與，包含例如清潔劑、膽汁鹽及梭鏈孢酸衍生物。經黏膜投與可經由使用經鼻噴霧或栓劑實現。對於經皮投與，如本領域中一般已知，將活性化合物調配成軟膏、油膏、凝膠或乳膏。

【0214】 除本文所提供之一或多種化合物以外，軟膏、糊劑、乳膏及凝膠亦可含有賦形劑，諸如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃蓍、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石及氧化鋅或其混合物。

【0215】 除本文所提供之化合物以外，散劑及噴霧亦可含有賦形劑，諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺分模，或此等物質之混合物。

噴霧劑可另外含有習用推進劑，諸如氯氟烴及揮發性未經取代之烴，諸如丁烷及丙烷。

【0216】 本文所提供之化合物可藉由氣霧劑投與。此藉由製備含有本文所提供之化合物或組合物之水性氣霧劑、脂質體製劑或固體粒子來實現。可使用非水性（例如碳氟化合物推進劑）懸浮液。在一些實施例中，使用音波噴霧器，因為其使試劑曝露於剪應力（其可導致化合物降解）降至最低。

【0217】 通常，水性氣霧劑可藉由將試劑之水性溶液或懸浮液與習知醫藥學上可接受之載劑及穩定劑調配在一起來製成。載劑及穩定劑隨特定組合物之要求而變化，但通常包含非離子界面活性劑（WEEN®（聚山梨醇酯）、PLURONIC®（泊洛沙姆（poloxamer））、脫水山梨糖醇酯、卵磷脂、CREMOPHOR®（聚乙氧基化物））、醫藥學上可接受之共溶劑（諸如聚乙二醇）、無害蛋白（如血清白蛋白）、脫水山梨糖醇酯、油酸、卵磷脂、胺基酸（諸如甘胺酸）、緩衝劑、鹽、糖或糖醇。氣溶膠通常由等張溶液製備。

【0218】 經皮貼片具有提供本文所提供之化合物可控遞送至身體之附加優點。可藉由將試劑溶解或分散於適當介質中來製成此等劑型。亦可使用吸收增強劑來增加化合物通過皮膚之通量。此等通量之速率可藉由提供速率控制膜或使化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

【0219】 醫藥組合物亦可以栓劑或保留灌腸劑形式製備用於直腸及/或陰道遞送。以栓劑形式呈現之組合物可藉由混合一或多種本文所提供之化合物與一或多種適合之無刺激性賦形劑或載劑來製備，賦形劑或載劑包括例如可可脂、甘油酯、聚乙二醇、栓劑蠟或水楊酸酯，其在室溫下為固體，但在體溫下為液體，且因此將融化在直腸或陰道腔中且釋放活性劑。適合於陰道投與之組合物亦包含含有諸如本領域中已知為適當載劑之子宮托、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫或噴霧組合物。

【0220】 在一個實施例中，用將保護治療性化合物免於自身體快速消除之載劑來製備治療性化合物，所述載劑為諸如控制釋放組合物，包含植入物及微膠囊化遞送系統。可使用可生物降解、生物相容性聚合物，諸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯及聚乳酸。此等組合物可使用標準技術製備或例如自Alza Corporation及Nova Pharmaceuticals Inc商購獲得。脂質體懸浮液（包含靶向具有針對細胞抗原之單株抗體的所選細胞之脂質體）亦可用作醫藥學上可接受之載劑。其可根據本領域中熟習此項技術者已知之方法製備，例如如以全文引用之方式併入本文中的美國專利第4,522,811號中所描述。

【0221】 如上文所述，本文所提供之一或多種化合物的製劑可經口、非經腸、局部或經直腸給與。其當然以適合於每種投與途徑之形式給與。舉例而言，其以錠劑或膠囊形式投與，藉由注射劑、吸入劑、眼部洗劑、軟膏、栓劑、輸注投與；利用洗劑或軟膏局部投與；及利用栓劑經直腸投與。在一些實施例中，投與為經口。

【0222】 如本文所用，片語「非經腸投與(parenteral administration/administered parenterally)」意謂除經腸及局部投與之外的投與模式，通常藉由注射，且包含（不限於）靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛膜下、脊椎內及腦幹內注射及輸注。

【0223】 如本文所用，片語「全身性投與（systemic administration/administered systemically）」、「外周投與（peripheral administration/administered peripherally）」意謂經由除直接進入中樞神經系統以外的途徑（例如皮下投與）投與配體、藥物或其他材料以使得其進入患者之系統，且因此經受代謝及其他類似過程。

【0224】 本文所提供之化合物可藉由任何適合投與途徑向人類及其他動

物投與以供治療，投與途徑包含經口、經鼻（如藉由例如噴霧劑）、經直腸、陰道內、非經腸、腦池內及局部（如藉由散劑、軟膏或滴劑，包含經頰及舌下）。不論選擇何種投與途徑，均藉由本領域中熟習此項技術者已知之習知方法將可以適合水合形式使用的本文提供之化合物及/或本文提供之醫藥組合物調配成醫藥學上可接受之劑型。在另一實施例中，醫藥組合物為經口溶液或非經腸溶液。另一實施例為可在投與之前重組之冷凍乾燥製劑。作為固體，此組合物亦可包含錠劑、膠囊或散劑。

【0225】 本文所提供之醫藥組合物中活性成分之實際劑量水平可變化以便獲得「治療有效量」，治療有效量為有效達成特定患者、組合物及投與模式之所需治療反應而對患者無毒性的活性成分之量。

【0226】 本文所提供之化合物在醫藥學上可接受之混合物中的濃度將視若干因素而變化，包含待投與之化合物之劑量、所用化合物之藥物動力學特性及投與途徑。在一些實施例中，本文所提供之組合物可以除其他物質外含有約0.1至10% w/v本文所揭示之化合物的水溶液形式提供用以非經腸投與。典型劑量範圍可包含每日約0.01至約50 mg/kg體重，以1至4個分次劑量給與。每個分次劑量可含有相同或不同化合物。劑量將為治療有效量，視若干因素而定，包含患者之整體健康狀況以及所選化合物之組成及投與途徑。

【0227】 可製備含有在0.005%至100%範圍內的如本文所述之化合物而其餘部分由無毒載劑製造之劑型或組合物。熟習此項技術者已知製備此等組合物之方法。所考慮的組合物可含有0.001%至100%活性成分，在一個實施例中為0.1%至95%，在另一實施例中為75%至85%。儘管劑量將視患者之症狀、年齡及體重、待治療或預防之病症的性質及嚴重程度、投與途徑及藥物形式而變化，一般而言，建議成人患者之日劑量為0.01至2000 mg之化合物，且此可以單次劑量或分次劑量投與。可與載劑材料組合以產生單一劑型之活性成分之量將通常

為產生治療作用之化合物的量。

【0228】 醫藥組合物可一次投與，或可分成多個較小劑量以一定時間間隔投與。亦應注意，化合物之劑量可以隨時間變化。應理解，治療之精確劑量及持續時間隨所治療疾病而變，且可使用已知測試方案或藉由自活體內或活體外測試資料外推而憑經驗確定。應注意，濃度及劑量值亦可隨待緩解之病狀的嚴重程度變化。應進一步理解，對於任何特定患者，特定劑量方案應根據個體需要及管理或監督組合物投與之人員的專業判斷而隨時間調整，且本文所闡述之濃度範圍僅為例示性且不意欲限制所主張之組合物的範疇或實踐。

【0229】 將在給定患者中在治療功效方面產生最有效結果之組合物的精確投與時間及/或量將視特定化合物之活性、藥物動力學及生物可用性、患者生理條件（包含年齡、性別、疾病類型及階段、一般物理條件、對給與劑量之反應及藥物治療類型）、投與途徑等而定。然而，以上準則可用作微調治療之基礎，例如確定投與之最佳時間及/或量，其將僅需要由監測患者及調節劑量及/或時序組成之常規實驗。

【0230】 醫藥組合物可與投與說明書一起包含於容器、封裝或分配器中。

【0231】 在禁止對在人體上實踐之方法授予專利權之管轄區域中，向人類個體「投與」組合物之含義應限於對人類個體將藉由任何技術（例如經口、吸入、局部施用、注射、注入等）自行投與之受控物質開處方。符合界定可獲專利之主題的法律或法規之最廣泛合理解釋為吾人所需。在不禁止對在人體上實踐之方法授予專利權之管轄區域中，「投與」組合物既包含在人體上實踐之方法且亦包含前述活動。

【0232】 應理解，儘管本揭示案結合其實施方式加以閱讀，但前述描述意欲說明且不限制由所附申請專利範圍之範疇限定的本揭示案之範疇。其他態樣、優勢及修改在以下申請專利範圍之範疇內。

實例

【0233】 提供以下實例用於說明且並不意欲以任何方式限制本揭示案之範疇。

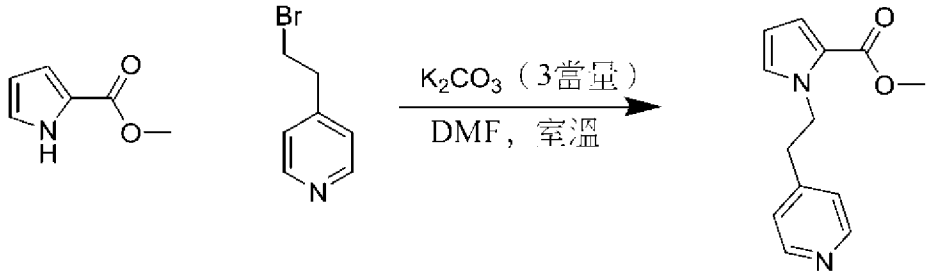
【0234】 如此等實例通篇所使用，常見有機縮寫定義如下：

縮寫	化學物質
Ac	乙醯基
Ac_2O	乙酸酐
B_2pin_2	雙(頻哪醇根基)二硼
BINAP	2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘
Bn	苄基
BOC或Boc	第三丁氧羰基
BTFFH	雙(伸丁基)氟代甲醯胺六氟磷酸鹽
Bu	丁基
BrettPhos Pd G3	[(2-二-環己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)-2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]甲烷磺酸鈀(II)
Bz	苄醯基
CMBP	(三丁基亞磷烷基)乙腈
DABCO	1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷
DAST	(二乙胺基)三氟化硫
DBAD	偶氮二甲酸二-第三丁酯
DCM	二氯甲烷
DIBAL	二異丁基氫化銨
DIAD	偶氮二甲酸二異丙酯
DIEA/DIPEA	二異丙基乙胺
DMAP	4-(二甲胺基)吡啶
DMF	N,N'-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
Dtpf（例如$Pd(dtpf)Cl_2$）	1,1'-雙(二第三丁基膦基)二茂鐵
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺
EtOAc	乙酸乙酯
HATU	1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡錠3-氧化物六氟磷酸鹽

縮寫	化學物質
KOtBu	第三丁醇鉀
LDA	二異丙胺基鋰
mCBPA	間氯過氧苄酸
MsCl	甲磺醯氯
NBS	N-溴丁二醯亞胺
NMI	1-甲基咪唑
NMP	甲基吡咯啶酮
Pd/C	鈀/活性碳
PHB	吡咯啶酮氫三溴化物
$[Ph_3PBn]^+Cl^-$	苄基三苯基氯化鏻
PPh_3	三苯基膦
TBAF	氟化四丁銨
TCFH	N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸鹽
TEA或NEt_3	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TMS	三甲基矽烷基
TMSOK	三甲基磺酸鉀
XantPhOS或XantPhos	4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃
XPhOS	2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯
XPhOS Pd G3	(2-二環己基膦-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯基)]甲烷磺酸鈀(II)

實例1：經由烷基化合成中間化合物

程序1 - A91之中間體



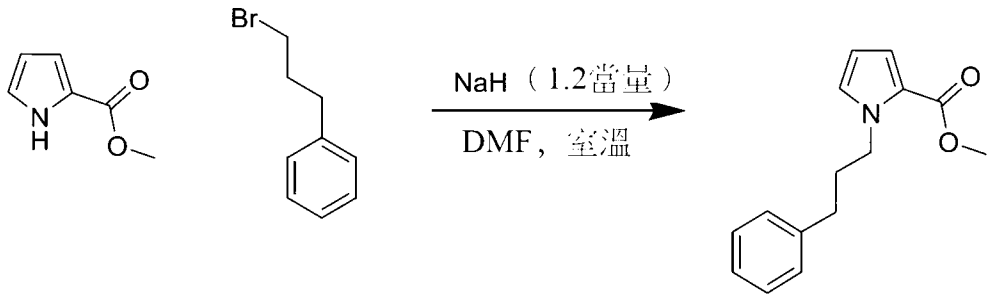
【0235】 向帶有攪拌棒之100 mL圓底燒瓶中裝入1H-吡咯-2-甲酸甲酯

（581 mg，4.65 mmol，1.1當量）、4-(2-溴乙基)吡啶（786 mg，4.22 mmol，1.0當量）、K_2CO_3（1.75 g，12.7 mmol，3.0當量）及DMF（20 mL）。將所得反應混合物在室溫下攪拌2天。此後，將反應混合物用DCM（200 mL）稀釋且用水（3×200 mL）洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由矽膠層析法（50%至100% EtOAc/己烷）純化所得粗材料以得到所需產物。

【0236】 以類似方式合成以下中間化合物：

中間體：	產物名稱
A41	1-((3-溴吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯
A100	1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯
A112	1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯
A122	1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸甲酯
A87	1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯
A102	6-側氧基-1-(吡啶-4-基甲基)哌啶-2-甲酸甲酯
A103	3-甲基-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯
A104	1-(吡啶-4-基甲基)-1H-咪唑-5-甲酸甲酯
A106	6-側氧基-1-(吡啶-4-基甲基)-1,6-二氫吡啶-2-甲酸甲酯
A108	1-(吡啶-4-基甲基)-1H-咪唑-2-甲酸甲酯
A86	3-氯-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯
A88	3-甲基-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯
A24	1-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯
A48	4-甲基-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯
A76	5-甲基-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯
A83	1-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯
A125	1-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯
A211	1-((3-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯
A214	1-((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯
A212及A190	1-((3-溴吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯
A221	1-(3-(吡啶-4-基)烯丙基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯
A238及A318	1-((3-氯吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯
A243	1-(3-(3-氟吡啶-4-基)丙基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯
A360	1-((3-氟-5-甲基吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯

程序2 - A64之中間體



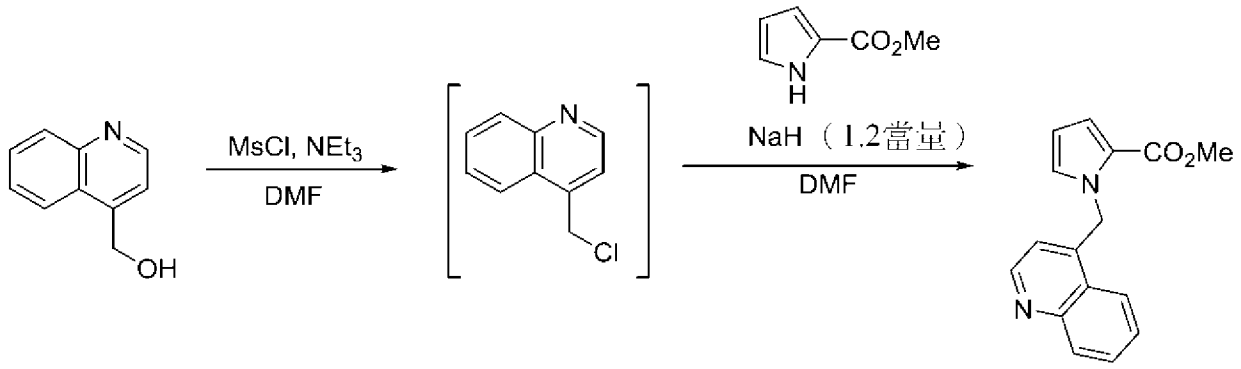
【0237】 向帶有攪拌棒之圓底燒瓶中裝入NaH（210 mg，60 wt%，5.13 mmol，1.2當量）及DMF（20 mL）。向反應混合物緩慢添加1H-吡咯-2-甲酸甲酯（535 mg，4.27 mmol，1.0當量），且將溶液在室溫下攪拌30分鐘。在30分鐘之後，添加(3-溴丙基)苯（936 mg，4.70 mmol，1.1當量）且使反應混合物在室溫下攪拌整夜。第二天上午，將反應混合物用DCM(200 mL)稀釋且用水(3×200mL)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由矽膠層析法（0至15%EtOAc/己烷）純化所得粗材料以得到所需產物。

【0238】 以類似方式合成以下中間化合物：

中間體：	產物名稱
A190	1-(3-(吡啶-3-基)丙基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯
A101	1-(3-(1-乙醯基哌啶-4-基)丙基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯
A68	1-(3-(2-氯苯基)丙基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯
A44	1-(4-(吡啶-4-基)丁基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯
A126	4-((2-(甲氧基羰基)-1H-吡咯-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸苄酯
A11	1-(3-(吡啶-4-基)丙基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯
A71	1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯
A128及A129	4-((2-(甲氧基羰基)-1H-吡咯-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯
A78	1-(2-氯苄基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯
A79	1-苄基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯
A84	1-(4-(甲磺醯基)苄基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯
A80	1-(4-氰苄基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯
A53	1-(4-硝苄基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯
A187及A190	1-(3-(吡啶-3-基)丙基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯
A256	1-((3,5-二氟吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯

中間體：	產物名稱
A226	1-(2-((第三丁基二甲基矽烷基))氧基)乙基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯

程序3 - A90之中間體



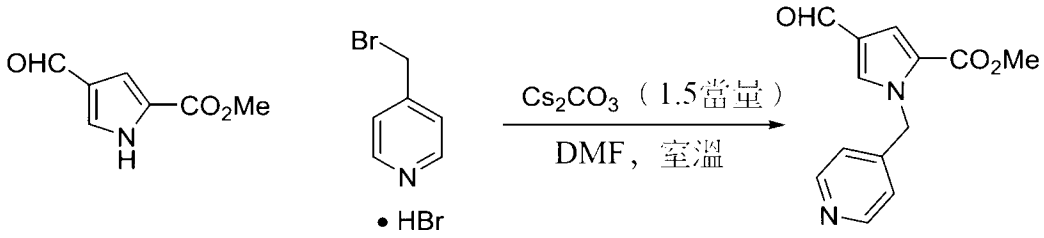
【0239】 向帶有攪拌棒之40 mL閃爍瓶中裝入喹啉-4-基甲醇（500 mg，3.14 mmol，1.1 當量）及DMF（7 mL）。向反應混合物添加三乙胺（0.65 mL，4.71 mmol，1.5當量），隨後在室溫下緩慢添加甲磺醯氯（0.269 mL，3.45 mmol，1.2當量）。在室溫下攪拌反應混合物整夜。第二天上午，在單獨的燒瓶中製備NaH（140 mg，3.43 mmol，60 wt%，1.2當量）及DMF（7 mL）之漿液。添加1H-吡咯-2-甲酸甲酯（357 mg，2.86 mmol，1.0當量），且將反應混合物在室溫攪拌30分鐘。在30分鐘之後，將粗製活性醇溶液在1小時內分四部分緩慢添加至吡咯溶液中。在室溫下攪拌所得溶液整夜。第二天上午，將反應混合物用DCM（150 mL）稀釋且用水（3×150 mL）洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由矽膠層析法（10%至40%EtOAc/己烷）純化所得粗材料以得到所需產物。

【0240】 以類似方式合成以下中間化合物：

中間體：	產物名稱
A25	1-((3-氟吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯
A90	1-(喹啉-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯
A124	1-((1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯
A69	1-(噠嗪-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯
A127	1-((1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯

A97	1-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯
A36	1-((2,6-二氟吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯

程序4 - A111之中間體

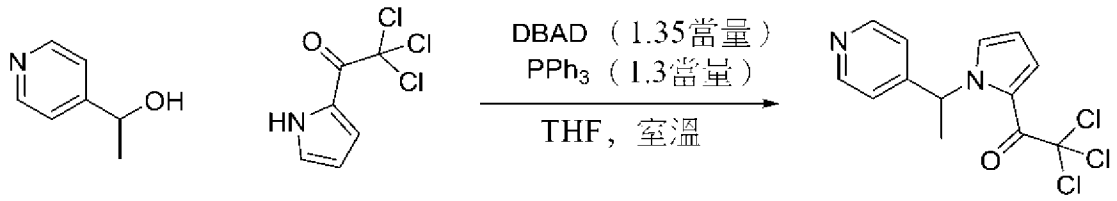


【0241】 將4-甲醯基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯（2 g，13 mmol，1當量）溶解於DMF（65 mL）中且添加Cs_2CO_3（6.37 g，19 mmol，1.5當量）及(溴甲基)吡啶氫溴酸鹽（3.3 g，13 mmol，1.0當量）。在室溫下攪拌所得反應混合物整夜。第二天上午，將反應混合物用水（20 mL）稀釋且用EtOAc（4×30 mL）萃取。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由矽膠層析法（25%至100% EtOAc/己烷）純化所得粗產物以得到所需產物。

【0242】 以類似方式合成以下中間化合物：

中間體：	產物名稱
A105	5-甲醯基-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯
A109	4-甲醯基-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯

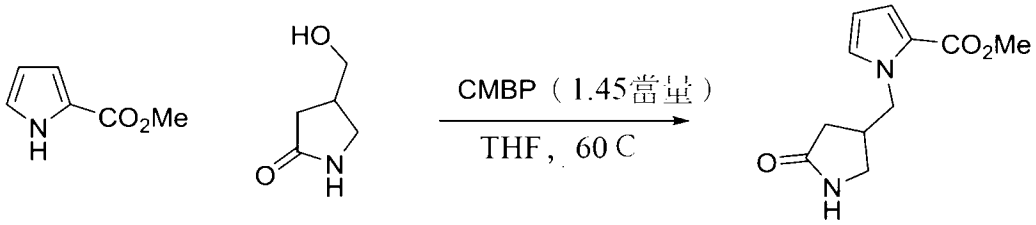
程序5 - A74及A49中間體



【0243】 將2-(三氯乙醯基)吡咯（1.0 g，4.71 mmol，1.0當量）、三苯膦（0.527 g，6.12 mmol，1.3當量）及1-(4-吡啶基)乙醇（0.638 g，5.18 mmol，1.10當量）溶解於無水THF（15.8 mL，0.3 M）中。隨後在氬氣氛圍下添加溶解於無水THF（2 mL）中之偶氮二甲酸二-第三丁酯（DBAD）（1.463 g，6.35 mmol，1.35當量）。在室溫下攪拌反應物整夜。第二天上午，在減壓下蒸發THF且將所得粗材料經由

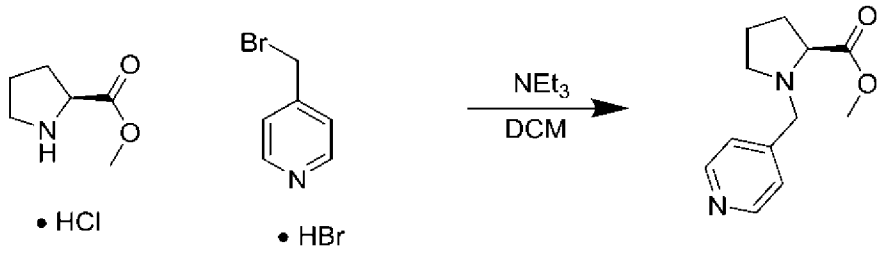
矽膠層析法（0至100% EtOAc/DCM）純化得到所需產物。

程序6 - A93之中間體



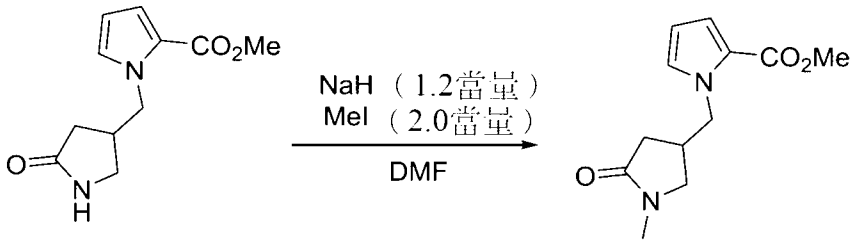
【0244】 將1H-吡咯-2-甲酸甲酯（1 g，8 mmol，1當量）及4-(羥甲基)吡咯啶-2-酮（1.38 g，12 mmol，1.5當量）溶解於無水THF（16 mL）中，隨後在Ar下添加CMBP（2.85 g，11.6 mmol，1.45當量）。將管密封並加熱至60℃整夜。第二天上午，在減壓下移除THF，且將粗混合物經由矽膠層析法（1%至5%甲醇/DCM）純化得到混合有三丁基氧化膦之所需產物。將此混合物用己烷洗滌且過濾以提供純淨的所需產物。

程序7 - B26之中間體



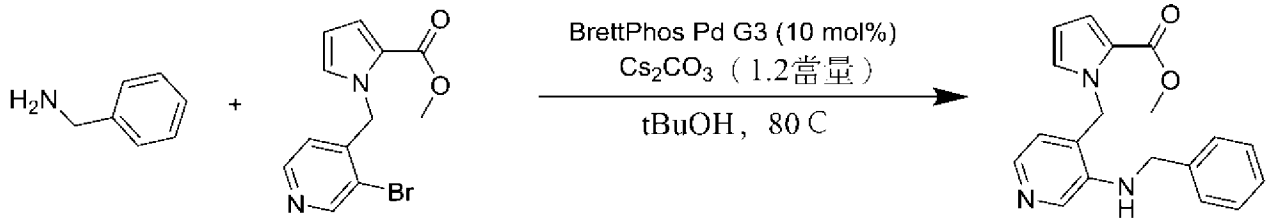
【0245】 向帶有攪拌棒之40 mL小瓶中裝入鹽酸脯胺酸甲酯(500 mg，3.02 mmol，1.0當量）及DCM（15 mL，0.2 M）。在室溫下緩慢添加三乙胺（1.7 mL，12.1 mmol，4.0當量）。在1小時內逐份添加4-(溴甲基)吡啶氫溴酸鹽（840 mg，3.32 mmol，1.1當量）。將所得反應混合物在室溫下攪拌整夜。第二天上午，將反應混合物在真空中濃縮且經由矽膠層析法（50%至100% EtOAc/己烷）純化所得粗產物以得到所需產物。

程序8 - A210之中間體



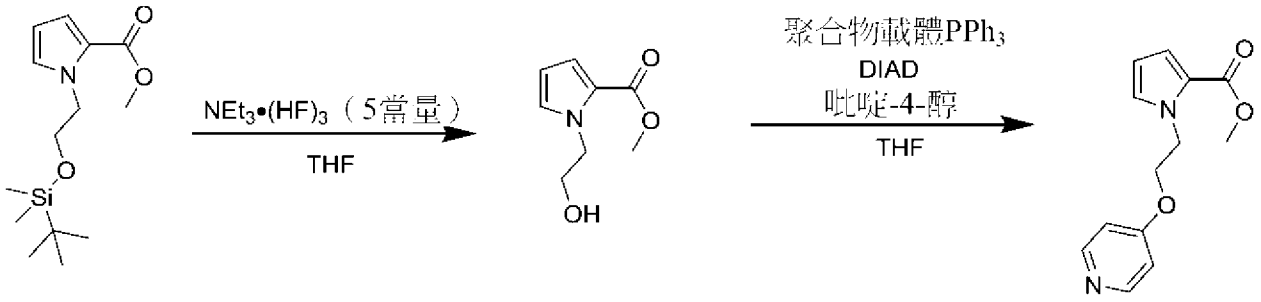
【0246】 將1-((5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯（100 mg，0.45 mmol，1.0當量）溶解於THF中，並冷卻至0℃。添加NaH（21.6 mg，0.54 mmol，1.2當量），並將反應物在0℃下攪拌15分鐘。此後，添加MeI（127.8 mg，0.9 mmol，2.0當量），並將反應混合物升溫至室溫30分鐘。在室溫下30分鐘後，將反應物用水（5 mL）淬滅且在真空中濃縮以得到所需產物。

程序9 - A212及A213之中間體



【0247】 向帶有攪拌棒之20 mL小瓶中裝入溴化物（461 mg，1.56 mmol，1.0當量），Cs_2CO_3（611 mg，1.87 mmol，1.2當量）及BrettPhos Pd G3（142 mg，0.156 mmol，0.1當量）。將小瓶抽空且用氮氣反沖。添加新鼓泡之tBuOH（7 mL），隨後添加苄胺（0.2 mL，1.87 mmol，1.2當量）。將小瓶封蓋，並在80℃下攪拌反應混合物整夜。第二天上午，將反應混合物冷卻至室溫且用DCM（100 mL）稀釋。用鹽水（2×100 mL）洗滌有機層，且用DCM（1×100 mL）萃取經合併之水層。將經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析法純化所得材料以得到所需產物。

程序10 - A226之中間體

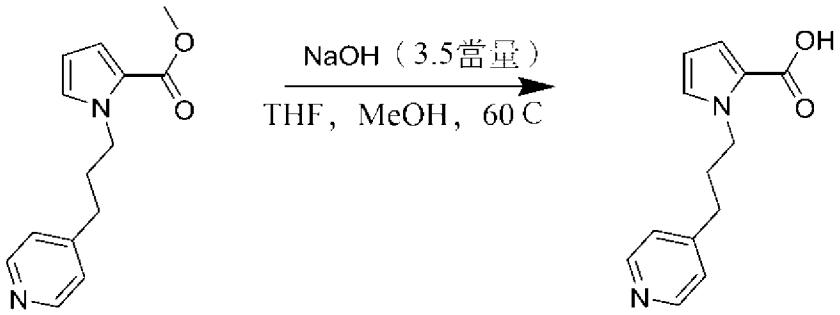


【0248】 向帶有攪拌棒之圓底燒瓶中裝入矽烷基醚（1.74 g，6.14 mmol，1.0當量）及THF（20 mL）。將反應混合物冷卻至0℃，且在0℃下添加三氫氟化三乙胺（5.00 mL，30.7 mmol，5.0當量）。將反應混合物升溫至室溫整夜。第二天上午，將反應混合物用DCM（150 mL）稀釋且用飽和$NaHCO_3$（2×150 mL）洗滌。將經合併之水層用DCM（1×150 mL）萃取，且將經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。所得材料未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0249】 向帶有攪拌棒之圓底燒瓶中裝入乙醇（2.30 g，13.6 mmol，1.0當量）、吡啶-4-醇（1.29 g，13.6 mmol，1.0當量）及與聚合物結合的PPh3（3 mmol/g負載，9.05 g，27.2 mmol，2.0當量）及THF（30 mL）。將反應混合物冷卻至0℃。在0℃下緩慢添加DIAD（5.34 mL，27.2 mmol，2.0當量），且將反應混合物升溫至室溫整夜。第二天上午，將反應混合物經由矽藻土塞過濾且用EtOAc洗滌。在真空中濃縮濾液，且經由矽膠層析法純化所得粗材料以得到所需產物。

實例2：經由皂化合成中間化合物

程序1 - A6之中間體



【0250】 向帶有攪拌棒之40 mL小瓶中裝入1-(3-(吡啶-4-基)丙基)-1H-吡

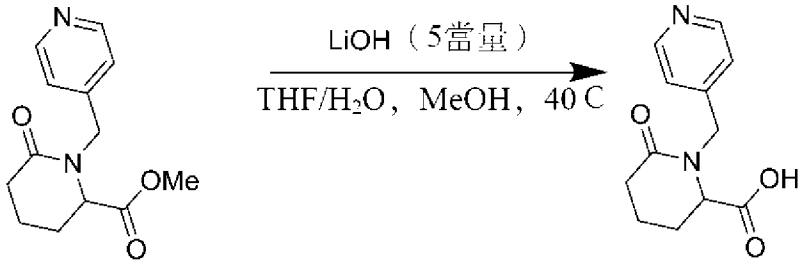
咯-2-甲酸甲酯（559 mg，2.29 mmol，1.0當量）。添加MeOH（4 mL）mL）THF（4 mL），隨後添加NaOH（1.6 mL，於水中5.0 M，3.5當量）。將所得溶液在60℃下加熱整夜。第二天上午，在真空中移除溶劑且經由添加1 M HCl將所得水溶液酸化至約pH 3。過濾並收集所得沈澱物，且在真空中移除任何殘餘水以得到所需產物。

【0251】 以類似方式製備以下化合物：

中間體：	化合物名稱
A190	1-(3-(吡啶-3-基)丙基)-1H-吡咯-2-甲酸
A41	1-((3-溴吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸
A101	1-(3-(1-乙醯基哌啶-4-基)丙基)-1H-吡咯-2-甲酸
A68	1-(3-(2-氯苯基)丙基)-1H-吡咯-2-甲酸
A64	1-(3-苯丙基)-1H-吡咯-2-甲酸
A100	1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-3-甲酸
A44	1-(4-(吡啶-4-基)丁基)-1H-吡咯-2-甲酸
A25	1-((3-氟吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸
A112	1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-5-甲酸
A91	1-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1H-吡咯-2-甲酸
A90	1-(喹啉-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲酸
A122	1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸
A124	1-((1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸
A69	1-(噻嗪-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲酸
A126	1-((1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸
A127	1-((1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸
A71	1-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸
A128	1-((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸
A129	1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸
A130	(吡啶-4-基甲基)-L-脯胺酸
A87	1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡咯-2-甲酸
A16	1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲酸

中間體：	化合物名稱
A78	1-(2-氯苄基)-1H-吡咯-2-甲酸
A79	1-苄基-1H-吡咯-2-甲酸
A211	1-((3-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸
A214	1-((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸
A187及A190	1-(3-(吡啶-3-基)丙基)-1H-吡咯-2-甲酸
A212及A213	1-((3-(苄胺基)吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸
A221	1-(3-(吡啶-4-基)烯丙基)-1H-吡咯-2-甲酸
A226	1-(2-(吡啶-4-基氧基)乙基)-1H-吡咯-2-甲酸
A238及A318	1-((3-氯吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸

程序2 - A102之中間體

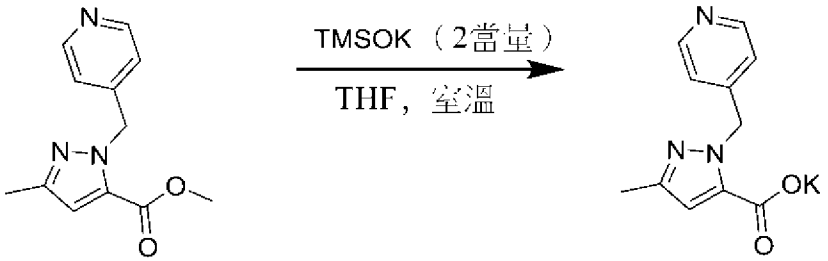


【0252】 向甲酯（0.210 g，0.85 mmol，1.0當量）於THF/水中之溶液及幾滴MeOH中添加LiOH單水合物（0.177 g，4.00 mmol，5.0當量）。在40℃下繼續反應18小時。第二天上午，將THF蒸發，且經由添加1 M HCl將水層酸化至約pH 4至5。隨後將水層蒸發，且藉由離子樹脂（Amberlite IR 120）純化粗產物得到所需產物。

【0253】 以類似方式製備以下化合物：

中間體：	化合物名稱
A210	1-((1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸
A93	1-((5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸
A104	1-(吡啶-4-基甲基)-1H-咪唑-5-甲酸
A105	5-胺甲醯基-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲酸
A107	5-(二甲基胺甲醯基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲酸
A109	4-胺甲醯基-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲酸
A110	5-(羥甲基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲酸
A111	4-(二甲基胺甲醯基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲酸
A113	4-(羥甲基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲酸
A86	3-氯-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲酸
A70	1-((2-氟-6-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸
A97	1-((2,6-二甲基吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸
A36	1-((2,6-二氟吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸
A48	4-甲基-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲酸
A53	1-(4-硝苄基)-1H-吡咯-2-甲酸
A256	1-((3,5-二氟吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸
A210	1-((1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸
A360	1-((3-氟-5-甲基吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸

程序3 - A112之中間體



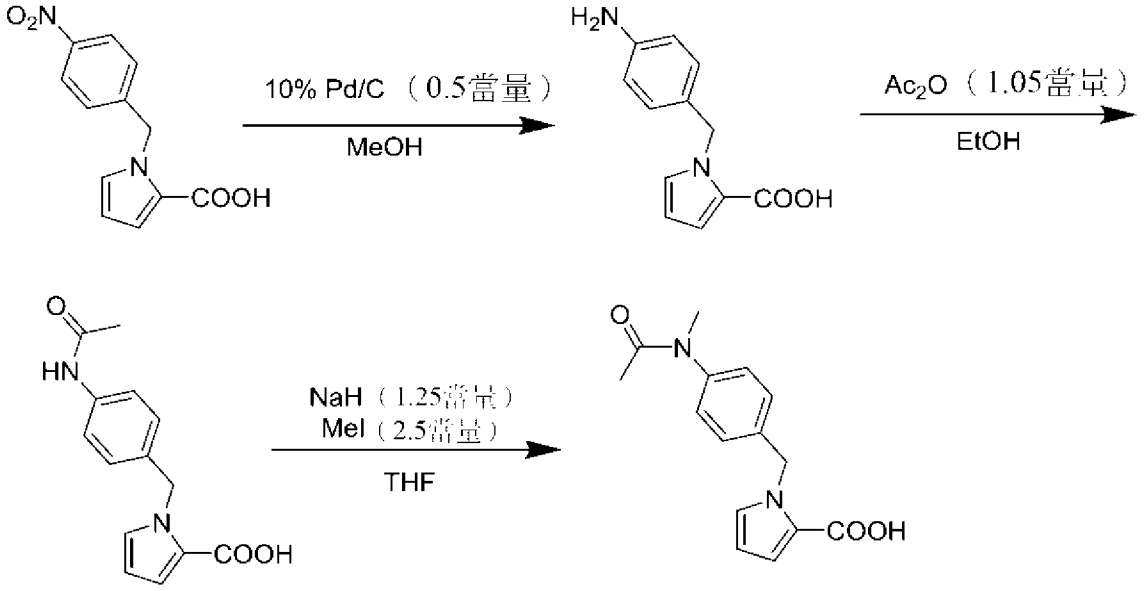
【0254】 向甲酯（0.175 g，0.76 mmol，1.0當量）的THF（5.8 mL）溶液中逐份添加三甲基磺酸鉀（0.194 g，1.51 mmol，2.0當量）。將反應混合物在室溫下攪拌4小時。此後，將沈澱物過濾、收集且在真空下乾燥。獲得呈鉀鹽之所需產物。

【0255】 以類似方式製備以下化合物：

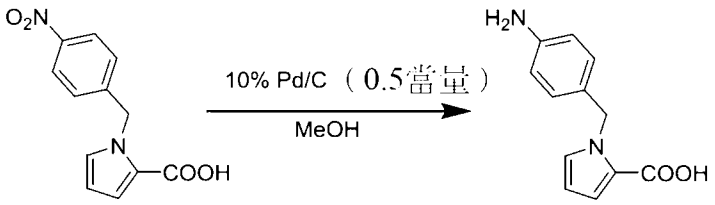
中間體：	化合物名稱
A103	3-甲基-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-5-甲酸
A106	6-側氧基-1-(吡啶-4-基甲基)-1,6-二氫吡啶-2-甲酸
A108	1-(吡啶-4-基甲基)-1H-咪唑-2-甲酸
A88	3-甲基-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲酸
A84	1-(4-(甲磺醯基)苄基)-1H-吡咯-2-甲酸
A24	1-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸
A76	5-甲基-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲酸
A83	1-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸
A125	1-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲酸
A80	1-(4-氰苄基)-1H-吡咯-2-甲酸
A243	1-(3-(3-氟吡啶-4-基)丙基)-1H-吡咯-2-甲酸

程序4 - A114及A99之中間體

【0256】 A114及A99之中間體的合成遵循以下流程：



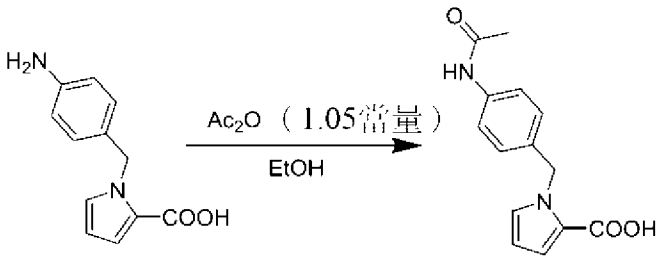
步驟1：硝基還原



【0257】 將1-(4-硝苄基)-1H-吡咯-2-甲酸（0.200 g，0.81 mmol，1.0當量）溶解於甲醇（10 mL）中。隨後，添加Pd/C（10 wt%，0.414 g，0.41 mmol，0.5

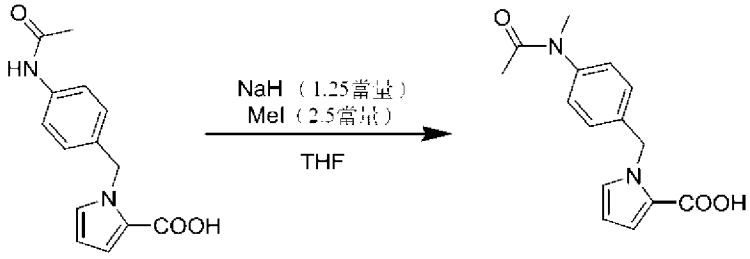
當量），且在氫氣氛圍下於室溫繼續反應整夜。第二天上午，將反應混合物經由矽藻土過濾且用EtOAc洗滌。濃縮濾液得到所需產物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟2：苯胺醯化



【0258】 將1-(4-乙醯胺基苄基)-1H-吡咯-2-甲酸（0.150 g，0.69 mmol，1.0當量）溶解於乙醇（5 mL）中。隨後，添加乙酸酐（0.069 mL，0.73 mmol，1.05當量），且在室溫下攪拌反應物隔夜。第二天上午，將揮發性材料蒸發。添加水，並用4N HCl將溶液酸化至pH 4。過濾出所得沈澱物並乾燥以得到所需產物（A114之中間體）。

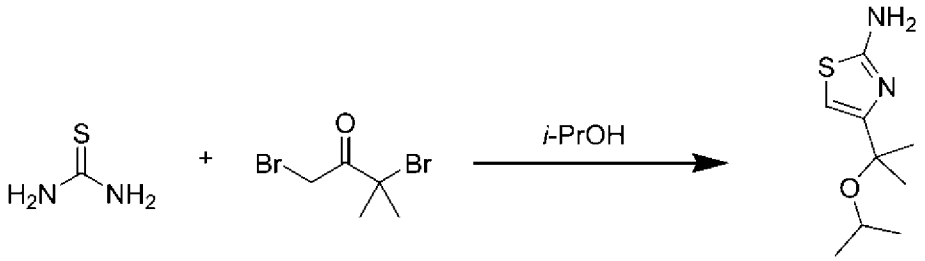
步驟3：醯胺甲基化



【0259】 在0℃下將1-(4-乙醯胺基苄基)-1H-吡咯-2-甲酸（0.163 g，0.63 mmol，1.0當量）於THF（4 mL）中之溶液逐滴添加至NaH（0.032 g，0.79 mmol，1.25當量）於THF（4 mL）中之漿料中。將混合物在此溫度下攪拌30分鐘。此後在0℃下逐滴添加MeI（0.098 ml，1.58 mmol，2.5當量）至反應混合物。使反應混合物升溫至室溫整夜。第二天上午，將THF蒸發，並將所得材料用水稀釋。用EtOAc（3×30 mL）萃取水層。隨後用4 N HCl將水層酸化至pH 4，並將所得沈澱物過濾出且乾燥以得到所需產物（A99之中間體）。

實例3：合成噻唑胺中間化合物

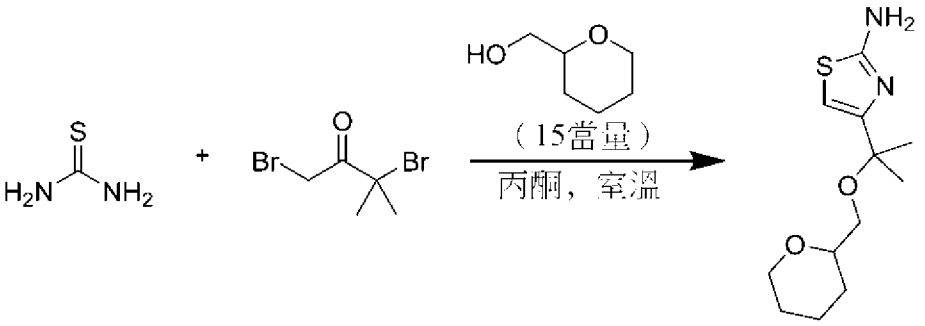
程序1 - A41之中間體



【0260】 向帶有攪拌棒之100 mL圓底燒瓶中裝入1,3-二溴-3-甲基丁-2-酮（1.95 g，7.99 mmol，1.0當量）及異丙醇（40 mL，0.2 M）。添加硫脲（669 mg，8.79 mmol，1.1當量），且將反應混合物在室溫下攪拌整夜。第二天上午，蒸發溶劑且將反應混合物用DCM（100 mL）稀釋。將有機層用飽和$NaHCO_3$（3×100 mL）洗滌，且隨後經Na_2SO_4乾燥。將有機層過濾且在真空中濃縮。經由矽膠層析法（0至50% EtOAc/己烷）純化所得粗材料以得到所需產物。

中間體：	化合物名稱
A28	4-(1-異丙氧基乙基)噻唑-2-胺
A20	4-(1-異丙氧基乙基)-5-甲基噻唑-2-胺
A15	4-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)丙-2-基)噻唑-2-胺
A37	4-(2-異丙氧基丙-2-基)-5-甲基噻唑-2-胺
A27	4-(2-乙氧基丙-2-基)噻唑-2-胺
A59	4-(異丙氧基甲基)噻唑-2-胺

程序2 - A39之中間體



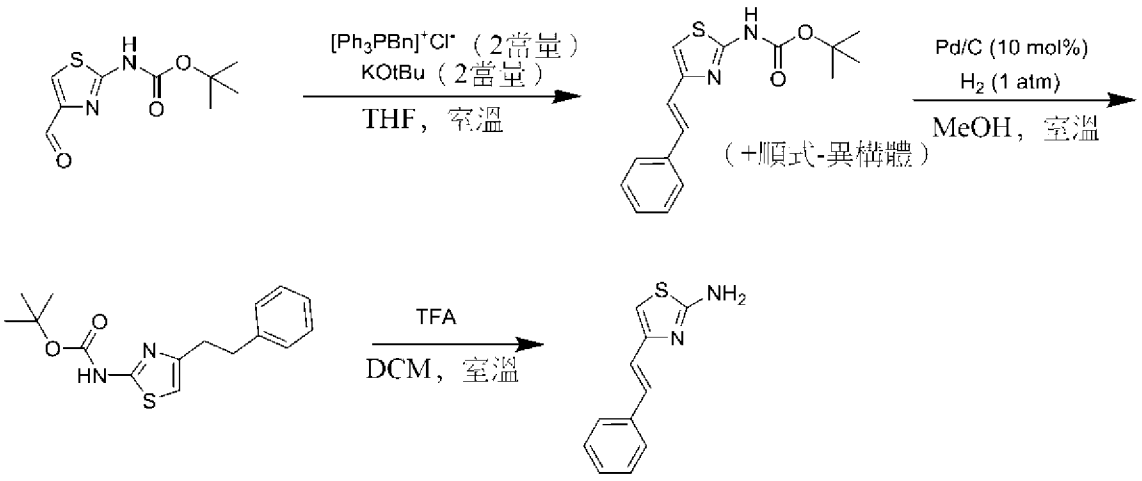
【0261】 向帶有攪拌棒之40 mL小瓶中裝入1,3-二溴-3-甲基丁-2-酮（600 mg，2.46 mmol，1.0當量）及丙酮（8 mL，0.2 M）。添加(四氫-2H-哌喃-2-基)

甲醇（4.17 mL，36.9 mmol，15當量），隨後添加硫脲（206 mg，2.71 mmol，1.1當量），且將反應混合物在室溫下攪拌整夜。第二天上午，將反應混合物用DCM（100 mL）稀釋。將有機層用飽和$NaHCO_3$（3×100 mL）洗滌，且隨後經Na_2SO_4乾燥。將有機層過濾且在真空中濃縮。經由矽膠層析法（40%至80% EtOAc/己烷）純化所得粗材料以得到所需產物。

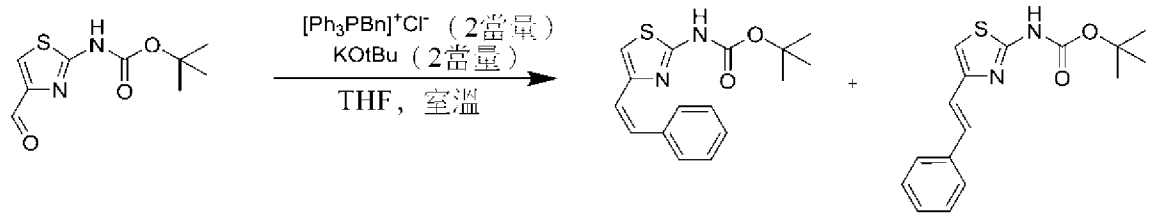
中間體：	化合物名稱
A2	4-(2-(1-(3-氯苯基)乙氧基)丙-2-基)噻唑-2-胺
A8	4-(2-(1-(2-氯苯基)乙氧基)丙-2-基)噻唑-2-胺
A5	4-(2-(1-(4-氯苯基)乙氧基)丙-2-基)噻唑-2-胺
A4	4-(2-(1-(3-甲氧苯基)乙氧基)丙-2-基)噻唑-2-胺
A40	4-(2-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)丙-2-基)噻唑-2-胺
A18	(R)-4-(2-(1-苯基乙氧基)丙-2-基)噻唑-2-胺
A1	(S)-4-(2-(1-苯基乙氧基)丙-2-基)噻唑-2-胺
B3	4-(2-(2-甲苯磺醯基乙氧基)丙-2-基)噻唑-2-胺
A7	4-(2-(環己基甲氧基)丙-2-基)噻唑-2-胺
A10	4-(2-(環己氧基)丙-2-基)噻唑-2-胺
A9	4-(2-(苄氧基)丙-2-基)噻唑-2-胺

程序3 - A14之中間體

【0262】 此等中間體之合成遵循以下流程：

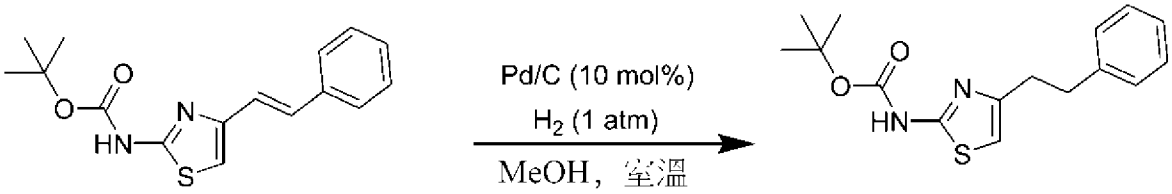


步驟1：維蒂希反應（Wittig Reaction）



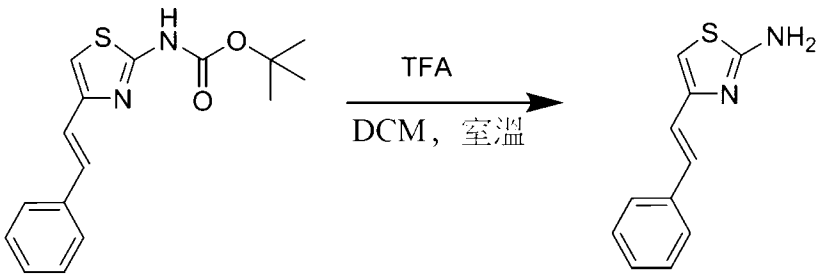
【0263】 向100 mL圓底燒瓶中裝入苄基三苯基氯化鏻（3.41 g，8.76 mmol，2.0當量）及THF（20 mL，0.2 M）。添加第三丁醇鉀（1.03 g，9.20 mmol，2.1當量），且將反應混合物在室溫攪拌15分鐘。隨後添加(4-甲醯噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯（1.00 g，4.38 mmol，1.0當量），且將反應混合物在室溫攪拌整夜。第二天上午，在真空中移除溶劑，且將所得材料溶解於DCM（100 mL）中。將有機層用飽和NH_4Cl（3×100 mL）洗滌。隨後將有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由矽膠層析法（0至10% EtOAc/己烷）純化所得粗材料以分別得到所需順式-及反式-異構體。

步驟2：氫化



【0264】 向帶有攪拌棒之20 mL閃爍瓶中裝入(4-苯乙烯基噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯（187 mg，0.618 mmol，1.0當量）及Pd/C（10 wt%，66 mg，0.0618 mmol，0.1當量）。抽空固體且用氫氣（1 atm，3x）反沖。將甲醇（5 mL，0.1 M）添加至反應混合物中，並將所得懸浮液在室溫下攪拌整夜。第二天上午，將固體過濾出，並將所得粗材料經由矽膠層析法（0至30% EtOAc/己烷）純化以得到所需產物。

步驟3：Boc脫保護



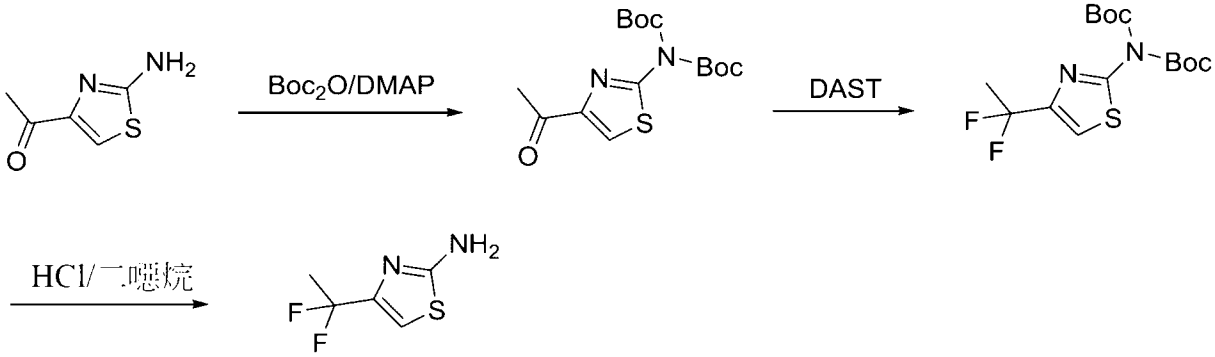
【0265】 向帶有攪拌棒之20 mL閃爍瓶中裝入(4-苯乙烯基噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯（176 mg，0.582 mmol）。添加DCM（2.7 mL）及TFA（600 uL，20體積%），且將反應混合物在室溫下攪拌整夜。第二天上午，將反應混合物用DCM（50 mL）稀釋且用飽和$NaHCO_3$（3×50 mL）洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。所得產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0266】 以類似方式製備以下化合物：

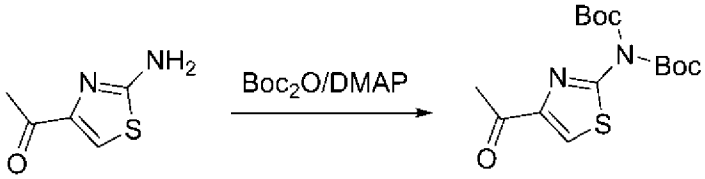
中間體：	化合物名稱
A13	4-苯乙基噻唑-2-胺
A12	4-苯乙烯基噻唑-2-胺

程序4 - A29之中間體

【0267】 此中間體之合成遵循以下流程：



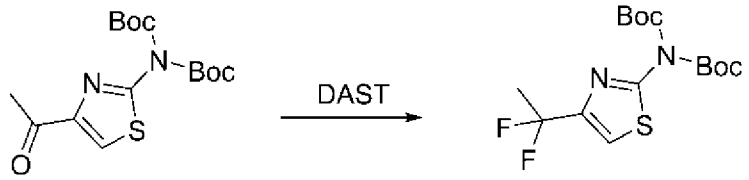
步驟1：Boc保護



【0268】 在60℃下使1-(2-胺基噻唑-4-基)乙-1-酮（1.0 g，2.06 mmol，1當量）懸浮於純淨Boc_2O（1.79 g，8.24 mmol，4當量）中，隨後添加催化量之DMAP

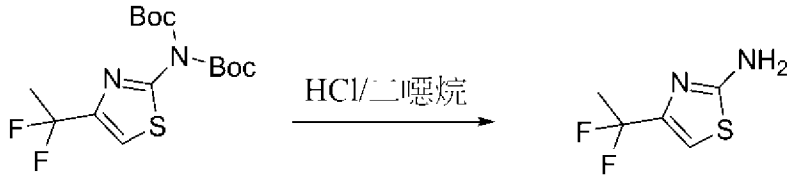
（0.024 g；0.02 mmol，0.01當量）。開始釋放氣體。將反應混合物在60℃下攪拌整夜。將反應混合物濃縮並直接用於管柱層析法。經由矽膠層析法（10%至50% EtOAc/己烷）純化所得粗產物以得到所需產物。

步驟2：氟化



【0269】 將DAST（0.456 g，2.83 mmol，3.0當量）與酮（0.323 g，0.943 mmol，1.0當量）混合，並在50℃下攪拌2天。此後，將反應混合物用DCM（15 mL）稀釋，並用$NaHCO_3$（2×15 mL）小心洗滌。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空中濃縮。所得粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

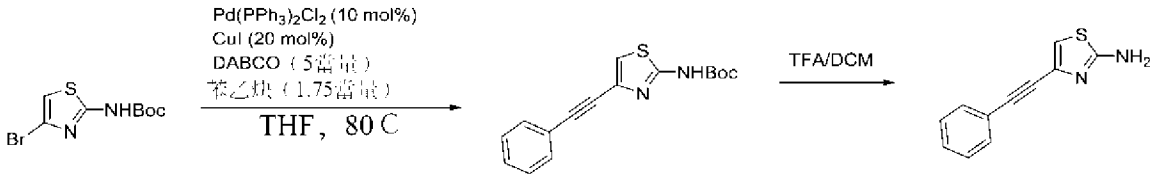
步驟3：Boc脫保護



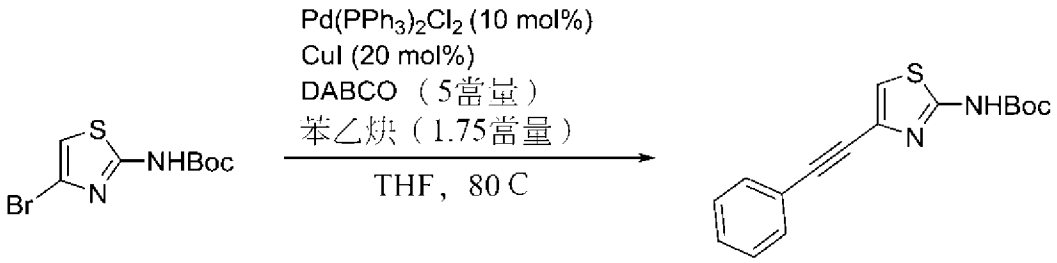
【0270】 將(第三丁氧基羰基)(4-(1,1-二氟乙基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯（0.38 g，1.04 mmol，1.0當量）溶解於HCl/二噁烷（4 M，20 mL）中且加熱至50℃整夜。第二天上午，在減壓下移除揮發性材料，且粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

程序5 - A132之中間體

【0271】 A132之中間體之合成遵循以下流程：

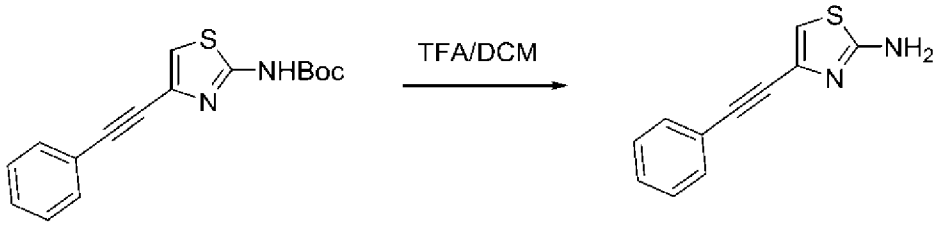


步驟1：薗頭偶合（Sonogashira coupling）



【0272】 將(4-溴-5-甲醯基噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯（0.500 g，1.79 mmol，1.0當量）、苯基乙炔（0.573 g，3.13 mmol，1.75當量）及DABCO（1.005 g，8.96 mmol，5.0當量）於無水THF（15.0 mL）中之溶液用Ar（g）吹掃三次，隨後添加CuI（0.003 g，0.02 mmol，0.01當量）及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（0.025 g，0.04 mmol，0.02當量）。再次用Ar（g）吹掃反應混合物且隨後將管封閉且在80℃下加熱整夜。第二天上午，蒸發溶劑並經由矽膠層析法（0至2% EtOAc/己烷）純化所得粗產物以得到所需產物。

步驟2：通用Boc脫保護程序*



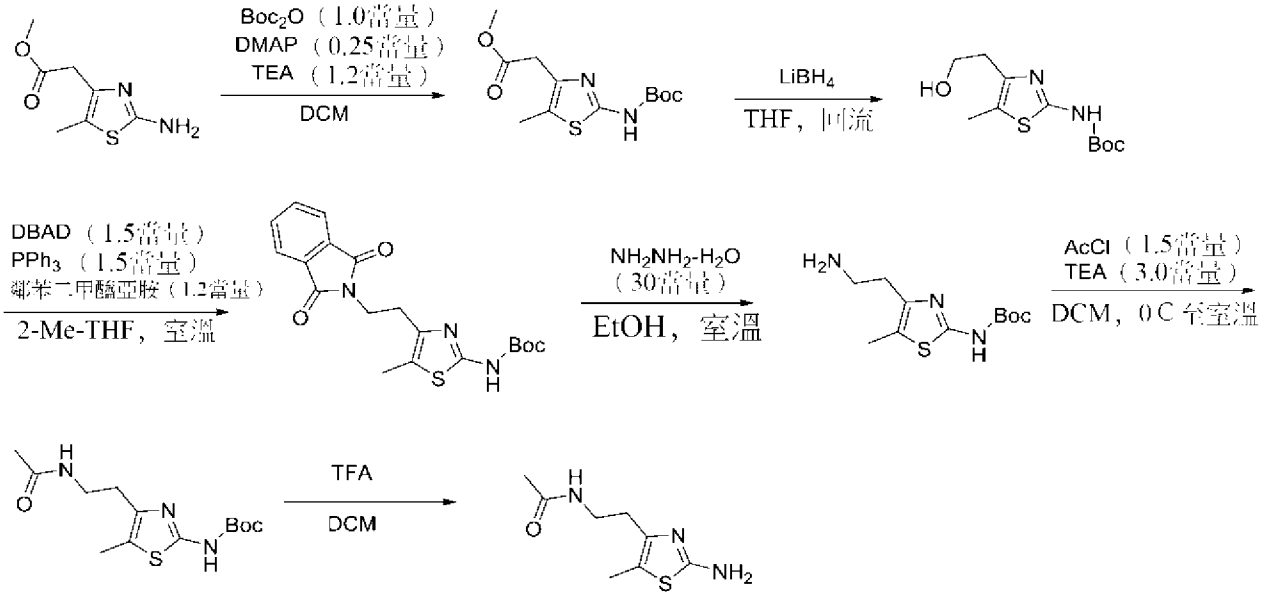
【0273】 將(4-(苯基乙炔基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯（0.269 g，0.96 mmol，1.0當量）溶解於DCM（8.1 mL）中，且將溶液冷卻至0℃。在0℃下添加TFA（1.22 mL，9.64 mmol，10.0當量）。TLC展示無反應進展，因此在2小時後添加另一部分TFA（1.22 mL，9.64 mmol，10.0當量）。將反應混合物在室溫下攪拌後續17小時。此後，將反應混合物冷卻至0℃，用$NaHCO_3$飽和溶液（50 mL）鹼化且用DCM（3×30 mL）萃取。將有機相合併，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發至乾燥。用戊烷洗滌固體殘餘物，滴加DCM以獲得所需產物，其未經進一步純化即用於下一反應。

【0274】 以下化合物以類似方式脫保護：

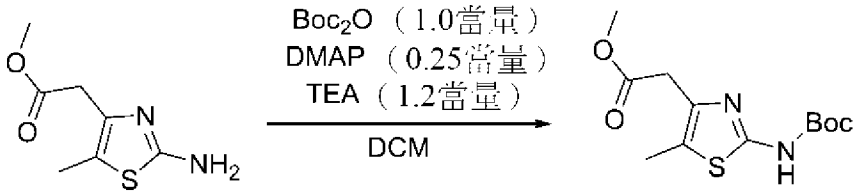
中間體：	化合物名稱
B22	N-(2-(2-胺基-5-甲基噻唑-4-基)乙基)乙醯胺
A96	4-((4-(乙基磺醯基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-胺
A92	5-乙基-4-((4-(乙基磺醯基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-胺

程序6 - B22之中間體

【0275】 B22之中間體之合成遵循以下流程：



步驟1：通用Boc保護程序*

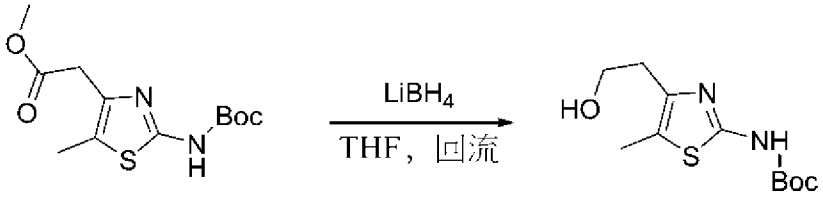


【0276】 將2-(2-胺基-5-甲基噻唑-4-基)乙酸甲酯（1.0 g，5.37 mmol，1.0當量）溶解於DCM（10 mL）中，隨後添加二碳酸二-第三丁酯（1.41 g，6.44 mmol，1.0當量），隨後添加TEA（0.90 mL，6.44 mmol，1.2當量）及DMAP（0.171 g，1.34 mmol，0.25當量）。將反應物在室溫下攪拌整夜。第二天上午，將反應物用DCM（50 mL）稀釋且用水（2×20 mL）洗滌。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發。所得粗材料藉由FC純化，用己烷/EtOAc溶離以得到所需產物。

【0277】 以類似方式保護以下化合物：

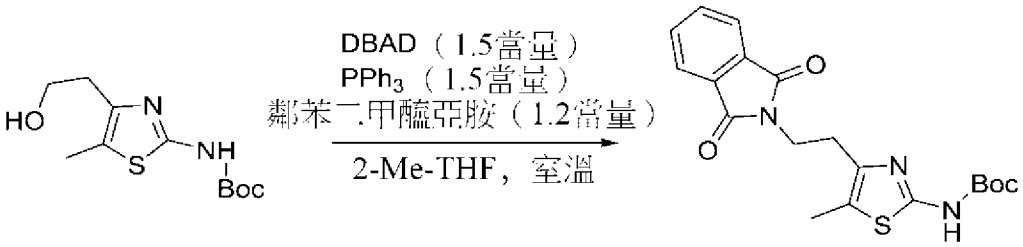
中間體：	化合物名稱
A92	2-((第三丁氧基羰基)胺基)-5-乙基噻唑-4-甲酸甲酯

步驟2：酯還原



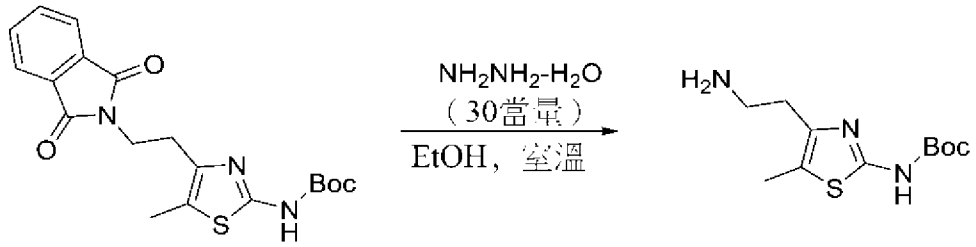
【0278】 經由注射器將於THF（0.3 mL，2 N，0.6 mmol，0.6當量）中之$LiBH_4$添加至2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)-5-甲基噻唑-4-基)乙酸甲酯（0.285 g，1.0 mmol，1.0當量）於無水THF（2.0 mL）中之經攪拌溶液中。隨後將反應物緩慢加熱至回流（初始放熱）。在回流下繼續反應16小時。此後，將反應物冷卻至0℃且用水（10 mL）淬滅。將水層用EtOAc（4×30 mL）萃取，且有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發。藉由矽膠層析法（EtOAc:己烷1:9至2:1）純化所得粗產物以得到所需產物。

步驟3：光延反應（Mitsunobu Reaction）



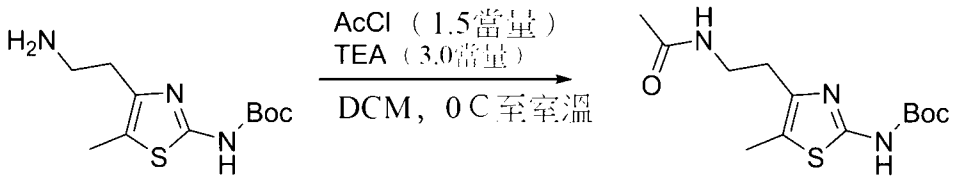
【0279】 在室溫下於N_2（g）下將偶氮二甲酸二-第三丁酯（0.319 g，1.38 mmol，1.5當量）逐份添加至起始材料（0.207 g，0.92 mmol，1.0當量）、鄰苯二甲醯亞胺（0.163 g；1.11 mmol，1.2當量）及PPh_3（0.363 g，1.38 mmol，1.5當量）於Me-THF（10 mL）中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌整夜。第二天上午，將溶液用DCM（10 mL）稀釋且用10%的K_2CO_3水溶液（2×20 mL）洗滌。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發至乾燥。藉由矽膠層析法（EtOAc:己烷1:9至1:4）純化所得粗產物以得到所需產物。

步驟4：鄰苯二甲醯亞胺水解



【0280】 將(4-(2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)-5-甲基噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯（0.170 g，1.0當量）溶解於2 mL EtOH中。隨後，在0℃下添加肼單水合物（0.617 g，30.0當量）。在室溫下繼續反應17小時。將所得混合物濃縮且隨後用DCM（20 mL）稀釋並用水（2×10 mL）洗滌。將有機層合併，經$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空中濃縮。所得粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟5：乙醯化



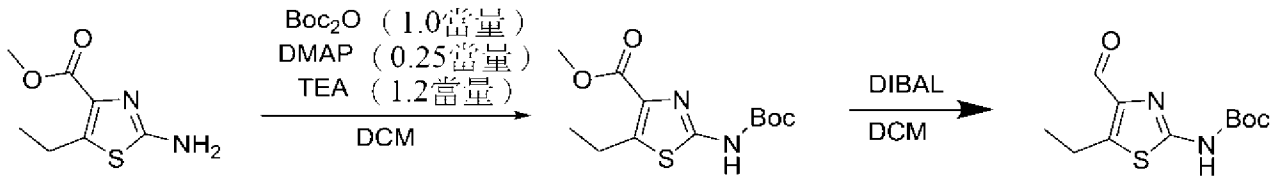
【0281】 將(4-(2-胺基乙基)-5-甲基噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯（0.077 g，0.30 mmol，1.0當量）溶解於2 mL DCM中。隨後，在0℃下添加TEA（0.125 mL，0.90 mmol，3.0當量），隨後添加乙醯氯（0.032 mL，0.45 mmol，1.5當量）。在室溫下繼續反應17小時。所得混合物用水(3 mL)稀釋，且用DCM (3×10 mL)萃取。經合併之有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空中濃縮。所得粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟6：Boc脫保護

【0282】 參見上文之通用Boc脫保護程序。

程序7 - A92之中間體

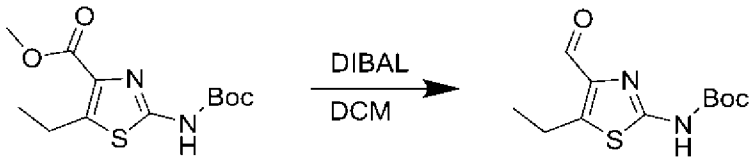
【0283】 A92之中間體之合成遵循以下流程。



步驟1：Boc保護

【0284】 參見上文通用Boc保護程序。

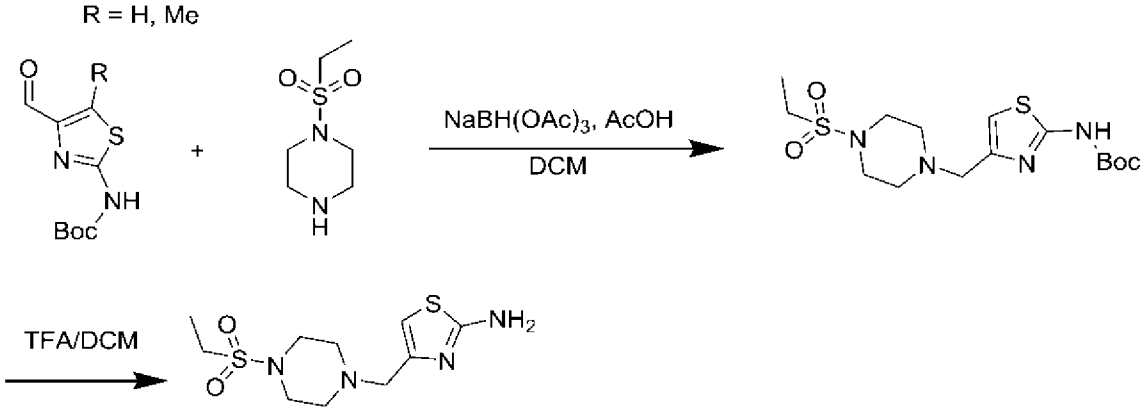
步驟2：DIBAL還原



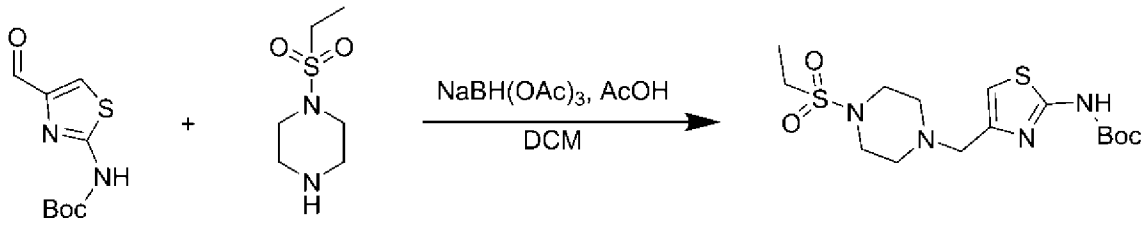
【0285】 將無水起始材料（0.780 g，2.72 mmol，1.0當量）溶解於DCM（8 mL）中且在-78℃下向溶液添加二異丁基氫化鋁（於DCM中1 M，8.17 mL，8.17 mmol，3.0當量）。將其攪拌5小時。在5小時之後，將溶液用甲醇及1 N HCl淬滅。在反應混合物之溫度升高至室溫之後，添加水（15 mL）且用DCM（3×20 mL）萃取。有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發。所得粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

程序8 - A96之中間體

【0286】 A96之中間體之合成遵循以下流程：



步驟1：還原胺化



【0287】 在室溫下向1-(乙磺醯基)哌嗪（0.500 g，2.8 mmol，1.0當量）於7 mL DCM中之經攪拌溶液中添加(4-甲醯基噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁酯（0.650 g，3.65 mmol，1.3當量）。隨後將混合物用三乙醯氧基硼氫化鈉（0.773 g，3.65 mmol，1.3當量）及催化量之乙酸處理。將反應物攪拌約15小時。將所得混合物用$NaHCO_3$（40 mL）稀釋且用DCM（3×30 mL）萃取。將有機層合併，經$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由矽膠層析法（0至100% EtOAc/己烷）純化所得粗材料以得到所需產物。

【0288】 以類似方式製備以下化合物：

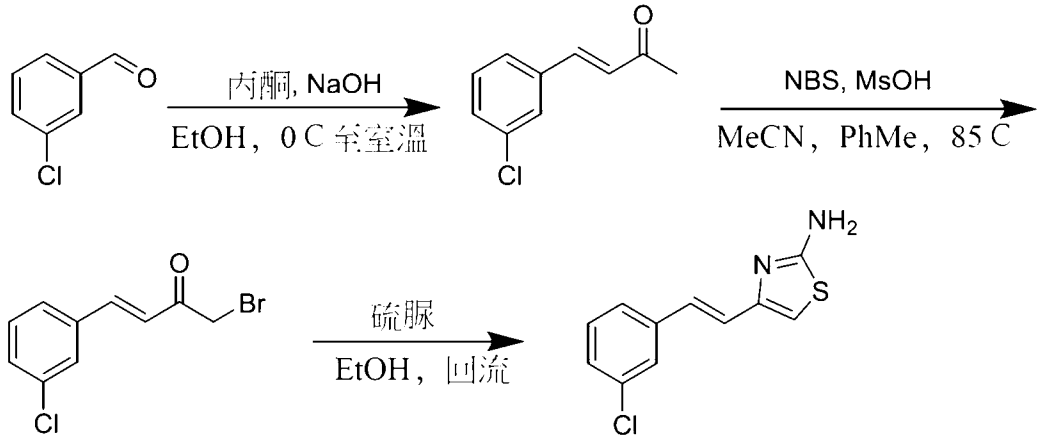
中間體：	化合物名稱
A92	(5-乙基-4-((4-(乙基磺醯基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯

步驟2：Boc脫保護

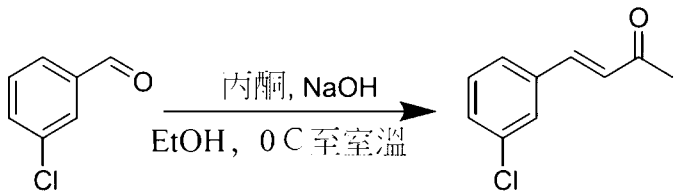
【0289】 參見上文之通用Boc脫保護程序。

程序9 - A209之中間體

【0290】 根據以下流程準備A209之中間體之合成：

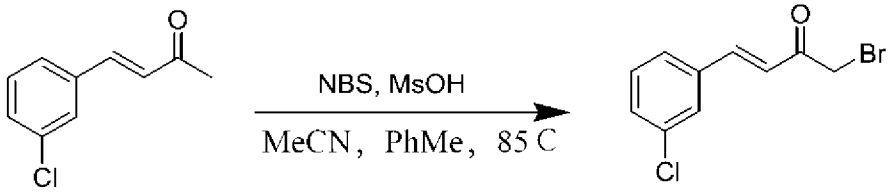


步驟1：縮合



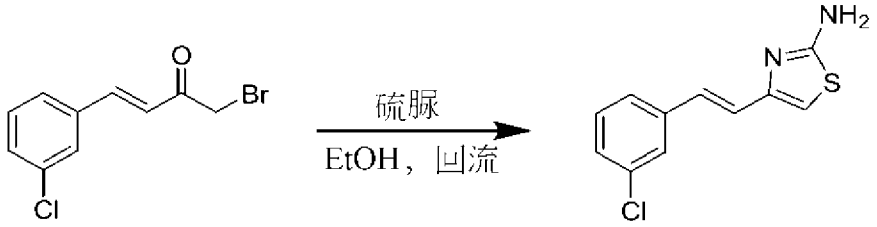
【0291】 向NaOH固體（0.569 g，14.23 mmol，1.0當量）與丙酮（4.22 mL，56.9 mmol，4.0當量）之溶液添加水及乙醇。在0℃下在20分鐘內逐滴添加醛（2.0 g，14.23 mmol，1.0當量）。使反應混合物升溫至室溫並攪拌。TLC分析指示2小時後反應完成。此後，將反應混合物用HCl水溶液（1 N）淬滅，將pH調節至6，且隨後蒸發以移除殘餘乙醇。藉由乙酸乙酯（3×40 mL）萃取殘餘物。將經合併之有機相用鹽水（2×15 mL）洗滌，經$MgSO_4$乾燥且在減壓下濃縮以得到所需產物，其未經進一步純化即用於下一步驟。

步驟2：溴化



【0292】 向烯酮（1.91 g，10.57 mmol，1.0當量）於60 mL ACN:甲苯（1:1）中之溶液添加甲磺酸（1.72 mL，26.44 mmol，2.5當量）及NBS（1.98 g，11.1 mmol，1.05當量）並加熱至85℃持續6小時。將飽和$NaHCO_3$（70 mL）及EtOAc（4×30 mL）添加至上述混合物中。將有機層分離，經硫酸鎂乾燥且蒸發。經由矽膠層析法（0至25% EtOAc/己烷）純化所得粗材料以得到所需產物。

步驟3：噻唑縮合

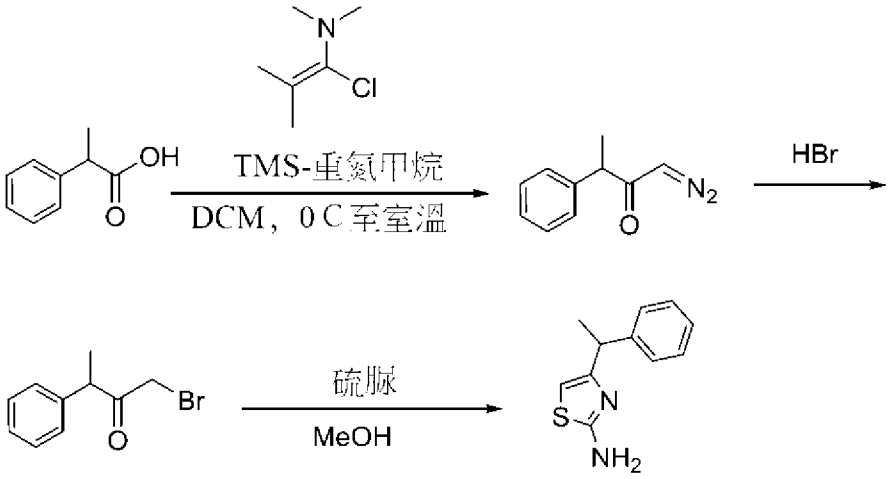


【0293】 將硫脲（0.442 g，5.81 mmol，1.1當量）溶解於純乙醇（20 mL）

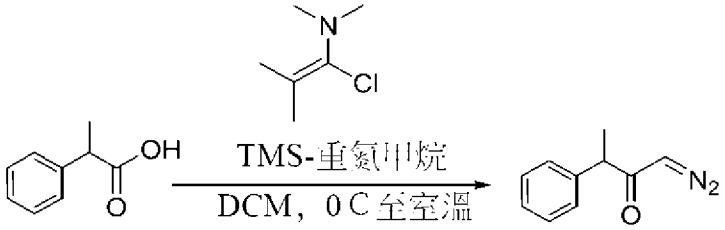
中。向此溶液中添加起始材料（1.37 g，5.28 mmol，1.0當量）。使混合物回流3小時。此後，將溶液冷卻，並將乙醇蒸發。添加水且將所得溶液鹼化至pH 10。將水層用EtOAc（4×30 mL）萃取，並將經合併之有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾並蒸發。所得粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

程序10 - 合成A21之中間體

【0294】 A21之中間體之合成遵循以下流程：



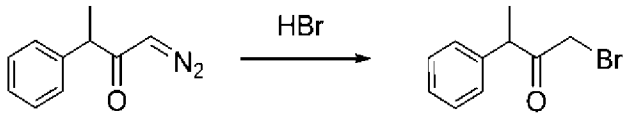
步驟1：重氮甲酮形成



【0295】 在0℃下向2-苯基丙酸（1.0 g，6.62 mmol，1.0當量）於DCM（20 mL）中之經攪拌溶液中添加4Å分子篩及1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯基胺（0.99 mL，7.54 mmol，1.14當量）。在15分鐘之後，將反應混合物冷卻至-20℃且將其緩慢添加至TMS-重氮甲烷（3.47 mL，21.9 mmol，2.9當量）於DCM中之溶液。使反應混合物升溫至室溫，且攪拌隔夜。將反應混合物在燒結漏斗上過濾且藉由添加飽和NH_4Cl（30 mL）淬滅濾液。將混合物用DCM（4×40 mL）萃取並將有機層分離，且用鹽水洗滌。隨後將有機層用$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮至乾燥。

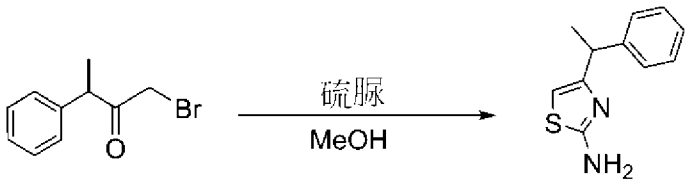
所得粗材料未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟2：溴化



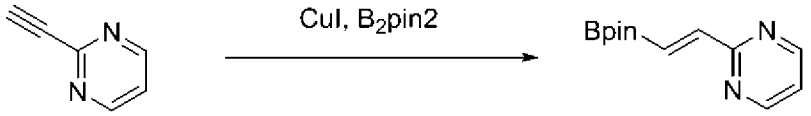
【0296】 將HBr（水中之40%溶液，45 mL）倒入含有粗重氮甲酮（1.5 g，8.56 mmol，1.0當量）之圓底燒瓶中。將反應混合物在室溫下攪拌17小時。此後，將反應混合物用$NaHCO_3$飽和溶液（100 mL）淬滅。將混合物用DCM（4×30 mL）萃取且將有機層分離，用鹽水洗滌，用$MgSO_4$乾燥過濾且濃縮至乾燥。所得粗材料未經進一步純化即使用。

步驟3：噻唑縮合



【0297】 向粗製溴酮（1.03 g，4.52 mmol，1.0當量）於MeOH（10.3 mL）中之溶液中添加硫脲（0.344 g，4.52 mmol，1.0當量）。將反應混合物攪拌整夜。LCMS分析展示SM之消耗及新產物之形成。第二天上午，蒸發MeOH並藉由製備型HPLC（C18管柱製備型流動相：ACN+0.1% FA，H_2O+0.1% FA）純化粗產物以得到所需產物。

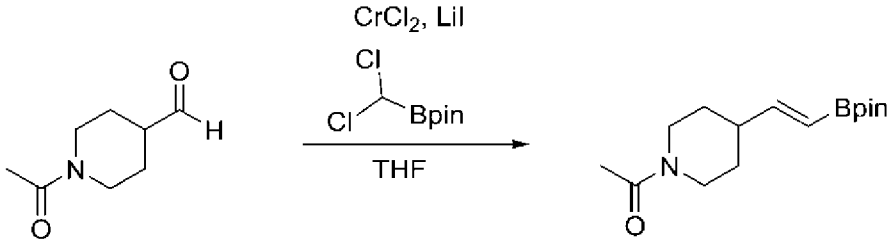
程序11A - A307之中間體的前驅體



【0298】 在氬氣下於火焰乾燥Schlenk中將CuI（24.36 mg，0.243 mmol，0.05當量）、XantPhos（140 mg，0.243 mmol，0.05當量）及NaOtBu（46.6 mg，0.485 mmol，0.10當量）混合於無水THF（20 mL）中。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。隨後將B_2pin_2（1.35 g，5.34 mmol，1.1當量）於無水THF（10 mL）

中之溶液添加至混合物中，並再攪拌10分鐘。隨後依次添加炔烴（500 mg，4.85 mmol，1.0當量）、MeOH（0.441 ml，9.709 mmol，2當量）及無水THF（5 mL）。將所得混合物在室溫下攪拌18小時，經由矽藻土過濾且蒸發至乾燥。將粗產物藉由管柱層析法於二氧化矽（Hex/EtOAc）上純化以得到純產物。

程序11B - A157之中間體的前驅體

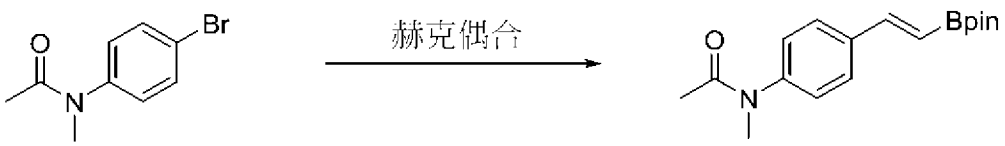


【0299】 在氬氣氛圍下使無水$CrCl_2$（950 mg，7.73 mmol，8當量）懸浮於THF（10 mL）中。在25℃下將醛（150 mg，0.96 mmol，1.0當量）及二氯甲基硼酸酯（407 mg，1.93 mmol，2當量）的THF（5 mL）中之溶液及LiI（517 mg，3.86 mmol，4當量）之THF溶液）依次添加至懸浮液中。在25℃下攪拌16小時後，將反應混合物倒入水（25 mL）中且用乙醚（3×10 mL）萃取。經合併之萃取物經Na_2SO_4乾燥並濃縮。粗產物足夠純以用於下一步驟。

【0300】 經由類似方法製備以下化合物：

中間體之前驅體	化合物名稱
A155	4,4,5,5-四甲基-2-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基)乙烯基)-1,3,2-二氧硼喃
A254	2-(2-((1S,4S)-4-甲氧基環己基)乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃
A253	2-(2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃

程序11C - A245之中間體的前驅體



【0301】 將芳基溴（1.39 g，6.09 mmol，1.0當量）、乙烯基硼酸四甲基乙

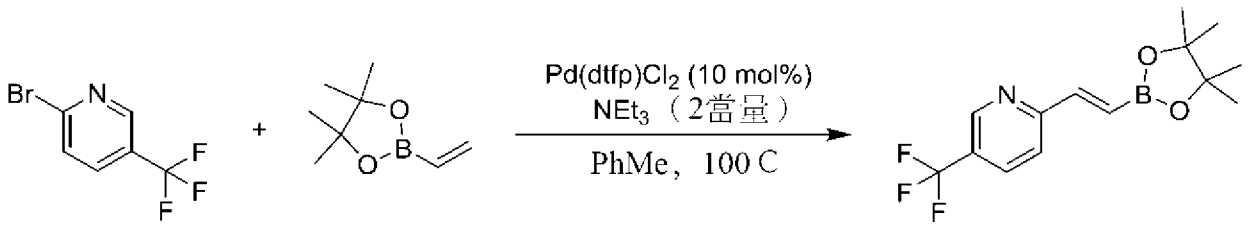
二醇酯（1.06 ml，6.09 mmol，1.0當量）及TEA（1.69 ml，12.19 mmol，2.0當量）溶解於甲苯（24.5 mL）中。將混合物用氬氣吹掃5分鐘。此後，添加$Pd(tBu_3P)_2$（0.156 g，0.30 mmol，0.05當量），並將反應混合物用氬氣吹掃2分鐘。封閉壓力容器，並將反應在90℃下加熱兩小時。LCMS分析展示起始材料之消耗及所需產物之形成。將反應物冷卻至室溫且經由矽藻土塞過濾。蒸發濾液，並將所需產物自Et_2O再結晶且用戊烷洗滌。在必要情況下，藉由急驟層析法在二氧化矽（Hex/EtOAc）上執行另外的純化。

【0302】 經由類似方法製備以下化合物：

中間體之前驅體	化合物名稱
A248	2-(4-環丙氧基苯乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃
A247	4,4,5,5-四甲基-2-(1-苯基丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧硼喃
A246	N,N-二甲基-4-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)乙烯基)苄醯胺
A245	N-甲基-N-(4-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)乙烯基)苯基)乙醯胺
A241	2-(2-氟-4-甲氧基苯乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃
A240	2-(3-氟-4-甲氧基苯乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃
A150	5-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)乙烯基)-1H-吲哚
A239	N-甲基-4-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)乙烯基)苄醯胺
A237	6-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)乙烯基)喹啉
A236	2-(4-異丙氧基苯乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃
A235	2-(2-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃
A234	2-(2-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃
A233	1-(4-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)乙烯基)苯基)哌啶
A232及A222	2-(2-(呋喃-3-基)乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃
A230	4-(4-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)乙烯基)苯基)嗎

中間體之前驅體	化合物名稱
	啉
A229	N,N-二甲基-4-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)乙烯基)苯胺
A151	1-甲基-5-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)乙烯基)-1H-吲哚
A366及A307	(4-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯

程序11D - A343之中間體的前驅體



【0303】 向帶有攪拌棒之20 mL小瓶中裝入溴化物（1.3 g，5.9 mmol，1.0當量）及$Pd(dtfp)Cl_2$（380 mg，0.59 mmol，0.1當量）。將小瓶抽空且用氮氣反沖。添加新鼓泡之甲苯（5 mL），隨後添加乙烯基四甲基乙二醇硼酸酯（3.5 mL，21 mmol，3.5當量）及NEt_3（1.6 mL，12 mmol，2.0當量）。將小瓶封蓋，並在100℃下攪拌反應混合物整夜。第二天上午，將反應混合物冷卻至室溫且用EtOAc（100 mL）稀釋。將有機層用鹽水（2×100 mL）洗滌且將經合併之水層用EtOAc（1×100 mL）萃取。將經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。將所得粗材料藉由矽膠層析法或RP-矽膠層析法（C18）純化以得到所需產物。

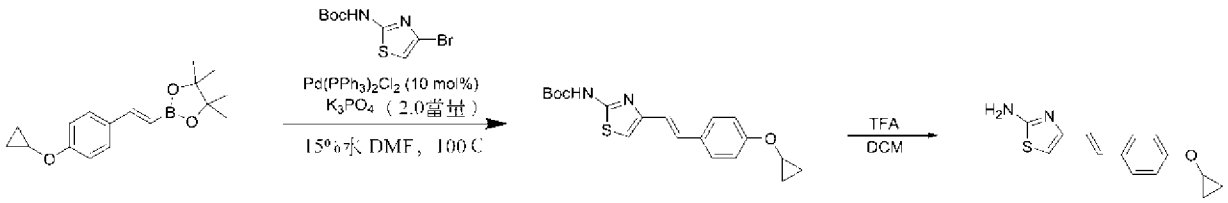
【0304】 經由類似方法製備以下化合物：

中間體之前驅體	化合物名稱
A358	3,5-二氟-2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)乙烯基)吡啶
A357	5-甲基-2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)乙烯基)吡啶
A356	2-甲基-6-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)乙烯基)吡啶
A347	3-甲基-2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)乙烯基)吡啶
A342	5-氟-2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)乙烯基)吡啶

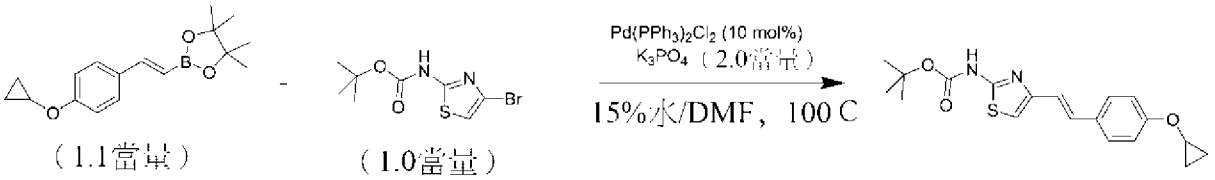
中間體之前驅體	化合物名稱
A341	6-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)乙烯基)菸鹼腈
A327	2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)乙烯基)-5-(三氟甲氧基)吡啶
A304	2-(4-環丙氧基-2-氟苯乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃
A299	3-氟-5-甲氧基-2-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)乙烯基)吡啶

程序11E - A248之中間體（途徑A）

【0305】 反應遵循以下通用反應流程：



步驟1A：鈴木偶合（Suzuki Coupling）程序



（1.1當量） （1.0當量）

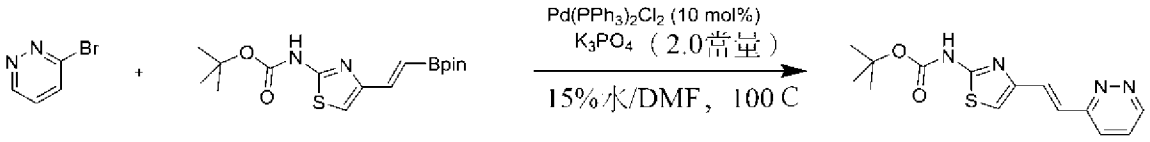
【0306】 向帶有攪拌棒之小瓶中裝入溴化物（388 mg，1.39 mmol，1.0當量）、酮酸酯（437 mg，1.53 mmol，1.1當量）、磷酸鉀（589 mg，2.78 mmol，2.0當量）及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（97.4 mg，0.139 mmol，0.1當量）。將小瓶抽空且用氮氣反沖。添加15%水/DMF（用氮氣鼓泡1小時，4 mL，0.4 M）。將小瓶封蓋，且在100℃下攪拌反應混合物整夜。第二天上午，將反應混合物倒入EtOAc（50 mL）中且用1:1水:鹽水（2×50 mL）洗滌。經合併之水層用EtOAc（1×50 mL）萃取。將經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析法純化所得粗材料以得到所需產物。

【0307】 經由相同方法製備以下化合物：

中間體	化合物名稱
A269	(4-(2-(5-甲氧基吡啶-2-基)乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A155	(4-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基)乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A254	(4-(2-((1s,4s)-4-甲氧基環己基)乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A253	(4-(2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A246	(4-(4-(二甲基胺甲醯基)苯乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A245	(4-(4-(N-甲基乙醯胺基)苯乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A157	(4-(2-(1-乙醯基哌啶-4-基)乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A241	(4-(2-氟-4-甲氧基苯乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A240	(4-(3-氟-4-甲氧基苯乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A150	(4-(2-(1H-吲哚-5-基)乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A239	(4-(4-(甲基胺甲醯基)苯乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A237	(4-(2-(喹啉-6-基)乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A230	(4-(4-嗎啉基苯乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A151	(4-(2-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A217及A218	(4-(3-苯基丙-1-烯-1-基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A222及A232	(4-(2-(呋喃-3-基)乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A234	(4-(2-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A235	(4-(2-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A236	(4-(4-異丙氧基苯乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A242	(4-(1H-茚-2-基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A244	(4-(2-(環己-1-烯-1-基)乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A247	(4-(1-苯基丙-1-烯-2-基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A248	(4-(4-環丙氧基苯乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A249	(4-(1,2,3,6-四氫-[1,1'-聯苯]-4-基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A258	(4-(1-苯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A259	(4-(1-苄基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A327	(4-(2-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A341	(4-(2-(5-氰基吡啶-2-基)乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A342	（4-（2-（5-氟吡啶-2-基）乙烯基）噻唑-2-基）氨基甲酸叔丁酯
A343	(4-(2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯

中間體	化合物名稱
A272	(4-(2-([1,3]二氧雜環戊[4,5-b]吡啶-5-基)乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A274	(4-(2-([1,3]二氧雜環戊[4,5-b]吡啶-6-基)乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A294	(4-(1,4,5,6-四氫-[1,1'-聯苯]-3-基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A229	(4-(4-(二甲胺基)苯乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A233	(4-(4-(哌啶-1-基)苯乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A223	(4-(4-乙醯胺基苯乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A299	(4-(2-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A304	(4-(4-環丙氧基-2-氟苯乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A347	(4-(2-(3-甲基吡啶-2-基)乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A356	(4-(2-(6-甲基吡啶-2-基)乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A357	(4-(2-(5-甲基吡啶-2-基)乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A358	(4-(2-(3,5-二氟吡啶-2-基)乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯

步驟1A：反向鈴木偶合

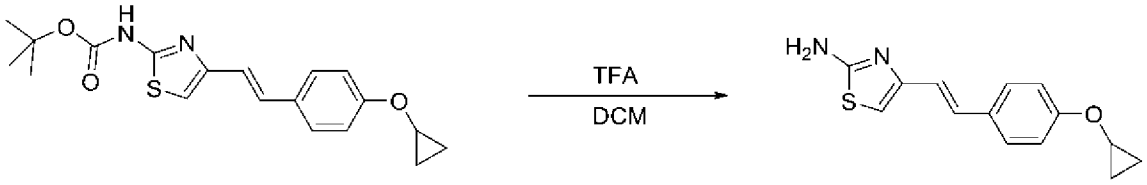


【0308】 向帶有攪拌棒之小瓶中裝入溴化物（51.7 mg，0.325 mmol，1.0當量）、硼酸酯（126 mg，0.358 mmol，1.1當量）、K_3PO_4（138 mg，0.650 mmol，2.0當量）及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（22.8 mg，0.0325 mmol，0.1當量）。將小瓶抽空且用氮氣反沖。添加新鼓泡之15%水/DMF（2 mL），並將小瓶封蓋。在100℃下攪拌反應混合物2小時。在2小時後，將反應混合物冷卻至室溫且倒入EtOAc（50 mL）中。將所得溶液用鹽水（2×50 mL）洗滌，並將經合併之水層用EtOAc（1×50 mL）萃取。將經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由矽膠層析法純化所得粗材料。

【0309】 經由類似方法製備以下化合物：

中間體	化合物名稱
A307	(4-(2-(嘧啶-2-基)乙烯基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯

步驟2：Boc脫保護



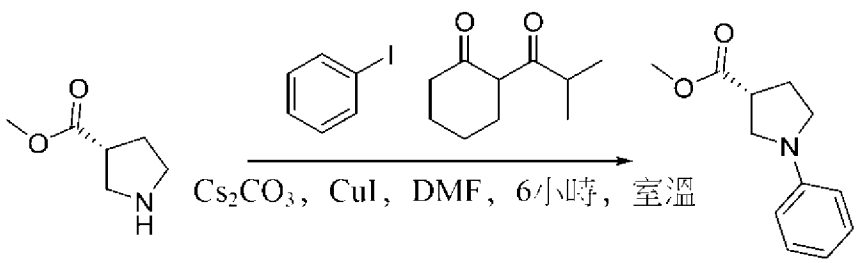
【0310】 向帶有攪拌棒之20 mL小瓶中裝入胺甲酸酯（270 mg，0.753 mmol，1.0當量）及DCM（4 mL）。添加TFA（1 mL，13 mmol，17當量）且將反應混合物在室溫下攪拌整夜。第二天上午，將反應混合物倒入DCM（50 mL）中且用飽和$NaHCO_3$（2×50 mL）洗滌。將經合併之水層用DCM（1×50 mL）萃取，且將經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。所得材料未經進一步純化即用於下一步驟中。

【0311】 經由類似方法製備以下化合物：

中間體	化合物名稱
A269	4-(2-(5-甲氧基吡啶-2-基)乙烯基)噻唑-2-胺
A155	4-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基)乙烯基)噻唑-2-胺
A254	4-(2-((1s,4s)-4-甲氧基環己基)乙烯基)噻唑-2-胺
A253	4-(2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)乙烯基)噻唑-2-胺
A246	4-(2-(2-胺基噻唑-4-基)乙烯基)-N,N-二甲基苄醯胺
A245	N-(4-(2-(2-胺基噻唑-4-基)乙烯基)苯基)-N-甲基乙醯胺
A157	1-(4-(2-(2-胺基噻唑-4-基)乙烯基)哌啶-1-基)乙-1-酮
A241	4-(2-氟-4-甲氧基苯乙烯基)噻唑-2-胺
A240	4-(3-氟-4-甲氧基苯乙烯基)噻唑-2-胺
A150	4-(2-(1H-吲哚-5-基)乙烯基)噻唑-2-胺
A239	4-(2-(2-胺基噻唑-4-基)乙烯基)-N-甲基苄醯胺
A237	4-(2-(喹啉-6-基)乙烯基)噻唑-2-胺
A230	4-(4-嗎啉基苯乙烯基)噻唑-2-胺
A151	4-(2-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)乙烯基)噻唑-2-胺
A217及A218	4-(3-苯基丙-1-烯-1-基)噻唑-2-胺
A222及A232	4-(2-(呋喃-3-基)乙烯基)噻唑-2-胺
A234	4-(2-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)乙烯基)噻唑-2-胺
A235	4-(2-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)乙烯基)噻唑-2-胺

中間體	化合物名稱
A236	4-(4-異丙氧基苯乙烯基)噻唑-2-胺
A242	4-(1H-茚-2-基)噻唑-2-胺
A244	4-(2-(環己-1-烯-1-基)乙烯基)噻唑-2-胺
A247	4-(1-苯基丙-1-烯-2-基)噻唑-2-胺
A248	4-(4-環丙氧基苯乙烯基)噻唑-2-胺
A249	4-(1,2,3,6-四氫-[1,1'-聯苯]-4-基)噻唑-2-胺
A258	4-(1-苯基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)噻唑-2-胺
A259	4-(1-苄基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)噻唑-2-胺
A327	4-(2-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)乙烯基)噻唑-2-胺
A341	6-(2-(2-胺基噻唑-4-基)乙烯基)菸鹼腈
A342	4-(2-(5-氟吡啶-2-基)乙烯基)噻唑-2-胺
A343	4-(2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙烯基)噻唑-2-胺
A272	4-(2-([1,3]二氧雜環戊[4,5-b]吡啶-5-基)乙烯基)噻唑-2-胺
A274	4-(2-([1,3]二氧雜環戊[4,5-b]吡啶-6-基)乙烯基)噻唑-2-胺
A294	4-(1,4,5,6-四氫-[1,1'-聯苯]-3-基)噻唑-2-胺
A366	4-(2-(噻嗪-3-基)乙烯基)噻唑-2-胺
A229	4-(4-(二甲胺基)苯乙烯基)噻唑-2-胺
A233	4-(4-(哌啶-1-基)苯乙烯基)噻唑-2-胺
A307	4-(2-(嘧啶-2-基)乙烯基)噻唑-2-胺
A223	N-(4-(2-(2-胺基噻唑-4-基)乙烯基)苯基)乙醯胺
A299	4-(2-(3-氟-5-甲氧基吡啶-2-基)乙烯基)噻唑-2-胺
A304	4-(4-環丙氧基-2-氟苯乙烯基)噻唑-2-胺
A347	4-(2-(3-甲基吡啶-2-基)乙烯基)噻唑-2-胺
A356	4-(2-(6-甲基吡啶-2-基)乙烯基)噻唑-2-胺
A357	4-(2-(5-甲基吡啶-2-基)乙烯基)噻唑-2-胺
A358	4-(2-(3,5-二氟吡啶-2-基)乙烯基)噻唑-2-胺

程序12A - A289之中間體的前驅體



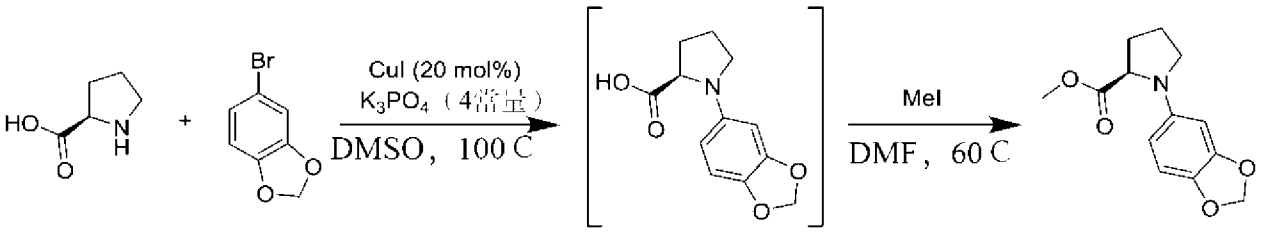
【0312】 在氮氣氛圍下向帶有攪拌棒之100 mL圓底燒瓶中裝入D-脯胺酸

酯（1.00 g，7.7 mmol，1.00當量）、碘苯（1.90 g，9.3 mmol，1.2當量）、2-(2-甲基丙醯基)環己-1-酮（521 mg，3.1 mmol，0.4當量）、Cs_2CO_3（7.57 g，23.227 mmol，3當量）、CuI（147.45 mg，0.774 mmol，0.1當量）及DMF（30 mL，0.26 M），將小瓶封蓋並放置於50℃浴中。在50℃下攪拌反應混合物整夜。第二天上午，將反應混合物倒入DCM（200 mL）中且用鹽水（3×100 mL）洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由矽膠層析法純化所得粗材料以得到所需產物。

【0313】 經由類似方法製備以下化合物：

中間體之前驅體	化合物名稱
A290	(R)-1-苯基吡咯啶-3-甲酸甲基酯

程序12B - A359之中間體的前驅體

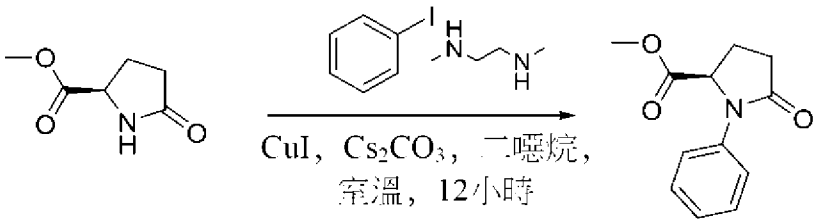


【0314】 向帶有攪拌棒之40 mL小瓶中裝入D-脯胺酸（1.43 g，12.4 mmol，2.5當量）芳基溴（1.00 g，4.97 mmol，1.0當量）、CuI（189 mg，0.994 mmol，0.2當量）及K_3PO_4（4.22 g，19.9 mmol，4.0當量）。將小瓶抽空且用氮氣反沖。添加新鼓泡之DMSO（6 mL）。將小瓶封蓋，並在100℃下攪拌反應混合物整夜。第二天上午，將反應混合物冷卻至60℃且用DMF（10 mL）稀釋。添加MeI（1.55 mL，24.8 mmol，5.0當量），且將反應混合物在60℃下攪拌2小時。2小時後，將反應混合物倒入EtOAc（150 mL）中且用鹽水（2×150 mL）洗滌。經合併之水層用EtOAc（1×50 mL）萃取。將經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由矽膠層析法純化所得粗材料以得到所需產物。

【0315】 經由類似方法製備以下化合物：

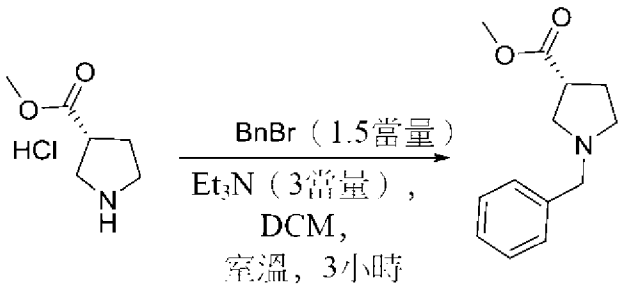
中間體之前驅體	化合物名稱
A328	(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-D-脯胺酸甲酯

程序12C - A319之中間體的前驅體



【0316】 在氮氣氛圍下向帶有攪拌棒之100 mL圓底燒瓶中裝入D-脯胺酸酯（500 mg，3.2 mmol，1.00當量）、碘苯（649 mg，3.181 mmol，1.00當量），甲基[2-(甲胺基)乙基]胺（280 mg，3.2 mmol，1當量）、CuI（303 mg，1.6 mmol，0.5當量）、Cs_2CO_3（2.59 g，8.0 mmol，2.5當量）及二噁烷（20 mL，0.16 M），將小瓶封蓋並放置於25℃浴中。在25℃下攪拌反應混合物整夜。第二天上午，將反應混合物倒入DCM（80 mL）中且用鹽水（2×40 mL）洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由矽膠層析法純化所得粗材料以得到所需產物。

程序12D - A279之中間體程序



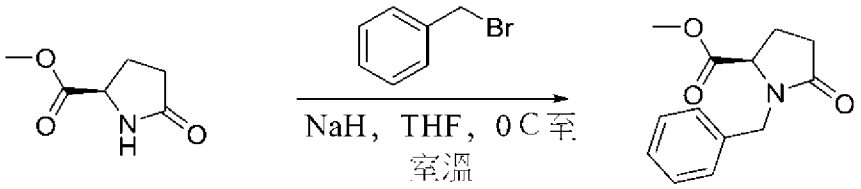
【0317】 向帶有攪拌棒之100 mL圓底燒瓶中裝入吡咯啶酯（1.50 g，11.6 mmol，1.00當量）、TEA（3.53 g，34 mmol，3.00當量）及DCM（20 mL，0.58 M）。添加苄基溴（2.38 g，14.0 mmol，1.20當量），將小瓶封蓋並放置於25℃浴中。在25℃下攪拌反應混合物2小時。將反應混合物倒入DCM（50 mL）中且用H_2O（3×50 mL）洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由矽膠層析

法純化所得粗材料以得到所需產物。

【0318】 經由類似方法製備以下化合物：

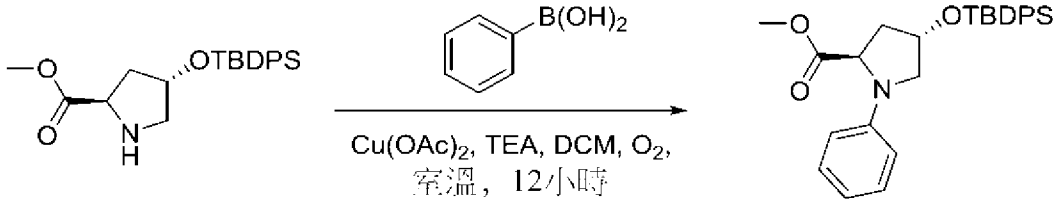
中間體之前驅體	化合物名稱
A277	苄基-D-脯胺酸甲酯
A278	苄基-L-脯胺酸甲酯
A291	(R)-1-苄基吡咯啶-3-甲酸甲酯
A302	1-苄基哌啶-4-甲酸甲酯

程序12E - A320之中間體的前驅體



【0319】 向帶有攪拌棒之50 mL圓底燒瓶中裝入D-脯胺酸酯（880 mg，6.1 mmol，1.00當量）、苄基溴（1.15 g，6.7 mmol，1.09當量）及THF（12 mL，0.51 M）。在0℃下逐份添加NaH（60%，369 mg，9.2 mmol，1.5當量）。將小瓶封蓋並放置於25℃浴中。在25℃下攪拌反應混合物5小時。將反應混合物藉由NH_4Cl（水溶液）（25 mL）淬滅。所得溶液用乙酸乙酯（3×30 mL）萃取且用鹽水（2×30 mL）洗滌。將經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由矽膠層析法純化所得粗材料以得到所需產物。

程序12F - A323之中間體的前驅體



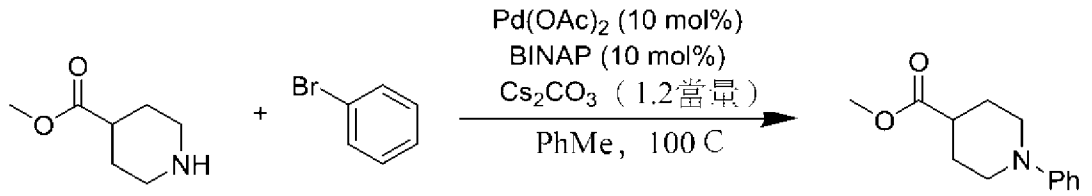
【0320】 在氮氣氛圍下向帶有攪拌棒之100 mL圓底燒瓶中裝入吡咯啶酯（2.00 g，4.4 mmol，1.00當量）、苯基硼酸（1.59 g，13.0 mmol，3當量）、$Cu(OAc)_2$（2.37 g，13.0 mmol，3當量）、TEA（2.20 g，21.8 mmol，5當量）及DCM（30 mL，0.15 M）。隨後將反應燒瓶抽真空並用氧氣沖洗，並將所述工列重複兩次。將小

瓶封蓋並放置於25℃浴中。在使用氧氣氣囊之氧氣氛圍下在25℃下攪拌反應混合物48小時。將反應混合物倒入DCM（150 mL）中且藉由添加$NH_3.H_2O$（20 mL）淬滅，用H_2O（1×50 mL）及鹽水（3×50 mL）洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由矽膠層析法純化所得粗材料以得到所需產物。

【0321】 經由類似方法製備以下化合物：

中間體之前驅體	化合物名稱
A332	(R)-1-苯基哌啶-2-甲酸甲酯
A333	(2R,4S)-4-甲氧基-1-苯基吡咯啶-2-甲酸甲酯
A334	(2R,3S)-3-甲氧基-1-苯基吡咯啶-2-甲酸甲酯
A336	(R)-1-苯基氮雜環丁烷-2-甲酸甲酯
A337	(R)-4-苯基嗎啉-3-甲酸甲酯
A339	(R)-4,4-二氟-1-苯基吡咯啶-2-甲酸甲酯
A344及A352	(2R,3S)-3-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-1-苯基吡咯啶-2-甲酸甲酯
A345	(2R,3R)-3-甲氧基-1-苯基吡咯啶-2-甲酸甲酯
A346	(2R,4R)-4-異丙氧基-1-苯基吡咯啶-2-甲酸甲酯
A351及A353	(2R,3R)-3-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-1-苯基吡咯啶-2-甲酸甲酯
A354	(2R,4R)-4-(環己氧基)-1-苯基吡咯啶-2-甲酸甲酯
A306	1-苯基哌啶-3-甲酸甲酯
A338	(R)-2-甲基-1-苯基吡咯啶-2-甲酸甲酯

程序12G - A285之中間體的前驅體



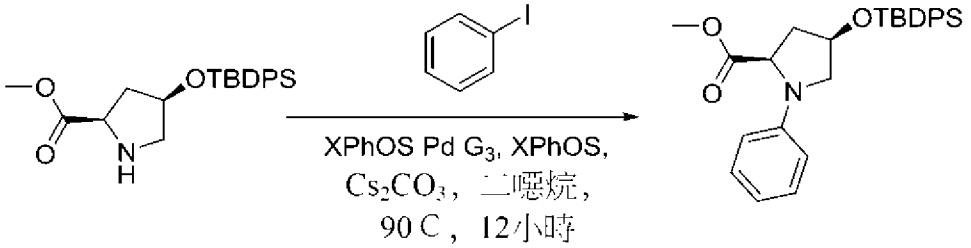
【0322】 向帶有攪拌棒之小瓶中裝入胺（1.4 g，9.7 mmol，1.2當量）、Cs_2CO_3（3.2 g，9.7 mmol，1.2當量）、$Pd(OAc)_2$（180 mg，0.81 mmol，0.1當量）及BINAP（510 mg，0.81 mmol，0.1當量）。將小瓶抽空且用氮氣反沖。添加新鼓泡之甲苯（15 mL），隨後添加溴苯（0.85 mL，8.1 mmol，1.0當量）。將反應

混合物封蓋且在100℃下攪拌整夜。第二天上午，將反應混合物冷卻至室溫且倒入EtOAc（100 mL）中。將有機層用鹽水（2×100 mL）洗滌且將經合併之水層用EtOAc（1×100 mL）萃取。將經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由矽膠層析法純化所得粗材料以得到所需產物。

【0323】 經由類似方法製備以下化合物：

中間體之前驅體	化合物名稱
A315	1-(5-甲氧基吡啶-2-基)氮雜環丁烷-3-甲酸甲酯
A361	(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)-D-脯胺酸甲酯
A362	苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基-D-脯胺酸甲酯

程序12H - A322之中間體的前驅體

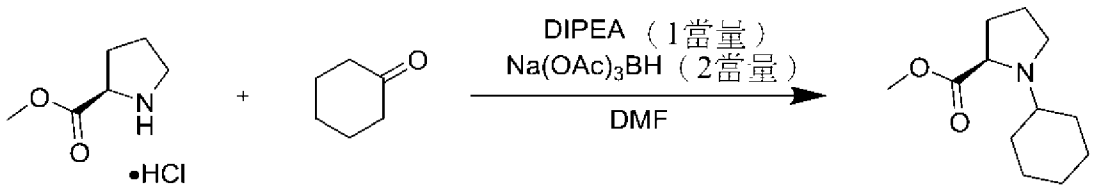


【0324】 在氮氣氛圍下向帶有攪拌棒之250 mL圓底燒瓶中裝入吡咯啶酯（2.40 g，6.257 mmol，1.00當量）、碘苯（1.91 g，9.362 mmol，1.50當量）、Cs_2CO_3（6.10 g，18.722 mmol，2.99當量）、XPhOS（595.00 mg，1.248 mmol，0.20當量）、XPhOS Pd G3（1.06 g，1.252 mmol，0.20當量）及二噁烷（20 mL，0.16 M），將小瓶封蓋並放置於90℃浴中。在90℃下攪拌反應混合物整夜。第二天上午，將反應混合物冷卻至室溫且用H_2O（50 mL）淬滅。將所得溶液用（3×50 mL）乙酸乙酯萃取。將經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由製備型TLC純化所得粗材料以得到所需產物。

【0325】 經由類似方法製備以下化合物：

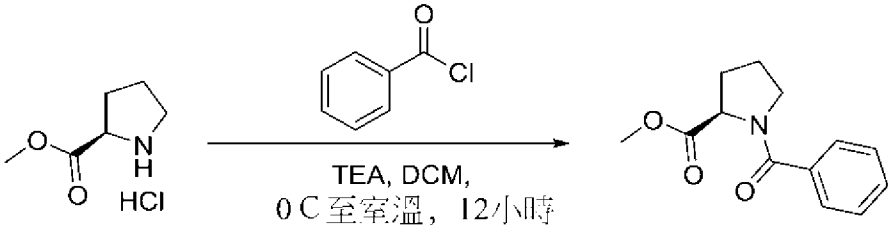
中間體之前驅體	化合物名稱
A323及A326	(2R,4S)-4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-1-苯基吡咯啶-2-甲酸甲酯
A322及A321	(2R,4R)-4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-1-苯基吡咯啶-2-甲酸甲酯

程序12I - A365之中間體的前驅體



【0326】 向帶有攪拌棒之小瓶中裝入D-脯胺酸甲酯鹽酸鹽（100 mg，0.604 mmol，1.0當量）、DIPEA（0.11 mL，0.604 mmol，1.0當量）、環己酮（62.6 uL，0.604 mmol，1.0當量）及DMF（ 1 mL）。將反應混合物冷卻至0℃。添加$Na(OAc)_3BH$（），且將反應混合物升溫至室溫整夜。第二天上午，將反應混合物用EtOAc（50 mL）稀釋且用飽和$NaHCO_3$（3×50 mL）洗滌。將經合併之水層用EtOAc（1×50 mL）萃取，且將經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。所得材料未經進一步純化即用於下一步驟中。

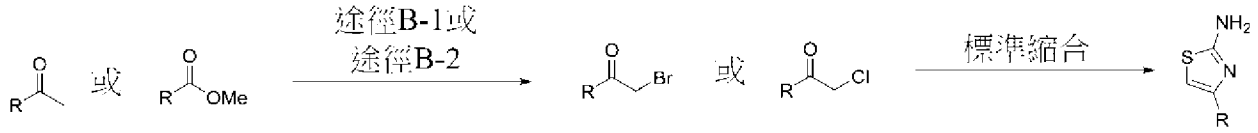
程序12J - A313之中間體的前驅體



【0327】 向帶有攪拌棒之250 mL圓底燒瓶中裝入吡咯啶酯（4.00 g，24 mmol，1.00當量）、TEA（8.40 mL，60 mmol，2.50當量）及DCM（100 mL，0.24 M）。添加苄醯氯（2.8 mL，24 mmol，1.01當量），且將該小瓶封蓋並放置於0℃浴中。在25℃下攪拌反應混合物整夜。第二天上午，將反應混合物倒入DCM（50 mL）中且用H_2O（2×70 mL）洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由矽膠層析法純化所得粗材料以得到所需產物。

程序12K - 經由鹵化合成中間體（例如A163、A154、A158及A292之中間體）（途徑B）

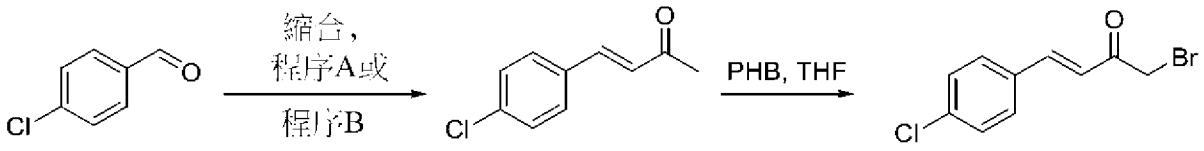
【0328】 反應遵循以下通用反應流程：



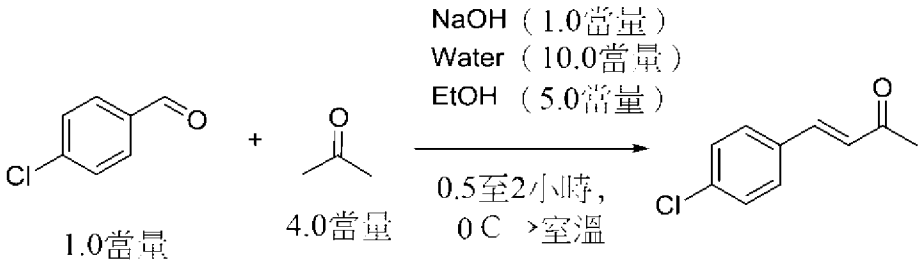
【0329】 根據此程序，製備具有單個立體中心之化合物且作為單一對映異構體評估。除非另有指示，否則製備具有兩個立體中心之化合物，且作為單一非對映異構體但作為對映異構體之混合物評估。製備化合物A321至A323、A325、A326、A333、A334、A344至A346及A351至A354（具有兩個立體中心）中的每一個，並作為純非對映異構體及純對映異構體評估。

步驟1A：**途徑**B-1（溴酮合成）

【0330】 **途徑**B-1遵循以下通用反應流程：



縮合程序A



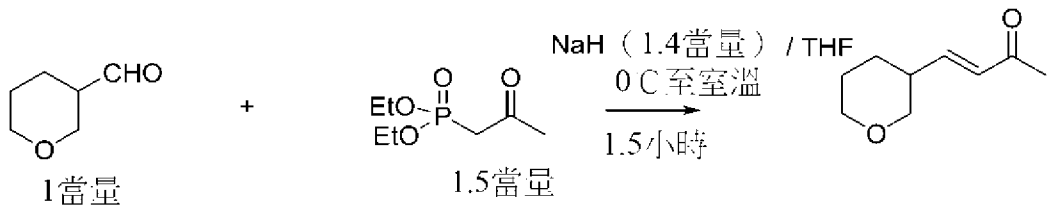
【0331】 將固體NaOH（0.356 g，8.89 mmol，1.0當量）溶解於丙酮（2.63 mL，35.57 mmol，4.0當量）、水（12.5 mL）與EtOH（6.3 mL）之混合物中。隨後在0℃下在20分鐘內逐滴添加4-氯苯甲醛（1.250 g，8.89 mmol，1.0當量）。使反應混合物升溫至室溫並攪拌直至TLC分析指示反應完成（0.5至2小時）。將反應混合物用HCl水溶液（1 N）淬滅，調節pH至6並蒸發以移除殘餘EtOH及丙酮。

藉由EtOAc（3×40 mL）萃取殘餘物。將經合併之有機相用鹽水（50 mL）洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。粗產物藉由管柱層析法於矽膠上純化。

【0332】 經由類似方法製備以下化合物：

中間體	化合物名稱
A161	4-(2-氯苯基)丁-3-烯-2-酮
A159	4-(3-甲氧苯基)丁-3-烯-2-酮
A160	4-(4-甲氧苯基)丁-3-烯-2-酮
A152	4-環己基丁-3-烯-2-酮
A219	4-(4-(三氟甲基)苯基)丁-3-烯-2-酮
A220	4-(4-氟苯基)丁-3-烯-2-酮
A224及A231	4-(3-側氧基丁-1-烯-1-基)苄腈
A227	4-(4-硝基苯基)丁-3-烯-2-酮
A251	5-苯基己-3-烯-2-酮
A252	4-苯基戊-3烯-2-酮
A297	1-苯基戊-1-烯-3-酮
A209	4-(3-氯苯基)丁-3-烯-2-酮
A163	4-(4-氯苯基)丁-3-烯-2-酮
A223	N-(4-(3-側氧基丁-1-烯-1-基)苯基)乙醯胺

縮合程序B

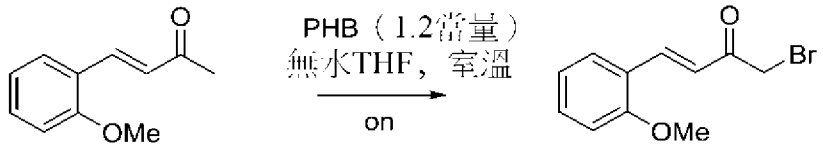


【0333】 在0℃下將(2-側氧基丙基)-膦酸二乙酯（1.34 mL，6.97 mmol，1.5當量）添加至NaH（250 mg 60%礦物油懸浮液，6.51 mmol，1.4當量）於THF（10.3 mL）中之漿液中，並攪拌1小時。逐滴添加醛（0.5 ml，4.65 mmol，1.0當量），移除冷浴並將所得溶液在室溫下再攪拌1.5小時。添加H_2O（10 mL）並分離各層。將水相用Et_2O（3×10 mL）萃取，並將經合併之有機萃取物乾燥（$MgSO_4$）且在減壓下濃縮。藉由急驟層析法純化粗殘餘物。

【0334】 經由類似方法製備以下化合物：

中間體	化合物名稱
A158	4-(2-甲氧苯基)丁-3-烯-2-酮
A153	4-(四氫-2H-哌喃-4-基)丁-3-烯-2-酮
A166	4-(吡啶-4-基)丁-3-烯-2-酮
A165	4-(吡啶-3-基)丁-3-烯-2-酮
A164	4-(吡啶-2-基)丁-3-烯-2-酮

溴化



【0335】 將酮（730 mg，4.15 mmol，1.0當量）溶解於無水THF（10 ml）中，隨後緩慢（1小時）逐滴添加於THF（15 ml）中之吡咯啶酮氫三溴化物（2468 mg，4.98 mmol，1.2當量）。在室溫下攪拌反應物整夜，過濾出固體殘餘物且蒸發濾液。將油狀殘餘物溶解於Et_2O（50 ml）中，用飽和$NaHCO_3$（20 ml）、水（20 ml）及鹽水（20 ml）洗滌。將有機層分離，藉由$MgSO_4$乾燥並蒸發以得到粗產物，將粗產物藉由矽膠急驟層析法進一步純化。

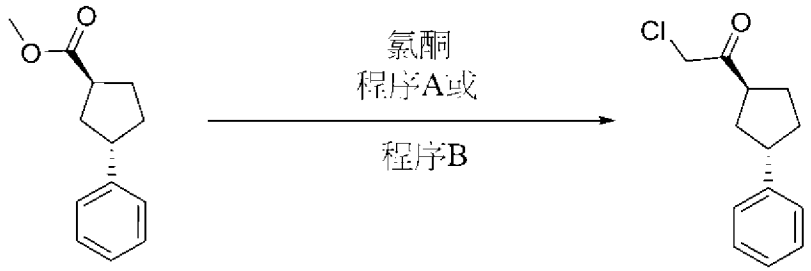
【0336】 經由類似方法製備以下化合物：

中間體	化合物名稱
A161	1-溴-4-(2-氯苯基)丁-3-烯-2-酮
A159	1-溴-4-(3-甲氧苯基)丁-3-烯-2-酮
A160	1-溴-4-(4-甲氧基苯基)丁-3-烯-2-酮
A154	1-溴-4-(四氫-2H-哌喃-3-基)丁-3-烯-2-酮
A158	1-溴-4-(2-甲氧基苯基)丁-3-烯-2-酮
A152	1-溴-4-環己基丁-3-烯-2-酮
A153	1-溴-4-(四氫-2H-哌喃-4-基)丁-3-烯-2-酮
A219	1-溴-4-(4-(三氟甲基)苯基)丁-3-烯-2-酮
A220	1-溴-4-(4-氟苯基)丁-3-烯-2-酮
A166	1-溴-4-(吡啶-4-基)丁-3-烯-2-酮
A224	4-(4-溴-3-側氧基丁-1-烯-1-基)苄腈
A227	1-溴-4-(4-硝基苯基)丁-3-烯-2-酮
A165	1-溴-4-(吡啶-3-基)丁-3-烯-2-酮

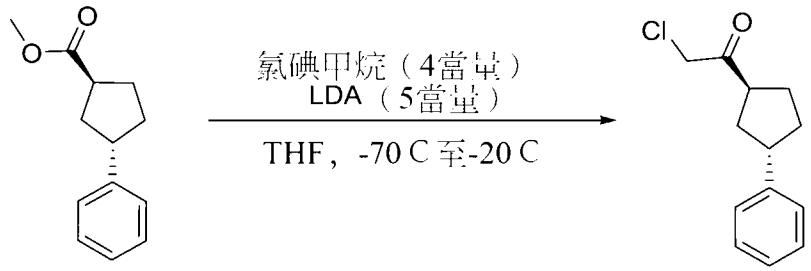
中間體	化合物名稱
A164	1-溴-4-(吡啶-2-基)丁-3-烯-2-酮
A251	1-溴-5-苯基己-3-烯-2-酮
A252	1-溴-4-苯基戊-3-烯-2-酮
A297	4-溴-1-苯基戊-1-烯-3-酮
A209	1-溴-4-(3-氯苯基)丁-3-烯-2-酮
A163	1-溴-4-(4-氯苯基)丁-3-烯-2-酮
A225	1-溴-3,3-二甲基-5-苯基戊-2-酮
A228	1-溴-3,3-二甲基-4-苯氧基丁-2-酮
A257	1-溴-3-甲基-3-(吡啶-2-基甲氧基)丁-2-酮
A260	1-溴-3,3-二甲基-4-(吡啶-2-基氧基)丁-2-酮
A215及A194	2-溴-1-((1S,2S)-2-苯基環丙基)乙-1-酮
A223	N-(4-(4-溴-3-側氧基丁-1-烯-1-基)苯基)乙醯胺

步驟1B：**途徑**B-2（氯酮合成）

【0337】 **途徑**B-2遵循以下通用反應流程：



氯酮程序A



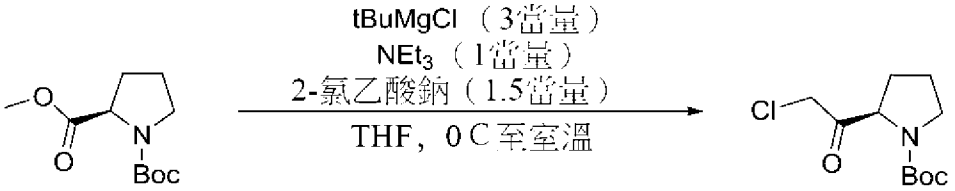
【0338】 在Ar氛圍下向帶有攪拌棒之圓底燒瓶中裝入溶解於THF（6.1 mL）中之起始材料（0.50 g，2.45 mmol，1.0當量）。隨後向反應混合物添加氯碘甲烷（0.71 mL，9.79 mmol，4.0當量）。當燒瓶冷卻至-72℃時，逐滴添加LDA溶液（12.24 mL，12.24 mmol，5.0當量，於THF中1 M），維持溫度低於-68℃。

添加完成後，將溶液在-72℃下攪拌15分鐘。以足以保持內部溫度低於-60℃之速率逐滴添加乙酸溶液（1.4 mL於1.4mL THF中），並攪拌反應混合物1小時，同時使燒瓶緩慢升溫。隨後添加甲苯（6 mL）且當溫度達到-20℃時，緩慢添加一部分水(15 mL)，並將溶液攪拌20分鐘。分離各層且將有機層用$NaHCO_3$(2×100 ml)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠急驟層析法使用Hex/EtOAc作為溶離劑純化粗產物。

【0339】 以類似方式製備以下化合物：

中間體	化合物名稱
A263	1-(1-(苄氧基)環丙基)-2-氯乙-1-酮
A292	2-氯-1-((1R,3R)-3-苯基環戊基)乙-1-酮
A293	1-氯-3,3-二甲基-5-苯基戊-4-烯-2-酮
A305	2-氯-1-((1S,3R)-3-苯基環戊基)乙-1-酮
A310	2-氯-1-(5-苯基四氫呋喃-2-基)乙-1-酮
A306	2-氯-1-(1-苯基哌啶-3-基)乙-1-酮
A338	(R)-2-氯-1-(2-甲基-1-苯基吡咯啶-2-基)乙-1-酮

氯酮程序B



【0340】 向帶有攪拌棒之20 mL小瓶中裝入甲酯（182 mg，0.887 mmol，1.0當量）、2-氯乙酸鈉（155 mg，1.33 mmol，1.5當量）、三乙胺（0.124 mL，0.887 mmol，1.0當量）及THF（1.0 mL，0.2 M）。將反應混合物冷卻至0℃，且添加第三丁基氯化鎂（於THF中1.0 M，2.7 mL，2.70 mmol，3.0當量）。使反應混合物升溫至室溫整夜。第二天上午，將反應混合物倒入EtOAc（50 mL）中。將有機層用飽和$NaHCO_3$(2×50 mL)洗滌。將經合併之水層用EtOAc(1×50 mL)萃取，且將經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。所得粗材料未經進一步純化即用於下一步驟中。

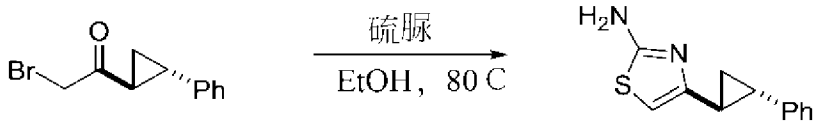
【0341】 以類似方式製備以下化合物：

中間體	化合物名稱
A309	2-氯-1-((1s,3s)-3-((5-甲氧基吡啶-2-基)氧基)環丁基)乙-1-酮
A314	2-氯-1-((1r,3r)-3-((5-甲氧基吡啶-2-基)氧基)環丁基)乙-1-酮
A316	2-氯-1-(1-苯基氮雜環丁-3-基)乙-1-酮
A329	2-氯-1-((1r,3r)-3-苯氧基環丁基)乙-1-酮
A330	2-氯-1-((1s,3s)-3-苯氧基環丁基)乙-1-酮
A300	2-氯-1-((1S,2S)-2-苯基環戊基)乙-1-酮
A301	2-氯-1-((1S,2R)-2-苯基環戊基)乙-1-酮
A268及A287	2-氯-1-(3-苯基環丁基)乙-1-酮
A281及A284	2-氯-1-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)乙-1-酮
A282及A285	2-氯-1-(1-苯基哌啶-4-基)乙-1-酮
A283及A286	2-氯-1-(□烷-2-基)乙-1-酮
A302	1-(1-苄基哌啶-4-基)-2-氯乙-1-酮
A318及A275	(R)-2-氯-1-(1-苯基吡咯啶-2-基)乙-1-酮
A328	(R)-2-氯-1-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)吡咯啶-2-基)乙-1-酮
A359	(R)-1-(1-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)吡咯啶-2-基)-2-氯乙-1-酮
A365	(R)-2-氯-1-(1-環己基吡咯啶-2-基)乙-1-酮
A262	1-氯-3,3-二甲基-5-(吡啶-2-基)戊-2-酮
A270	2-氯-1-((1S,3R)-3-苯基環己基)乙-1-酮
A271	2-氯-1-((1R,3R)-3-苯基環己基)乙-1-酮
A276	(S)-2-氯-1-(1-苯基吡咯啶-2-基)乙-1-酮
A277	(R)-1-(1-苄基吡咯啶-2-基)-2-氯乙-1-酮
A278	(S)-1-(1-苄基吡咯啶-2-基)-2-氯乙-1-酮
A279	(S)-1-(1-苄基吡咯啶-3-基)-2-氯乙-1-酮
A288	2-氯-1-(2,3-二氫苯并呋喃-2-基)乙-1-酮

中間體	化合物名稱
A289	(S)-2-氯-1-(1-苯基吡咯啶-3-基)乙-1-酮
A290	(R)-2-氯-1-(1-苯基吡咯啶-3-基)乙-1-酮
A291	(R)-1-(1-苄基吡咯啶-3-基)-2-氯乙-1-酮
A200	2-氯-1-((1S,2R)-2-苯基環丙基)乙-1-酮
A296	2-氯-1-(唌烷-3-基)乙-1-酮
A298	2-氯-1-((1S,2R)-2-苯基環己基)乙-1-酮
A303	2-氯-1-((1S,2S)-2-苯基環己基)乙-1-酮
A313	(R)-1-(1-苄醯基吡咯啶-2-基)-2-氯乙-1-酮
A315	2-氯-1-(1-(5-甲氧基吡啶-2-基)氮雜環丁-3-基)乙-1-酮
A319	(R)-5-(2-氯乙醯基)-1-苯基吡咯啶-2-酮
A320	(R)-1-苄基-5-(2-氯乙醯基)吡咯啶-2-酮
A322及A321	1-((2R,4R)-4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-1-苯基吡咯啶-2-基)-2-氯乙-1-酮
A323及A326	1-((2R,4S)-4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-1-苯基吡咯啶-2-基)-2-氯乙-1-酮
A324	2-氯-1-((1S,2R)-2-苯基環丁基)乙-1-酮
A325	2-氯-1-((2R,4R)-4-甲氧基-1-苯基吡咯啶-2-基)乙-1-酮
A331	2-氯-1-((1S,2S)-2-苯基環丁基)乙-1-酮
A332	(R)-2-氯-1-(1-苯基哌啶-2-基)乙-1-酮
A333	2-氯-1-((2R,4S)-4-甲氧基-1-苯基吡咯啶-2-基)乙-1-酮
A334	2-氯-1-((2R,3S)-3-甲氧基-1-苯基吡咯啶-2-基）乙-1-酮
A336	(R)-2-氯-1-(1-苯基氮雜環丁-2-基)乙-1-酮
A337	(R)-2-氯-1-(4-苯基嗎啉-3-基)乙-1-酮
A339	(R)-2-氯-1-(4,4-二氟-1-苯基吡咯啶-2-基)乙-1-酮
A344及A352	2-氯-1-((2R,3S)-3-羥基-1-苯基吡咯啶-2-基)乙-1-酮
A345	2-氯-1-((2R,3R)-3-甲氧基-1-苯基吡咯啶-2-基)乙-1-酮
A346	2-氯-1-((2R,4R)-4-異丙氧基-1-苯基吡咯啶-2-基)乙-1-酮
A349	2-氯-1-((1s,3s)-3-(吡啶-2-基)環丁基)乙-1-酮
A350	2-氯-1-((1r,3r)-3-(吡啶-2-基)環丁基)乙-1-酮
A351及A353	2-氯-1-((2R,3R)-3-羥基-1-苯基吡咯啶-2-基)乙-1-酮
A354	2-氯-1-((2R,4R)-4-(環己氧基)-1-苯基吡咯啶-2-基)乙-1-酮
A361	(R)-2-氯-1-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)吡

中間體	化合物名稱
	咯啶-2-基)乙-1-酮
A362	(R)-1-(1-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)吡咯啶-2-基)-2-氯乙-1-酮
A363	2-氯-1-((1r,3r)-3-氟-3-(吡啶-2-基)環丁基)乙-1-酮
A364	2-氯-1-((1s,3s)-3-氟-3-(吡啶-2-基)環丁基)乙-1-酮

步驟2：標準縮合



【0342】 向帶有攪拌棒之20 mL小瓶中裝入溴酮（307 mg，1.28 mmol，1.0當量）、硫脲（108 mg，1.41 mmol，1.1當量）及EtOH（7 mL）。將所得溶液在80℃下攪拌整夜。第二天上午，將所得溶液冷卻並倒入EtOAc（100 mL）中。將混合物用飽和$NaHCO_3$（2×100 mL）洗滌，並將經合併之水層用EtOAc（1×100 mL）萃取。將經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由矽膠層析法純化所得粗材料以得到所需產物。

【0343】 經由類似方法製備以下化合物：

中間體	化合物名稱
A161	4-(2-氯苯乙烯基)噻唑-2-胺
A159	4-(3-甲氧基苯乙烯基)噻唑-2-胺
A160	4-(4-甲氧基苯乙烯基)噻唑-2-胺
A154	4-(2-(四氫-2H-哌喃-3-基)乙烯基)噻唑-2-胺
A158	4-(2-甲氧基苯乙烯基)噻唑-2-胺
A152	4-(2-環己基乙烯基)噻唑-2-胺
A153	4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙烯基)噻唑-2-胺
A219	4-(4-(三氟甲基)苯乙烯基)噻唑-2-胺
A220	4-(4-氟苯乙烯基)噻唑-2-胺
A166	4-(2-(吡啶-4-基)乙烯基)噻唑-2-胺
A224	4-(2-(2-胺基噻唑-4-基)乙烯基)苄腈
A227	4-(4-硝基苯乙烯基)噻唑-2-胺
A165	4-(2-(吡啶-3-基)乙烯基)噻唑-2-胺
A164	4-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)噻唑-2-胺

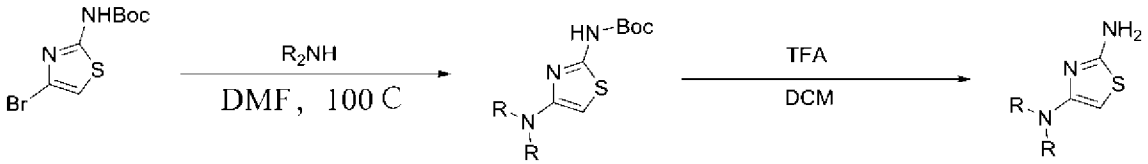
中間體	化合物名稱
A251	4-(3-苯基丁-1-烯-1-基)噻唑-2-胺
A252	4-(2-苯基丙-1-烯-1-基)噻唑-2-胺
A297	5-甲基-4-苯乙烯基噻唑-2-胺
A209	4-(3-氯苯乙烯基)噻唑-2-胺
A163	4-(4-氯苯乙烯基)噻唑-2-胺
A225	4-(2-甲基-4-苯基丁-2-基)噻唑-2-胺
A228	4-(2-甲基-1-苯氧基丙-2-基)噻唑-2-胺
A257	4-(2-(吡啶-2-基甲氧基)丙-2-基)噻唑-2-胺
A260	4-(2-甲基-1-(吡啶-2-基氧基)丙-2-基)噻唑-2-胺
A215及A194	4-((1R,2R)-2-苯基環丙基)噻唑-2-胺
A263	4-(1-(苄氧基)環丙基)噻唑-2-胺
A292	4-((1R,3R)-3-苯基環戊基)噻唑-2-胺
A293	4-(2-甲基-4-苯基丁-3-烯-2-基)噻唑-2-胺
A305	4-((1S,3R)-3-苯基環戊基)噻唑-2-胺
A309	4-((1s,3s)-3-((5-甲氧基吡啶-2-基)氧基)環丁基)噻唑-2-胺
A314	4-((1r,3r)-3-((5-甲氧基吡啶-2-基)氧基)環丁基)噻唑-2-胺
A316	4-(1-苯基氮雜環丁-3-基)噻唑-2-胺
A329	4-((1r,3r)-3-苯氧基環丁基)噻唑-2-胺
A330	4-((1s,3s)-3-苯氧基環丁基)噻唑-2-胺
A300	4-((1S,2S)-2-苯基環戊基)噻唑-2-胺
A301	4-((1S,2R)-2-苯基環戊基)噻唑-2-胺
A310	4-(5-苯基四氫呋喃-2-基)噻唑-2-胺
A268及A287	4-(3-苯基環丁基)噻唑-2-胺
A281及A284	4-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)噻唑-2-胺
A282及A285	4-(1-苯基哌啶-4-基)噻唑-2-胺
A283及A286	4-(□烷-2-基)噻唑-2-胺
A302	4-(1-苯甲基哌啶-4-基)噻唑-2-胺
A306	4-(1-苯基哌啶-3-基)噻唑-2-胺
A318及A275	(R)-4-(1-苯基吡咯啶-2-基)噻唑-2-胺
A328	(R)-4-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)吡咯啶-2-基)噻唑-2-胺
A359	(R)-4-(1-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)吡咯啶-2-基)噻唑-2-胺
A365	(R)-4-(1-環己基吡咯啶-2-基)噻唑-2-胺

中間體	化合物名稱
A262	4-(2-甲基-4-(吡啶-2-基)丁-2-基)噻唑-2-胺
A270	4-((1S,3R)-3-苯基環己基)噻唑-2-胺
A271	4-((1R,3R)-3-苯基環己基)噻唑-2-胺
A276	(S)-4-(1-苯基吡咯啶-2-基)噻唑-2-胺
A277	(R)-4-(1-苄基吡咯啶-2-基)噻唑-2-胺
A278	(S)-4-(1-苄基吡咯啶-2-基)噻唑-2-胺
A279	(S)-4-(1-苄基吡咯啶-3-基)噻唑-2-胺
A288	4-(2,3-二氫苯并呋喃-2-基)噻唑-2-胺
A289	(S)-4-(1-苯基吡咯啶-3-基)噻唑-2-胺
A290	(R)-4-(1-苯基吡咯啶-3-基)噻唑-2-胺
A291	(R)-4-(1-苄基吡咯啶-3-基)噻唑-2-胺
A200	4-((1S,2R)-2-苯基環丙基)噻唑-2-胺
A296	4-(□唍烷-3-基)噻唑-2-胺
A298	4-((1S,2R)-2-苯基環己基)噻唑-2-胺
A303	4-((1S,2S)-2-苯基環己基)噻唑-2-胺
A313	(R)-(2-(2-胺基噻唑-4-基)吡咯啶-1-基)(苯基)甲酮
A315	4-(1-(5-甲氧基吡啶-2-基)氮雜環丁-3-基)噻唑-2-胺
A319	(R)-5-(2-胺基噻唑-4-基)-1-苯基吡咯啶-2-酮
A320	(R)-5-(2-胺基噻唑-4-基)-1-苄基吡咯啶-2-酮
A322及A321	4-((2R,4R)-4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-1-苯基吡咯啶-2-基)噻唑-2-胺
A323及A326	4-((2R,4S)-4-((第三丁基二苯基矽烷基)氧基)-1-苯基吡咯啶-2-基)噻唑-2-胺
A324	4-((1S,2R)-2-苯基環丁基)噻唑-2-胺
A325	4-((2R,4R)-4-甲氧基-1-苯基吡咯啶-2-基)噻唑-2-胺
A331	4-((1S,2S)-2-苯基環丁基)噻唑-2-胺
A332	(R)-4-(1-苯基哌啶-2-基)噻唑-2-胺
A333	4-((2R,4S)-4-甲氧基-1-苯基吡咯啶-2-基)噻唑-2-胺
A334	4-((2S,3S)-3-甲氧基-1-苯基吡咯啶-2-基)噻唑-2-胺
A336	(R)-4-(1-苯基氮雜環丁-2-基)噻唑-2-胺
A337	(S)-4-(4-苯基嗎啉-3-基)噻唑-2-胺
A338	(R)-4-(2-甲基-1-苯基吡咯啶-2-基)噻唑-2-胺
A339	(R)-4-(4,4-二氟-1-苯基吡咯啶-2-基)噻唑-2-胺
A344及A352	(2S,3S)-2-(2-胺基噻唑-4-基)-1-苯基吡咯啶-3-醇

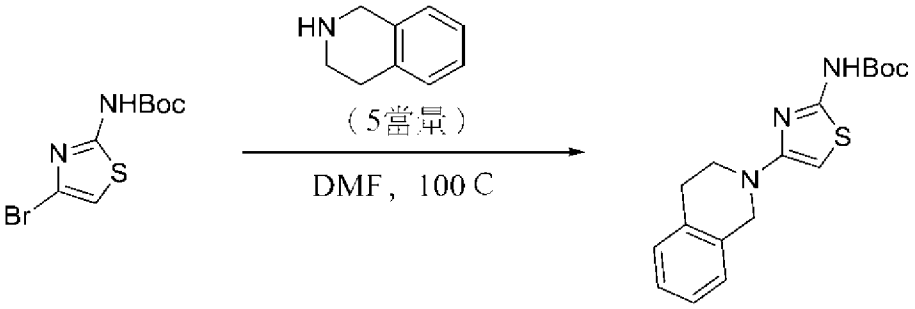
中間體	化合物名稱
A345	4-((2S,3R)-3-甲氧基-1-苯基吡咯啶-2-基)噻唑-2-胺
A346	4-((2R,4R)-4-異丙氧基-1-苯基吡咯啶-2-基)噻唑-2-胺
A349	4-((1s,3s)-3-(吡啶-2-基)環丁基)噻唑-2-胺
A350	4-((1r,3r)-3-(吡啶-2-基)環丁基)噻唑-2-胺
A351及A353	(2S,3R)-2-(2-胺基噻唑-4-基)-1-苯基吡咯啶-3-醇
A354	4-((2R,4R)-4-(環己氧基)-1-苯基吡咯啶-2-基)噻唑-2-胺
A361	R)-4-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)吡咯啶-2-基)噻唑-2-胺
A362	(R)-4-(1-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)吡咯啶-2-基)噻唑-2-胺
A363	4-((1r,3r)-3-氟-3-(吡啶-2-基)環丁基)噻唑-2-胺
A364	4-((1s,3s)-3-氟-3-(吡啶-2-基)環丁基)噻唑-2-胺
A223	N-(4-(2-(2-胺基噻唑-4-基)乙烯基)苯基)乙醯胺

程序13 - A267之中間體（途徑C）

【0344】 反應遵循以下通用反應流程：



步驟1：胺安裝



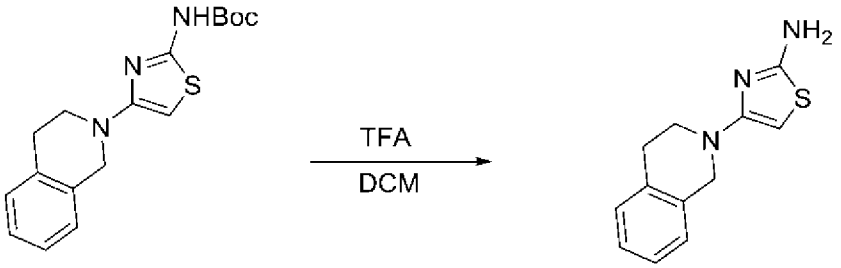
【0345】 在氮氣氛圍下向帶有攪拌棒之50 mL小瓶中裝入噻唑（300 mg，1.08 mmol，1.0當量）、胺（869 mg，5.39 mmol，5.0當量）及DMF（9.0 mL，0.12 M），將小瓶封蓋並放置於100℃浴中。在100℃下攪拌反應混合物4小時。將反應混合物冷卻至室溫且藉由H_2O（50 mL）淬滅。所得溶液用乙酸乙酯（3×40 mL）萃取且用鹽水（3×40 mL）洗滌。隨後將有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中

濃縮。經由製備型TLC純化所得粗材料以得到所需產物。

【0346】 經由類似方法製備以下化合物：

中間體	化合物名稱
A261	(4-(4-苯基哌啶-1-基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A264	(4-(哌啶-1-基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A265	(4-(3-苯基哌啶-1-基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A266	(4-(4-苯基哌嗪-1-基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯
A273	(4-(3-苯基吡咯啶-1-基)噻唑-2-基)胺甲酸第三丁酯

步驟2：脫保護



【0347】 向帶有攪拌棒之20 mL小瓶中裝入噻唑（90 mg，0.25 mmol，1.00當量）和DCM（2.0 mL，0.125 M）。添加TFA（2 mL，27.0 mmol，108當量），並將小瓶封蓋且放置於25℃浴中。在25℃下攪拌反應混合物1小時。將所得混合物在真空下濃縮並藉由飽和$NaHCO_3$（水溶液）（10 mL）淬滅。將經合併之水層用EtOAc（4×20 mL）萃取，且將經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。所得粗材料直接用於下一步驟。

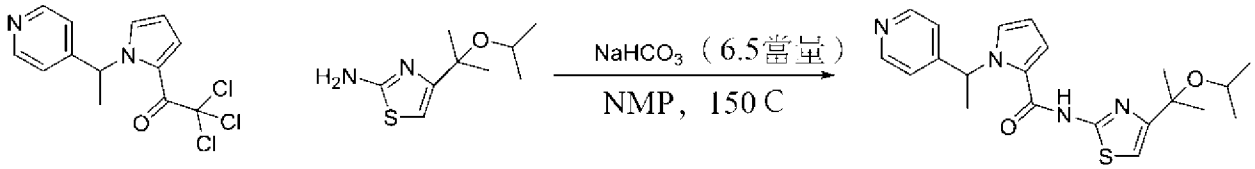
【0348】 經由類似方法製備以下化合物：

中間體	化合物名稱
A261	4-(4-苯基哌啶-1-基)噻唑-2-胺
A264	4-(哌啶-1-基)噻唑-2-胺
A265	4-(3-苯基哌啶-1-基)噻唑-2-胺
A266	4-(4-苯基哌嗪-1-基)噻唑-2-胺
A273	4-(3-苯基吡咯啶-1-基)噻唑-2-胺

實例4：醯胺偶合反應

程序1 - 合成化合物A74及A49

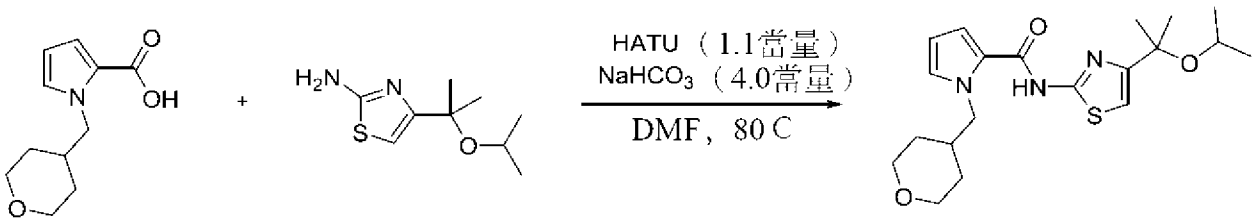
【0349】 A74及A49之合成遵循以下流程。



【0350】 將N-(2-(4-吡啶基乙基)-2-(三氯乙醯基)吡咯（0.53 g，1.67 mmol，1.0當量）、胺（0.334 g，1.67 mmol，1.0當量）及$NaHCO_3$（0.911 g，10.9 mmol，6.5當量）溶解於NMP（6.5 mL）中。將反應混合物在150℃下加熱17小時。此後，將NMP蒸發且將所得粗材料於pTLC（60% EtOAc/己烷）上純化。LCMS（+ESI）：計算值$[M+H]^+$=396；實驗值397。經由SFC（Chiralpak IF 3，5% MeOH+TEA於CO_2中）解析對映異構體。

程序2 - 合成化合物A71

【0351】 A71之合成遵循以下流程：



【0352】 在帶有攪拌棒之20 mL小瓶中裝入酸（71.3 mg，0.341 mmol，1.0當量）、胺（115 mg，0.574 mmol，1.7當量）、碳酸氫鈉（115 mg，1.36 mmol，4.0當量）及HATU（143 mg，0.375 mmol，1.1當量）。添加DMF（2 mL），將小瓶封蓋並放置於80℃浴中。在80℃下攪拌反應混合物整夜。第二天上午，將反應混合物倒入DCM（50 mL）中且用0.5 M NaOH（2×50 mL）洗滌，隨後用水（1×50 mL）洗滌。隨後將有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由矽膠層析法（20%至50% EtOAc/己烷）純化所得粗材料以得到所需產物。LCMS（+ESI）：計算值$[M+H]^+$=392；實驗值392。

【0353】 以類似方式製備以下化合物：

化合物	化合物名稱	精確質量[M]	所觀測到之分子離子[M+H]
A1	(S)-N-(4-(2-(1-苯基乙氧基)丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	446	447
A16	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	384	385
A2	N-(4-(2-(1-(3-氯苯基)乙氧基)丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	480	481
A3	N-(4-(2-(1-苯基乙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	446	447
A4	N-(4-(2-(1-(3-甲氧苯基)乙氧基)丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	476	477
A5	N-(4-(2-(1-(4-氯苯基)乙氧基)丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	480	481
A6	(S)-N-(4-(2-(1-苯基乙氧基)丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(3-(吡啶-4-基)丙基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	474	475
A7	N-(4-(2-(環己基甲氧基)丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	438	439
A8	N-(4-(2-(1-(2-氯苯基)乙氧基)丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	480	481
A9	N-(4-(2-(苄氧基)丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	432	433
A10	N-(4-(2-(環己氧基)丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	424	425
A11	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(3-(吡啶-4-基)丙基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	412	413
A12	1-(吡啶-4-基甲基)-N-(4-苯乙烯基噻唑-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	386	387
A13	N-(4-苯乙基噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	388	389
A14	1-(吡啶-4-基甲基)-N-(4-苯乙烯基噻唑-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	386	387
A15	1-(吡啶-4-基甲基)-N-(4-(2-(2,2,2-三氟乙氧	424	425

化合物	化合物名稱	精確質量[M]	所觀測到之分子離子[M+H]
	基)丙-2-基)噻唑-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺		
A18	(R)-N-(4-(2-(1-苯基乙氧基)丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	446	447
A21	N-(4-(1-苯乙基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	388	389
A22	N-(4,4-二甲基-5,6-二氫-4H-環戊[d]噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	352	353
A25	1-((3-氟吡啶-4-基)甲基)-N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	402	403
A26	N-(4-異丙基噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	326	327
A27	N-(4-(2-乙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	370	371
A32	N-(4-乙基-5-甲基噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	326	327
A33	1-(3-(吡啶-4-基)丙基)-N-(4-苯乙烯基噻唑-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	414	415
A34	N-(5-苄基噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	374	375
A37	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)-5-甲基噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	398	399
A39	1-(吡啶-4-基甲基)-N-(4-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)甲氧基)丙-2-基)噻唑-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	440	441
A40	1-(吡啶-4-基甲基)-N-(4-(2-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)丙-2-基)噻唑-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	440	441
A41	1-((3-溴吡啶-4-基)甲基)-N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	462	463
A44	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(4-(吡啶-4-基)丁基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	426	427
A45	N-(4-(第三丁基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲	340	341

化合物	化合物名稱	精確質量[M]	所觀測到之分子離子[M+H]
	基)-1H-吡咯-2-甲醯胺		
A50	N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	334	335
A58	N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	312	313
A59	N-(4-(異丙氧基甲基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	356	357
A64	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(3-苯丙基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	411	412
A66	1-((3-氯吡啶-4-基)甲基)-N-(4-乙基-5-甲基噻唑-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	360	361
A68	1-(3-(2-氯苯基)丙基)-N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	445	446
A69	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(噠嗪-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	385	386
B3	1-(吡啶-4-基甲基)-N-(4-(2-(2-甲苯磺醯基乙氧基)丙-2-基)噻唑-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	524	525
B4	N-(5-(第三丁基)異噁唑-3-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	324	325
A77	N-(4-(第三丁基)噻唑-2-基)-1-((3-氯吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	374	375
A78	1-(2-氯苄基)-N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	417	418
A79	1-苄基-N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	383	384
B5	N-(4-異丙基噁唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	310	311
A87	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	384	385
B7	1-(2-氯苄基)-N-(4-乙基-5-甲基噻唑-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	359	360
B8	N-(5-甲基異噁唑-3-基)-1-(吡啶-4-基甲	282	283

化合物	化合物名稱	精確質量[M]	所觀測到之分子離子[M+H]
	基)-1H-吡咯-2-甲醯胺		
B9	1-苄基-N-(4-乙基-5-甲基噻唑-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	325	326
A90	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(喹啉-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	434	435
A91	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	398	399
B11	N-(4-(第三丁基)噻唑-2-基)-1-(2-氯苄基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	373	374
A100	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-3-甲醯胺	385	386
A101	1-(3-(1-乙醯基哌啶-4-基)丙基)-N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	460	461
A106	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-6-側氧基-1-(吡啶-4-基甲基)-1,6-二氫吡啶-2-甲醯胺	412	411 [MH]-
A112	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-5-甲醯胺	385	386
A113	4-(羥甲基)-N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	414	415
B12	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-2-(5-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-基)乙醯胺	398	399
A117	N-((4-異丙基噻唑-2-基)甲基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	340	341
A122	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲醯胺	384	385
A124	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-((1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	414	415
A125	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	414	415
B20	(S)-1-異菸鹼醯基-N-(4-異丙基噻唑-2-基)吡咯啶-2-甲醯胺	344	345

化合物	化合物名稱	精確質量[M]	所觀測到之分子離子[M+H]
B21	(R)-1-異菸鹼醯基-N-(4-異丙基噻唑-2-基)吡咯啶-2-甲醯胺	344	345
A126	4-((2-((4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)胺甲醯基)-1H-吡咯-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸苄酯	524	525
B22	N-(4-(2-乙醯胺基乙基)-5-甲基噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	383	384
B23	N-((1S,2R)-2-(第三丁基)環丙基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	297	298
A127	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-((1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	414	415
B24之中間體	(R)-2-((4-乙基-5-甲基噻唑-2-基)胺甲醯基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯	339	340
B25	N-(3-乙基-4-甲基苯基)-N-甲基-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	333	334
A128	1-((1-乙醯基哌啶-4-基)甲基)-N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	432	433
A129	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	404	405
B26	(S)-N-(4-乙基-5-甲基噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)吡咯啶-2-甲醯胺	330	331
A130	(S)-N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)吡咯啶-2-甲醯胺	388	389
A131	N-(4-乙基-5-甲基噻唑-2-基)-1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	326	327
B27	1-苄基-N-(4-(第三丁基)噻唑-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	339	340
B11	N-(4-(第三丁基)噻唑-2-基)-1-(2-氯苄基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	373	374
B28	N-(4-(第三丁基)噻唑-2-基)-5-氯-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吲哚-2-甲醯胺	424	425
B29	5-氯-N-(4-乙基-5-甲基噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-	410	411

化合物	化合物名稱	精確質量[M]	所觀測到之分子離子[M+H]
	基甲基)-1H-吲哚-2-甲醯胺		
A293	N-(4-(2-甲基-4-苯基丁-3-烯-2-基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	428	429
A292	N-(4-((1R,3R)-3-苯基環戊基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	428	429
A280	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-2-(吡啶-4-基甲基)苯甲醯胺	395	396
A269	N-(4-(2-(5-甲氧基吡啶-2-基)乙烯基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	417	418
A263	N-(4-(1-(苄氧基)環丙基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	430	431
A155	1-(吡啶-4-基甲基)-N-(4-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基)乙烯基)噻唑-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	394	395
A256	1-((3,5-二氟吡啶-4-基)甲基)-N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	420	421
A254	N-(4-(2-((1s,4s)-4-甲氧基環己基)乙烯基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	422	423
A253	N-(4-(2-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)乙烯基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	422	423
A250	1-((3-乙基吡啶-4-基)甲基)-N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	412	413
A243	1-(3-(3-氟吡啶-4-基)丙基)-N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	430	431
A241	N-(4-(2-氟-4-甲氧基苯乙烯基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	434	435
A240	N-(4-(3-氟-4-甲氧基苯乙烯基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	434	435
A238	1-((3-氯吡啶-4-基)甲基)-N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	418	419
A165	N-(4-(2-(吡啶-3-基)乙烯基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	387	388
A224	N-(4-(4-氰基苯乙烯基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-	411	410[M-H]-

化合物	化合物名稱	精確質量[M]	所觀測到之分子離子[M+H]
	基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺		
A166	N-(4-(2-(吡啶-4-基)乙烯基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	387	388
A220	N-(4-(4-氟苯乙烯基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	404	405
A219	1-(吡啶-4-基甲基)-N-(4-(4-(三氟甲基)苯乙烯基)噻唑-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	454	455
A153	1-(吡啶-4-基甲基)-N-(4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙烯基)噻唑-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	394	395
A152	N-(4-(2-環己基乙烯基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	392	393
A158	N-(4-(2-甲氧基苯乙烯基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	416	417
A160	N-(4-(4-甲氧基苯乙烯基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	416	418
A154	1-(吡啶-4-基甲基)-N-(4-(2-(四氫-2H-哌喃-3-基)乙烯基)噻唑-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	394	395
A159	N-(4-(3-甲氧基苯乙烯基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	416	417
A161	N-(4-(2-氯苯乙烯基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	420	421
A163	N-(4-(4-氯苯乙烯基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	420	421
A209	N-(4-(3-氯苯乙烯基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	420	421
A210	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-((1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	404	405
A300	N-(4-((1S,2S)-2-苯基環戊基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	428	429
A301	N-(4-((1S,2R)-2-苯基環戊基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	428	429

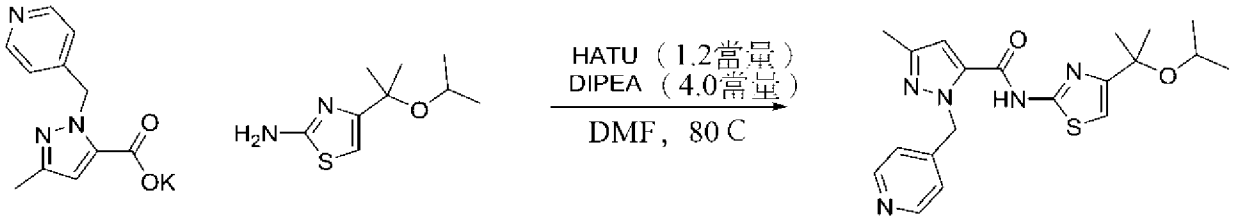
化合物	化合物名稱	精確質量[M]	所觀測到之分子離子[M+H]
A305	N-(4-((1S,3R)-3-苯基環戊基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	428	429
A306	N-(4-(1-苯基哌啶-3-基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	443	444
A310	N-(4-(5-苯基四氫呋喃-2-基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	430	431
A184	N-(4-苄基噻唑-2-基)-1-(3-(吡啶-4-基)丙基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	402	403
A187	N-(4-苄基噻唑-2-基)-1-(3-(吡啶-3-基)丙基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	402	403
A190	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(3-(吡啶-3-基)丙基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	412	413
A211	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-((3-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	414	415
A194	N-(4-((1S,2S)-2-苯基環丙基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	400	401
A212	1-((3-(苄胺基)吡啶-4-基)甲基)-N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	489	490
A213	1-((3-(苄胺基)吡啶-4-基)甲基)-N-(4-苄基噻唑-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	479	480
A214	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-((3-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	452	453
A215	N-(4-((1R,2R)-2-苯基環丙基)噻唑-2-基)-1-(3-(吡啶-4-基)丙基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	428	429
A216	N-(4-苯基噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	360	361
A217	N-(4-(3-苯基丙-1-烯-1-基)噻唑-2-基)-1-(3-(吡啶-4-基)丙基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	428	429
A218	N-(4-(3-苯基丙-1-烯-1-基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	400	401

化合物	化合物名稱	精確質量[M]	所觀測到之分子離子[M+H]
A221	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(3-(吡啶-4-基)烯丙基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	410	411
A222	N-(4-(2-(呋喃-3-基)乙烯基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	376	377
A225	N-(4-(2-甲基-4-苯基丁-2-基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	430	431
A226	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(2-(吡啶-4-基氧基)乙基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	414	415
A232	N-(4-(2-(呋喃-3-基)乙烯基)噻唑-2-基)-1-(3-(吡啶-4-基)丙基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	404	405
A234	N-(4-(2-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)乙烯基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	430	431
A235	N-(4-(2-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)乙烯基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	466	467
A236	N-(4-(4-異丙氧基苯乙烯基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	444	445
A242	N-(4-(1H-茚-2-基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	398	399
A244	N-(4-(2-(環己-1-烯-1-基)乙烯基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	390	391
A247	N-(4-(1-苯基丙-1-烯-2-基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	400	401
A248	N-(4-(4-環丙氧基苯乙烯基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	442	443
A249	1-(吡啶-4-基甲基)-N-(4-(1,2,3,6-四氫-[1,1'-聯苯]-4-基)噻唑-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	440	441
A223	N-(4-(4-乙醯胺基苯乙烯基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	443	444
A228之中間體	N-(4-(1-(2-溴苯氧基)-2-甲基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	510	511

化合物	化合物名稱	精確質量[M]	所觀測到之分子離子[M+H]
A231之中間體	N-(4-(4-氰基苯乙烯基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	411	410[M-H]-

程序3 - 合成化合物A103

【0354】 A103之合成遵循以下流程：



【0355】 向酸之（0.145 g，0.57 mmol，1.0當量）鉀鹽溶液添加於DMF（2.9 mL）中DIPEA（0.395 mL，2.27 mmol，4.0當量）及HATU（0.266 g，0.70 mmol，1.23當量）。15分鐘後，添加胺（0.114 g，0.57 mmol，1.0當量）。在80℃下攪拌反應物整夜。第二天上午，將反應混合物用EtOAc（50 mL）稀釋且用飽和$NaHCO_3$（2×50 mL）洗滌，隨後用水（1×50 mL）洗滌。隨後有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空中濃縮。粗產物經由矽膠層析法純化，用EtOAc溶離。LCMS（+ESI）：計算值$[M+H]^+$=400；實驗值400。

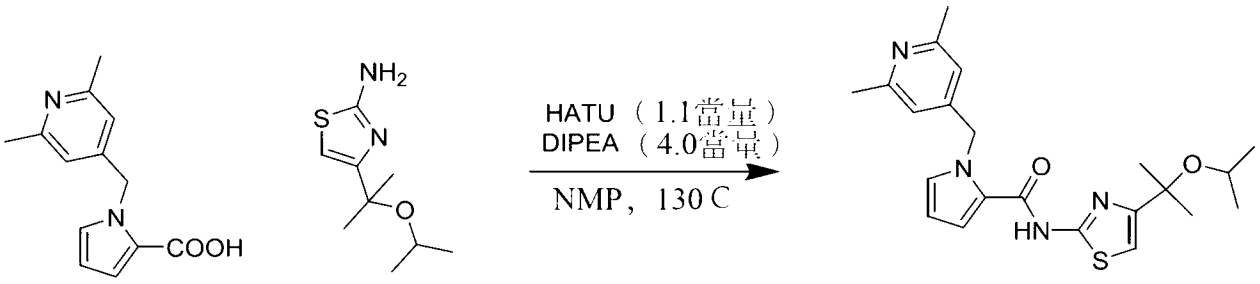
【0356】 以類似方式製備以下化合物：

化合物	化合物名稱	精確質量[M]	所觀測到之分子離子[M+H]
A19	1-(吡啶-4-基甲基)-N-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	352	353
A20	N-(4-(1-異丙氧基乙基)-5-甲基噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	384	385
A35	N-(4-乙基噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	312	313
A53	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-	428	429

化合物	化合物名稱	精確質量[M]	所觀測到之分子離子[M+H]
	基)-1-(4-硝苄基)-1H-吡咯-2-甲醯胺		
A63	N-(4-甲基噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	298	299
A67	N-(4-(1-甲基環丙基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	338	339
A72	N-(5-甲基噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	298	299
A76	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-5-甲基-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	398	399
A86	3-氯-N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	418	419
A88	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-3-甲基-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	398	399
B10	N-(3-乙基-4-甲基苯基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	319	320
A92	N-(5-乙基-4-((4-(乙基磺醯基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	502	503
A109	N2-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2,4-二甲醯胺	427	428

程序4 - 合成化合物A97

【0357】 A97之合成遵循以下流程：



【0358】 向酸（0.090 g，0.39 mmol，1.0當量）於NMP（1 mL）中之溶液添加HATU（0.163 g，0.43 mmol，1.1當量）、DIPEA（0.272 mL，1.56 mmol，4.0當量）及胺（ 0.117 g，0.59 mmol，1.5當量）。用常規加熱或於微波中在130℃下繼續反應1小時。此後將反應混合物用EtOAc（50 mL）稀釋且用飽和$NaHCO_3$(2×50 mL)洗滌，隨後用水（1×50 mL)洗滌。隨後有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空中濃縮。粗產物經由矽膠層析法(1%至10% MeOH/DCM）純化。LCMS（+ESI）：計算值$[M+H]^+$=413；實驗值413。

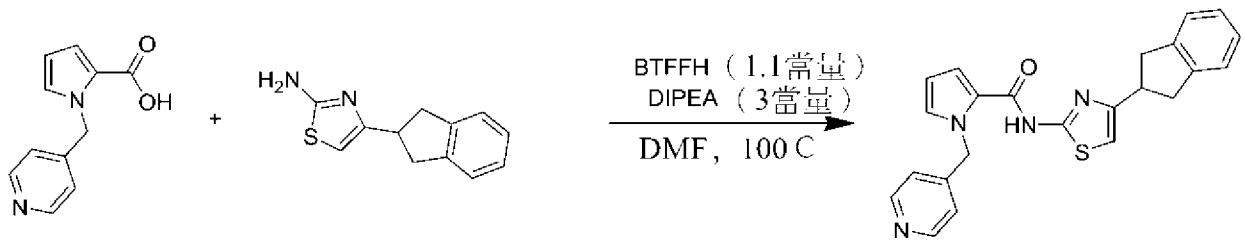
【0359】 以類似方式製備以下化合物：

化合物	化合物名稱	精確質量[M]	所觀測到之分子離子[M+H]	加熱方案
A17	N-(4-苄基噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	374	375	常規加熱，130℃
A24	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-((3-甲基吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	398	399	常規加熱，100℃
A28	N-(4-(1-異丙氧基乙基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	370	371	微波加熱，130℃
A29	N-(4-(1,1-二氟乙基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	348	349	常規加熱，100℃
A36	1-((2,6-二氟吡啶-4-基)甲基)-N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	420	421	微波加熱，130℃
A48	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑	398	399	微波加熱，

化合物	化合物名稱	精確質量[M]	所觀測到之分子離子[M+H]	加熱方案
	-2-基)-4-甲基-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺			130℃
A49	(R)-N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(1-(吡啶-4-基)乙基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	398	397 [M-H]-	常規加熱，150℃
A70	1-((2-氟-6-甲氧基吡啶-4-基)甲基)-N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	432	433	微波加熱，130℃
A74	(S)-N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(1-(吡啶-4-基)乙基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	398	399	常規加熱，150℃
A80	1-(4-氰苄基)-N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	408	407 [M-H]-	常規加熱，100℃
A83	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-((2-甲基吡啶-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	398	399	常規加熱，100℃
A84	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(4-(甲磺醯基)苄基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	461	462	常規加熱，100℃
A93	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-((5-側氧基吡咯啶-3-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	390	392	常規加熱，60℃
A96	N-(4-((4-(乙基磺醯基)哌嗪-1-基)甲基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	474	475	微波加熱，130℃
A99	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(4-(N-甲基乙醯胺基)苄基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	454	455	微波加熱，130℃
A102	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-6-側氧基-1-(吡啶-4-基甲基)哌啶-2-甲醯胺	416	417	微波加熱，130℃

化合物	化合物名稱	精確質量[M]	所觀測到之分子離子[M+H]	加熱方案
A104	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-咪唑-5-甲醯胺	385	387	微波加熱，130℃
A105	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2,5-二甲醯胺	427	429	微波加熱，130℃
A107	N2-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-N5,N5-二甲基-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2,5-二甲醯胺	455	456	微波加熱，130℃
A108	N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-咪唑-2-甲醯胺	385	386	常規加熱，130℃
A110	5-(羥甲基)-N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	414	415	微波加熱，130℃
A111	N2-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-N4,N4-二甲基-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2,4-二甲醯胺	455	457	常規加熱，130℃
A114	1-(4-乙醯胺基苄基)-N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1H-吡咯-2-甲醯胺	440	441	微波加熱，130℃

程序5 - 合成化合物A281



【0360】 向帶有攪拌棒之20 mL小瓶中裝入酸（100 mg，0.495 mmol，1.1

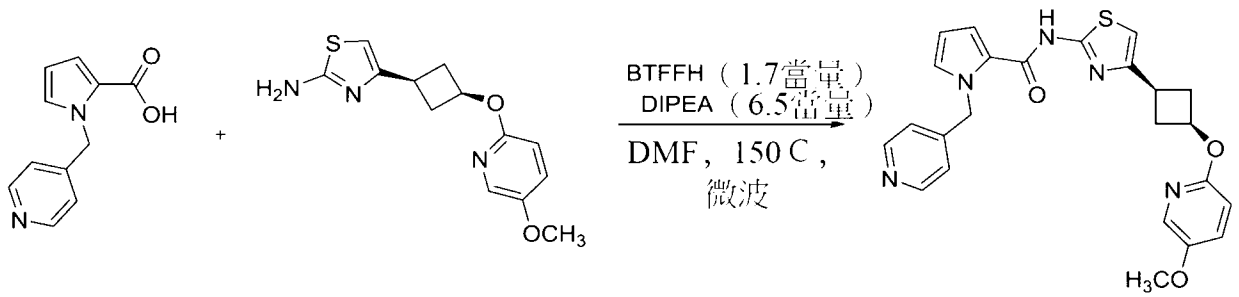
當量）、胺（97.2 mg，0.450 mmol，1.0當量）、BTFFH（156 mg，0.495 mmol，1.1當量）及DMF（1.0 mL，0.4 M）。添加DIPEA（160 uL，0.899 mmol，2.0當量），且將小瓶封蓋並放置於100℃浴中。在100℃下攪拌反應混合物隔夜。第二天上午，將反應混合物倒入EtOAc（50 mL）中且用1:1 1 M NaOH:鹽水（2×50 mL）洗滌。將經合併之水層用EtOAc（1×50 mL）萃取，且將經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由矽膠層析法純化所得粗材料以得到所需產物。

【0361】 經由類似方法製備以下化合物：

化合物	所觀測到之分子離子
A246	458
A245	458
A157	364
A150	364
A239	444
A230	364
A151	364
A227	430
A307	389
A314	462
A316	416
A330	431
A329	431
A255	443
A258	442
A259	456
A268	415
A281	401
A282	444
A283	417
A284	429
A285	472
A286	445
A287	443

A302	458
A318	464
A327	472
A328	510
A341	413
A342	406
A343	456
A359	474
A365	436
A366	389
A317之中間體	354, 454

程序7 - 合成化合物A309

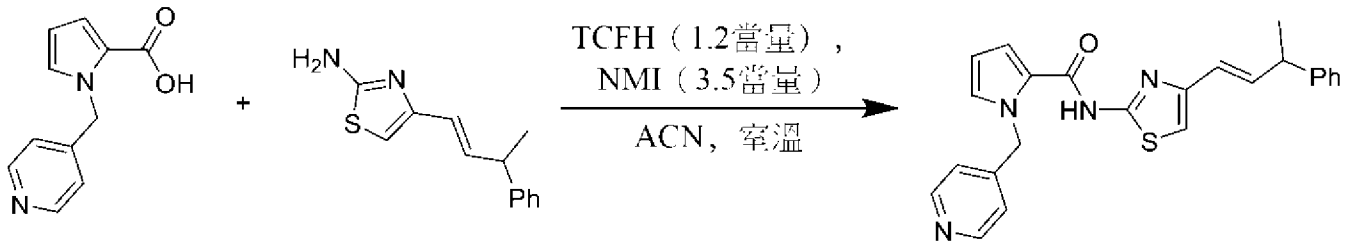


【0362】 向帶有攪拌棒之20 mL微波小瓶（G30）中裝入酸（109.95 mg，0.544 mmol，1.3當量）、胺（116 mg，0.418 mmol，1.0當量）、BTFFH（224.83 mg，0.711 mmol，1.7當量）及DMF（8.0 mL，0.052 M）。添加DIPEA（0.474 mL，2.719 mmol，6.5當量），且將小瓶封蓋並放置於150℃的微波反應器中。在150℃下攪拌反應混合物1小時。將反應混合物倒入EtOAc（50 mL）中且用1:1飽和$NaHCO_3$:鹽水（2×20 mL）洗滌。將經合併之水層用EtOAc（1×50 mL）萃取，且將經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由矽膠層析法純化所得粗材料以得到所需產物。

【0363】 經由類似方法製備以下化合物：

化合物	所觀測到之分子離子
A309	462
A315	447

程序8 - 合成化合物A251



【0364】 向帶有攪拌棒之25 mL小瓶中裝入酸（110.00 mg，0.544 mmol，1.00當量）、胺（162.80 mg，0.707 mmol，1.30當量）、NMI（156.30 mg，1.904 mmol，3.50當量）及ACN（4.0 mL，0.14 M）。添加TCFH（184.60 mg，0.660 mmol，1.21當量），且將小瓶封蓋並放置於25℃浴中。在25℃下攪拌反應混合物整夜。第二天上午，將反應混合物倒入EtOAc（30 mL）中且用鹽水（2×30 mL）洗滌。將經合併之水層用EtOAc（1×30 mL）萃取，且將經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。所得粗材料經由矽膠層析法及製備型HPLC或RP管柱純化以得到所需產物。

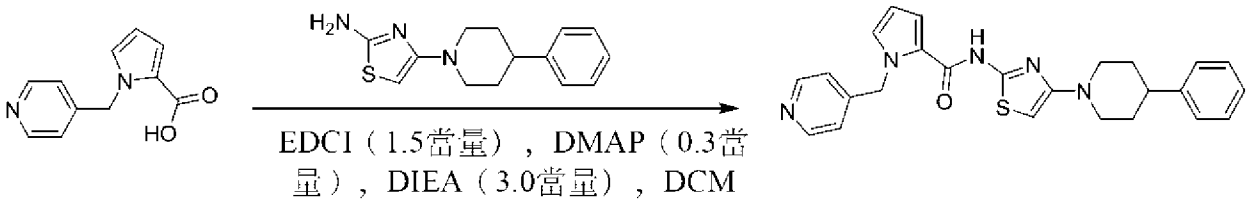
【0365】 經由類似方法製備以下化合物：

化合物	所觀測到之分子離子
A251	415
A252	401
A257	434
A260	434
A262	432
A267	416
A270	443
A271	443
A272	432
A274	432
A275	430
A276	430
A277	444
A278	444
A279	444

化合物	所觀測到之分子離子
A288	403
A289	430
A290	430
A291	444
A294	441
A200	401
A296	417
A297	401
A298	443
A299	436
A303	443
A304	461
A311	432
A312	432
A313	458
A319	444
A320	458
A321之中間體	684
A322	684
A323	684
A324	415
A325	460
A326之中間體	684
A331	415
A332	444
A333	460
A334	460
A335	450
A336	416
A337	446
A338	444
A339	466
A344之中間體	684

化合物	所觀測到之分子離子
A345	460
A346	488
A347	402
A349	416
A350	416
A351之中間體	684
A352	684
A353	684
A354	528
A355	402
A356	402
A357	402
A358	424
A360	417
A361	510
A362	474
A363	434
A364	434

程序9 - 合成A 261

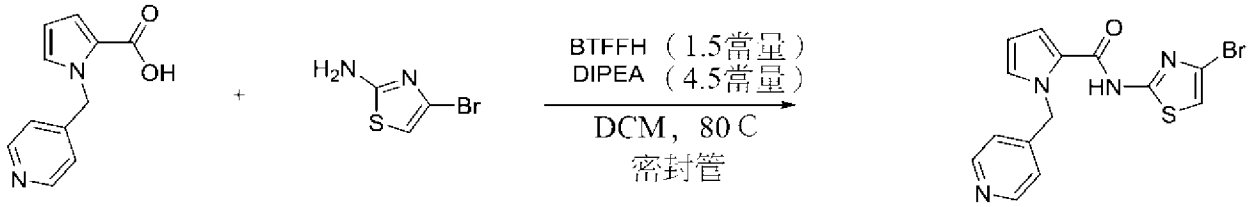


【0366】 向帶有攪拌棒之25 mL小瓶中加入酸（54.60 mg，0.27 mmol，1.00當量）、EDCI（77.70 mg，0.41 mmol，1.50當量）、DIEA（104.60 mg，0.81 mmol，3.00當量）、DMAP（10.00 mg，0.08 mmol，0.30當量）及DCM（4.0 mL，0.068 M）。添加胺（70.00 mg，0.27 mmol，1.00當量），且將小瓶封蓋並放置於25℃浴中。在25℃下攪拌反應混合物4小時。在真空中濃縮所得溶液。所得粗材料經由矽膠層析法及製備型HPLC或RP管柱純化以得到所需產物。

【0367】 經由類似方法製備以下化合物：

化合物	所觀測到之分子離子
A261	444
A264	368
A265	444
A266	445
A273	430

程序10 - 合成A 141-A144、A164、A229及A237之中間體

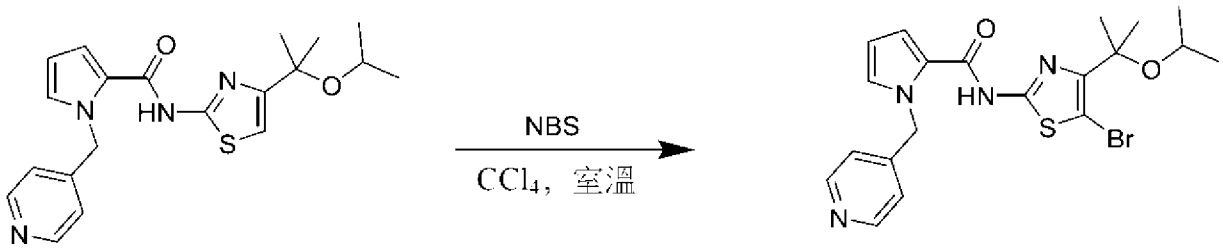


【0368】 向帶有攪拌棒之小瓶中裝入胺（1.0 g，5.59 mmol，1.0當量）及DCM（10 mL）。添加BTFFH（2.7 g，8.4 mmol，1.5當量）、DIPEA（4.4 mL，25 mmol，4.5當量）及酸（1.5 g，7.26 mmol，1.1當量）。將反應混合物密封且在80℃下攪拌20小時。此後，將反應混合物倒入水（100 mL）中。將水層用EtOAc（2×100 mL）萃取，且將經合併之有機層用水（3×100 mL）洗滌。隨後將經合併之有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空中濃縮。所得粗材料經由矽膠層析法純化，隨後自熱EtOH再結晶。

實例5：醯胺偶合後修飾

程序1-合成化合物A30

【0369】 A30之合成遵循以下流程：

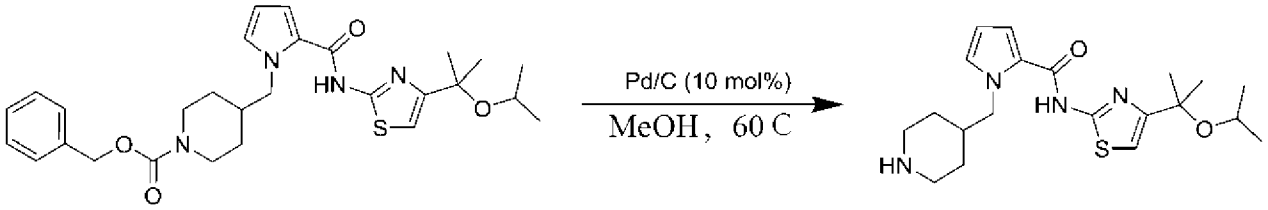


【0370】 向帶有攪拌棒之20 mL閃爍瓶中裝入N-(4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺（ 131 mg，0.341 mmol，1.0當量）

及CCl_4（2 mL，0.2 M）。添加N-溴丁二醯亞胺（66.7 mg，0.375 mmol，1.1當量），且將反應混合物在室溫下攪拌整夜。第二天上午，蒸發溶劑，且經由矽膠層析法（70%至100% EtOAc/己烷）直接純化粗材料以得到所需產物。LCMS（+ESI）：計算值$[M+H]^+$=463；實驗值463。

程序2 - 合成化合物A126

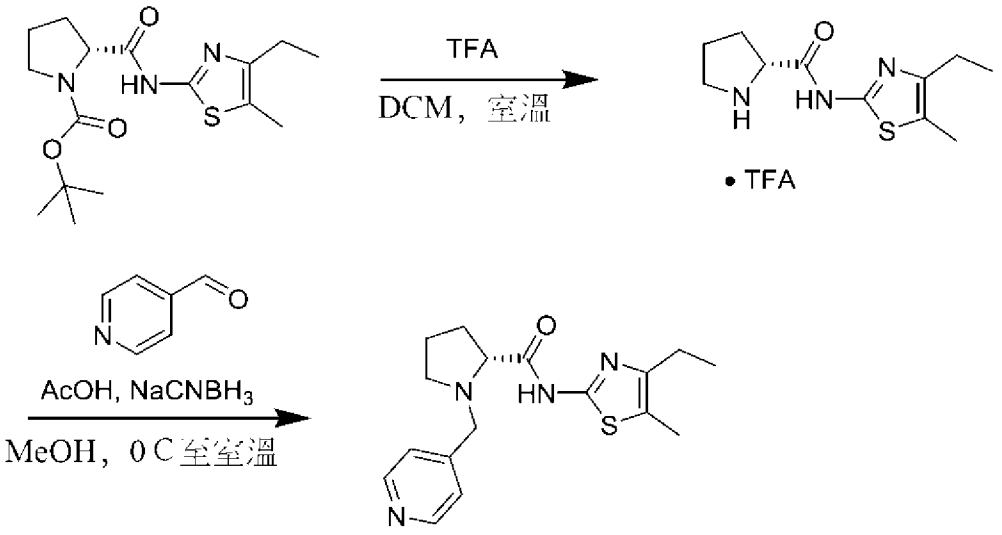
【0371】 A126之合成遵循以下流程：



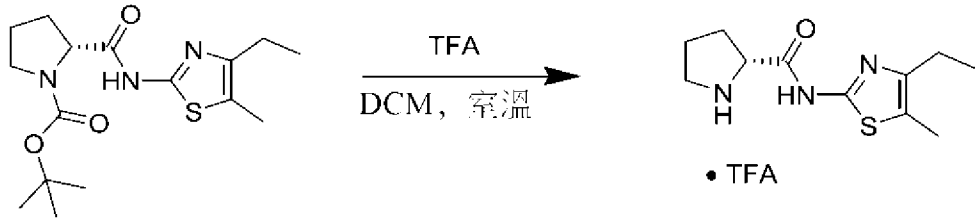
【0372】 向帶有攪拌棒之4 mL小瓶中裝入4-((2-((4-(2-異丙氧基丙-2-基)噻唑-2-基)胺甲醯基)-1H-吡咯-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸苄酯（28 mg，0.053 mmol，1.0當量）及Pd/C（10 wt%，5.7 mg，0.0053 mmol，0.1當量）。抽空固體且用氫氣（1 atm，3x）反沖。添加甲醇（0.5 mL，0.1 M），且歷時3天將反應混合物加熱至60℃。3天後，將反應混合物過濾且在真空中濃縮。經由矽膠層析法（含1% NEt_3之5% MeOH/DCM）純化所得粗材料以得到所需產物。LCMS（+ESI）：計算值$[M+H]^+$=391；實驗值391。

程序3 - 合成化合物B24

【0373】 B24之合成遵循以下流程：

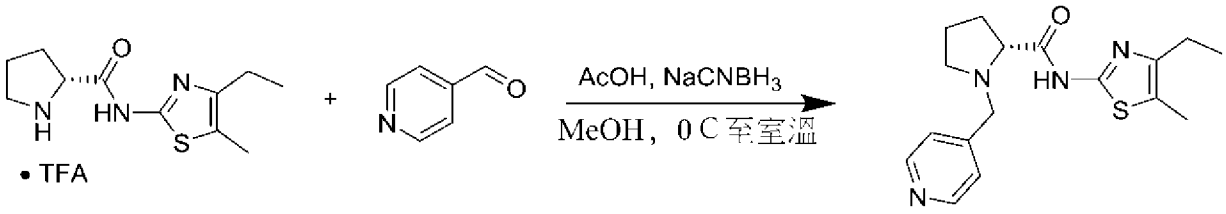


步驟1：Boc脫保護



【0374】 向帶有攪拌棒之20 mL閃爍瓶中裝入(R)-2-((4-乙基-5-甲基噻唑-2-基)胺甲醯基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯（196 mg，0.577 mmol，1.0當量）。添加DCM（2.4 mL）及TFA（600 uL，20體積%），且將反應混合物在室溫下攪拌整夜。第二天上午，將反應混合物在真空中濃縮。所得產物未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

步驟2：還原胺化

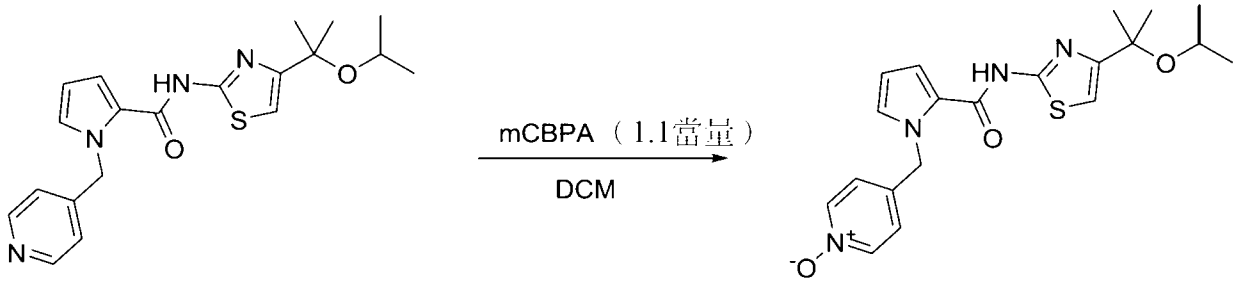


【0375】 向帶有攪拌棒之小瓶中裝入(R)-N-(4-乙基-5-甲基噻唑-2-基)吡咯啶-2-甲醯胺2,2,2-三氟乙酸酯（204 mg，0.577 mmol，1.0當量）及甲醇（2.4 mL，0.2 M）。添加異菸鹼醛（0.326 mL，6.46 mmol，6.0當量），隨後添加乙酸（0.149 mL，2.60 mmol，4.5當量）。將反應混合物冷卻至0℃。在0℃下緩慢添加氰基硼

氫化鈉（218 mg，3.46 mmol，6.0當量），且使反應物升溫至室溫整夜。第二天上午，將反應混合物用DCM（50 mL）稀釋且用飽和$NaHCO_3$（3×50 mL）洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由矽膠層析法（含1% NEt_3之5% MeOH/DCM）純化所得粗材料以得到所需產物。LCMS（+ESI）：計算值$[M+H]^+$=331；實驗值331。

程序4 - 合成化合物A85

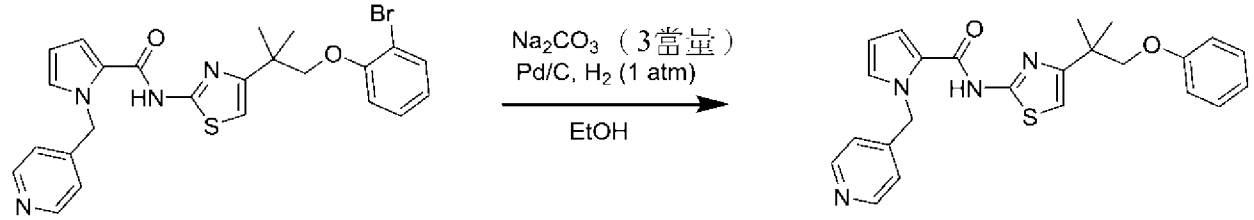
【0376】 A85之合成遵循以下流程：



【0377】 將醯胺（100 mg，0.26 mmol，1當量）溶解於DCM（2.6 mL）中。在室溫下添加mCPBA（64.1 mg，0.28 mmol，1.1當量），且攪拌反應混合物整夜。第二天上午，蒸發溶劑，且將所得粗材料經由pTLC（3% NEt_3/EtOAc）純化，隨後用Et_2O研磨並過濾以得到所需產物。LCMS（+ESI）：計算值$[M+H]^+$=401；實驗值401。

程序5 -合成化合物A228

【0378】 化合物A228之合成遵循以下流程：

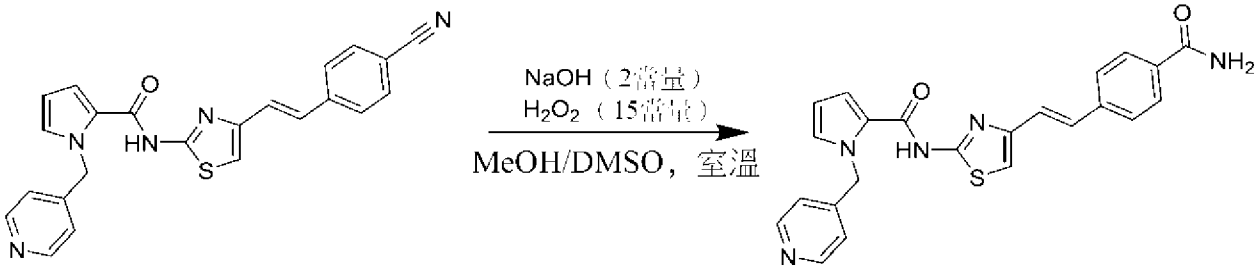


【0379】 向帶有攪拌棒之小瓶中裝入芳基溴（127 mg，0.248 mmol，1.0當量）、碳酸鈉（79 mg，0.745 mmol，3.0當量）及Pd/C（10 wt%，26 mg，0.1當量）。將小瓶抽空且用氫氣反沖。添加EtOH（1 mL），且在室溫下攪拌溶液1

小時。1小時後，經由矽藻土塞過濾溶液，並將反應混合物在真空中濃縮以得到所需產物（觀測值[M+H] =433）。

程序6 - 化合成合物A231

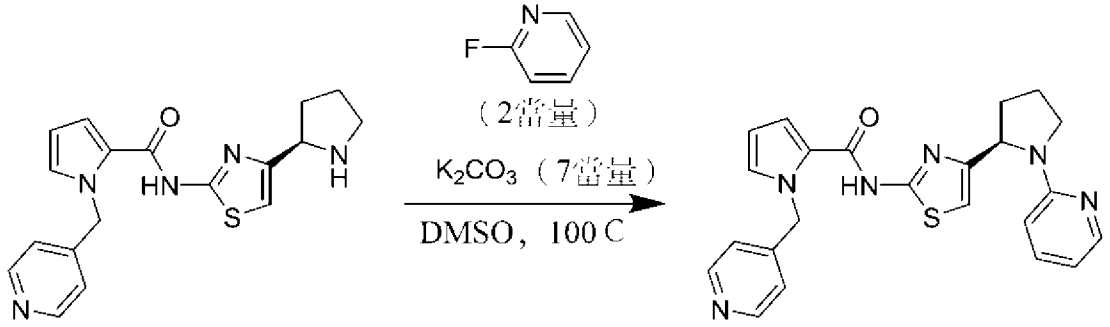
【0380】 化合物A231之合成遵循以下流程：



【0381】 向帶有攪拌棒之小瓶中裝入於1:1 DMSO:MeOH（1 mL）中之腈（20 mg，0.0486 mmol，1.0當量）。添加NaOH（於水中1.0 M，97 uL，0.097 mmol，2.0當量），隨後添加H_2O_2（於水中30 wt%，83 uL，0.729 mmol，15當量）。在室溫下攪拌反應混合物整夜。第二天上午，將反應混合物倒入DCM（50 mL）中且用飽和$NaHCO_3$（2×50 mL）洗滌。將經合併之水層用DCM（1×50 mL）萃取，且將經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮以得到所需產物（觀測值[M+H]＝430）。

程序7 - 合成化合物A317

【0382】 化合物A317之合成遵循以下流程：

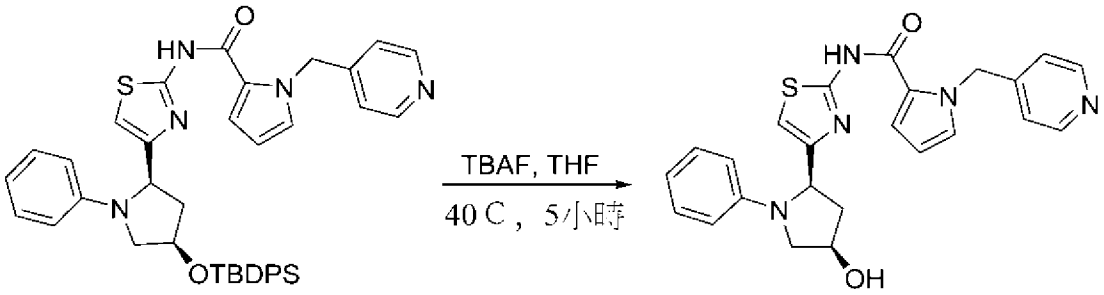


【0383】 向帶有攪拌棒之小瓶中裝入哌啶（74 mg，0.208 mmol，1.0當量）、K_2CO_3（201 mg，1.46 mmol，7當量）、2-氟吡啶（36 uL，0.416 mmol，2.0當量）及DMSO （1 mL）。將小瓶封蓋且在100℃下攪拌整夜。第二天上午，將

反應混合物倒入10% MeOH/DCM（50 mL）中。將有機層用飽和$NaHCO_3$（2×50 mL）洗滌，且將經合併之水層用10% MeOH/DCM（1×50 mL）萃取。將經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。經由矽膠層析法純化所得粗材料以得到所需產物（觀測值[M+H]=431）。

程序8 - 合成化合物A344

【0384】 化合物A344之合成遵循以下流程：

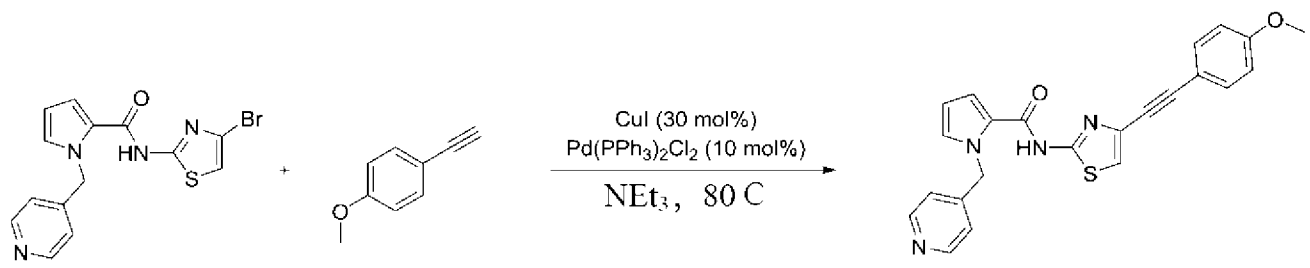


【0385】 向帶有攪拌棒之50 mL圓底燒瓶中裝入TBDPS-SM（220 mg，0.322 mmol，1.00當量）、TBAF（841 mg，3.22 mmol，10當量）及THF（10.0 mL，0.032 M）。將小瓶封蓋並放置於40℃浴中。在40℃下攪拌反應混合物5小時。將反應混合物冷卻至室溫且藉由H_2O（30 mL）淬滅。將所得溶液用（3×30 mL）之乙酸乙酯萃取且用（2×30 mL）之鹽水洗滌。隨後將有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。所得粗材料經由矽膠層析法及製備型HPLC或RP管柱純化以得到所需產物。（觀測值[M+H]=446）。

【0386】 經由類似方法製備以下化合物：

化合物	所觀測到之分子離子
A326	446
A344	446
A351	446

程序9 - 合成化合物A143

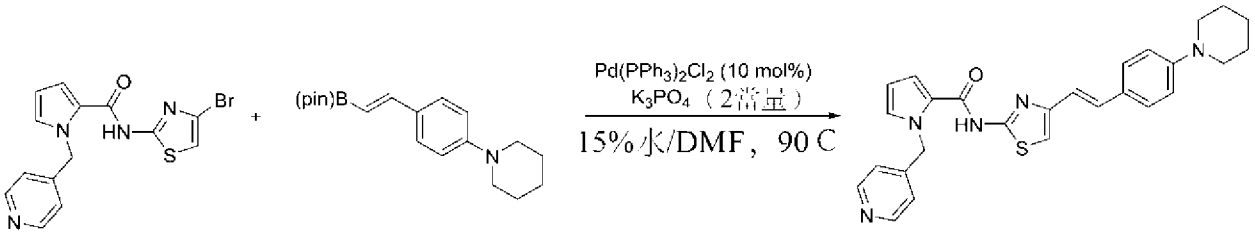


【0387】 在Ar下依次添加乙炔（0.082 g，0.28 mmol，2.0當量）、CuI（0.0236 g，0.12 mmol，0.3當量）及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（0.029 g，0.04 mmol，0.1當量）至起始材料（0.150 g，0.41 mmol，1.0當量）於TEA（1 mL）中之脫氣溶液中。在80℃下繼續反應3小時。經由矽藻土過濾溶液且用乙酸乙酯洗滌。蒸發濾液且經由FCC用己烷/乙酸乙酯作為溶離劑純化粗產物。在必要情況下，藉由製備型HPLC再純化最終產物。

【0388】 以類似方式製備以下化合物：

化合物	所觀測到之分子離子
A142	415
A141	415
A144	419
A143	415

程序10 - 合成化合物A233



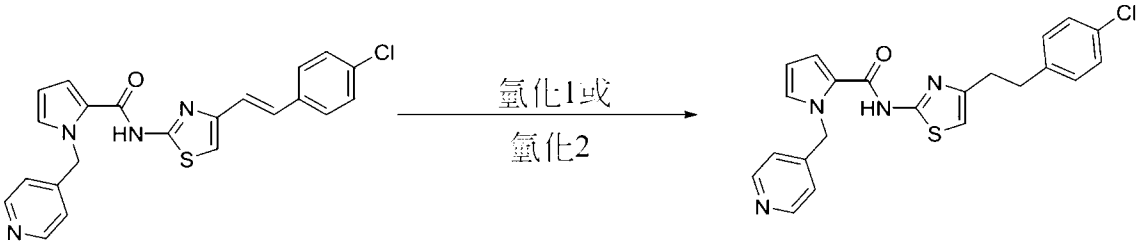
【0389】 向帶有攪拌棒之20 mL小瓶中裝入酮酸酯（70 mg，0.26 mmol，1.0當量）、溴化物（93 mg，0.26 mmol，1.0當量）、K_3PO_4（109 mg，0.51 mmol，2.0當量）及15%水於DMF（3.0 mL）中之溶液。將混合物用氬氣吹掃5分鐘。此後，添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（18 mg，0.03 mmol，0.10當量），將小瓶封蓋，用氬氣吹掃2分鐘並放置於90℃浴中2小時。隨後將反應混合物冷卻至室溫，並經由矽藻

土濾出鈀殘餘物且用EtOAc洗滌。用水及鹽水萃取所得濾液。有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發至乾燥。經由製備型HPLC純化所得粗材料以得到所需產物。

【0390】 以類似方式製備以下化合物：

化合物	所觀測到之分子離子
A164	388
A229	430
A237	438

程序11 - 合成化合物A180



氫化1

【0391】 反應在H型立方體中進行。條件：10% Pd/C，60℃，30 bar，THF，稀釋度0.05M。經由製備型HPLC純化所得粗材料以得到所需產物。

【0392】 以類似方式製備以下化合物：

化合物	所觀測到之分子離子
A179	423
A178	424

氫化2

【0393】 將起始材料（0.055 g，0.13 mmol，1.0當量）、Pd（0.21 g，於活性碳上10%）混合於乙醇中。將反應混合物用Ar沖洗，連接至H_2氣球（1 atm）並在40℃下攪拌整夜。藉由過濾移除催化劑，蒸發濾液且將藉由製備型HPLC純化粗材料以得到所需產物。

【0394】 以類似方式製備以下化合物：

化合物	所觀測到之分子離子
A180	423
A176	419

實例6：生物分析

Dox誘導之PD1-ss-Gluc分析

【0395】 將Flp-In 293 T-REx™細胞用插入有編碼Gaussia螢光素酶之cDNA的pcDNA™5/FRT/TO質體轉染，所述Gaussia螢光素酶與編碼PD1信號序列加10個胺基酸（N-MQIPQAPWPVVWAVLQLGWRPGWFLDSPDR-C）（SEQ ID NO:1）之cDNA的3'端融合。針對對可選擇標記物濕黴素（Hygromycin）及殺稻瘟菌素（Blasticidin）之抗性選擇經轉染細胞以形成含有PD1-ss+10aa/Gaussia螢光素酶cDNA插入序列之穩定細胞株，其表現受T-REx™系統調節。分析前一天，以胰蛋白酶處理細胞且將其接種於384孔組織培養盤中。第二天，將於DMSO/含有多西環素（**doxycycline**）之培養基中的化合物稀釋液添加至孔中且在37℃、5% CO_2下培育。24小時後，將腔腸素底物添加至每個孔中且使用Tecan Infinite M1000 Pro定量螢光素酶信號以測定效能。

【0396】 本文所提供之所選化合物之結果展示於下表1中。對於包含一或多種立體異構體但在未指示立體化學之情況下說明之化學結構，分析資料係指立體異構體之混合物。

Dox誘導之TNFα-FL-Gluc分析

【0397】 將Flp-In 293 T-REx™細胞用插入有編碼Gaussia螢光素酶之cDNA的pcDNA™5/FRT/TO質體轉染，所述Gaussia螢光素酶與編碼全長TNFα（胺基酸1至233）之cDNA的3'端融合。針對對可選擇標記物濕黴素及殺稻瘟菌素之抗性選擇經轉染細胞以形成含有TNFα-FL/Gaussia螢光素酶cDNA插入序列之穩定細胞株，其表現受T-REx™系統調節。分析前一天，以胰蛋白酶處理細胞且將其接種於384孔組織培養盤中。第二天，將於DMSO/含有多西環素之培養基中的化合物稀釋液添加至孔中且在37℃、5% CO_2下培育。24小時後，將腔腸素底物添加至每個孔中且使用Tecan Infinite M1000 Pro定量螢光素酶信號以測定效能。

【0398】 本文所提供之所選化合物之結果展示於下表1中。對於包含一或多種立體異構體但在未指示立體化學之情況下說明之化學結構，分析資料係指立體異構體之混合物。

Dox誘導之Her3-ss-Gluc分析

【0399】 將Flp-In 293 T-REx™細胞用插入有編碼Gaussia螢光素酶之cDNA的pcDNA™5/FRT/TO質體轉染，所述Gaussia螢光素酶與編碼HER3信號序列加4個胺基酸（N-MRANDALQVLGLLFSLARGSEVG-C）（SEQ ID NO:2）之cDNA的3'端融合。針對對可選擇標記物濕黴素及殺稻瘟菌素之抗性選擇經轉染細胞以形成含有HER3-ss+4aa/Gaussia螢光素酶cDNA插入序列之穩定細胞株，其表現受T-REx™系統調節。分析前一天，以胰蛋白酶處理細胞且將其接種於384孔組織培養盤中。第二天，將於DMSO/含有多西環素之培養基中的化合物稀釋液添加至孔中且在37℃、5% CO_2下培育。24小時後，將腔腸素底物添加至每個孔中且使用Tecan Infinite M1000 Pro定量螢光素酶信號以測定效能。

【0400】 本文所提供之所選化合物之結果展示於表1中。對於包含一或多種立體異構體但在未指示立體化學之情況下說明之化學結構，分析資料係指立體異構體之混合物。

Dox誘導之IL2-FL-Gluc分析

【0401】 將Flp-In 293 T-REx™細胞用插入有編碼Gaussia螢光素酶之cDNA的pcDNA™5/FRT/TO質體轉染，所述Gaussia螢光素酶與編碼全長IL-2（胺基酸1至153）之cDNA的3'端融合。針對對可選擇標記物濕黴素及殺稻瘟菌素之抗性選擇經轉染細胞以形成含有IL-2-FL/Gaussia螢光素酶cDNA插入序列之穩定細胞株，其表現受T-REx™系統調節。分析前一天，以胰蛋白酶處理細胞且將其接種於384孔組織培養盤中。第二天，將於DMSO/含有多西環素之培養基中的化合物稀釋液添加至孔中且在37℃、5% CO_2下培育。24小時後，將腔腸素底物添

加至每個孔中且使用Tecan Infinite M1000 Pro定量螢光素酶信號以測定效能。

【0402】 本文所提供之所選化合物之結果展示於下表1中。對於包含一或多種立體異構體但在未指示立體化學之情況下說明之化學結構，分析資料係指立體異構體之混合物。

H929細胞生存力分析

【0403】 在補充有6%胎牛血清、2 mM麩醯胺酸及1x青黴素（Penicillin）/鏈黴素（Streptomycin）之Advanced RPMI 1640培養基（Gibco®）中培養人類多發性骨髓瘤細胞株NCI-H929。在分析當天，將細胞再懸浮於補充有10%胎牛血清、2 mM麩醯胺酸及1x青黴素/鏈黴素之RPMI 1640培養基中並接種於384孔組織培養盤中，且用在DMSO/培養基中的化合物稀釋液處理。將盤在37℃、5% CO_2下培育48小時。48小時後，將Celltiter-Glo®（Promega）添加至每個孔中且使用Tecan Infinite M1000 Pro定量螢光素酶信號以測定細胞生存力。

【0404】 本文所提供之所選化合物之結果展示於下表1中。對於包含一或多種立體異構體但在未指示立體化學之情況下說明之化學結構，分析資料係指立體異構體之混合物。

U266細胞生存力分析

【0405】 在補充有10%胎牛血清、2 mM麩醯胺酸及1x青黴素/鏈黴素之RPMI 1640培養基中培養人類多發性骨髓瘤細胞株U266B1。將細胞接種於384孔組織培養盤中，並用在DMSO/培養基中的化合物稀釋液處理。將盤在37℃、5% CO_2下培育48小時。48小時後，將Celltiter-Glo®（Promega）添加至每個孔中且使用Tecan Infinite M1000 Pro定量螢光素酶信號以測定細胞生存力。

【0406】 本文所提供之所選化合物之結果展示於下表1中。對於包含一或多種立體異構體但在未指示立體化學之情況下說明之化學結構，分析資料係指立體異構體之混合物。

表1

化合物標識	24小時Dox誘導性PD1ssGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	24小時Dox誘導性TNFaFLGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	24小時Dox誘導性Her3(ss+4)Gluc 293FRT/TO：平均IC50(nM)	24小時Dox誘導性IL2FLGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	48小時H929生存力CellTiter-Glo：平均EC50（nM）	48小時U266生存力CellTiter-Glo：平均EC50（nM）
A1	24	401	55	93	1877	I.A.
A2	29	391	62	105	1612	22304
A3	36	580	99	144	2910	I.A.
A4	38	377	91	148	2774	I.A.
A5	43	810	102	145	2435	23887
A6	46	541	88	78	2167	6225
A7	58	808	93	71	3850	I.A.
A8	58	420	174	165	3892	7869
A9	104	1623	202	197	9461	I.A.
A10	105	1579	195	158	15609	I.A.
A11	115	2392	128	61	8690	I.A.
A12	139	1755	338	566	18613	I.A.
A13	148	3305	382	648	18783	I.A.
A14	153	5107	568	1048	I.A.	I.A.
A15	169	5428	318	110	16591	I.A.
A16	185	5013	377	266	> 23900	I.A.
A17	191	2235	560	804	20766	I.A.
A18	226	1353	461	718	15092	I.A.
A19	246	8535	492	529	I.A.	I.A.
A20	248	7166	510	351	I.A.	I.A.
A21	259	3676	590	502	> 24966	I.A.
A22	271	8832	503	460	I.A.	I.A.
A23	290	5472	447	429	I.A.	I.A.
A24	303	11685	619	477	I.A.	I.A.
A25	314	9977	692	490	I.A.	I.A.
A26	319	10684	817	759	I.A.	I.A.

化合物標識	24小時Dox誘導性PD1ssGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	24小時Dox誘導性TNFaFLGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	24小時Dox誘導性Her3(ss+4)Gluc 293FRT/TO：平均IC50(nM)	24小時Dox誘導性IL2FLGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	48小時H929生存力CellTiter-Glo：平均EC50（nM）	48小時U266生存力CellTiter-Glo：平均EC50（nM）
A27	445	9525	822	320	I.A.	I.A.
A28	462	3953	752	401	I.A.	I.A.
A29	488	19613	1243	935	I.A.	I.A.
A30	552	11818	809	927	22722	I.A.
A31	596	11814	1629	1340	I.A.	I.A.
A32	633	> 20334	1331	1977	I.A.	I.A.
A33	663	I.A.	1623	2469	8992	6888
A34	674	I.A.	2419	4239	I.A.	I.A.
A35	692	I.A.	1938	2299	I.A.	I.A.
A36	698	20987	1137	896	I.A.	I.A.
A37	703	12119	1236	1074	I.A.	I.A.
A38	706	14775	1199	1407	I.A.	I.A.
A39	723	13069	1492	1339	I.A.	I.A.
A40	858	12581	1562	1206	I.A.	I.A.
A41	878	11999	2392	1981	9523	I.A.
A42	939	I.A.	2176	3791	I.A.	I.A.
A43	942	I.A.	2214	2672	I.A.	I.A.
A44	963	13290	1484	837	> 24839	I.A.
A45	965	13802	1645	869	I.A.	I.A.
A46	1075	17825	2985	890	I.A.	I.A.
A47	1093	24952	2210	3111	I.A.	I.A.
A48	1186	I.A.	2689	2217	I.A.	I.A.
A49	1211	23621	2583	1891	I.A.	I.A.
A50	1288	I.A.	2932	1450	I.A.	I.A.
A51	1300	I.A.	3423	2978	I.A.	I.A.
A52	1357	I.A.	2835	1946	I.A.	I.A.
A53	1377	19100	1915	1200	17330	I.A.
A54	1383	I.A.	4048	4448	I.A.	I.A.

化合物標識	24小時Dox誘導性PD1ssGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	24小時Dox誘導性TNFaFLGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	24小時Dox誘導性Her3(ss+4)Gluc 293FRT/TO：平均IC50(nM)	24小時Dox誘導性IL2FLGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	48小時H929生存力CellTiter-Glo：平均EC50（nM）	48小時U266生存力CellTiter-Glo：平均EC50（nM）
A55	1386	I.A.	3160	3990	I.A.	I.A.
A56	1419	I.A.	5312	6466	I.A.	I.A.
A57	1419	I.A.	4203	4930	I.A.	I.A.
A58	1503	I.A.	3530	7057	I.A.	I.A.
A59	1508	16636	11948	3625	I.A.	I.A.
A60	1566	I.A.	3751	2694	I.A.	I.A.
A61	1672	I.A.	3406	2381	I.A.	I.A.
A62	1694	I.A.	4298	5074	I.A.	I.A.
A63	1717	I.A.	10594	I.A.	I.A.	I.A.
A64	1732	I.A.	3483	2724	23220	I.A.
A65	1787	I.A.	4134	11229	I.A.	I.A.
A66	1840	I.A.	4152	4783	I.A.	I.A.
A67	1880	I.A.	3242	2083	I.A.	I.A.
A68	2072	I.A.	2725	2762	I.A.	I.A.
A69	2079	I.A.	6216	4171	I.A.	I.A.
A70	2229	I.A.	9390	5674	I.A.	I.A.
A71	2281	I.A.	5441	3541	I.A.	I.A.
A72	2466	I.A.	6107	22362	I.A.	I.A.
A73	2472	I.A.	7277	2023	I.A.	I.A.
A74	2573	I.A.	5389	4219	I.A.	I.A.
A75	2676	I.A.	15290	6945	I.A.	I.A.
A76	2725	I.A.	12510	3989	I.A.	I.A.
A77	3048	I.A.	4681	3099	24963	I.A.
A78	3163	I.A.	7876	6375	20890	I.A.
A79	3175	I.A.	5256	4146	24882	I.A.
A80	4218	I.A.	7884	3532	21927	I.A.
A81	4624	I.A.	23015	I.A.	I.A.	I.A.
A82	4663	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.

化合物標識	24小時Dox誘導性PD1ssGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	24小時Dox誘導性TNFaFLGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	24小時Dox誘導性Her3(ss+4)Gluc 293FRT/TO：平均IC50(nM)	24小時Dox誘導性IL2FLGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	48小時H929生存力CellTiter-Glo：平均EC50（nM）	48小時U266生存力CellTiter-Glo：平均EC50（nM）
A83	5369	I.A.	I.A.	4517	I.A.	**A79**
3175	I.A.	5256	4146	24882	I.A.	**A80**
4218	I.A.	7884	3532	21927	I.A.	**A81**
4624	I.A.	23015	I.A.	I.A.	I.A.	**A82**
4663	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	**A83**
5369	I.A.	I.A.	4517	I.A.	**A79**	3175
I.A.	9847	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A90	10049	I.A.	I.A.	I.A.	16900	I.A.
A91	11947	I.A.	I.A.	> 21571	I.A.	I.A.
A92	13137	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A93	13225	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A94	14615	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A95	14671	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A96	15672	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A97	18860	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A98	19562	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A99	19876	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A100	24597	I.A.	I.A.	I.A.	24583	I.A.
A101	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A102	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A103	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A104	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A105	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A106	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A107	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A108	I.A.	I.A.	I.A.	7270	I.A.	I.A.
A109	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	19462	I.A.
A110	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.

化合物標識	24小時Dox誘導性PD1ssGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	24小時Dox誘導性TNFaFLGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	24小時Dox誘導性Her3(ss+4)Gluc 293FRT/TO：平均IC50(nM)	24小時Dox誘導性IL2FLGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	48小時H929生存力CellTiter-Glo：平均EC50（nM）	48小時U266生存力CellTiter-Glo：平均EC50（nM）
A111	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A112	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A113	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A114	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A115	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A116	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A117	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A118	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A119	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A120	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A121	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A122	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A123	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A124	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A125	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A126	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A127	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A128	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A129	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A130	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	
A131	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A132	150	1205	417	744	8853	9337
A141	277	1824	651	1579	7720	13093
A142	241	5410	565	1050	I.A.	I.A.
A143	89	1576	423	617	15198	> 19801
A144	151	905	395	748	6860	10419
A150	122	14109	505	1284	I.A.	I.A.
A151	90	7132	386	691	I.A.	I.A.

化合物標識	24小時Dox誘導性 PD1ssGluc 293FRT/ TO：平均IC50（nM）	24小時Dox誘導性 TNFaFLGluc 293FRT/ TO：平均IC50（nM）	24小時Dox誘導性Her3 (ss+4)Gluc 293FRT/ TO：平均IC50(nM)	24小時Dox誘導性 IL2FLGluc 293FRT/ TO：平均IC50（nM）	48小時H929生存力 CellTiter-Glo：平均EC50（nM）	48小時U266生存力 CellTiter-Glo：平均EC50（nM）
A152	85	1577	280	854	10982	I.A.
A153	902	I.A.	1553	4071	I.A.	I.A.
A154	694	11452	2605	5419	I.A.	I.A.
A155	232	15896	2140	4371	I.A.	I.A.
A157	9056	I.A.	13449	I.A.	I.A.	I.A.
A158	293	2419	993	1474	15714	I.A.
A159	247	9007	948	2648	5708	16244
A160	51	1736	259	374	9097	I.A.
A161	134	2866	523	1072	5282	10879
A163	59	2469	305	652	7606	24495
A164	98	23683	8397	6770	17673	I.A.
A165	1648	I.A.	9828	10751	11086	I.A.
A166	13483	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A176	272	2871	643	1196	20801	I.A.
A178	152	929	367	500	9271	19881
A179	211	3584	541	1172	5752	10566
A180	57	736	156	281	7184	6464
A184	448	2412	807	1076	11804	13340
A187	10403	I.A.	> 21927	11563	18316	I.A.
A190	5230	I.A.	> 18142	3437	I.A.	I.A.
A194	280	2302	600	1143	6669	15986
A200	140	1610	332	251	15743	I.A.
A209	232	4740	578	1238	I.A.	I.A.
A210	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A211	10036	I.A.	I.A.	8313	I.A.	I.A.
A212	4736	I.A.	4203	4574	2992	3758
A213	12086	I.A.	4939	6049	13827	17695
A214	4555	I.A.	6695	6451	I.A.	I.A.

化合物標識	24小時Dox誘導性PD1ssGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	24小時Dox誘導性TNFaFLGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	24小時Dox誘導性Her3(ss+4)Gluc 293FRT/TO：平均IC50(nM)	24小時Dox誘導性IL2FLGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	48小時H929生存力CellTiter-Glo：平均EC50（nM）	48小時U266生存力CellTiter-Glo：平均EC50（nM）
A215	443	2492	720	1248	13059	I.A.
A216	318	18750	1910	1560	I.A.	I.A.
A217	245	3527	425	943	> 21505	I.A.
A218	131	3028	315	779	17100	I.A.
A219	48	946	234	443	8601	13720
A220	86	3750	329	628	I.A.	I.A.
A221	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A222	348	7703	1803	2274	19070	I.A.
A223	513	I.A.	3123	8038	22325	I.A.
A224	141	I.A.	296	I.A.	20548	I.A.
A225	324	3837	558	486	8894	I.A.
A226	302	7083	426	320	11938	I.A.
A227	53	1895	379	625	8946	> 21399
A228	335	3593	730	933	9252	I.A.
A229	66	4585	568	1053	24853	I.A.
A230	1030	I.A.	I.A.	I.A.	12200	I.A.
A231	506	11158	I.A.	7068	16805	I.A.
A232	2992	21463	14886	8603	13366	19711.9
A233	56	2223	304	633	5786	I.A.
A234	63	I.A.	216	341	4487	I.A.
A235	63	I.A.	145	237	4150	I.A.
A236	87	3239	535	1009	7704	I.A.
A237	288	I.A.	1119	1869	18678	I.A.
A238	643	18327	1569	1199	I.A.	I.A.
A239	1508	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A240	55	7787	271	445	11770	I.A.
A241	27	1315	179	324	8366	I.A.
A242	281	I.A.	596	I.A.	I.A.	I.A.

化合物標識	24小時Dox誘導性PD1ssGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	24小時Dox誘導性TNFaFLGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	24小時Dox誘導性Her3(ss+4)Gluc 293FRT/TO：平均IC50(nM)	24小時Dox誘導性IL2FLGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	48小時H929生存力CellTiter-Glo：平均EC50（nM）	48小時U266生存力CellTiter-Glo：平均EC50（nM）
A243	178	2361	199	136	14831	I.A.
A244	81	1434	225	648	17677	17388
A245	3181	22193	I.A.	14097	9057	17491
A246	526	I.A.	21868	I.A.	14039	10279
A247	146	2322	377	788	I.A.	I.A.
A248	38	1505	152	211	I.A.	I.A.
A249	163	1408	545	881	19865	14445
A250	5275	I.A.	15664	7395	I.A.	I.A.
A251	125	1418	344	549	11677	I.A.
A252	530	6928	1130	1281	13981	I.A.
A253	220	4197	672	1577	10753	15630
A254	74	1528	189	554	4096	4134
A255	102	1329	250	477	7209	18137
A256	2154	I.A.	4042	2866	I.A.	I.A.
A257	1880	24844	4007	3628	I.A.	I.A.
A258	701	I.A.	6400	14529	23776	I.A.
A259	516	I.A.	7112	10534	I.A.	I.A.
A260	478	4612	974	950	10916	I.A.
A261	2247	I.A.	2020	I.A.	I.A.	I.A.
A262	1461	24182	3142	3121	I.A.	I.A.
A263	381	5222	958	1042	21543	I.A.
A264	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A265	9061	I.A.	I.A.	7301	I.A.	I.A.
A266	6254	I.A.	9004	I.A.	I.A.	I.A.
A267	15392	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A268	52	821	129	291	7293	I.A.
A269	13	20294	1574	2922	> 21583	I.A.
A270	161	1736	463	599	10427	I.A.

化合物標識	24小時Dox誘導性PD1ssGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	24小時Dox誘導性TNFaFLGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	24小時Dox誘導性Her3(ss+4)Gluc 293FRT/TO：平均IC50(nM)	24小時Dox誘導性IL2FLGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	48小時H929生存力CellTiter-Glo：平均EC50（nM）	48小時U266生存力CellTiter-Glo：平均EC50（nM）
A271	316	2871	912	951	15481	I.A.
A272	261	I.A.	1723	I.A.	I.A.	I.A.
A273	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A274	363	22284	2549	3743	23859	I.A.
A275	15	147	32	29	1471	I.A.
A276	287	2471	859	1498	19371	> 25825
A277	325	4062	819	769	18670	I.A.
A278	538	4997	1131	1270	> 23903	I.A.
A279	1135	I.A.	4201	4968	I.A.	I.A.
A280	12714	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A281	244	1949	817	1157	11028	I.A.
A282	324	4660	864	1505	7076	12488
A283	1347	7181	3073	3865	22965	I.A.
A284	767	4072	1241	2316	4920	6104
A285	1228	16138	1836	2861	17813	16722
A286	1283	6173	2423	3934	9574	15733
A287	88	1155	181	376	5058	I.A.
A288	440	3028	1261	1537	23925	I.A.
A289	201	3610	512	856	22030	I.A.
A290	261	4023	648	1401	15162	20793
A291	918	I.A.	5277	6718	I.A.	22471
A292	211	2512	471	835	19006	I.A.
A293	367	3647	632	619	11427	I.A.
A294	499	4443	1052	939	I.A.	I.A.
A295	5	3563	692	846	18308	18864
A296	655	10290	1207	1146	I.A.	I.A.
A297	66	2823	251	687	I.A.	I.A.
A298	260	1665	482	450	13470	I.A.

化合物標識	24小時Dox誘導性PD1ssGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	24小時Dox誘導性TNFaFLGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	24小時Dox誘導性Her3(ss+4)Gluc 293FRT/TO：平均IC50(nM)	24小時Dox誘導性IL2FLGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	48小時H929生存力CellTiter-Glo：平均EC50（nM）	48小時U266生存力CellTiter-Glo：平均EC50（nM）
A299	7	I.A.	214	219	I.A.	I.A.
A300	328	2417	589	450	10475	I.A.
A301	43	242	54	64	2769	I.A.
A302	1978	I.A.	6167	10583	I.A.	I.A.
A303	104	554	125	69	4504	I.A.
A304	20	236	108	178	6272	14342
A305	196	2182	414	657	12398	I.A.
A306	184	1790	495	489	11172	I.A.
A307	679	I.A.	8812	I.A.	I.A.	I.A.
A308	879	13504	1687	2369	17207	I.A.
A309	24	721	71	199	6109	14751
A310	2121	24571	5439	6992	I.A.	I.A.
A311	175	3333	510	874	6023	6225
A312	197	4132	646	1140	I.A.	I.A.
A313	3857	I.A.	7898	6361	I.A.	I.A.
A314	47	1466	145	424	9984	15995
A315	253	8030	827	1418	I.A.	I.A.
A316	117	3166	313	762	I.A.	I.A.
A317	25	427	64	57	2543	I.A.
A318	49	817	97	184	6044	I.A.
A319	1312	16038	2722	1845	I.A.	I.A.
A320	10354	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A321	215	4169	902	948	9727	I.A.
A322	3	14	9	9	315	I.A.
A323	7	11	13	10	118	I.A.
A324	289	3013	582	475	11328	I.A.
A325	26	206	46	58	3622	I.A.
A326	59	308	201	126	4999	I.A.

化合物標識	24小時Dox誘導性PD1ssGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	24小時Dox誘導性TNFaFLGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	24小時Dox誘導性Her3(ss+4)Gluc 293FRT/TO：平均IC50(nM)	24小時Dox誘導性IL2FLGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	48小時H929生存力CellTiter-Glo：平均EC50（nM）	48小時U266生存力CellTiter-Glo：平均EC50（nM）
A327	16	4487	469	999	15077	I.A.
A328	9	105	12	14	381	16540
A329	202	3163	342	739	22796	I.A.
A330	218	3924	475	1023	19250	I.A.
A331	64	423	82	178	4719	I.A.
A332	64	516	97	82	4292	I.A.
A333	21	165	42	27	1480	I.A.
A334	80	775	138	110	6472	9048
A335	130	3009	411	752	11424	I.A.
A336	374	1347	835	334	17862	I.A.
A337	190	2849	548	379	21456	I.A.
A338	205	1853	264	345	14844	I.A.
A339	18	226	29	13	1312	I.A.
A340	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A341	47	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
A342	68	I.A.	952	1396	23747	I.A.
A343	17	3622	492	1149	7178	15932
A344	971	8859	2027	1348	I.A.	I.A.
A345	11	100	22	23	720	I.A.
A346	17	92	22	20	972	I.A.
A347	42	13107	6013	9581	23803	20318
A348	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	16970	18342
A349	364	6624	1262	1700	12532	I.A.
A350	707	14883	2394	I.A.	I.A.	I.A.
A351	167	954	450	259	7502	I.A.
A352	8	62	19	16	452	I.A.
A353	5	13	12	11	303	I.A.
A354	6	54	16	21	901	I.A.

化合物標識	24小時Dox誘導性PD1ssGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	24小時Dox誘導性TNFaFLGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	24小時Dox誘導性Her3(ss+4)Gluc 293FRT/TO：平均IC50(nM)	24小時Dox誘導性IL2FLGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	48小時H929生存力CellTiter-Glo：平均EC50（nM）	48小時U266生存力CellTiter-Glo：平均EC50（nM）
A355	524	9744	3810	11319	22265	17198
A356	35	14435	5412	I.A.	I.A.	23817
A357	12	7478	2306	9073	10744	17903
A358	29	3572	443	765	17872	I.A.
A359	11	83	13	15	382	I.A.
B1	1889	I.A.	4319	6285	I.A.	I.A.
B2	1974	I.A.	12125	8420	I.A.	I.A.
B3	2841	I.A.	4240	2925	I.A.	I.A.
B4	3015	I.A.	11210	22501	I.A.	I.A.
B5	3238	I.A.	12572	10554	I.A.	I.A.
B6	6655	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
B7	9074	I.A.	19959	24269	I.A.	I.A.
B8	9099	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
B9	9426	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
B10	11853	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
B11	22747	I.A.	5565	I.A.	I.A.	I.A.
B12	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
B13	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
B14	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
B15	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
B16	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
B17	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
B18	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
B19	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
B20	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
B21	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
B22	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
B23	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.

化合物標識	24小時Dox誘導性PD1ssGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	24小時Dox誘導性TNFaFLGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	24小時Dox誘導性Her3(ss+4)Gluc 293FRT/TO：平均IC50(nM)	24小時Dox誘導性IL2FLGluc 293FRT/TO：平均IC50（nM）	48小時H929生存力CellTiter-Glo：平均EC50（nM）	48小時U266生存力CellTiter-Glo：平均EC50（nM）
B24	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
B25	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
B26	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
B27	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.
B28	I.A.	I.A.	NT	I.A.	23450	I.A.
B29	I.A.	I.A.	NT	I.A.	I.A.	I.A.

I.A.指示IC50 > 25 μM；NT指示未測試。

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 美商凱薩爾生活科學公司（Kezar Life Sciences）

<120> 蛋白分泌抑制劑

<150> US 62/812,013
<151> 2019-02-28

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 1

Met Gln Ile Pro Gln Ala Pro Trp Pro Val Val Trp Ala Val Leu Gln
1 5 10 15

Leu Gly Trp Arg Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg
20 25 30

<210> 2
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

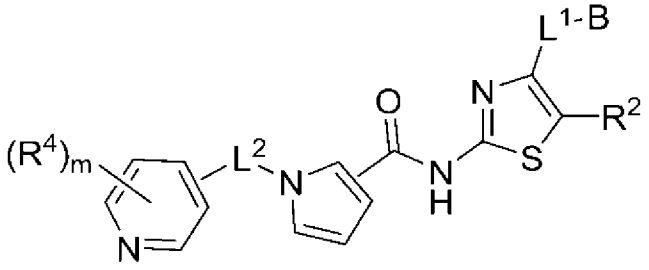
<400> 2

Met Arg Ala Asn Asp Ala Leu Gln Val Leu Gly Leu Leu Phe Ser Leu
1 5 10 15

Ala Arg Gly Ser Glu Val Gly
20

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，所述化合物具有式（III）之結構：



(III)

其中：

L^1為鍵、C_{1-6}伸烷基或$-C_{0-3}$伸烷基$----C_{0-2}$伸烷基$-$，其中---指示雙鍵、參鍵或稠合環丙基；

B為C_{0-3}伸烷基-X；

X為芳族或非芳族C_{4-10}碳環或具有1至3個選自N、O及S之環雜原子的芳族或非芳族4至10員雜環；

X經1至3個G取代；

每個G獨立地選自由以下組成之群：鹵基、OH、=O、CN、NO_2、$N(R^N)_2$、$N(R^N)C(O)C_{1-3}$烷基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、$C(O)C_{1-3}$烷基、$S(O_2)$-Z、C(O)-Z、$C(O)N(R^N)_2$、矽烷基醚(silyl ether)及$[O]_{0-1}$-C_{0-3}伸烷基-Z；

每個R^N獨立地為H或C_{1-4}烷基；

Z為芳族或非芳族C_{3-10}碳環或具有1至3個選自由N、O及S組成之群的雜原子之芳族或非芳族4至10員雜環；

Z視情況經1至3個E取代；

每個E獨立地選自C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、=O、C_{1-3}鹵烷氧基、CN及鹵基；

R^2為H或C_{1-3}烷基；

L^2為C_{0-3}伸烷基；

m為0至2；及

每個R^4獨立地為C_{1-3}烷基、C_{2-3}炔基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、鹵基或NHC_{1-3}伸烷基-芳基。

【請求項2】如申請專利範圍第1項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1為鍵。

【請求項3】如申請專利範圍第1項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1為C_{1-6}伸烷基。

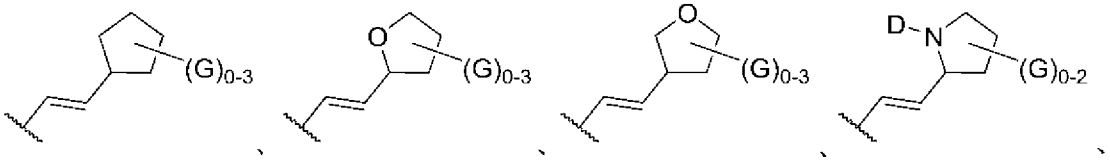
【請求項4】如申請專利範圍第1項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1為$-C_{0-3}$伸烷基$----C_{0-2}$伸烷基$-$、$-C_{0-3}$伸烷基$----$、$----C_{0-2}$伸烷基$-$或$----$，且---指示雙鍵，所述雙鍵視需要經C_{1-3}烷基取代。

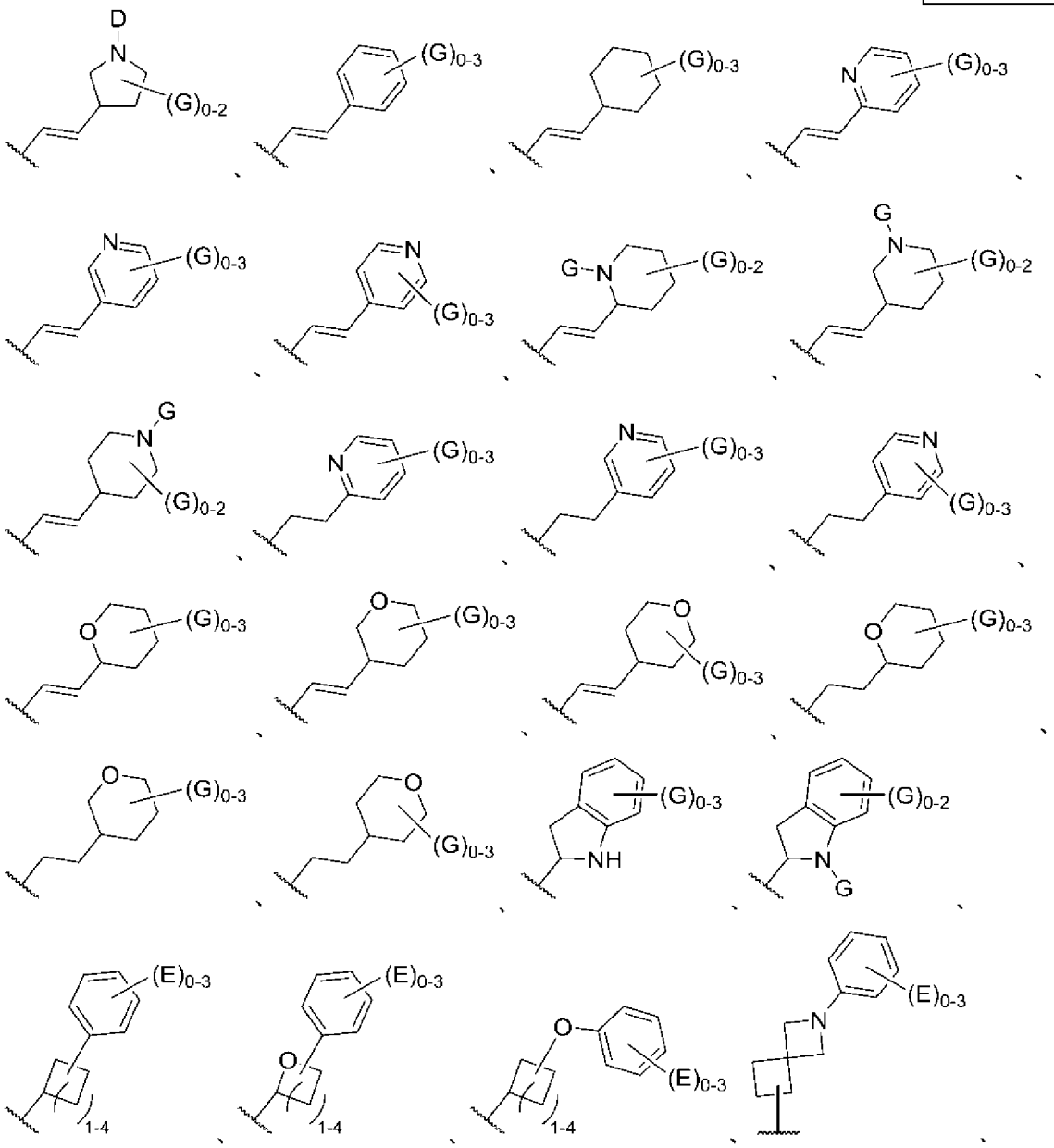
【請求項5】如申請專利範圍第1項至第4項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中B為C_{1-3}伸烷基-X。

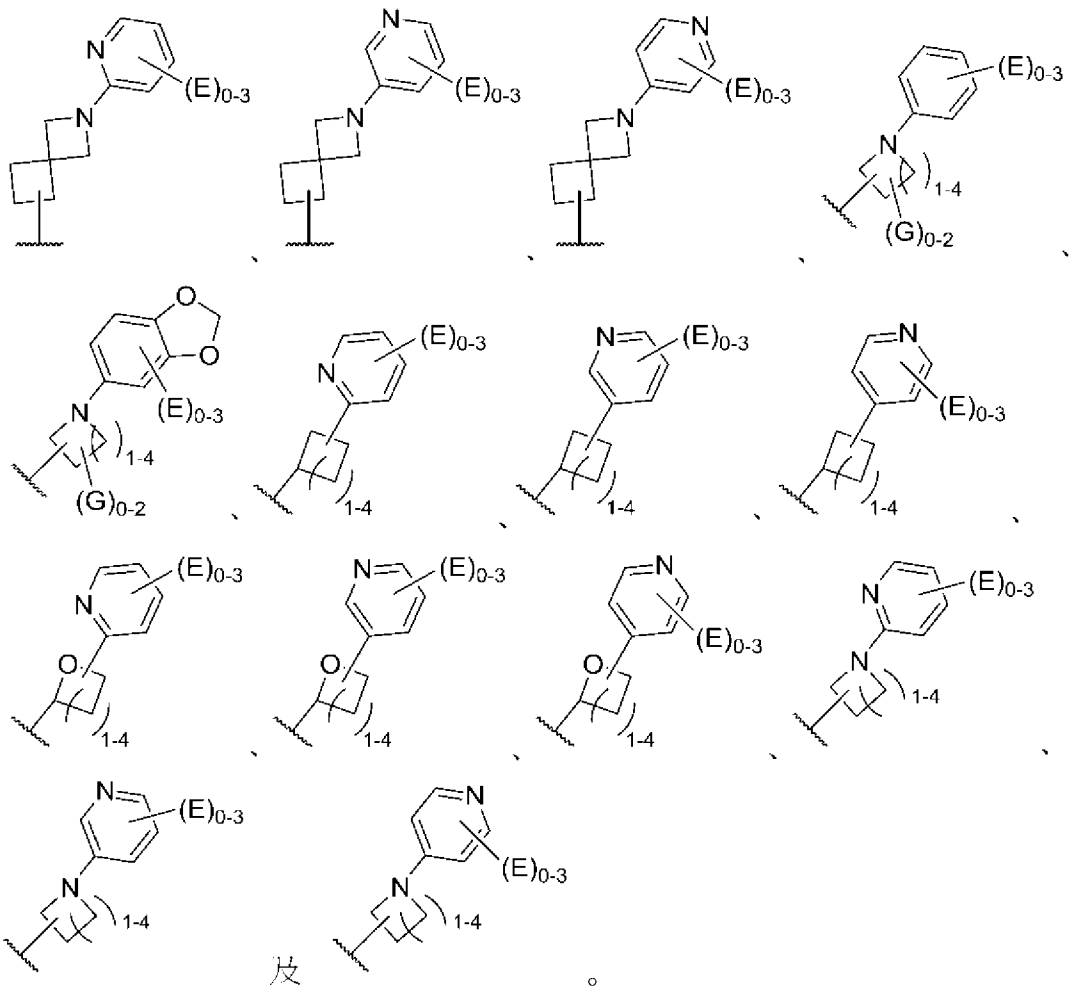
【請求項6】如申請專利範圍第1項至第4項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中B為X。

【請求項7】如申請專利範圍第1項至第4項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為吡咯啶基、環丁基、環戊基、環己基、環己烯基、苯基、哌啶基、吡啶基、哌嗪基、四氫呋喃基、呋喃基、四氫哌喃基、喹啉基、嗎啉基、吡咯啶酮基、嘧啶基、噠嗪基、茚基、二氫茚基、二氫苯并呋喃基、𠰌烷基（chromanyl）、異𠰌烷基、二氫異喹啉基或吲哚基。

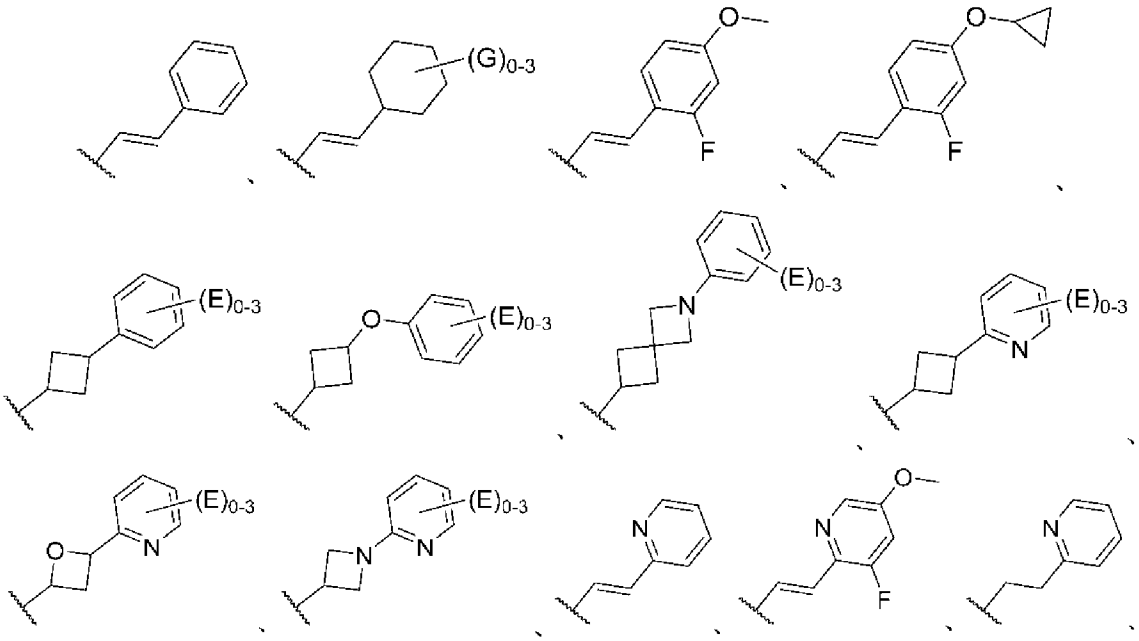
【請求項8】如申請專利範圍第1項至第4項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1-B選自由以下組成之群：

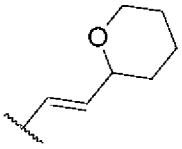
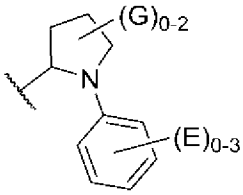
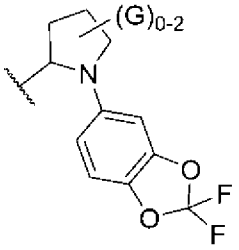




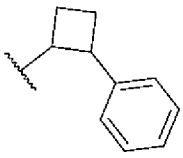
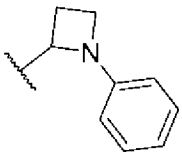
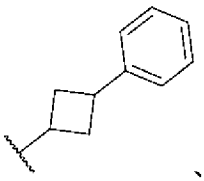
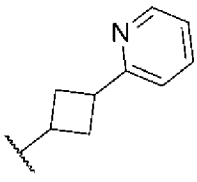
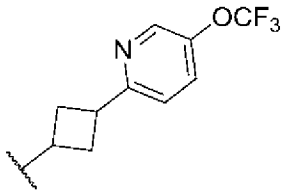


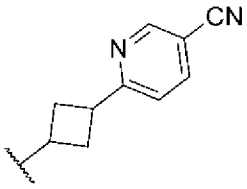
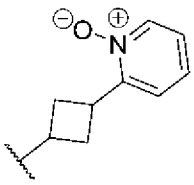
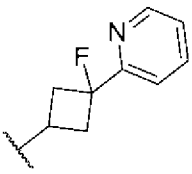
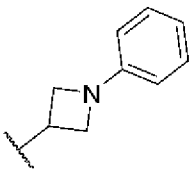
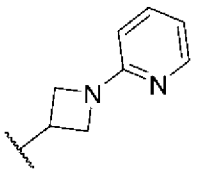
【請求項9】如申請專利範圍第8項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1-B選自由以下組成之群：

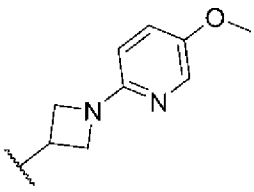
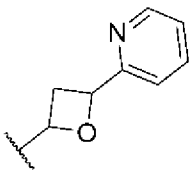
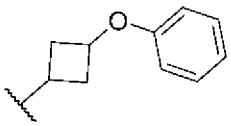
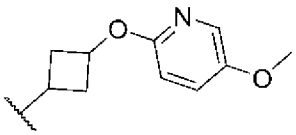


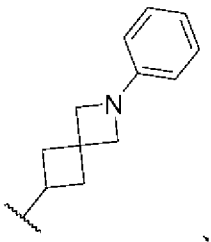
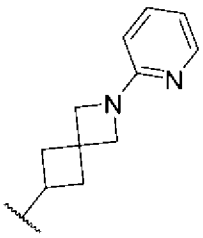
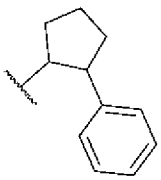
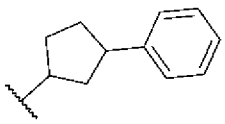
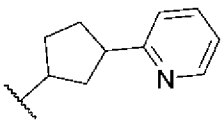
 、  及  。

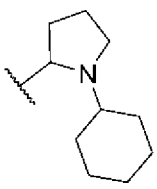
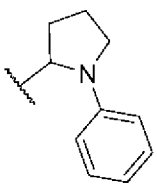
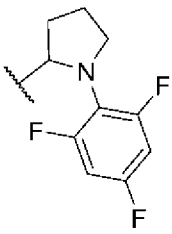
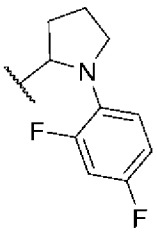
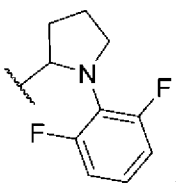
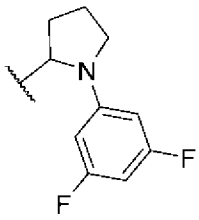
【請求項10】如申請專利範圍第1項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1-B選自由以下組成之群：

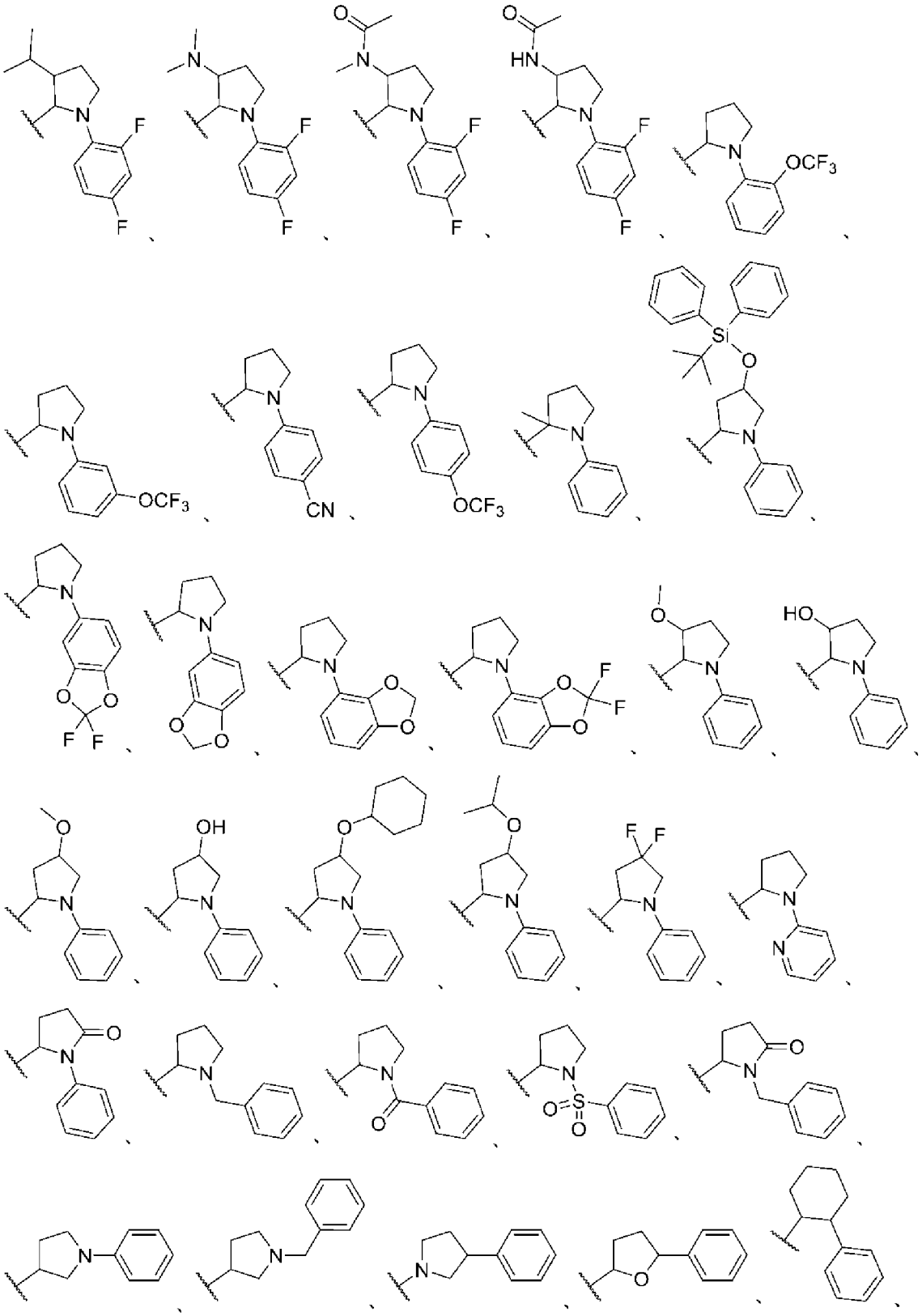
 、  、  、  、  、

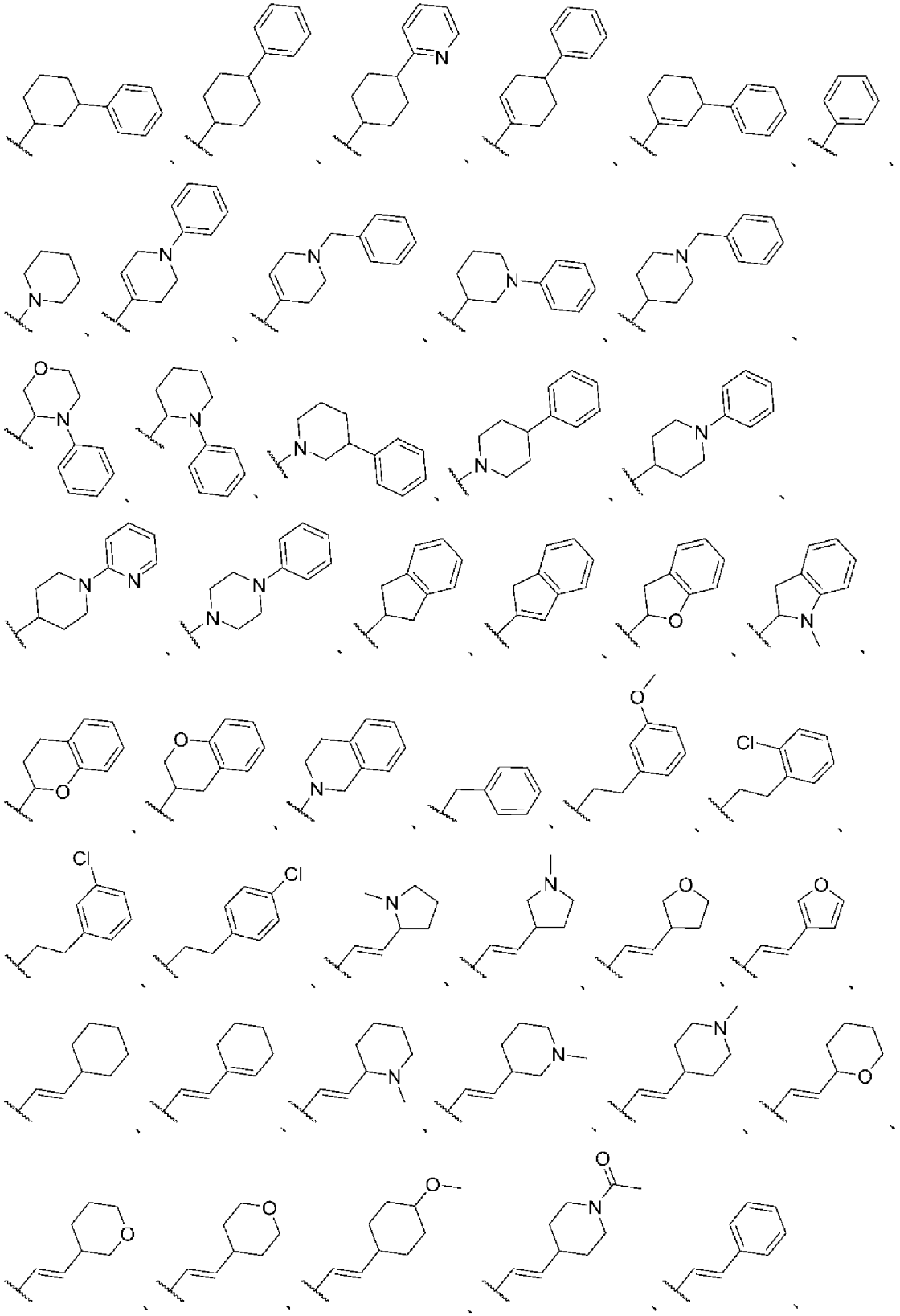
 、  、  、  、  、

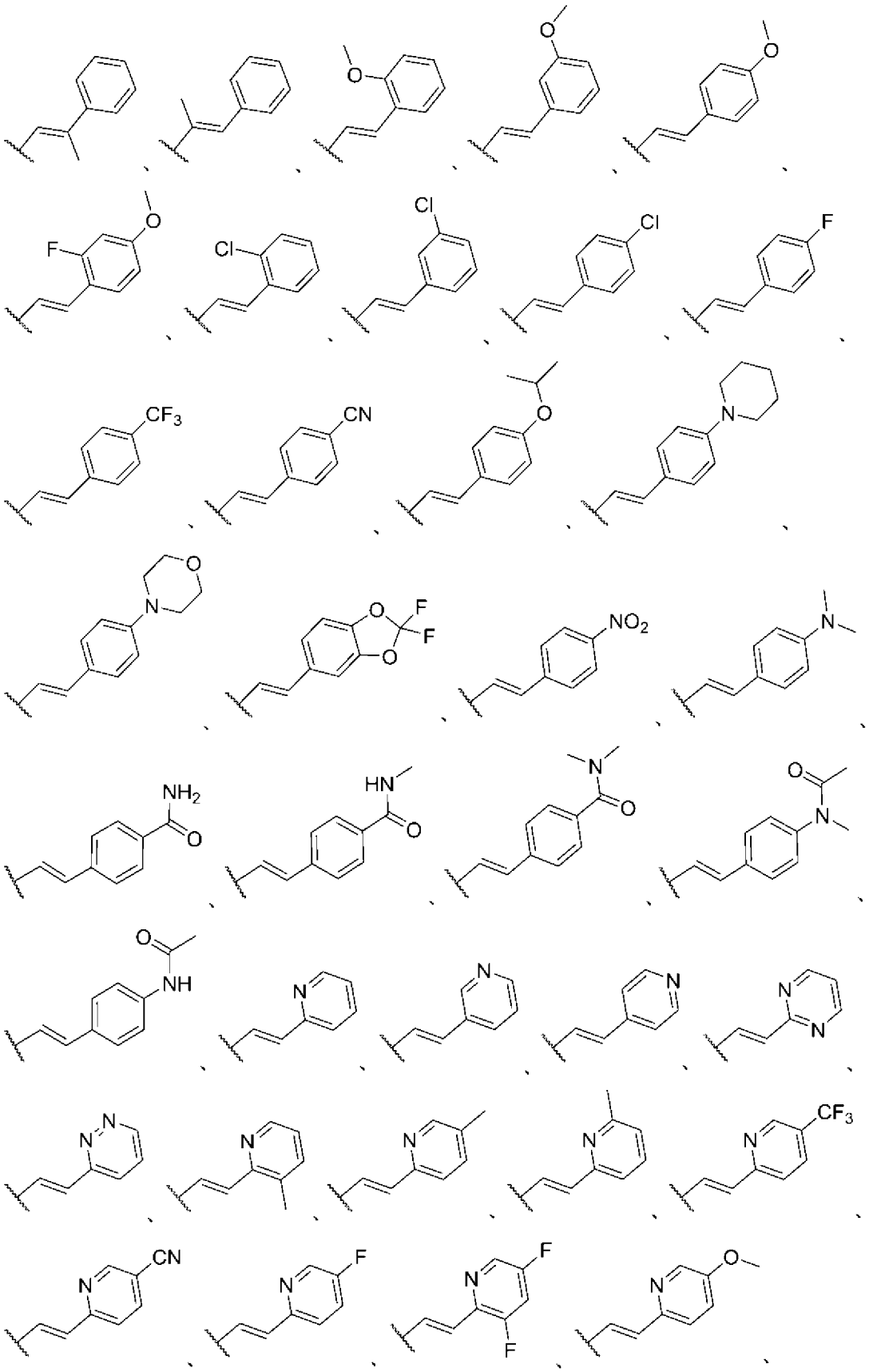
 、  、  、  、

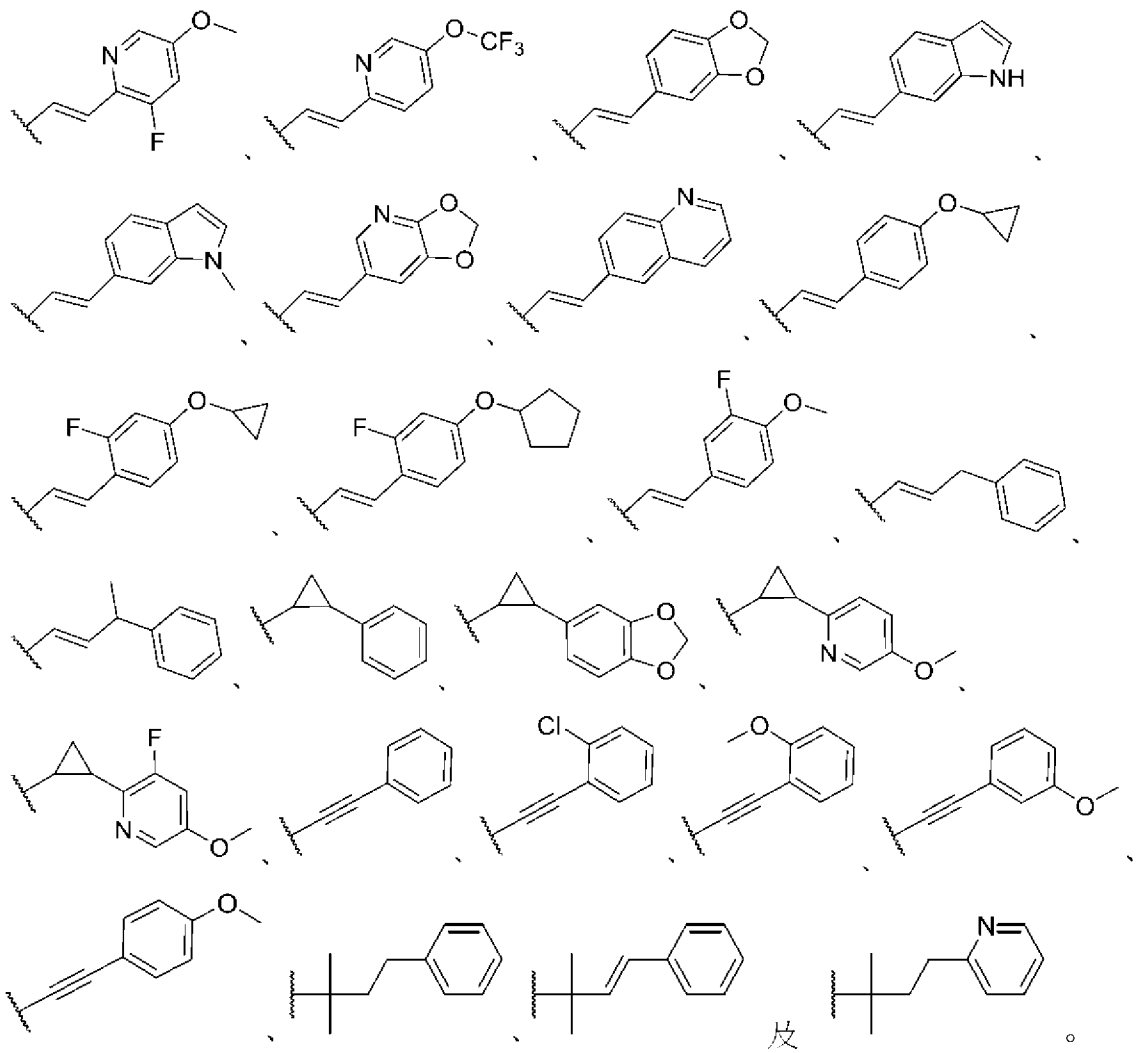
 、  、  、  、  、

 、  、  、  、  、  、









【請求項11】如申請專利範圍第1項至第4項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2為H。

【請求項12】如申請專利範圍第1項至第4項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^2為C_1伸烷基。

【請求項13】如申請專利範圍第1項至第4項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^2為C_2伸烷基。

【請求項14】如申請專利範圍第1項至第4項中任一項所述的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中m為0。

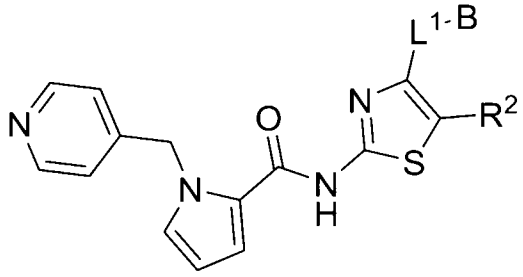
【請求項15】如申請專利範圍第1項至第4項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中m為1或2。

【請求項16】如申請專利範圍第15項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^4為C_{1-3}烷基。

【請求項17】如申請專利範圍第15項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^4為鹵基。

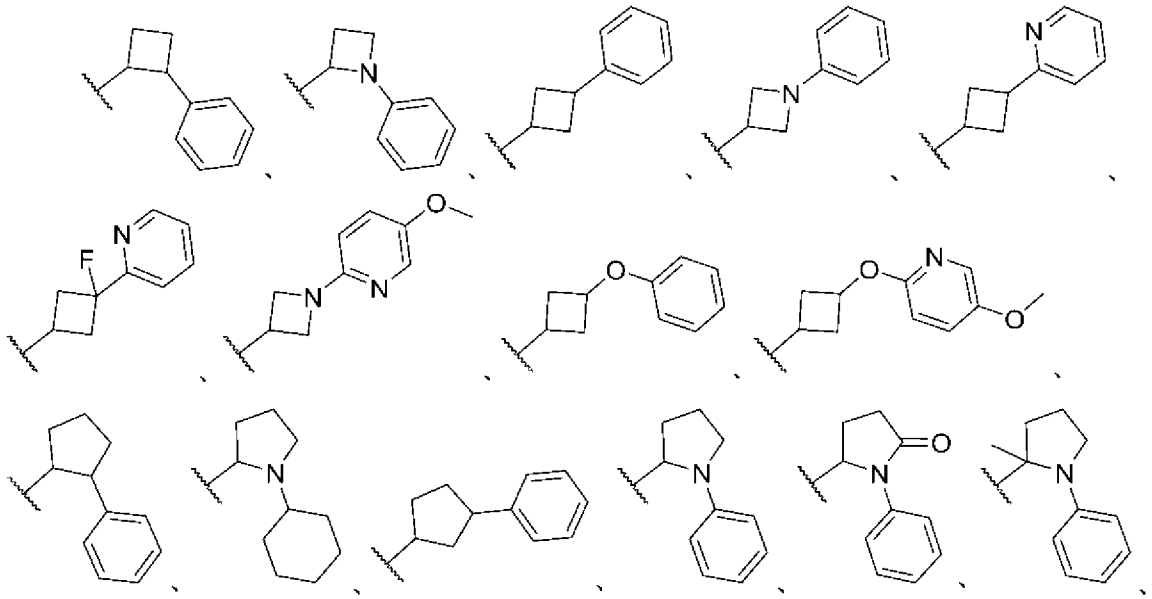
【請求項18】如申請專利範圍第15項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中m為2，且一個R^4為鹵基而另一個R^4為鹵基或甲基。

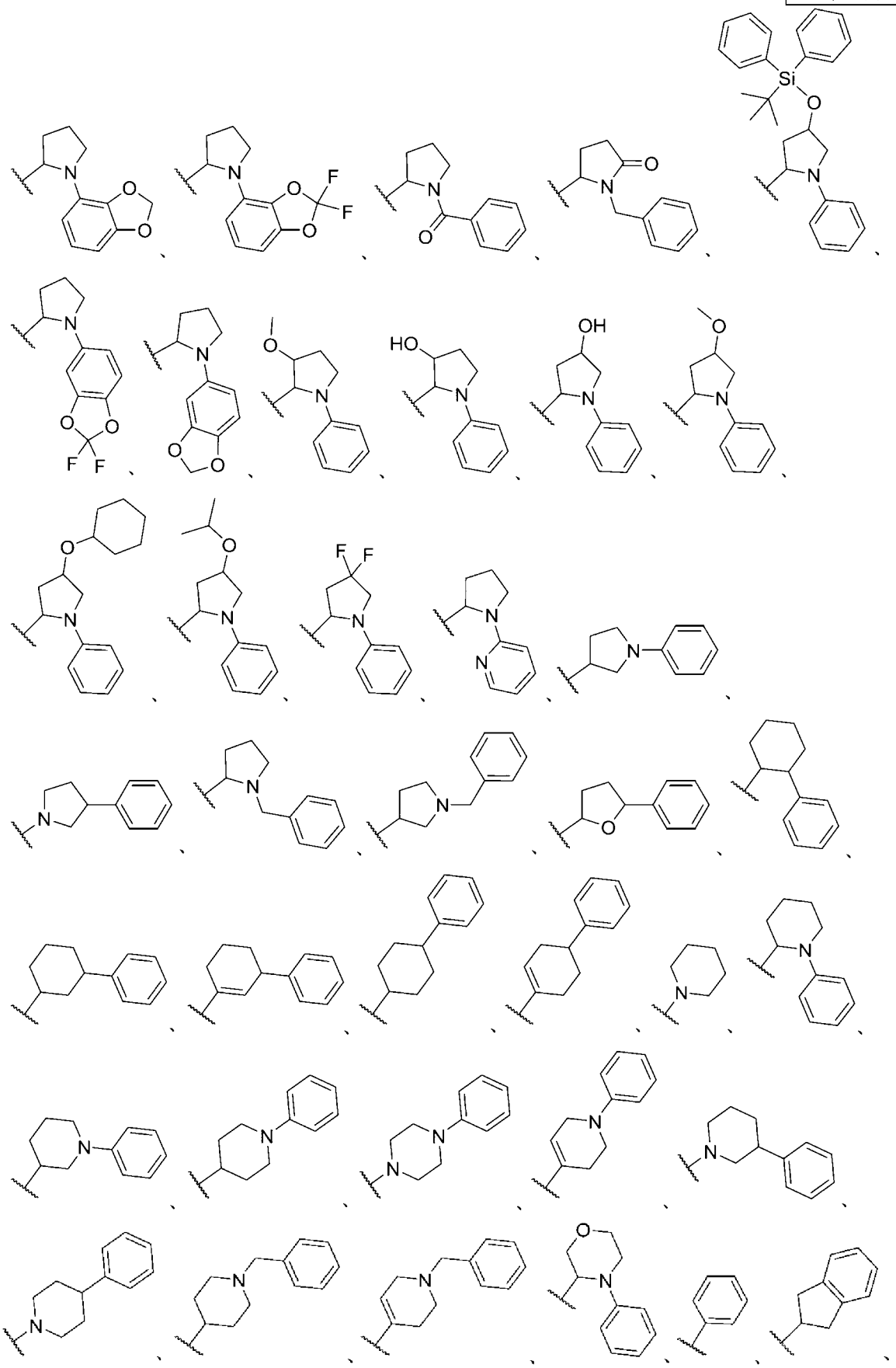
【請求項19】如申請專利範圍第1項至第4項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有式（IIIA）之結構：

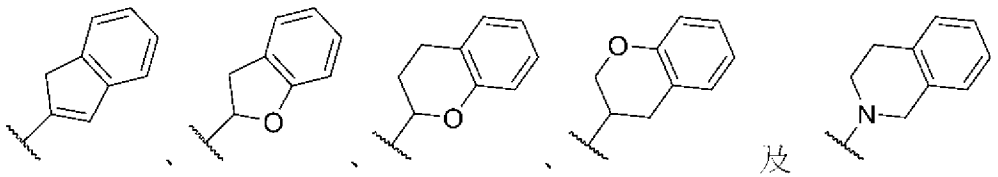


(IIIA) 。

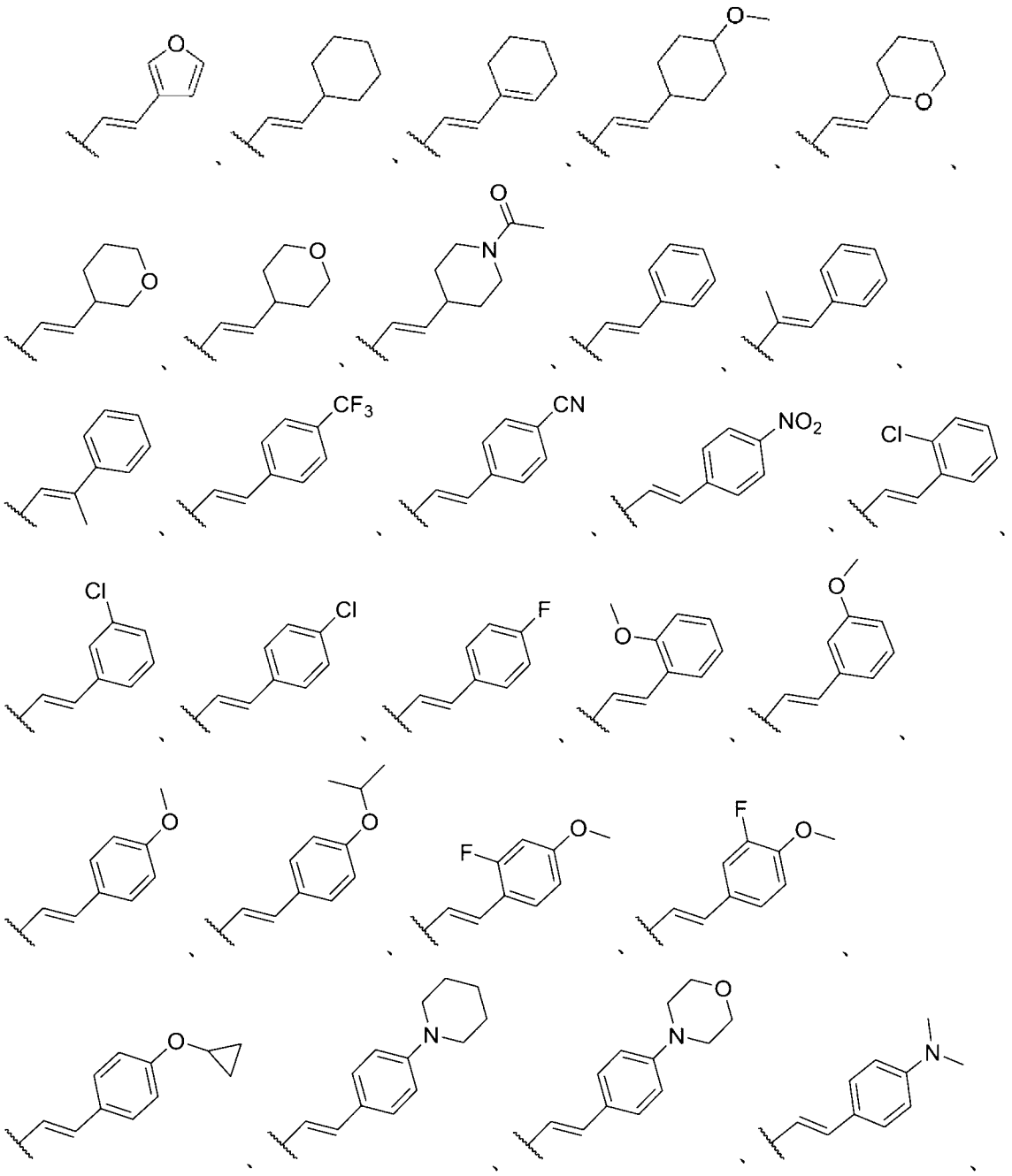
【請求項20】如申請專利範圍第19項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1-B選自由以下組成之群：

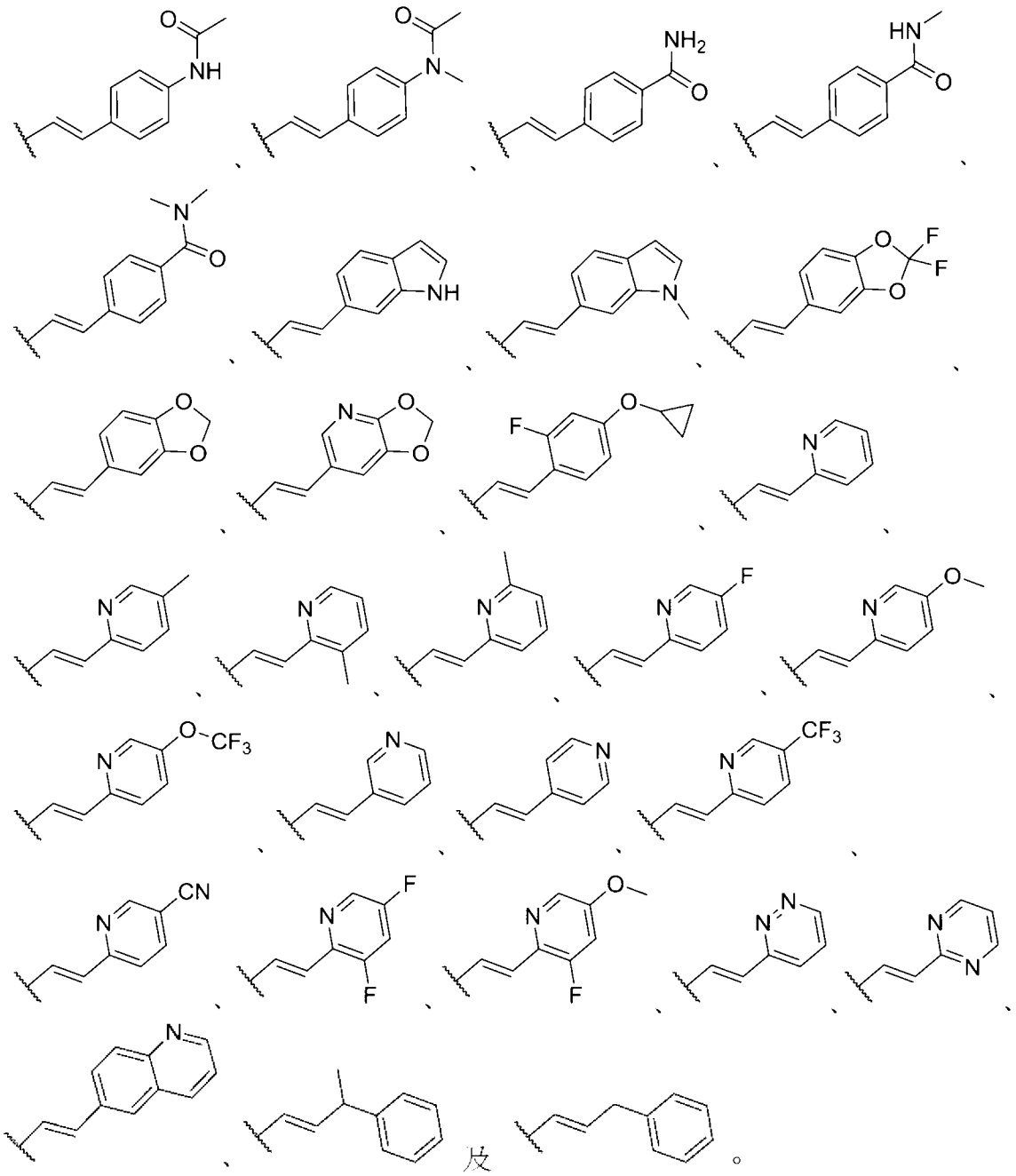




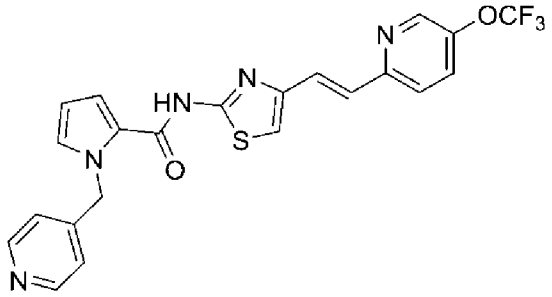


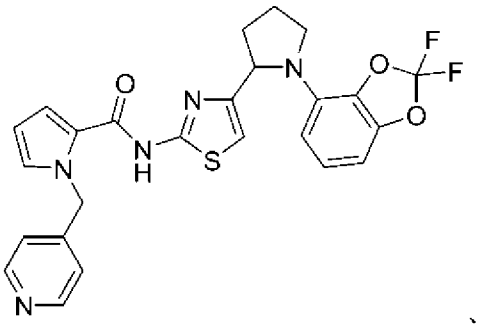
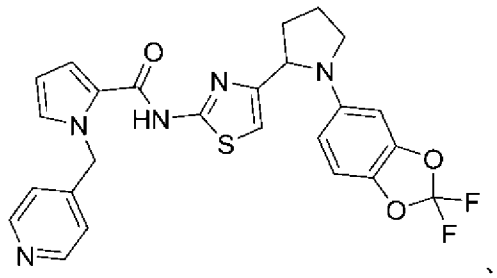
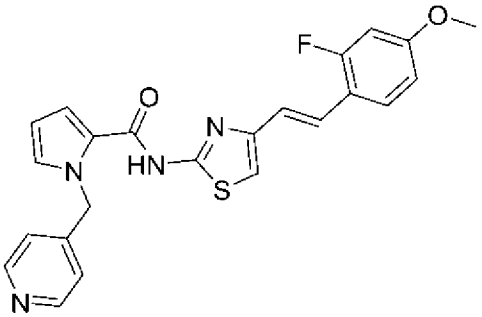
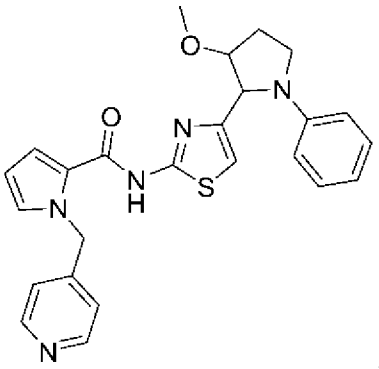
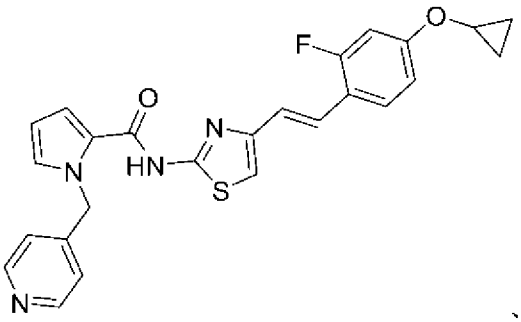
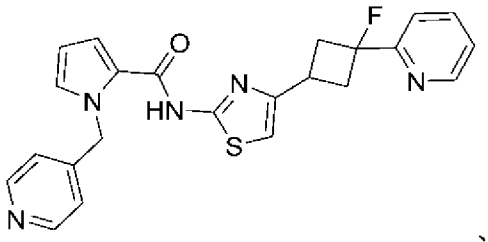
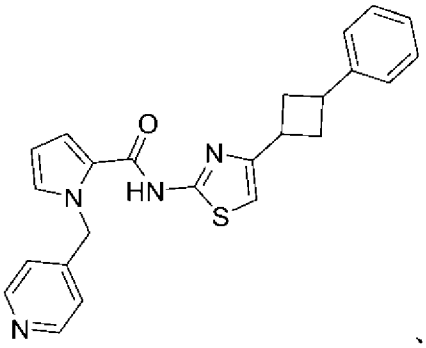
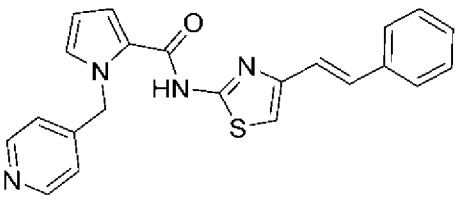
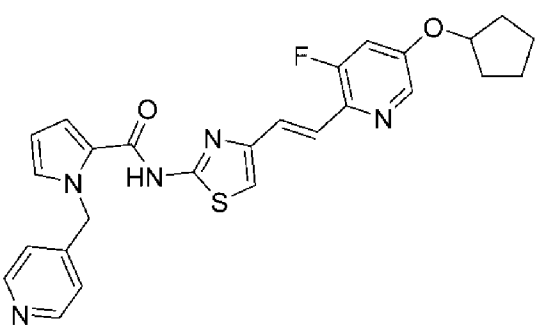
【請求項21】如申請專利範圍第19項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1-B選自由以下組成之群：





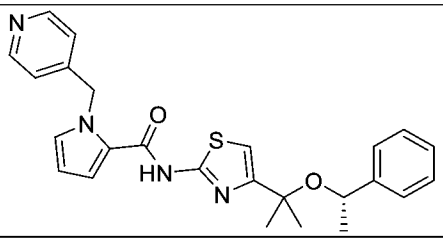
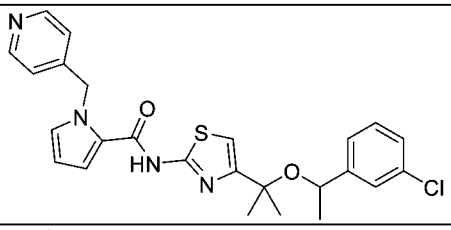
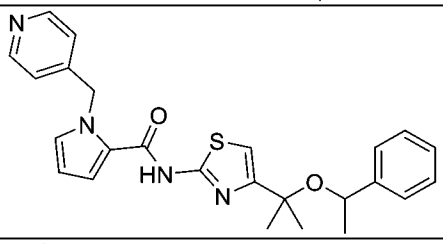
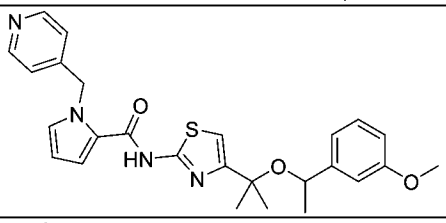
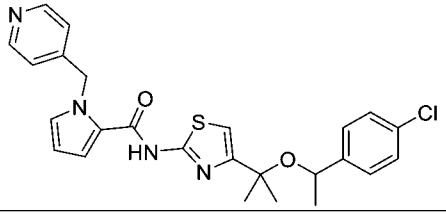
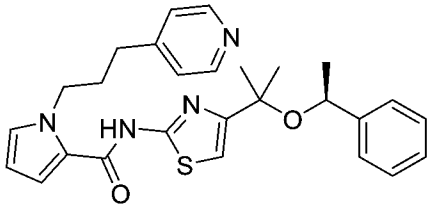
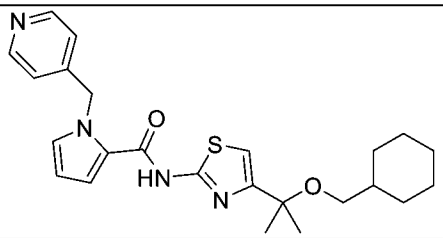
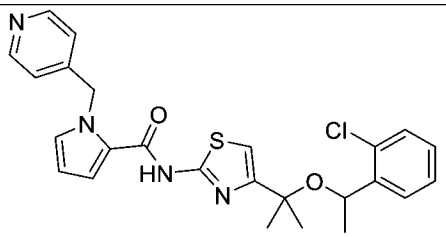
【請求項22】如申請專利範圍第1項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中所述化合物或鹽選自由以下組成之群：

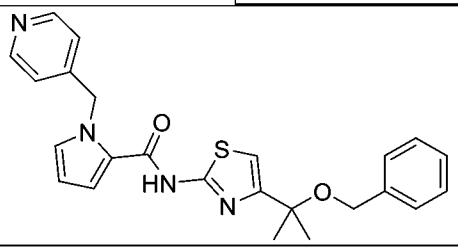
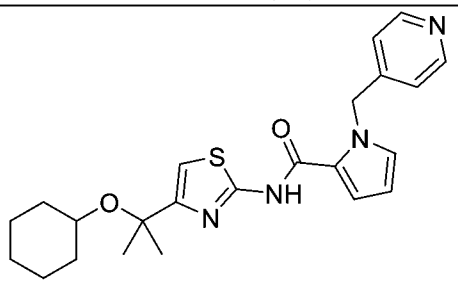
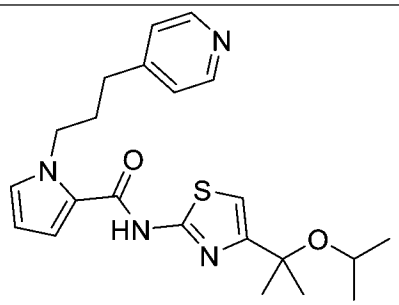
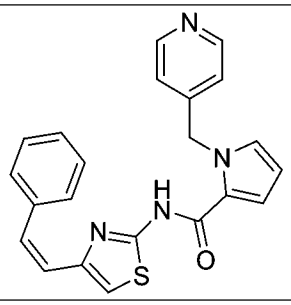
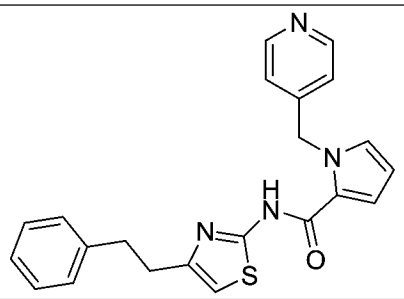
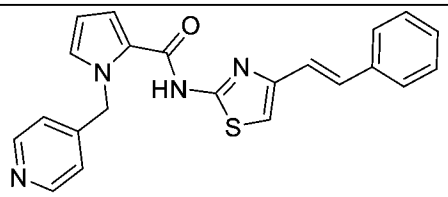
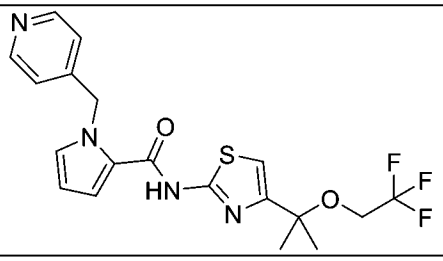


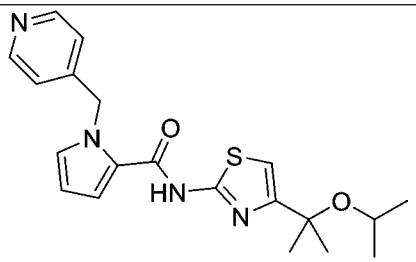
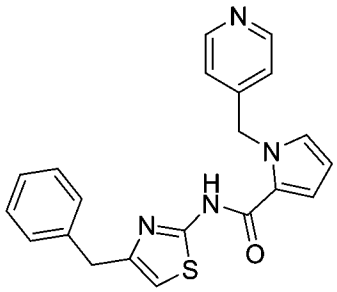
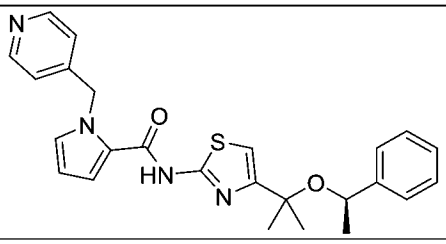
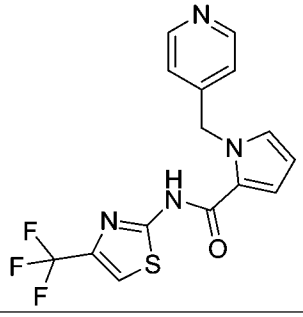
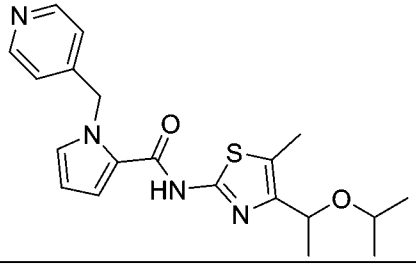
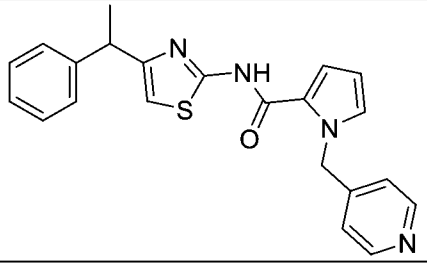
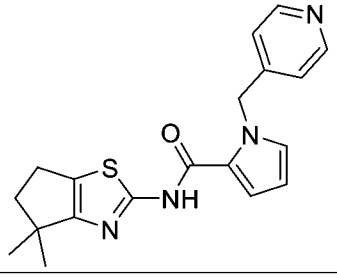

、

、

、

、

、

、

、

、

及
。

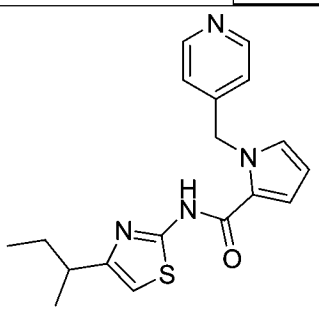
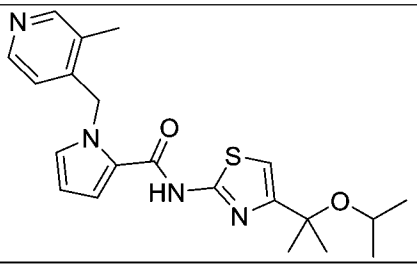
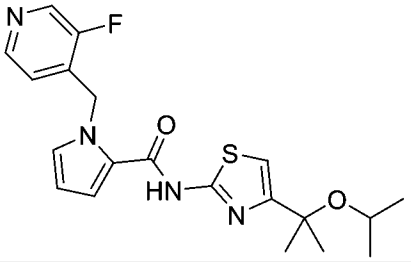
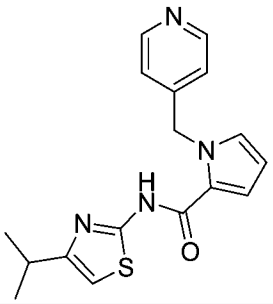
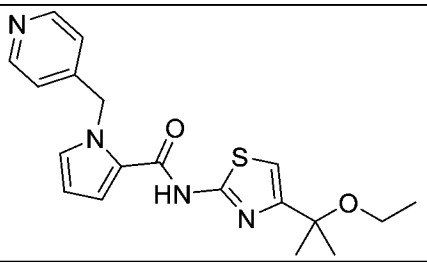
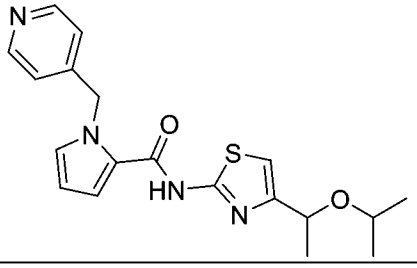
【請求項23】一種表A中列出之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

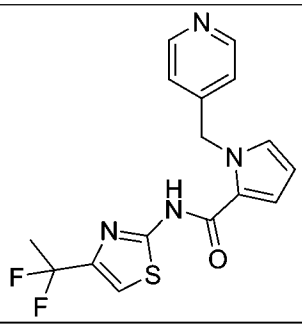
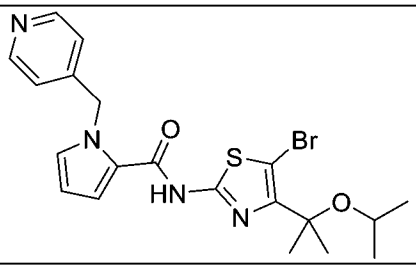
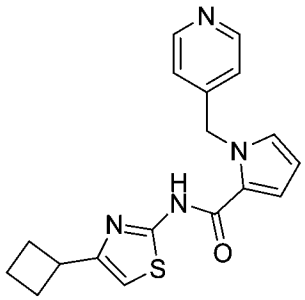
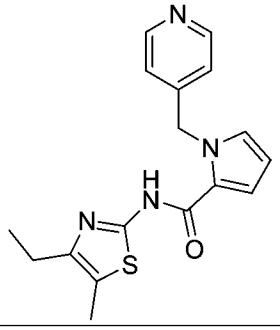
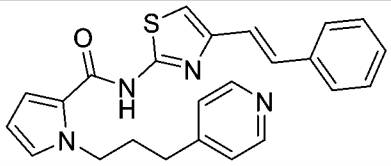
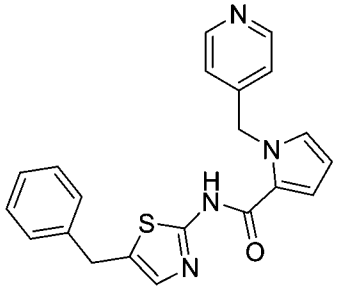
表A

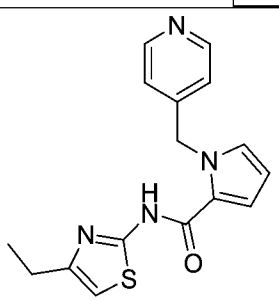
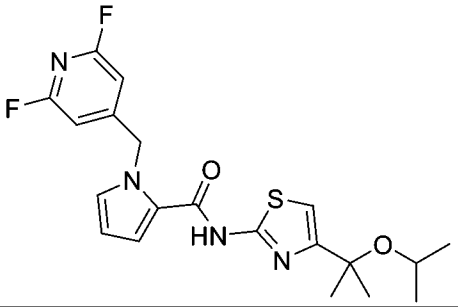
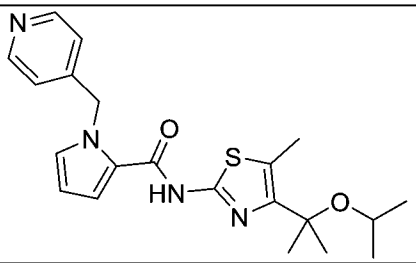
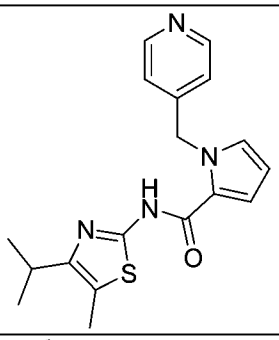
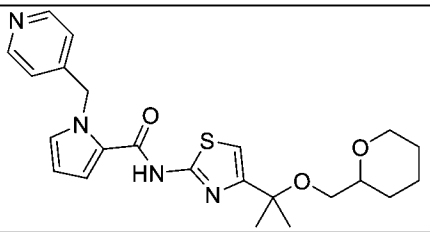
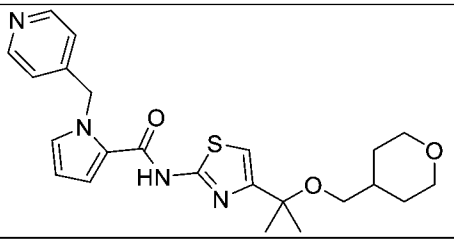
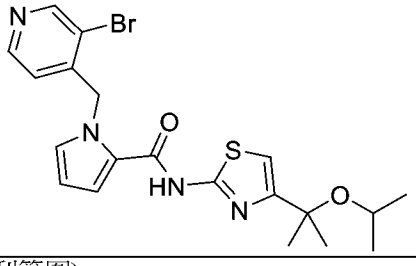
A1	
A2	
A3	
A4	
A5	
A6	
A7	
A8	

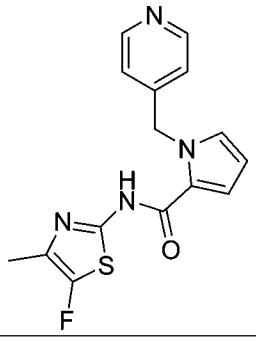
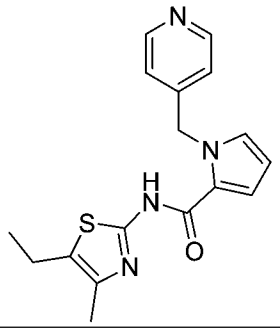
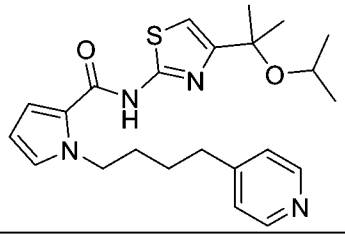
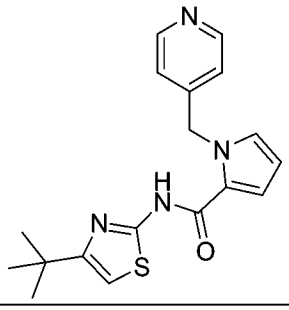
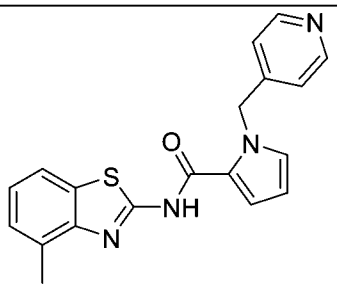
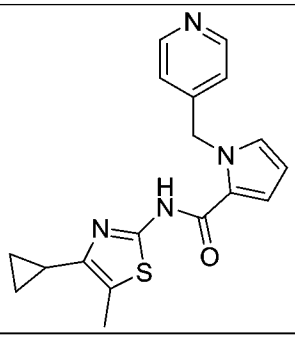
A9	
A10	
A11	
A12	
A13	
A14	
A15	

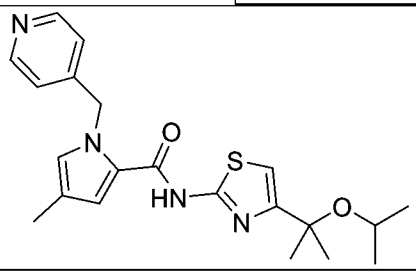
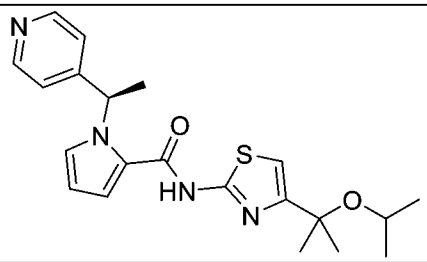
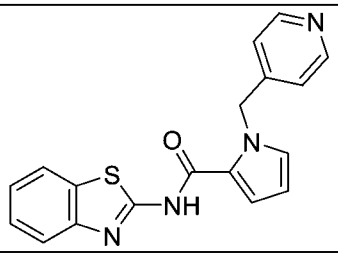
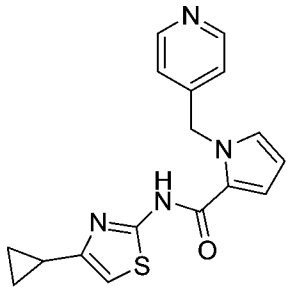
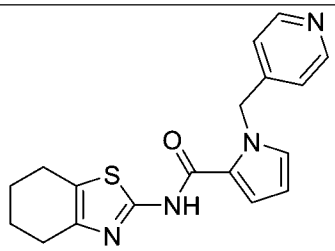
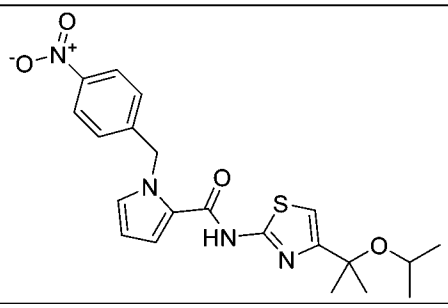
A16	
A17	
A18	
A19	
A20	
A21	
A22	

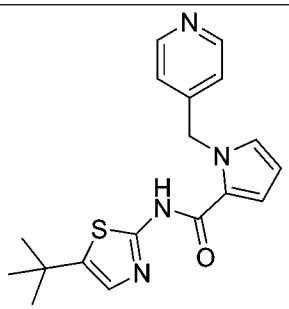
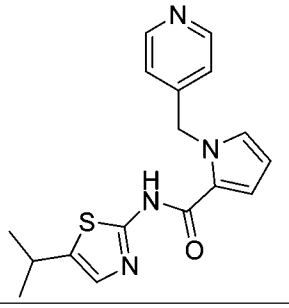
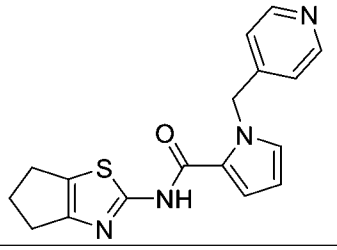
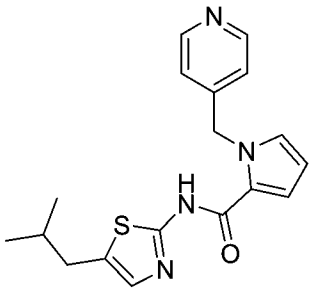
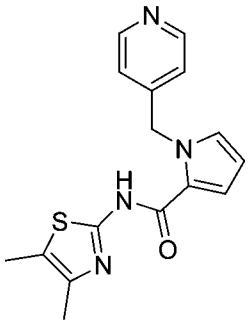
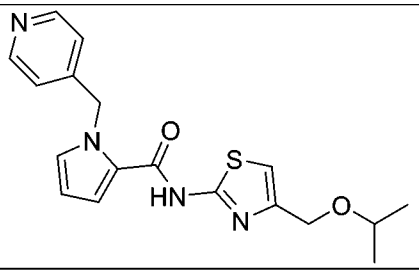
A23	
A24	
A25	
A26	
A27	
A28	

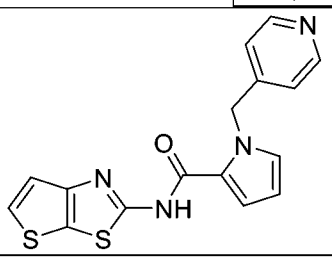
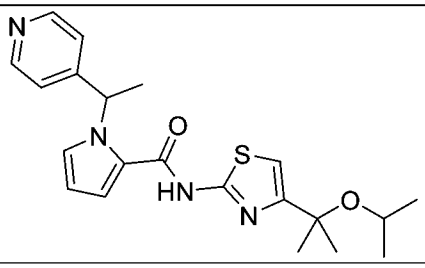
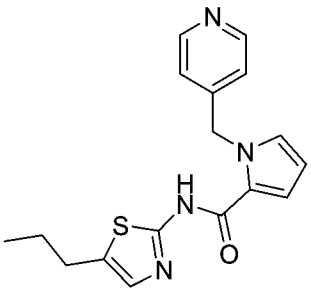
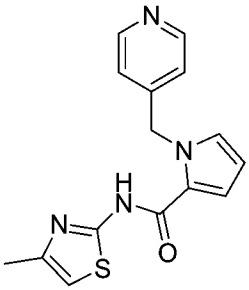
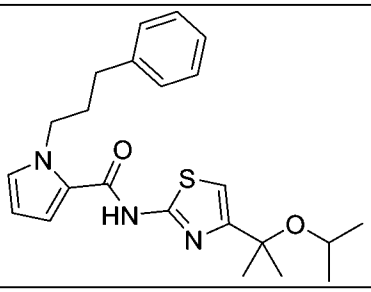
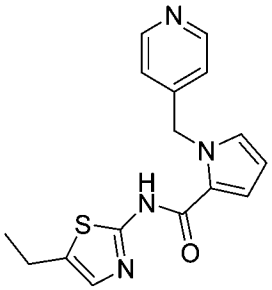
A29	
A30	
A31	
A32	
A33	
A34	

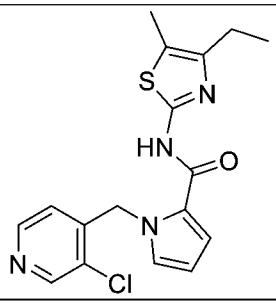
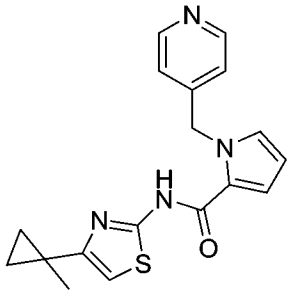
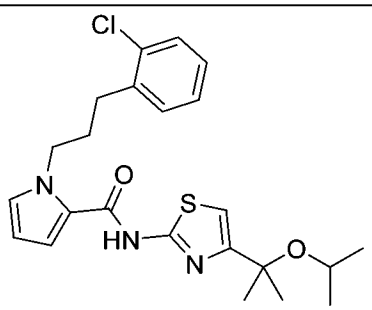
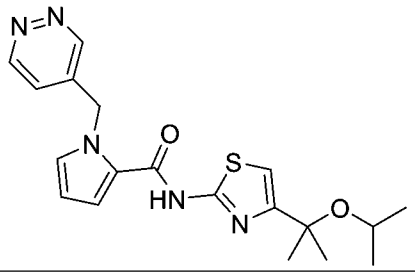
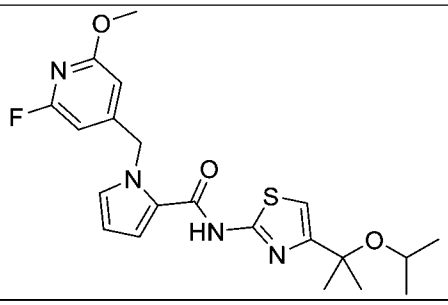
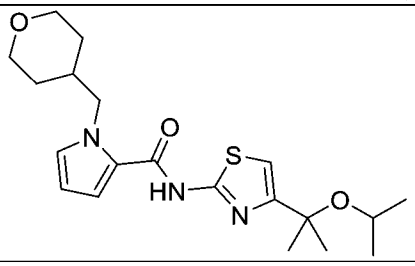
A35	
A36	
A37	
A38	
A39	
A40	
A41	

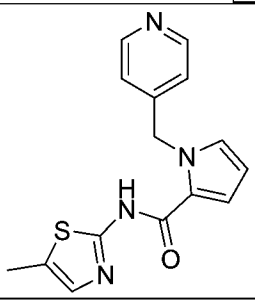
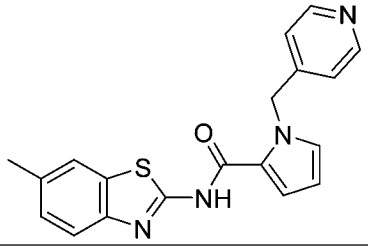
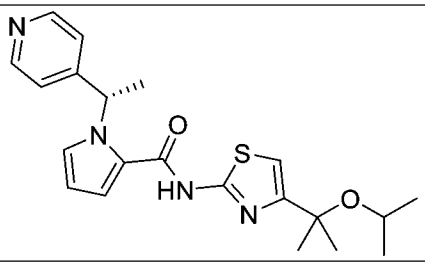
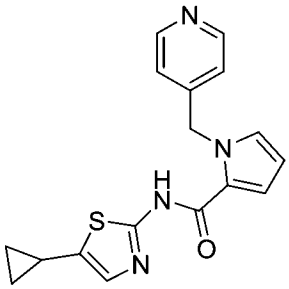
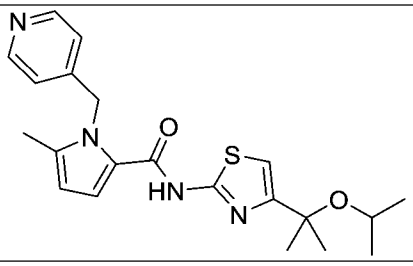
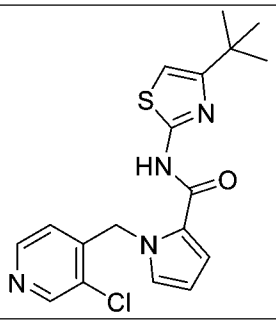
A42	
A43	
A44	
A45	
A46	
A47	

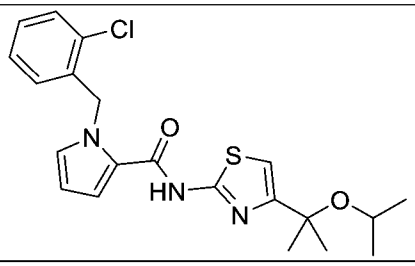
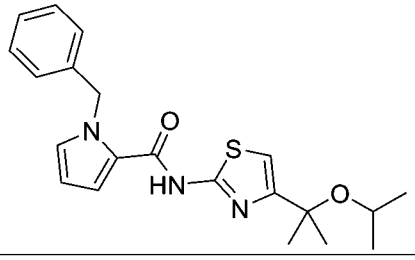
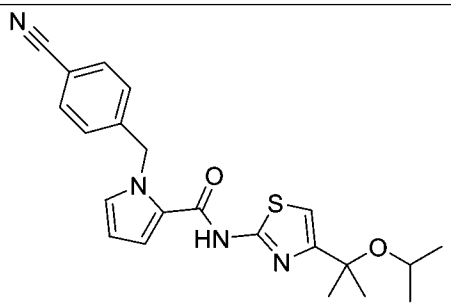
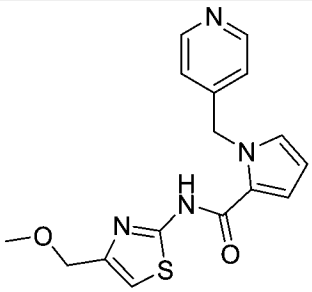
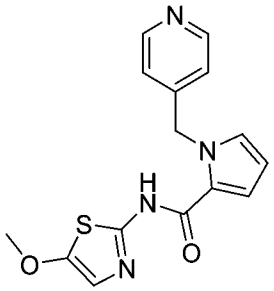
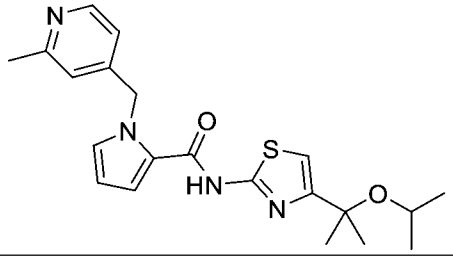
A48	
A49	
A50	
A51	
A52	
A53	

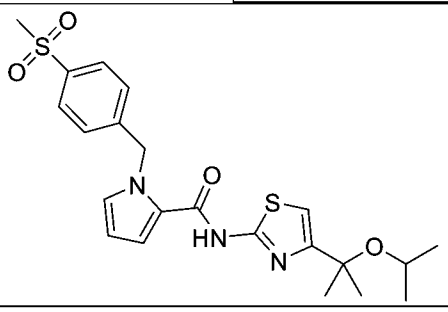
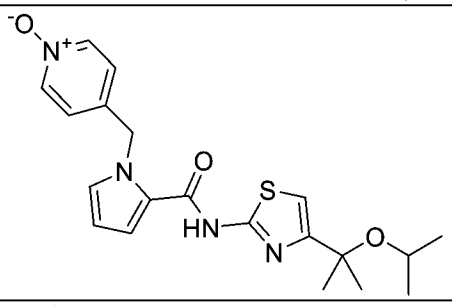
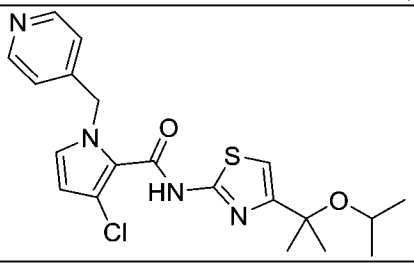
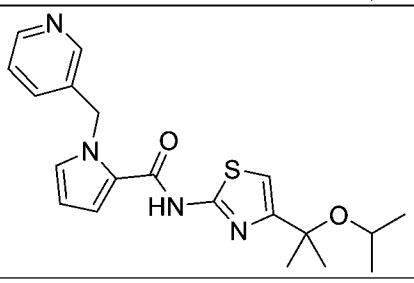
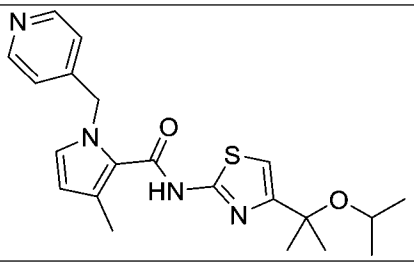
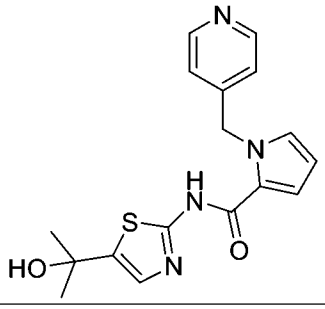
A54	
A55	
A56	
A57	
A58	
A59	

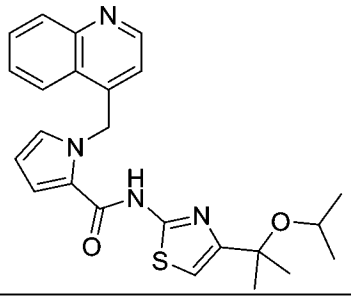
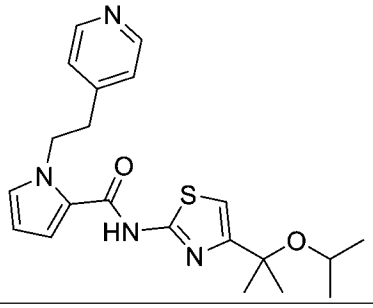
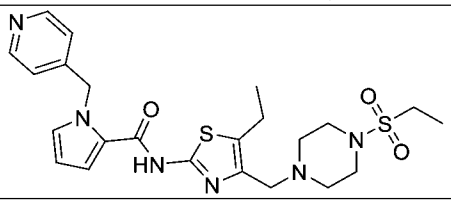
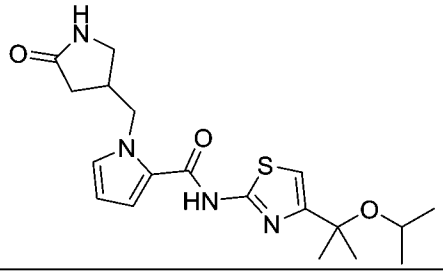
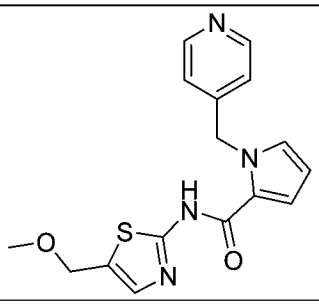
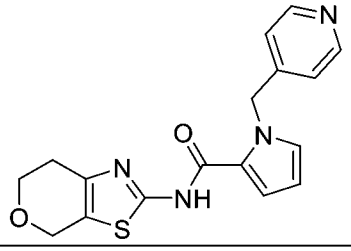
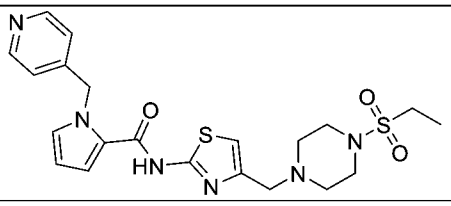
A60	
A61	
A62	
A63	
A64	
A65	

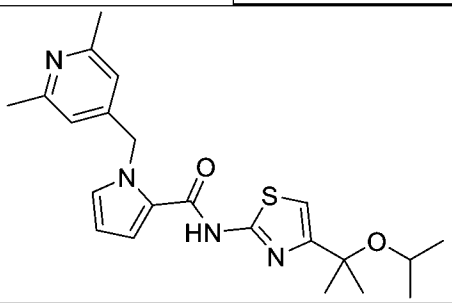
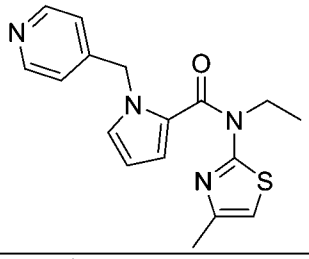
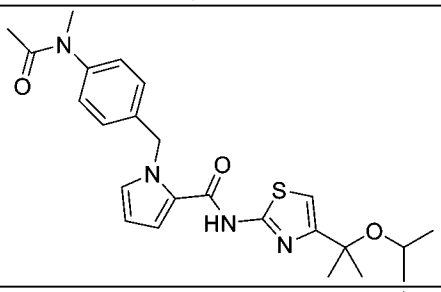
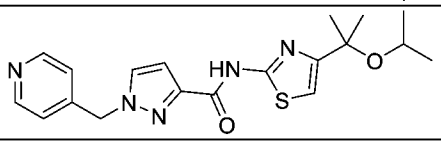
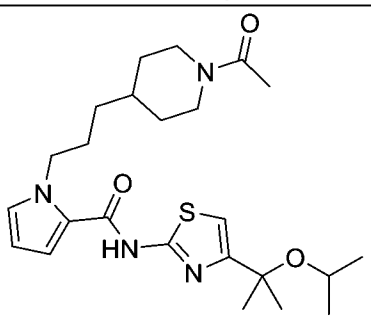
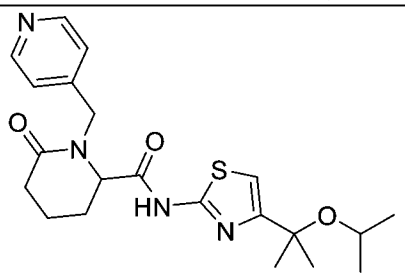
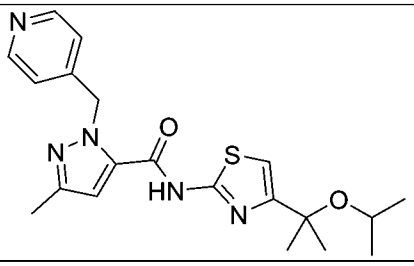
A66	
A67	
A68	
A69	
A70	
A71	

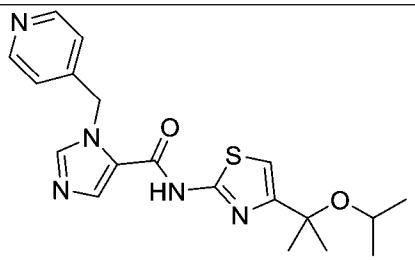
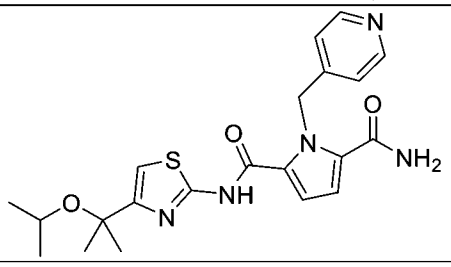
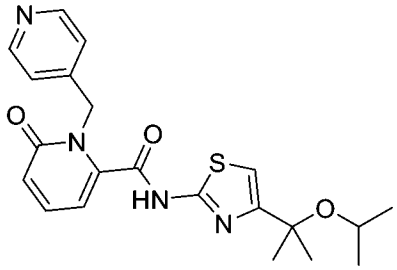
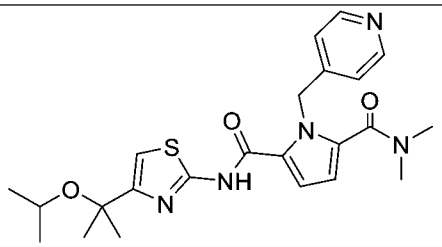
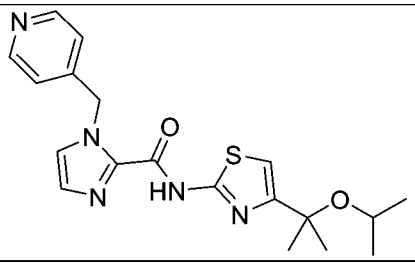
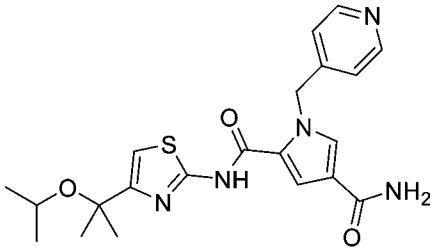
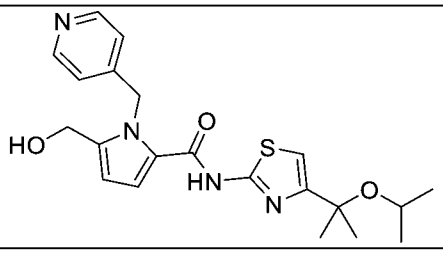
A72	
A73	
A74	
A75	
A76	
A77	

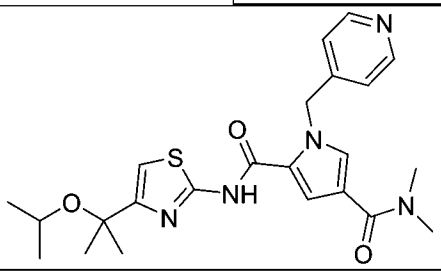
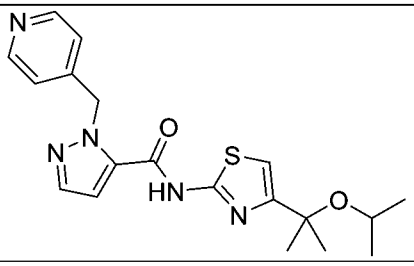
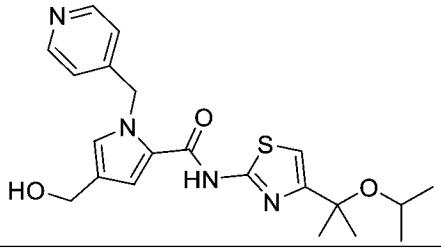
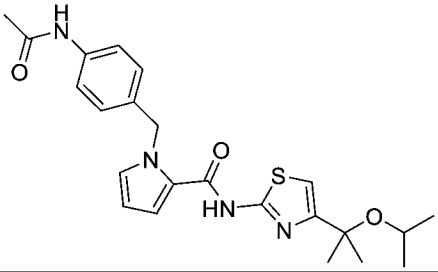
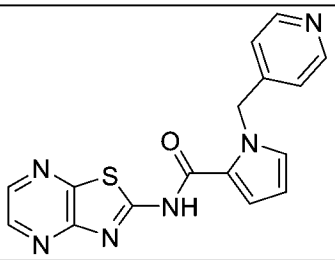
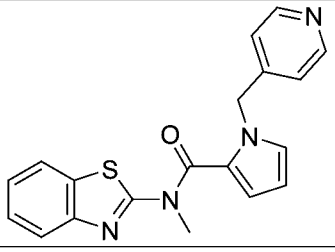
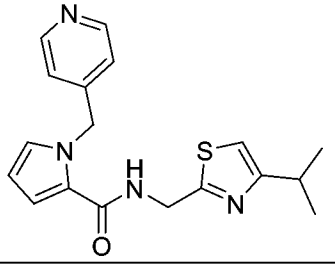
A78	
A79	
A80	
A81	
A82	
A83	

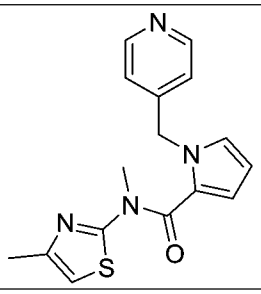
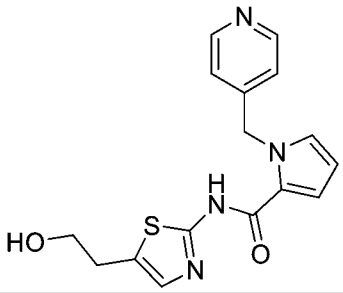
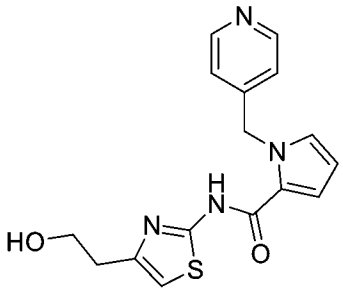
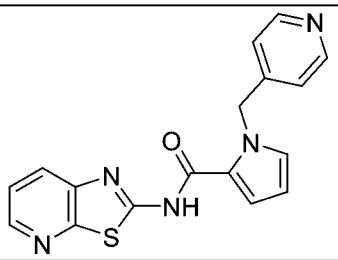
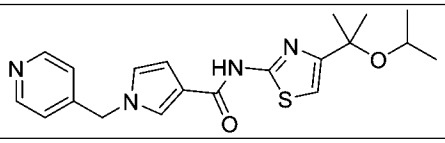
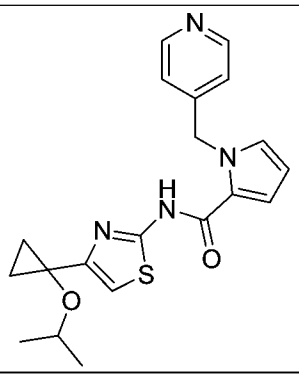
A84	
A85	
A86	
A87	
A88	
A89	

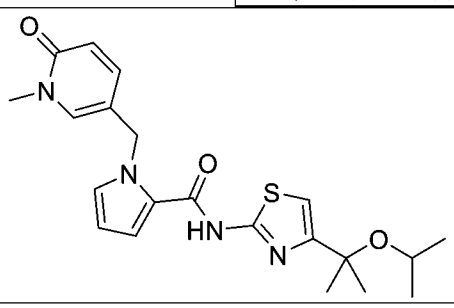
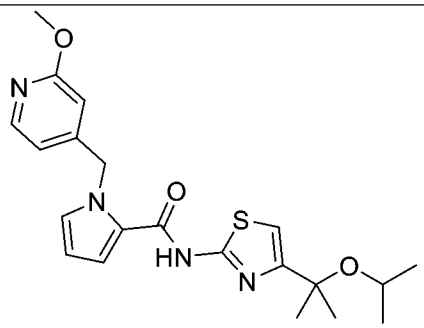
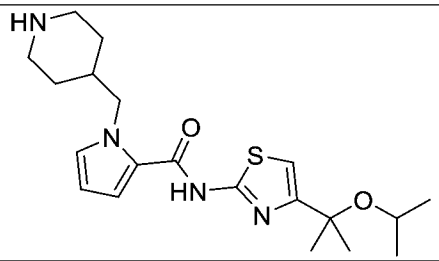
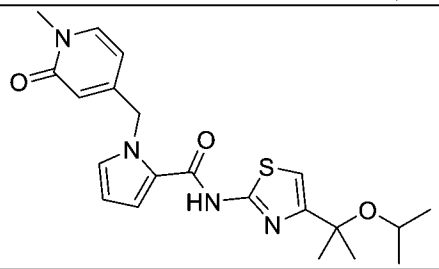
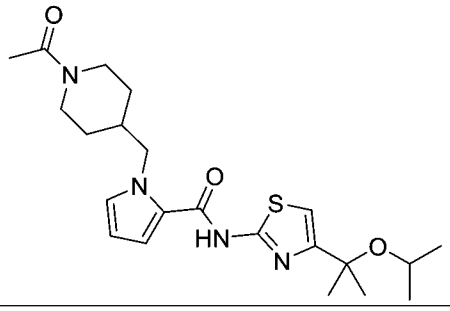
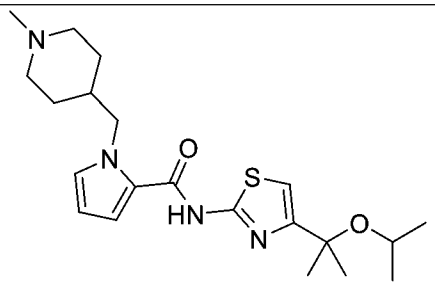
A90	
A91	
A92	
A93	
A94	
A95	
A96	

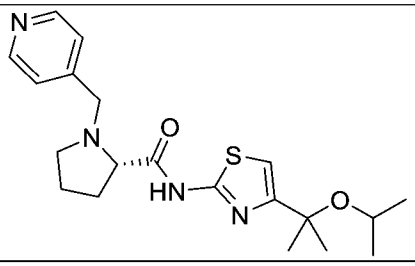
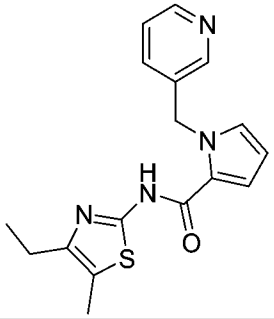
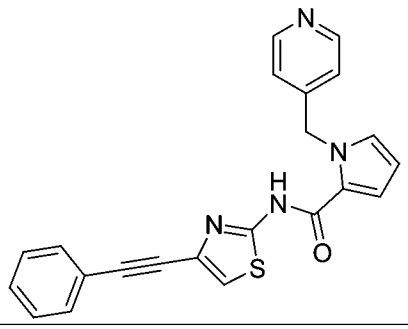
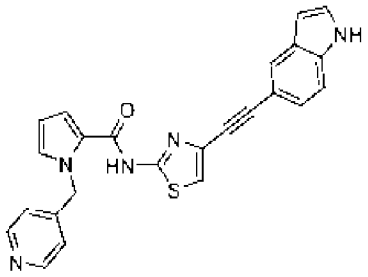
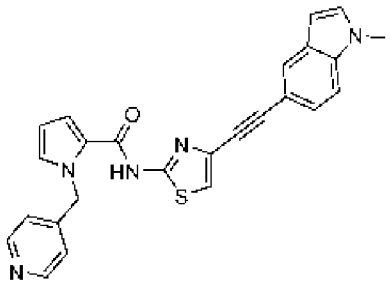
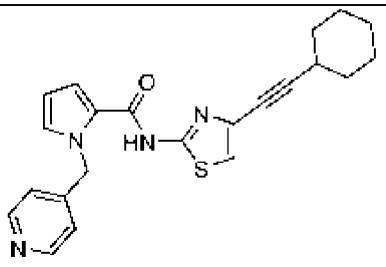
A97	
A98	
A99	
A100	
A101	
A102	
A103	

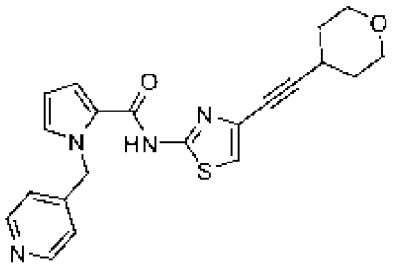
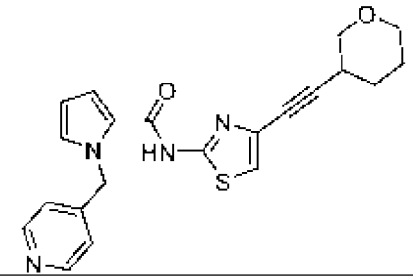
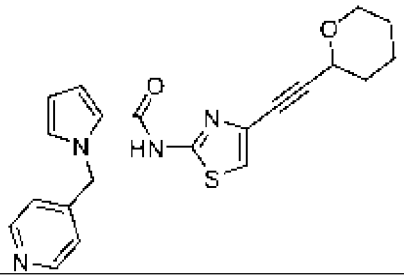
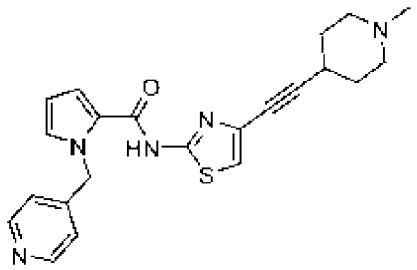
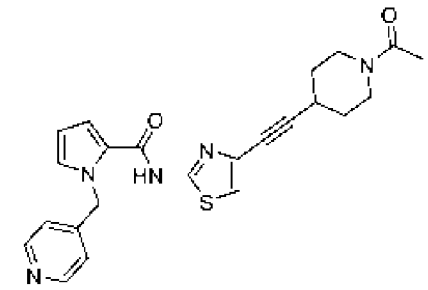
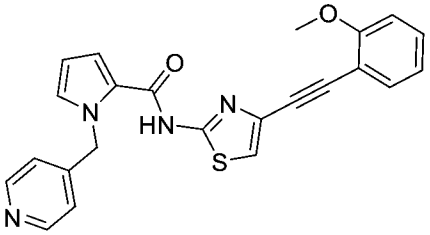
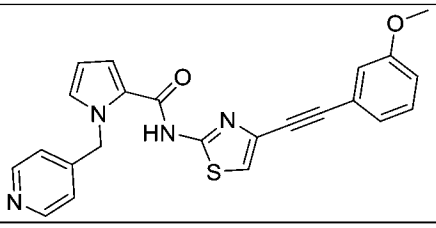
A104	
A105	
A106	
A107	
A108	
A109	
A110	

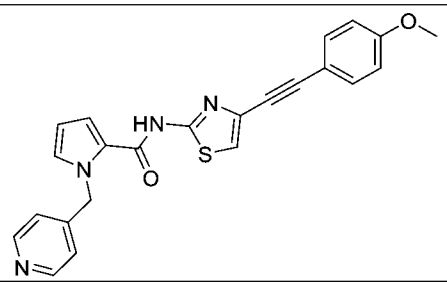
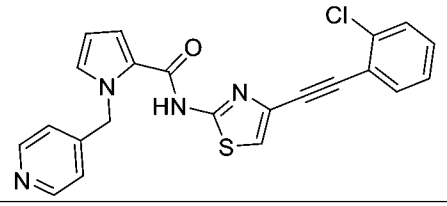
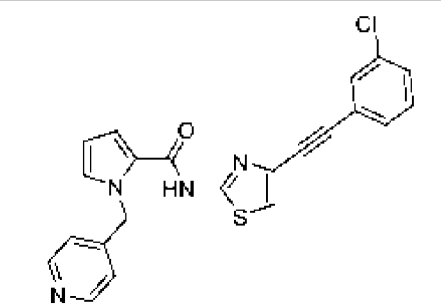
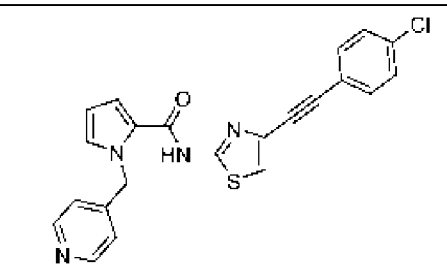
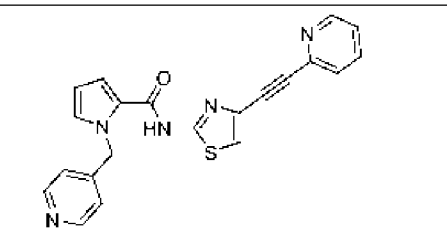
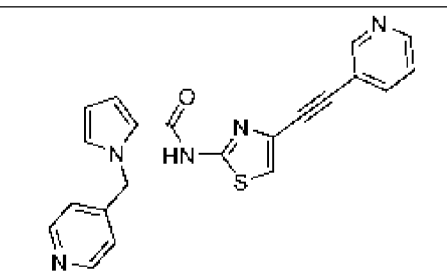
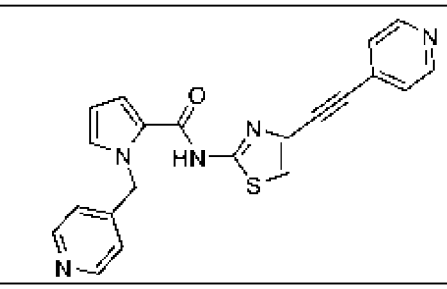
A111	
A112	
A113	
A114	
A115	
A116	
A117	

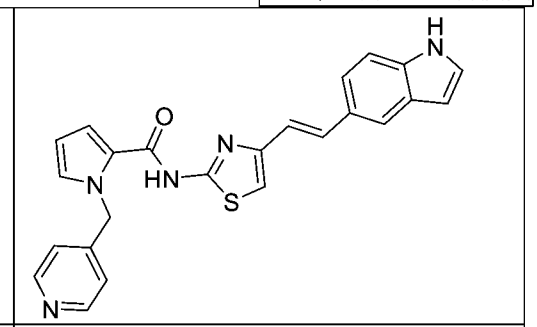
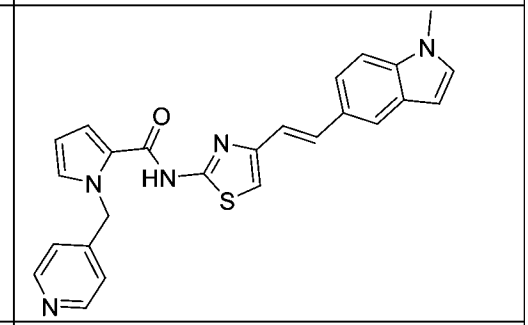
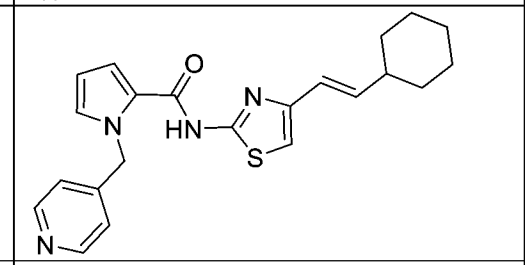
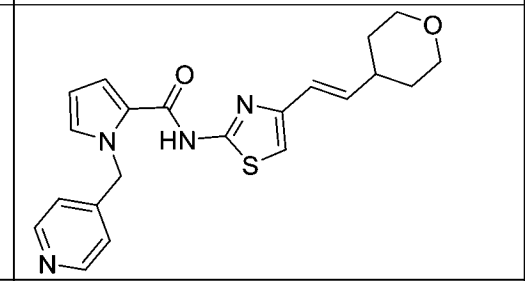
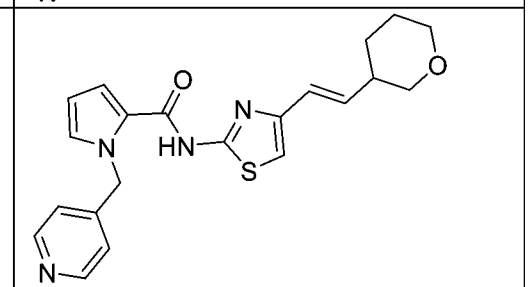
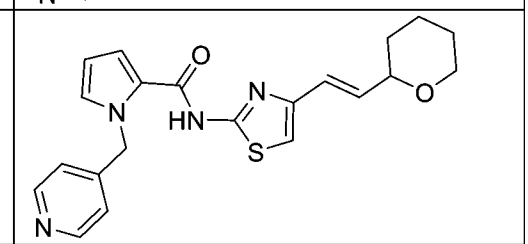
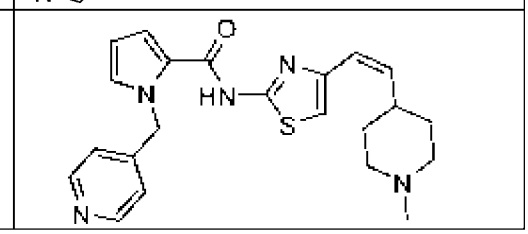
A118	
A119	
A120	
A121	
A122	
A123	

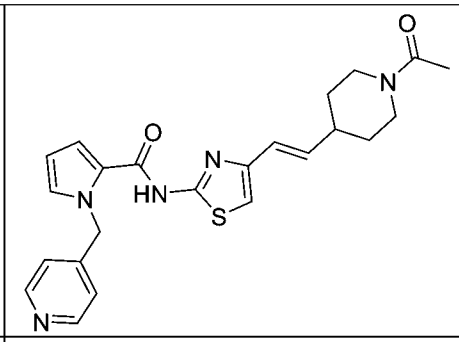
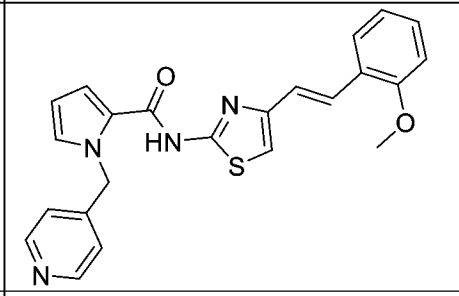
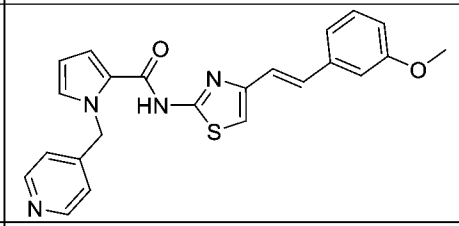
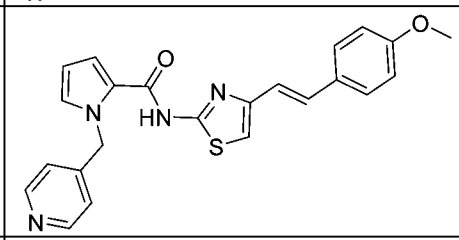
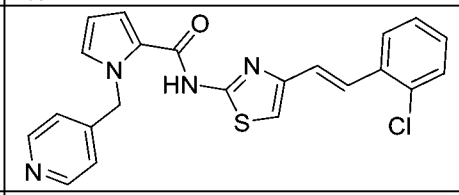
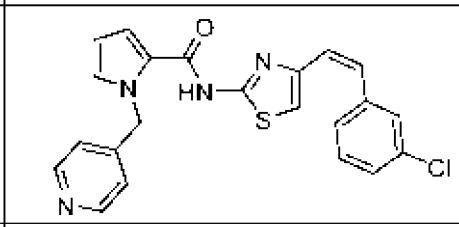
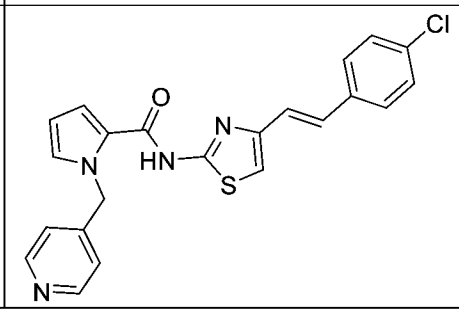
A124	
A125	
A126	
A127	
A128	
A129	

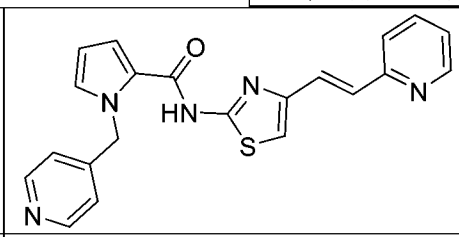
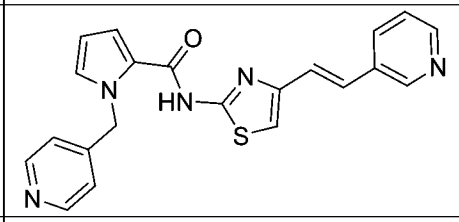
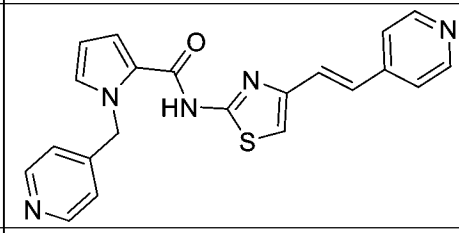
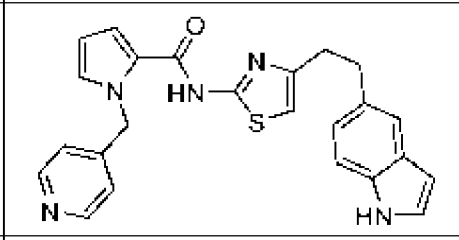
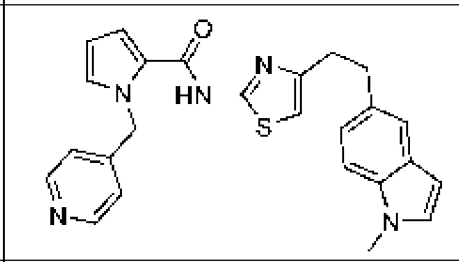
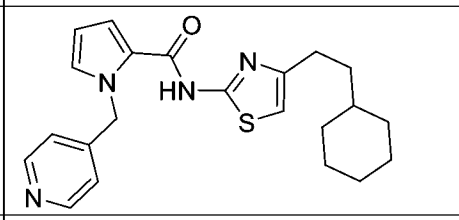
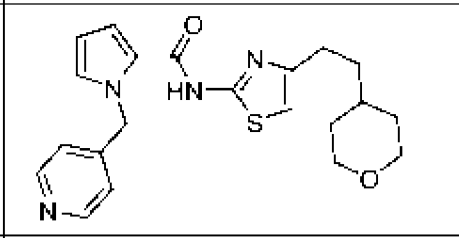
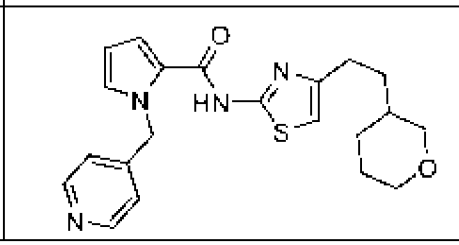
A130	
A131	
A132	
A133	
A134	
A135	

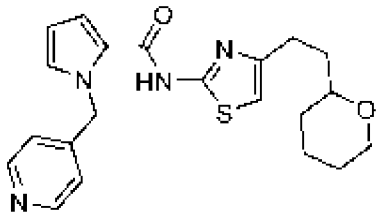
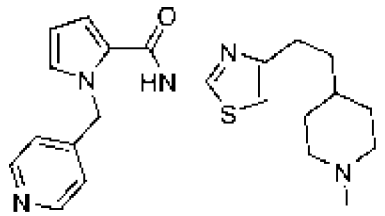
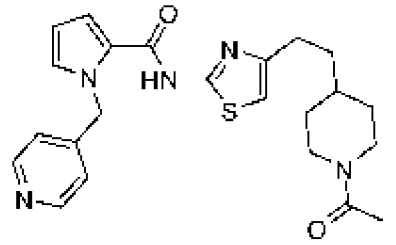
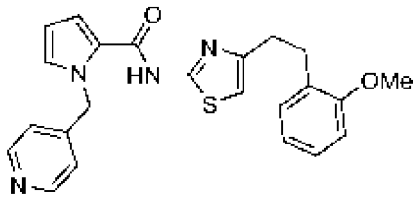
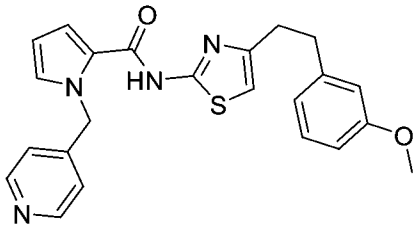
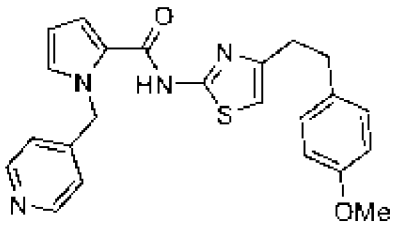
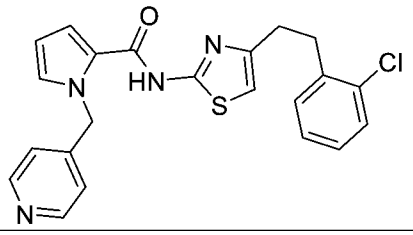
A136	
A137	
A138	
A139	
A140	
A141	
A142	

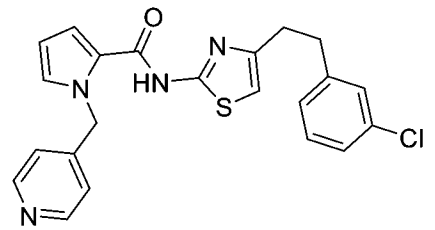
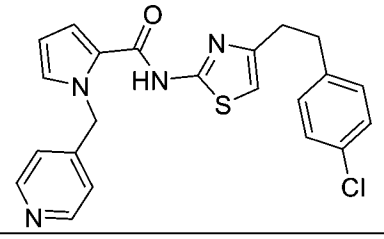
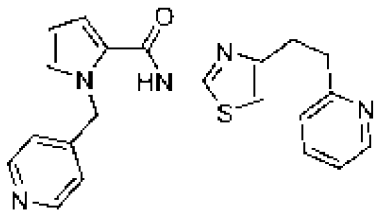
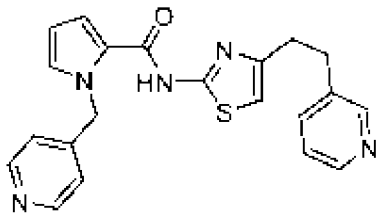
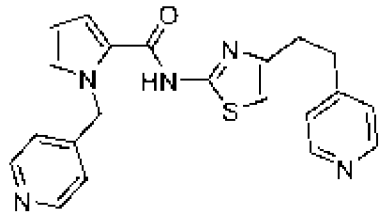
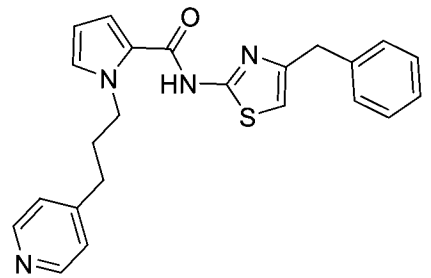
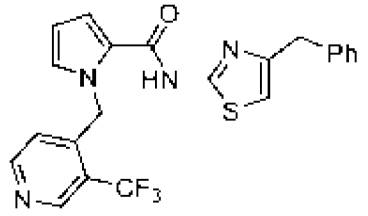
A143	
A144	
A145	
A146	
A147	
A148	
A149	

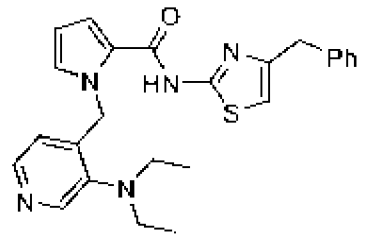
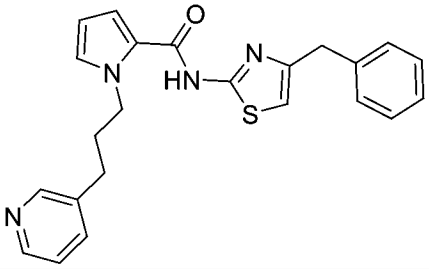
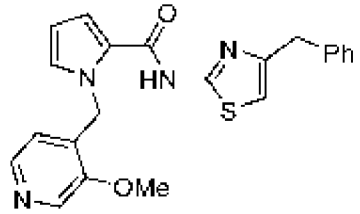
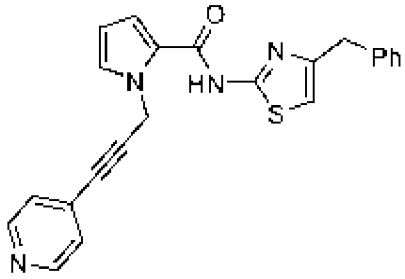
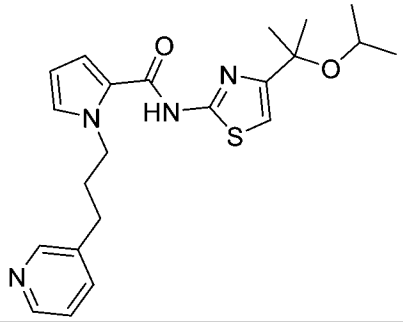
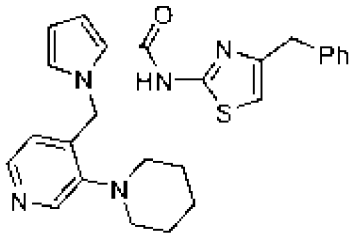
A150	
A151	
A152	
A153	
A154	
A155	
A156	

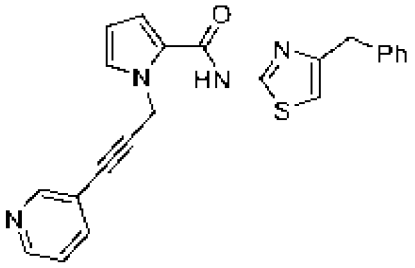
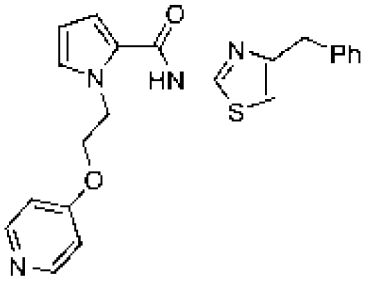
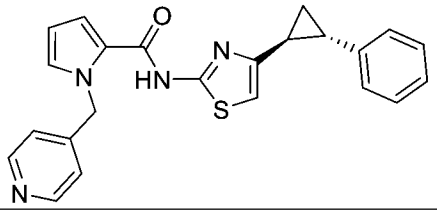
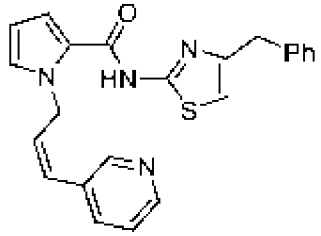
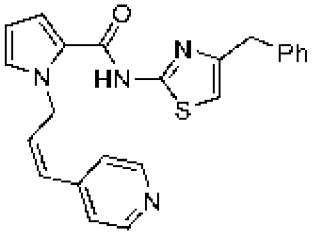
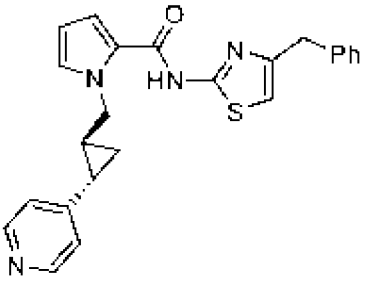
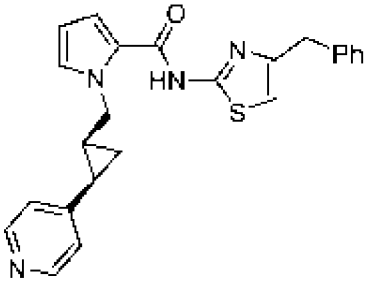
A157	
A158	
A159	
A160	
A161	
A162	
A163	

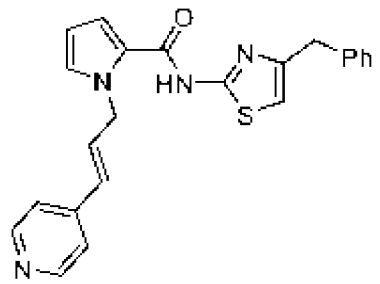
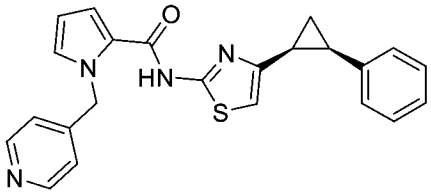
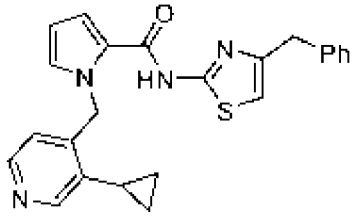
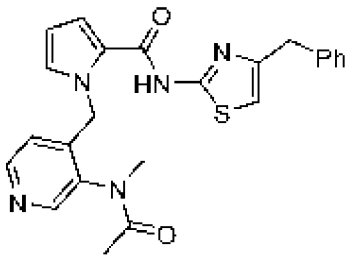
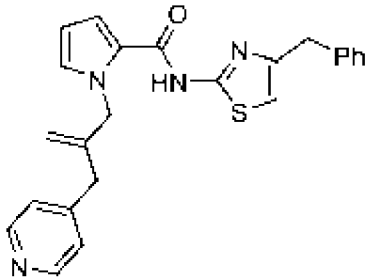
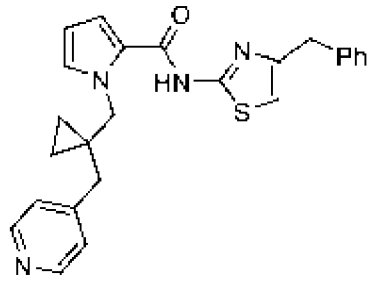
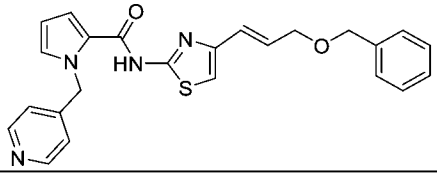
A164	
A165	
A166	
A167	
A168	
A169	
A170	
A171	

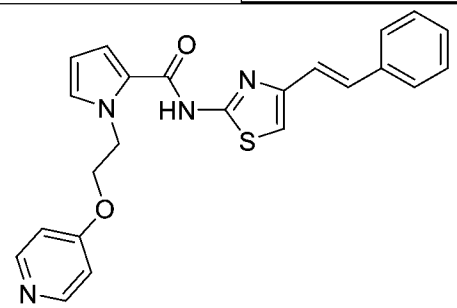
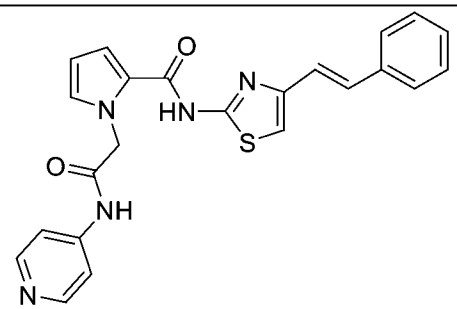
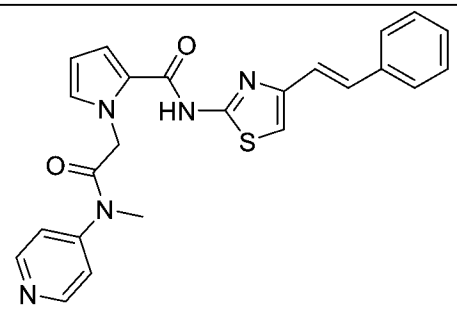
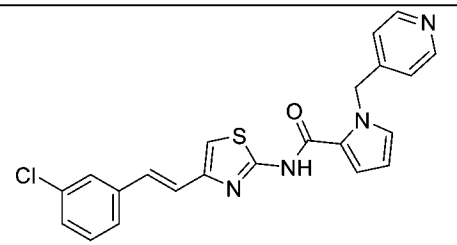
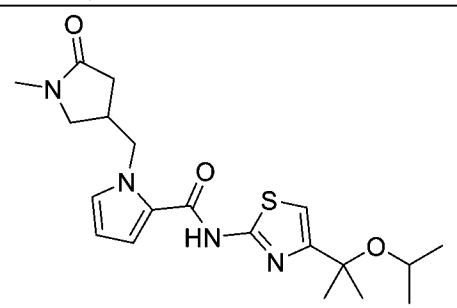
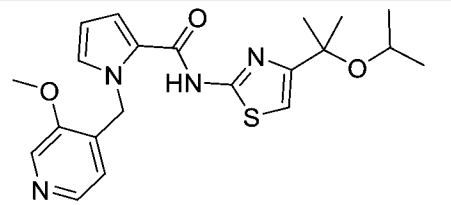
A172	
A173	
A174	
A175	
A176	
A177	
A178	

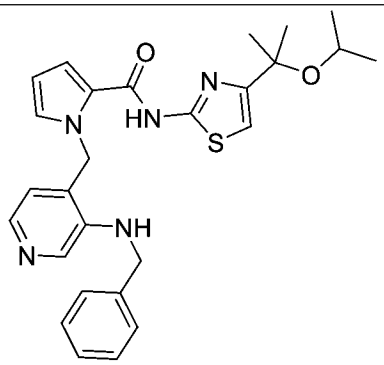
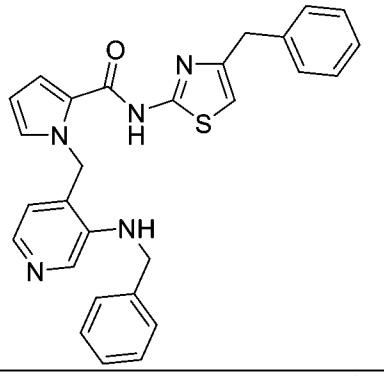
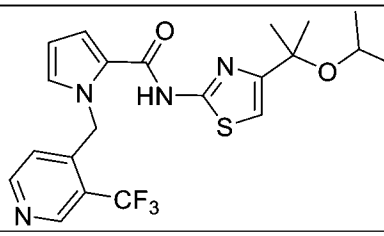
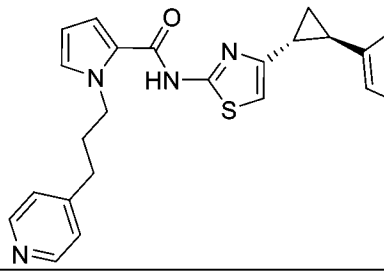
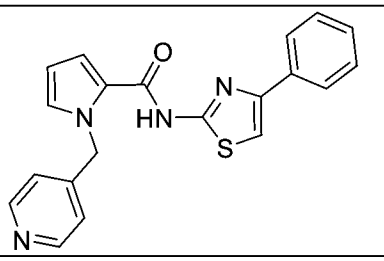
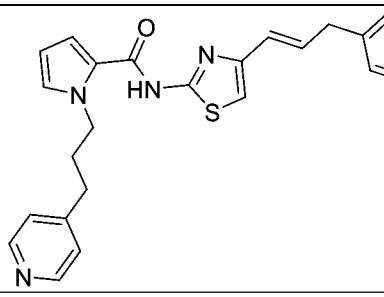
A179	
A180	
A181	
A182	
A183	
A184	
A185	

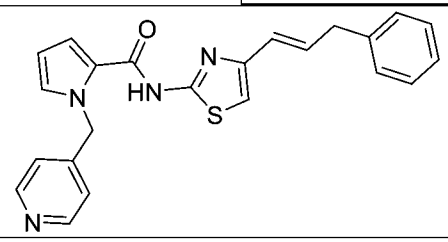
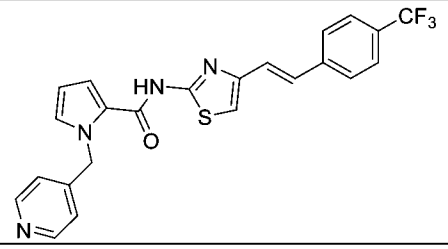
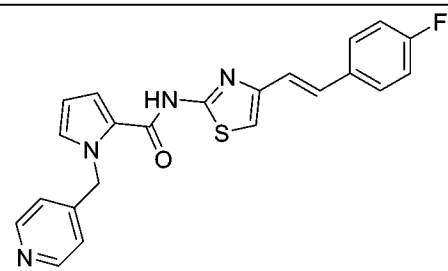
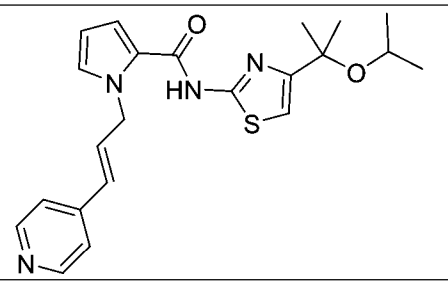
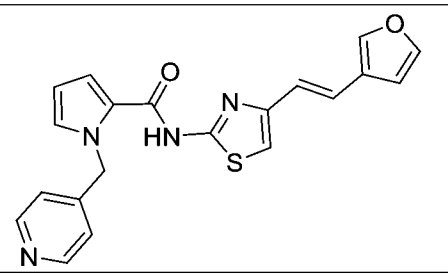
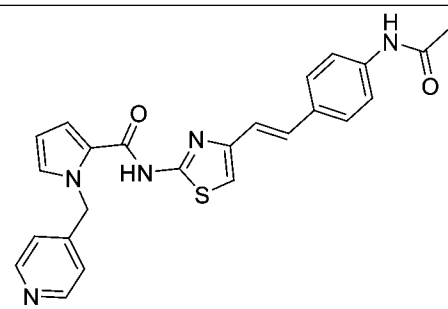
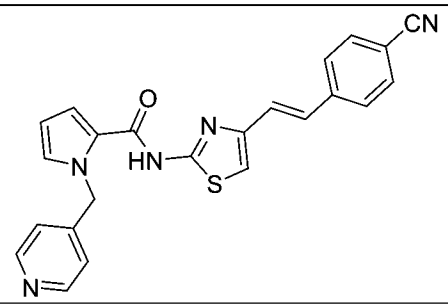
A186	
A187	
A188	
A189	
A190	
A191	

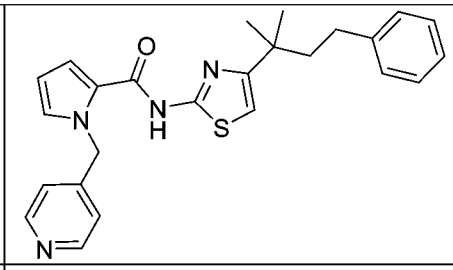
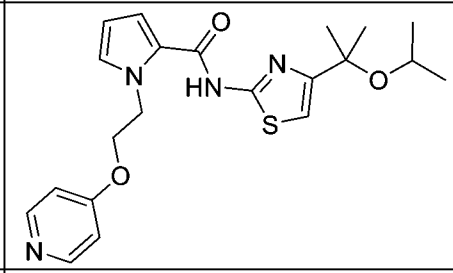
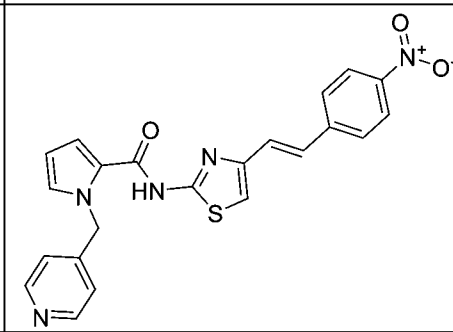
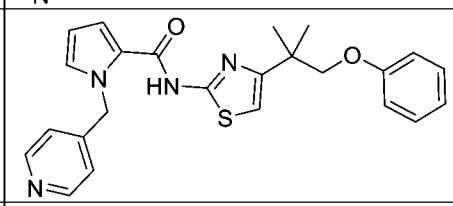
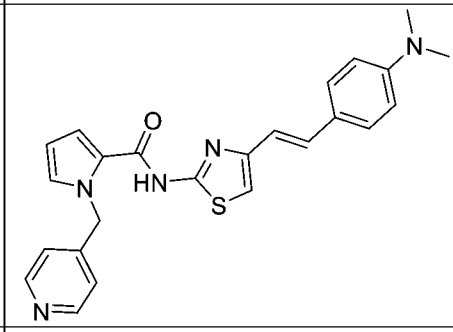
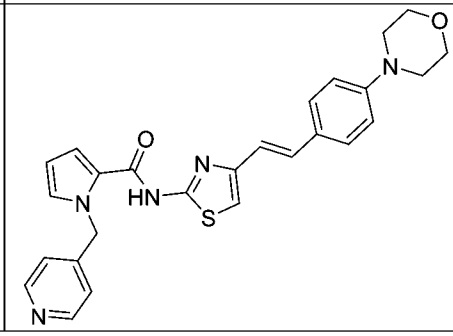
A192	
A193	
A194	
A195	
A196	
A197	
A198	

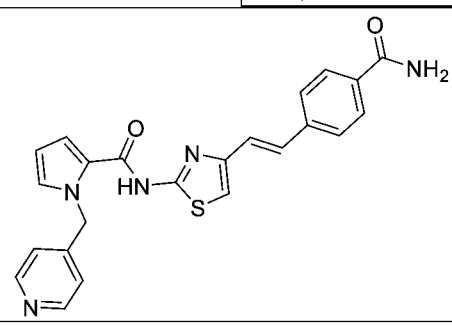
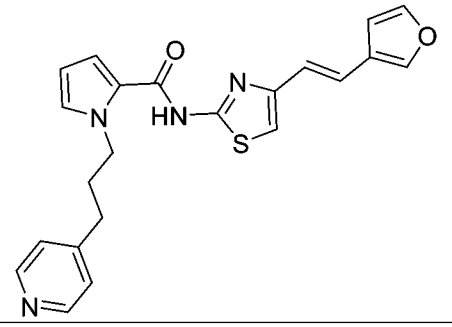
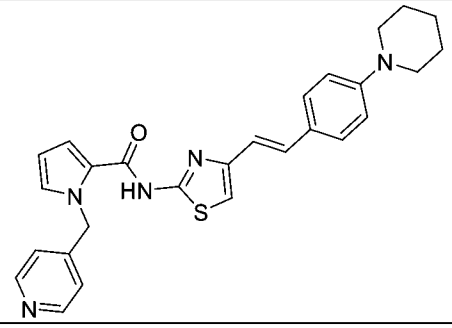
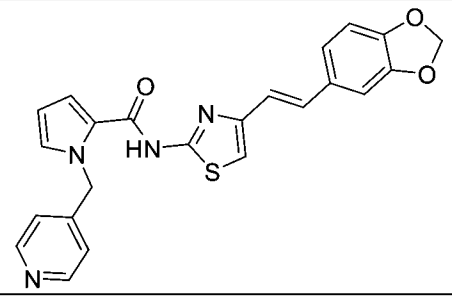
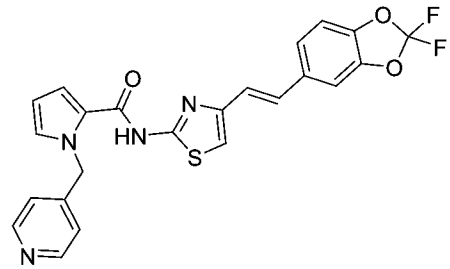
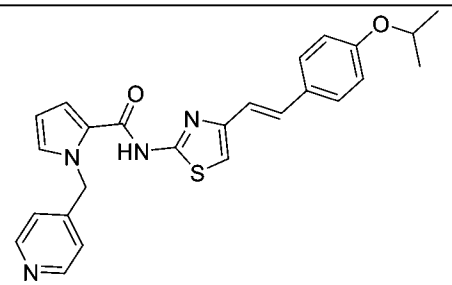
A199	
A200	
A201	
A202	
A203	
A204	
A205	

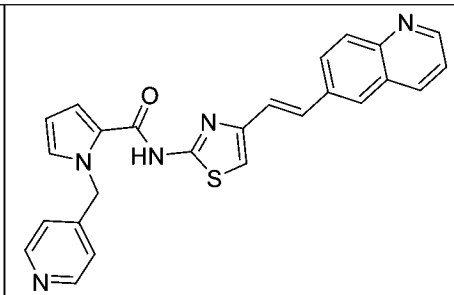
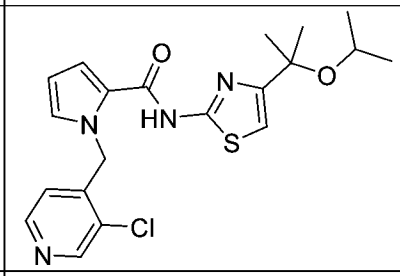
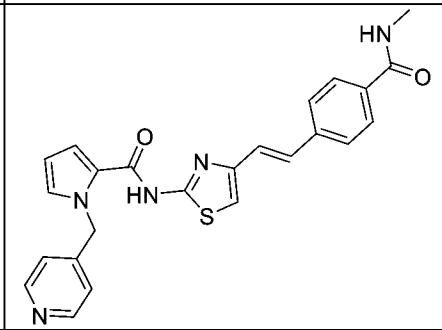
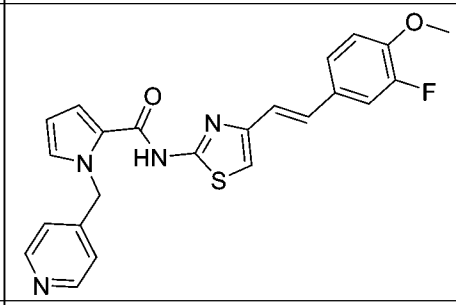
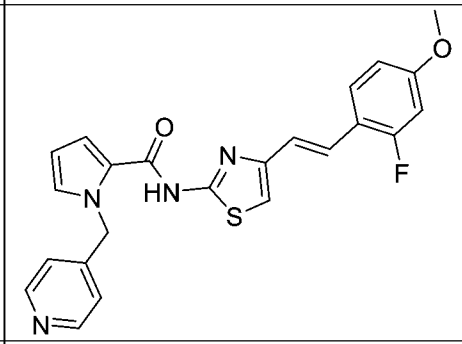
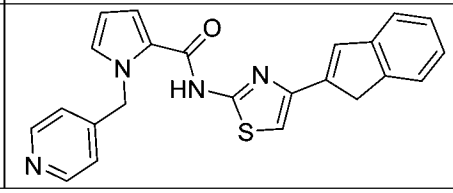
A206	
A207	
A208	
A209	
A210	
A211	

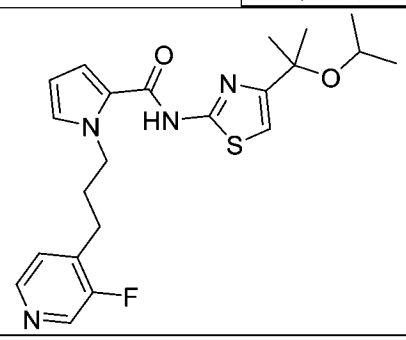
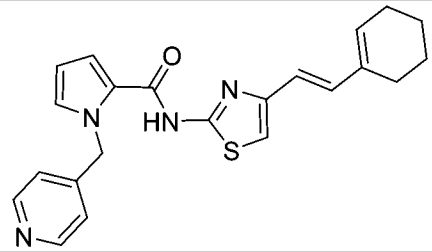
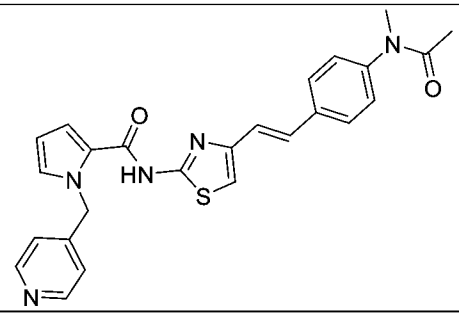
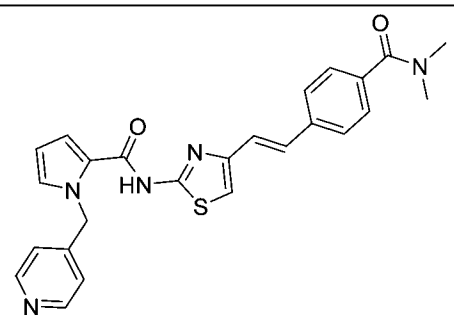
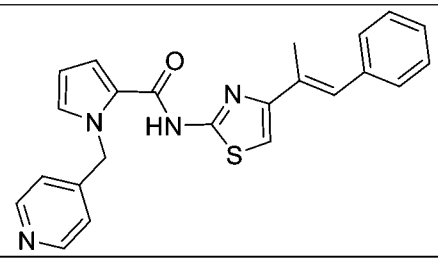
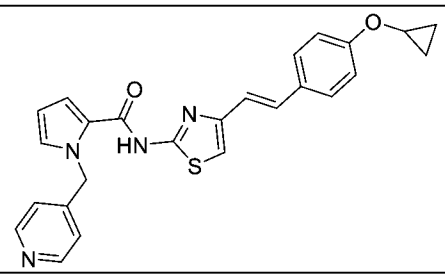
A212	
A213	
A214	
A215	
A216	
A217	

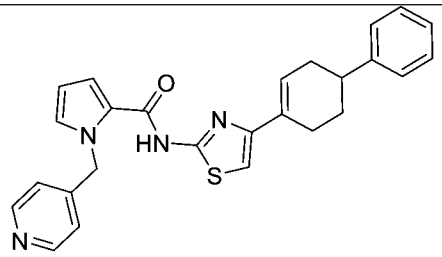
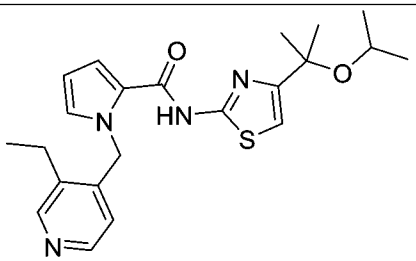
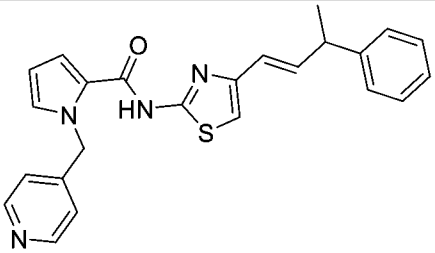
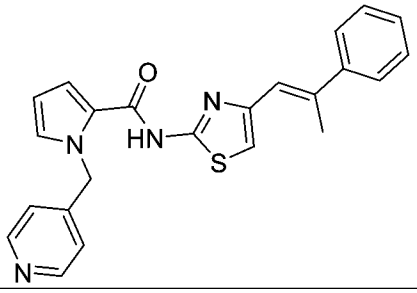
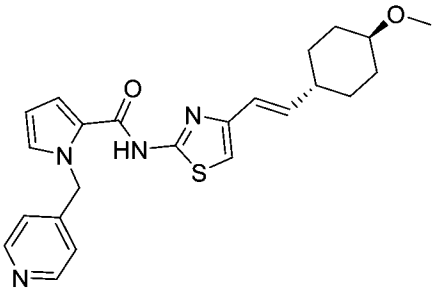
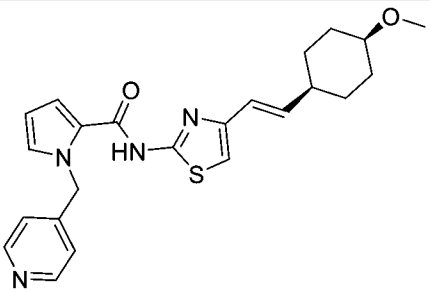
A218	
A219	
A220	
A221	
A222	
A223	
A224	

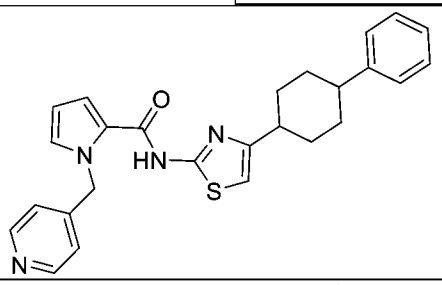
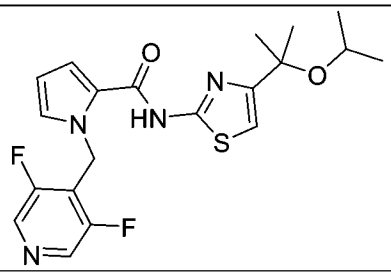
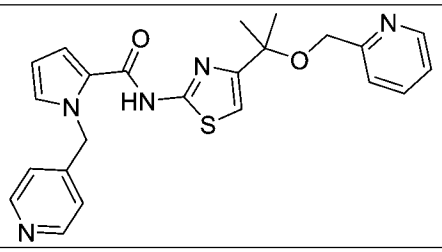
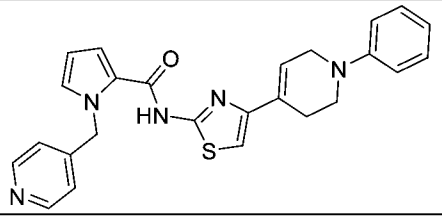
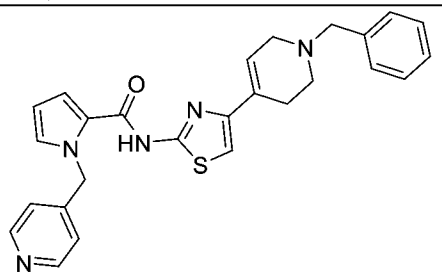
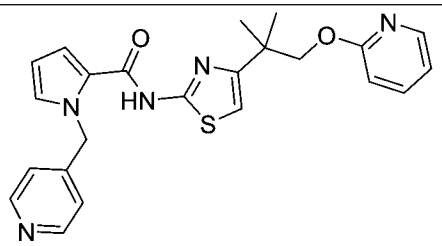
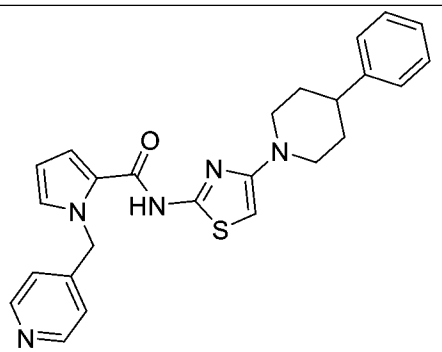
A225	
A226	
A227	
A228	
A229	
A230	

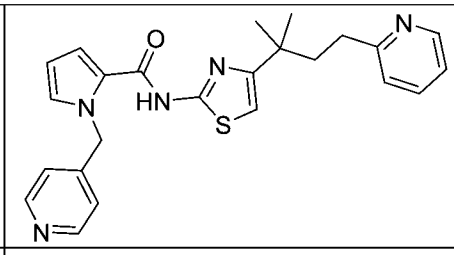
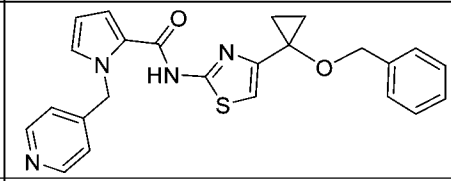
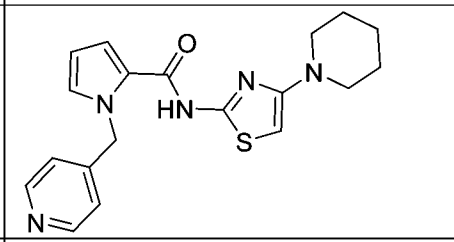
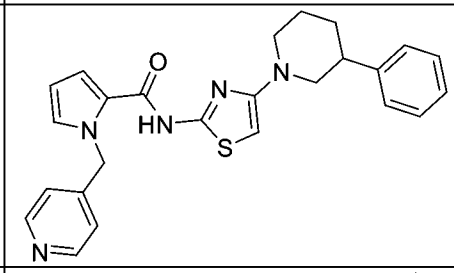
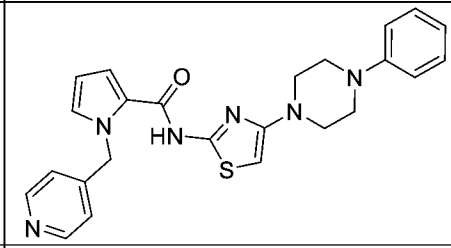
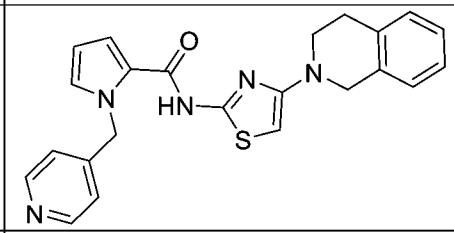
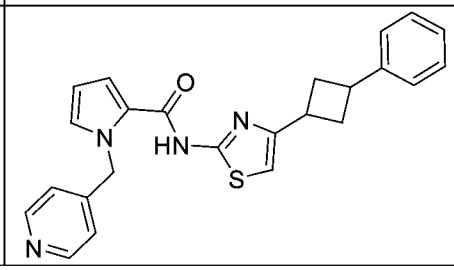
A231	
A232	
A233	
A234	
A235	
A236	

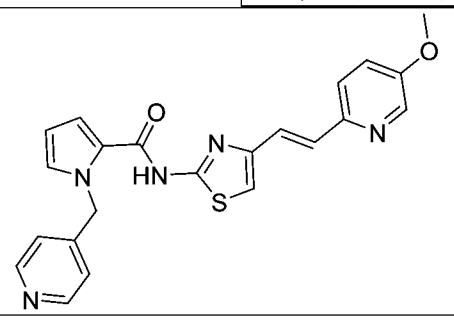
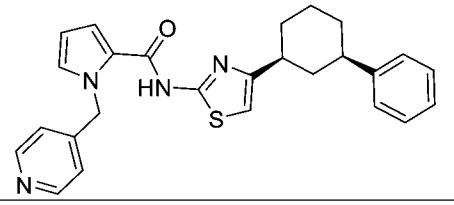
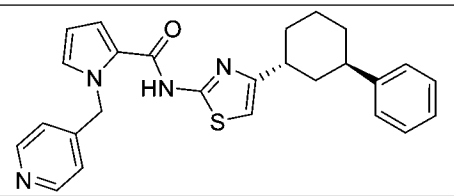
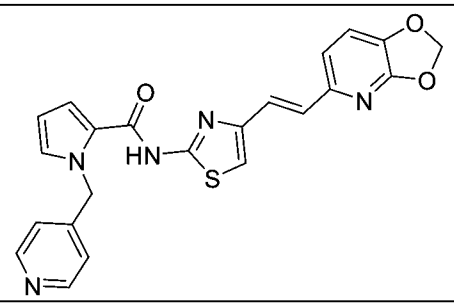
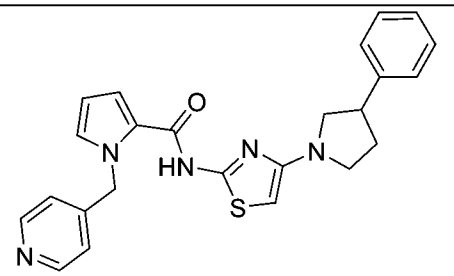
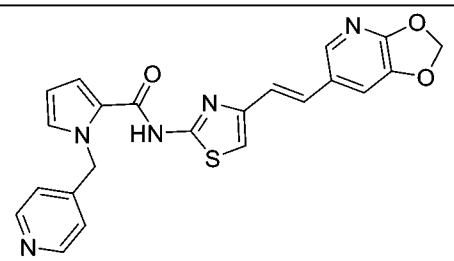
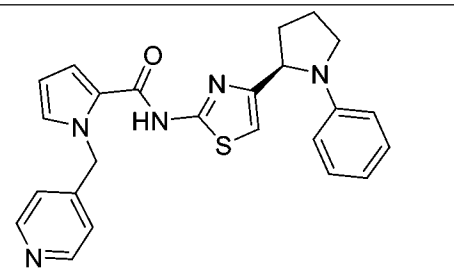
A237	
A238	
A239	
A240	
A241	
A242	

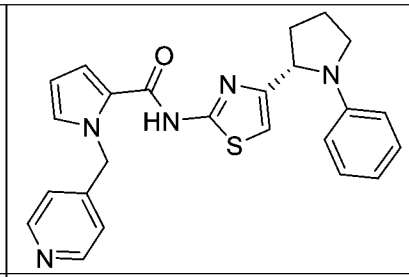
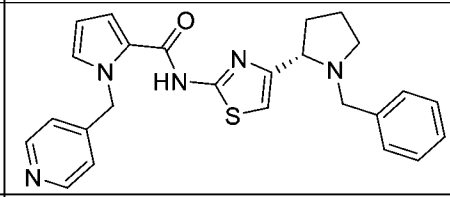
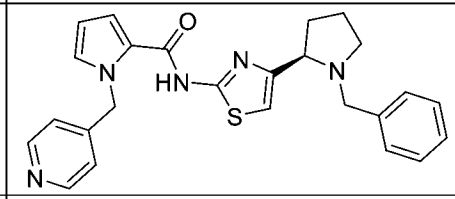
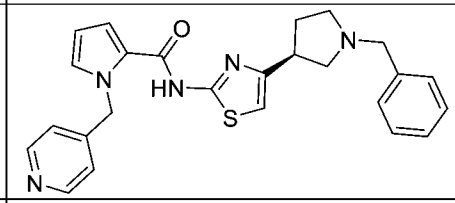
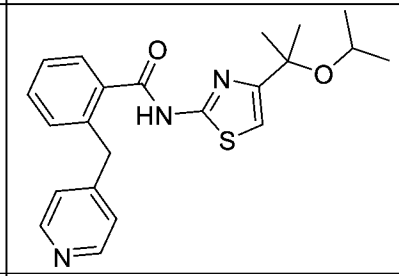
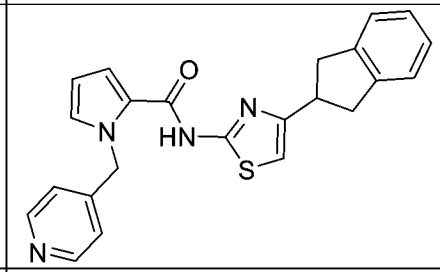
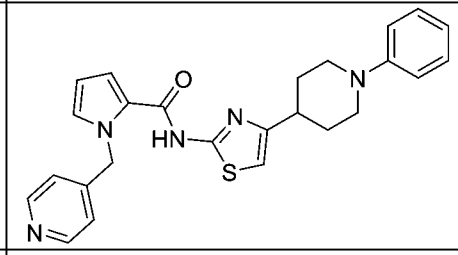
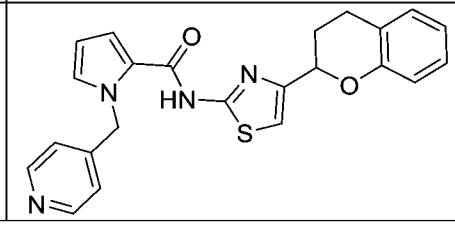
A243	
A244	
A245	
A246	
A247	
A248	

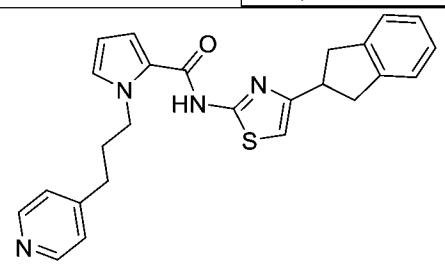
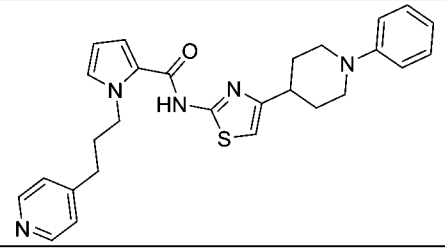
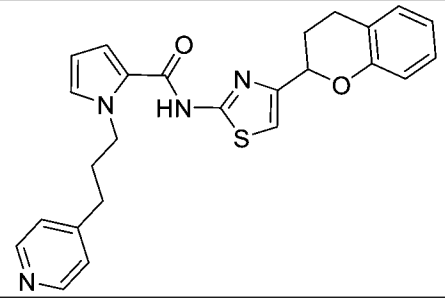
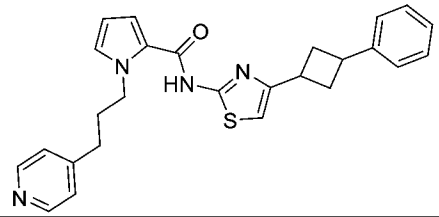
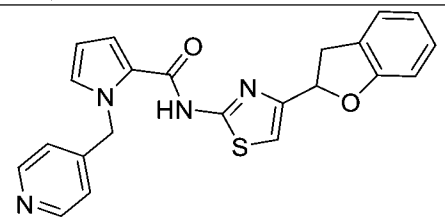
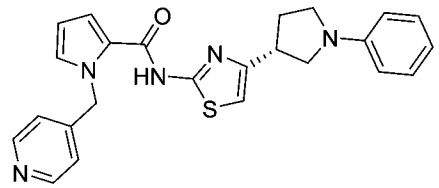
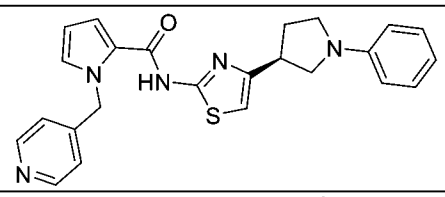
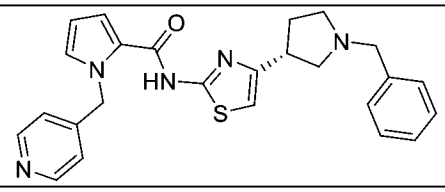
A249	
A250	
A251	
A252	
A253	
A254	

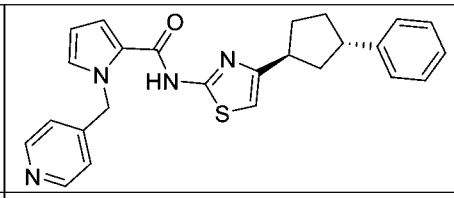
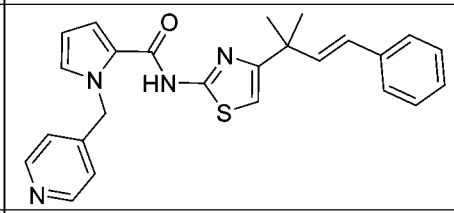
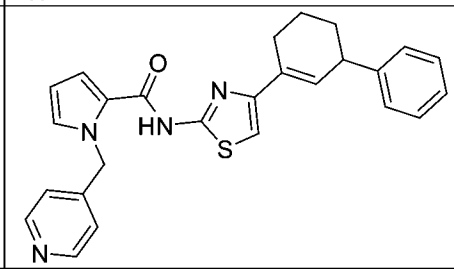
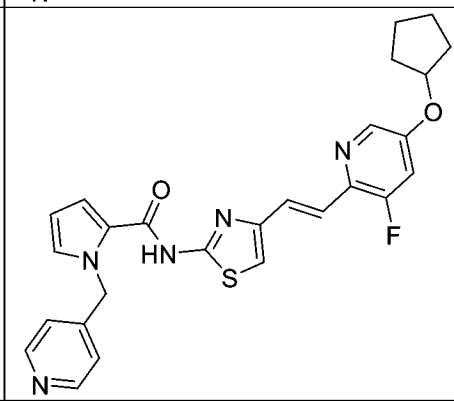
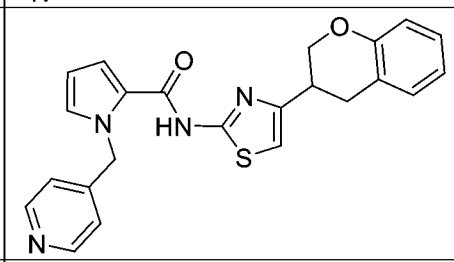
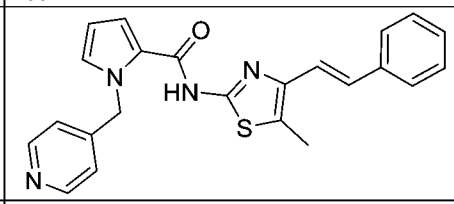
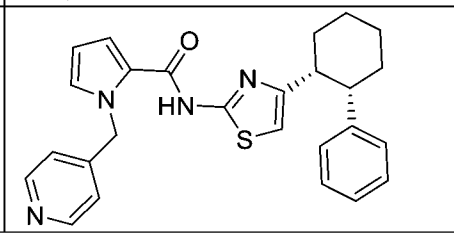
A255	
A256	
A257	
A258	
A259	
A260	
A261	

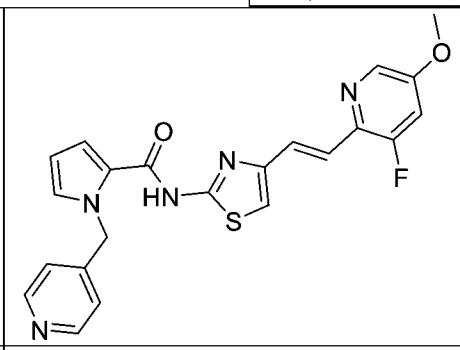
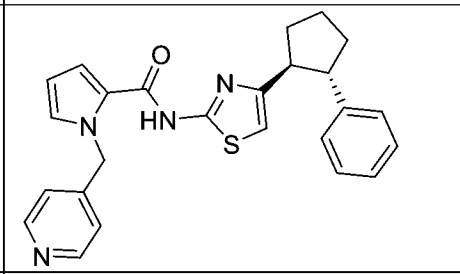
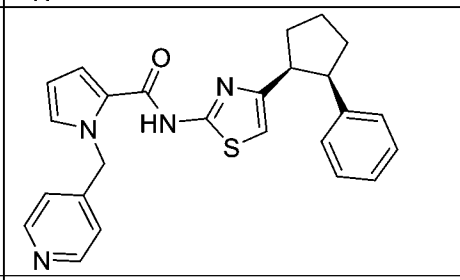
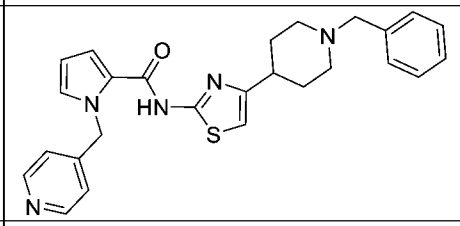
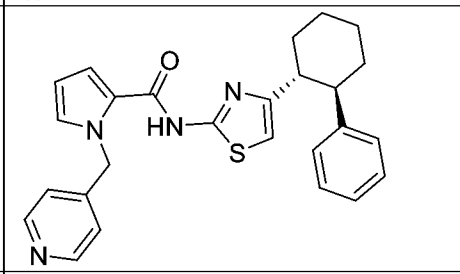
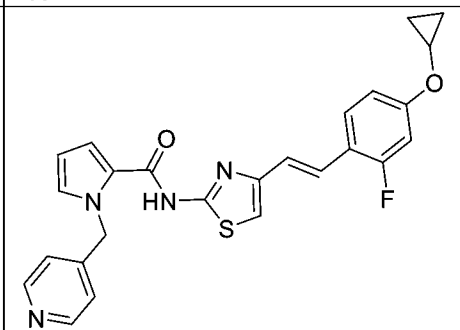
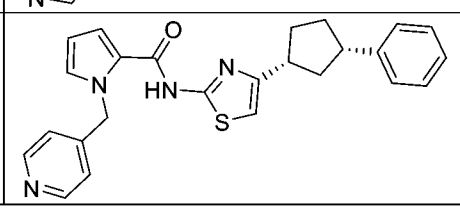
A262	
A263	
A264	
A265	
A266	
A267	
A268	

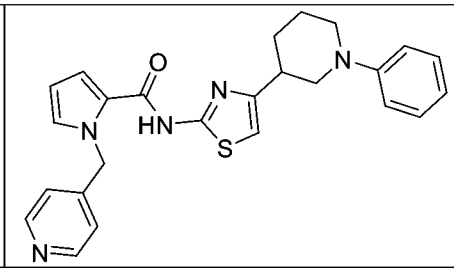
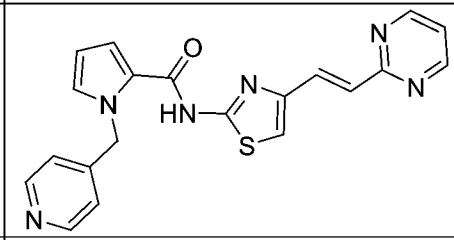
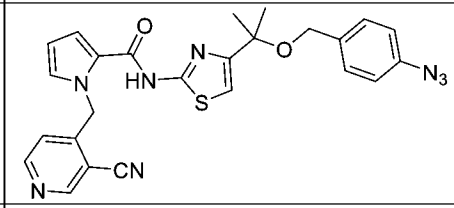
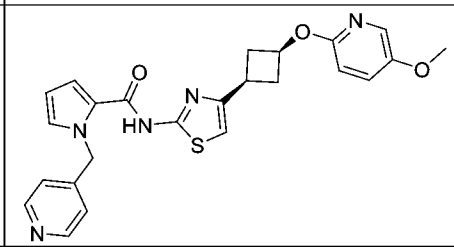
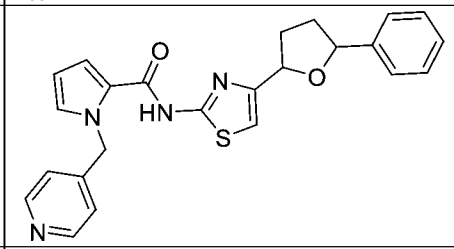
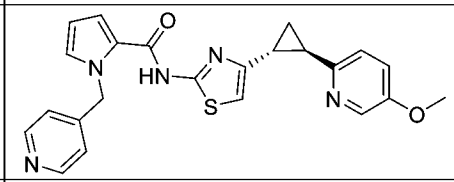
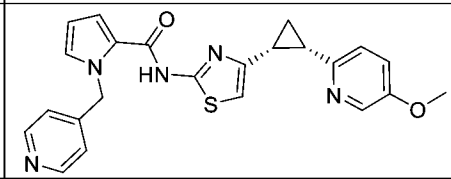
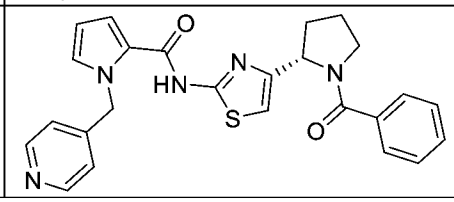
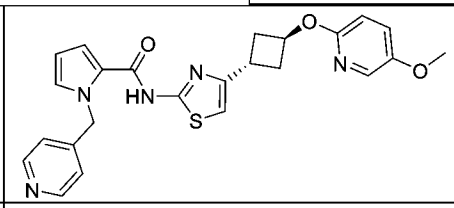
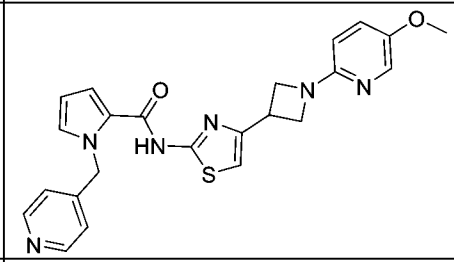
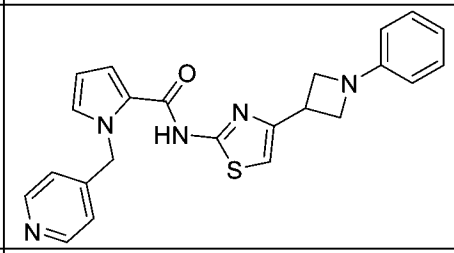
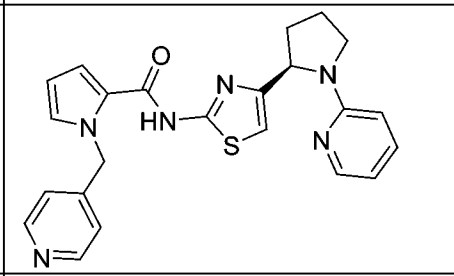
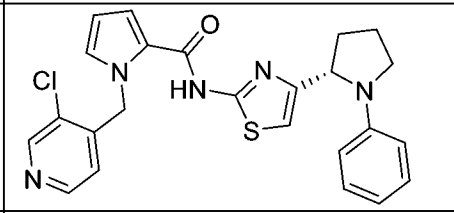
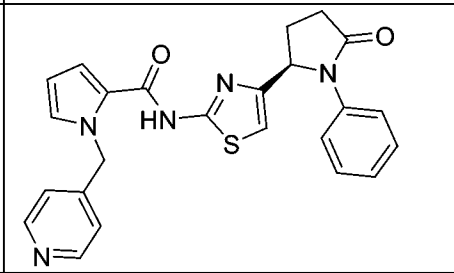
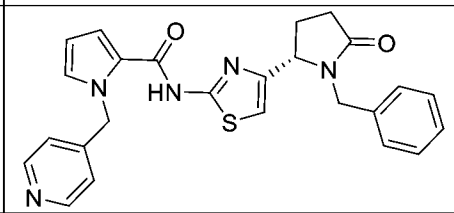
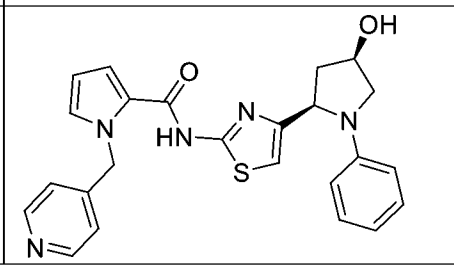
A269	
A270	
A271	
A272	
A273	
A274	
A275	

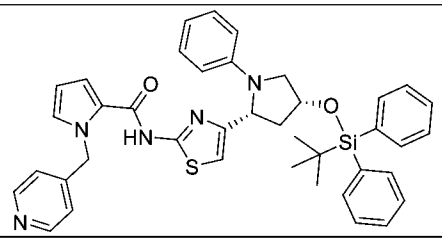
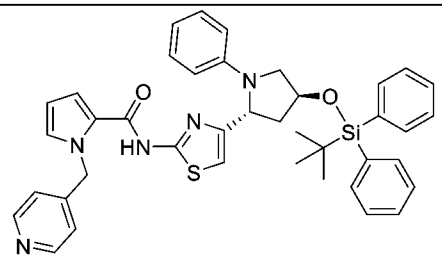
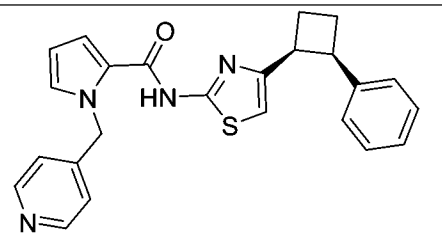
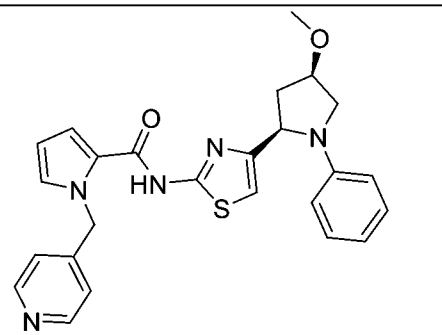
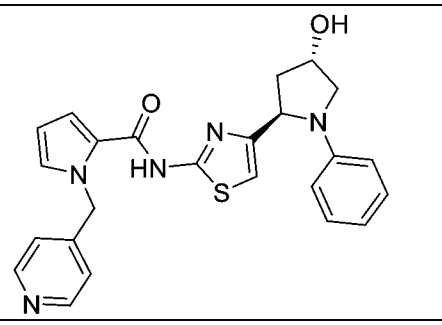
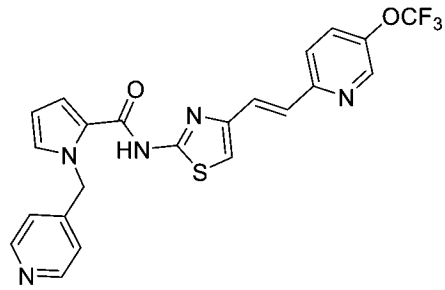
A276	
A277	
A278	
A279	
A280	
A281	
A282	
A283	

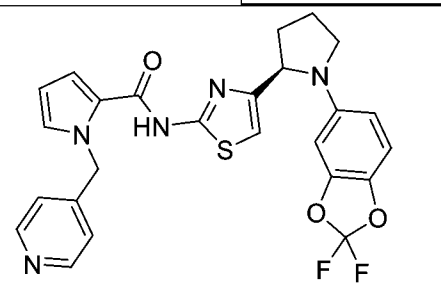
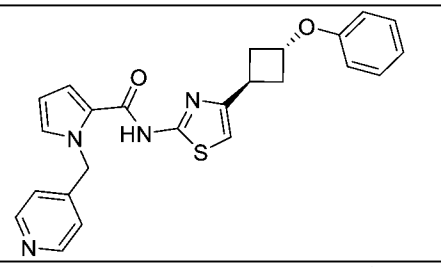
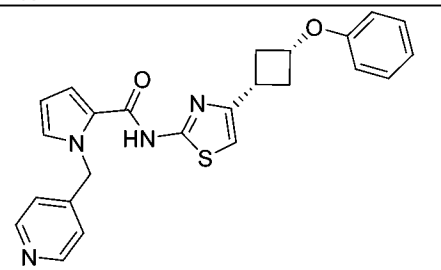
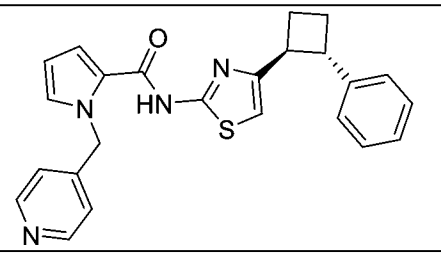
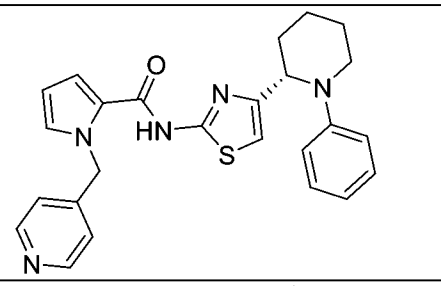
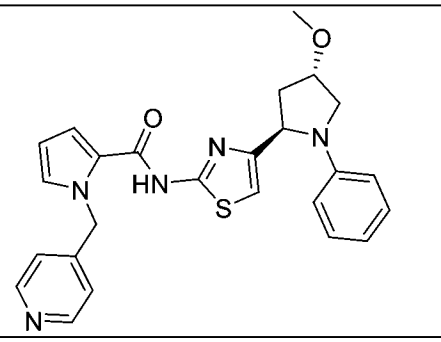
A284	
A285	
A286	
A287	
A288	
A289	
A290	
A291	

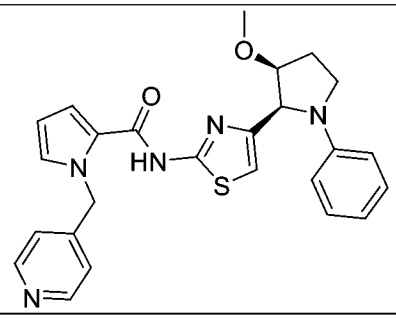
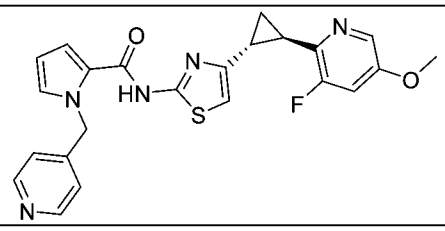
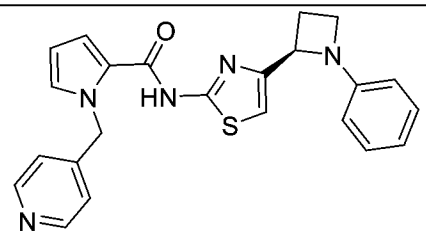
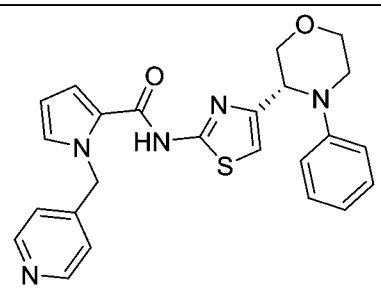
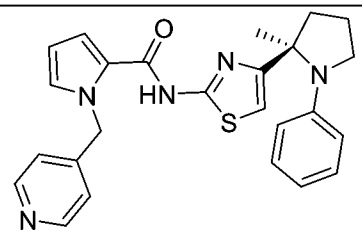
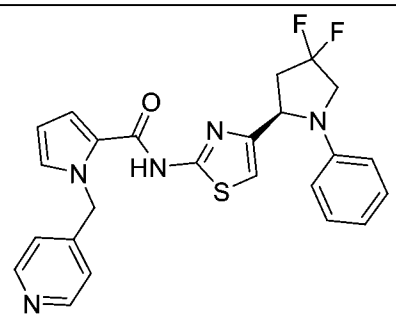
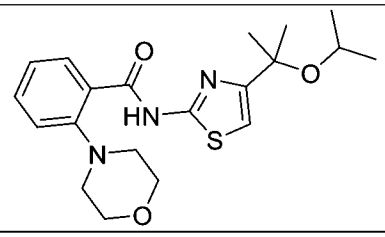
A292	
A293	
A294	
A295	
A296	
A297	
A298	

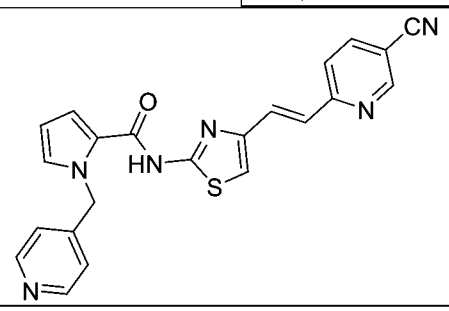
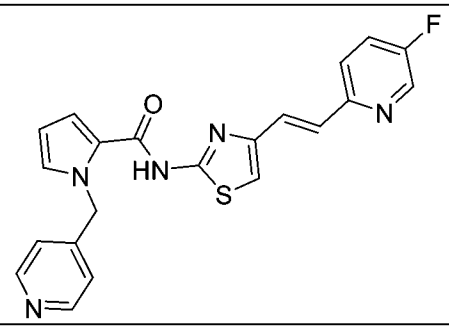
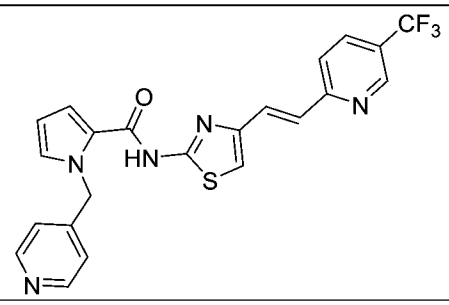
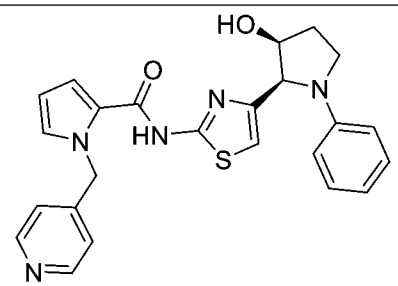
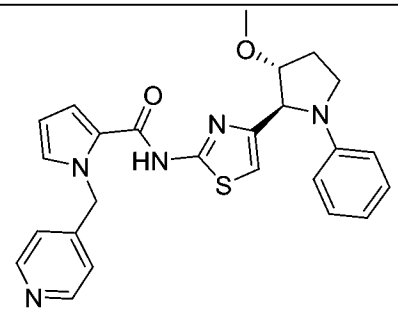
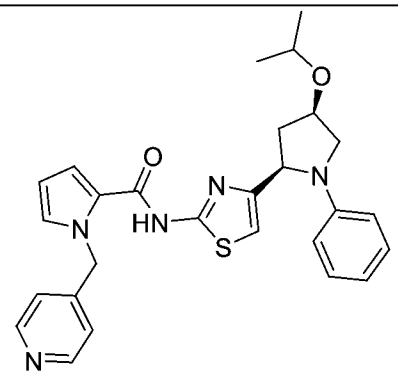
A299	
A300	
A301	
A302	
A303	
A304	
A305	

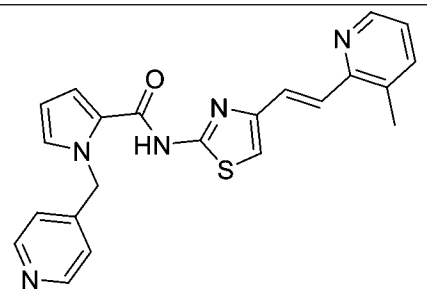
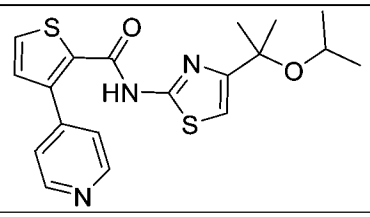
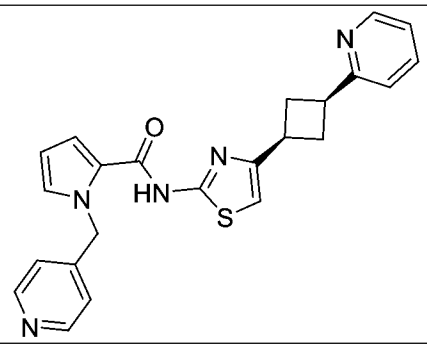
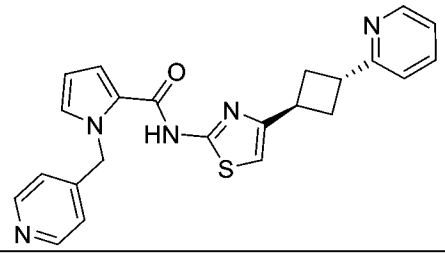
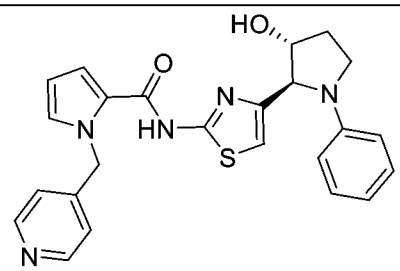
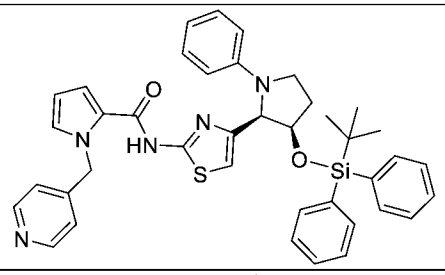
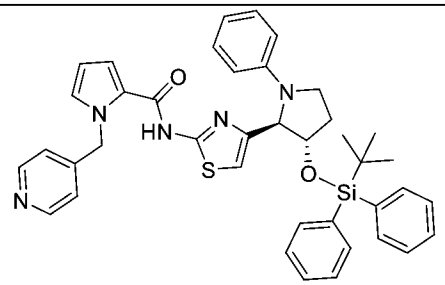
A306	
A307	
A308	
A309	
A310	
A311	
A312	
A313	
A314	
A315	
A316	
A317	
A318	
A319	
A320	
A321	

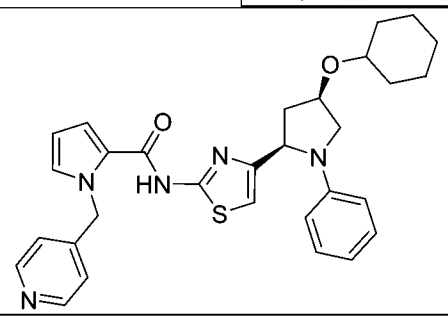
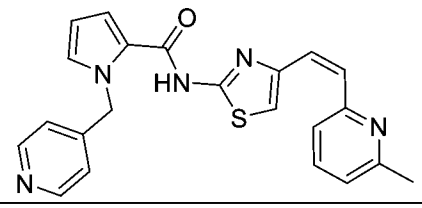
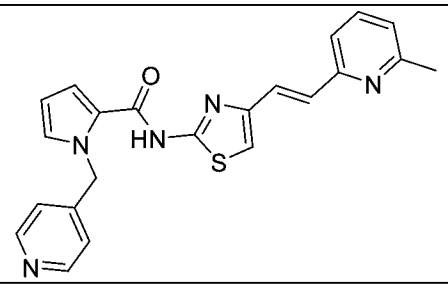
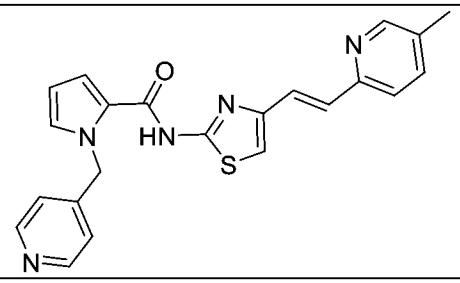
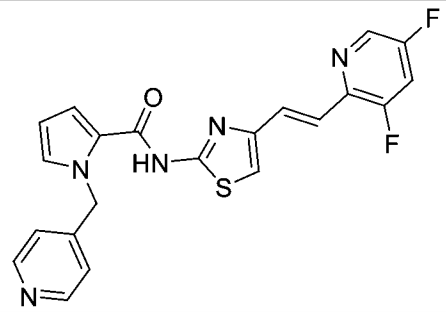
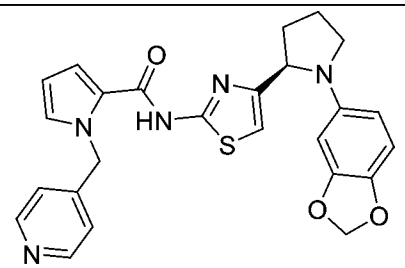
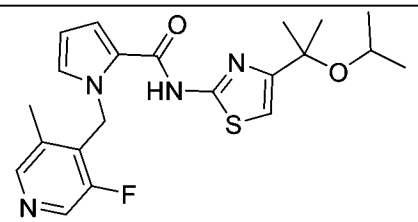
A322	
A323	
A324	
A325	
A326	
A327	

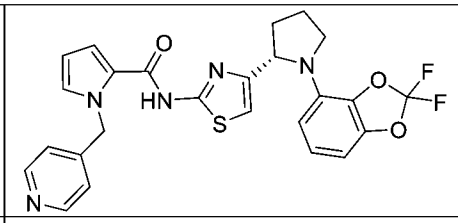
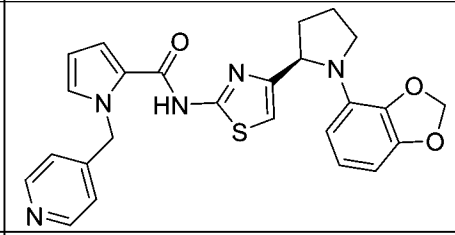
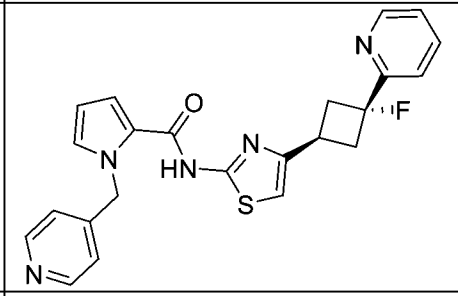
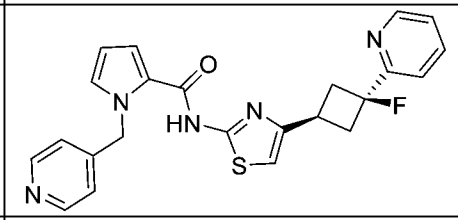
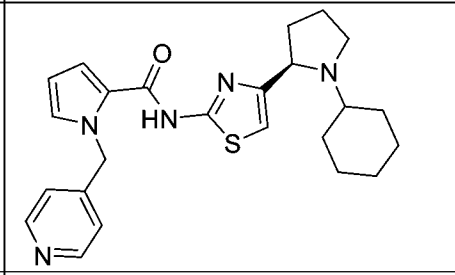
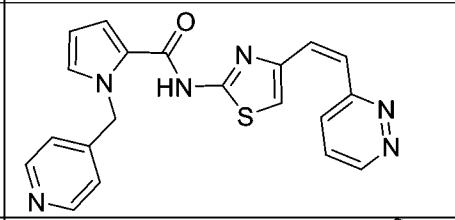
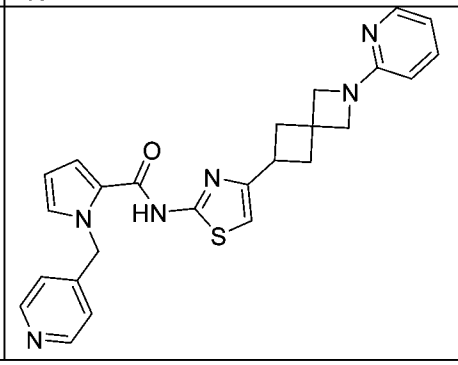
A328	
A329	
A330	
A331	
A332	
A333	

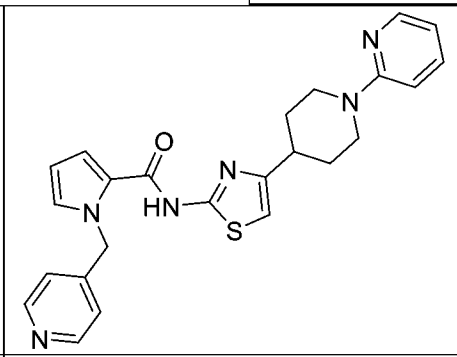
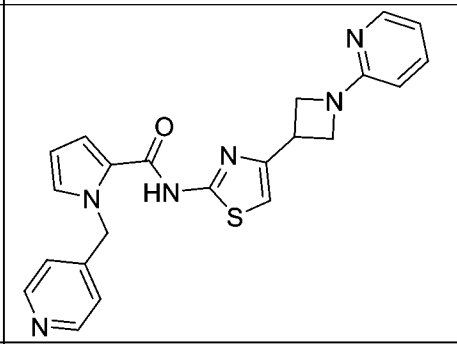
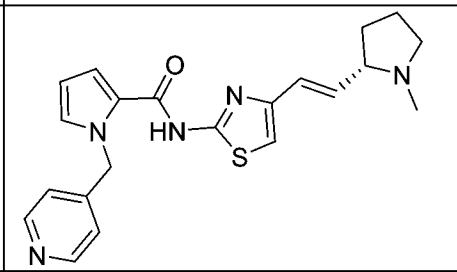
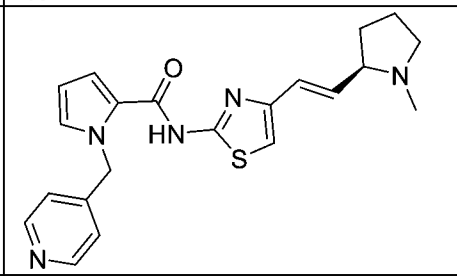
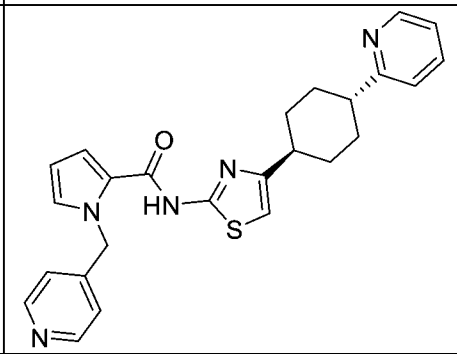
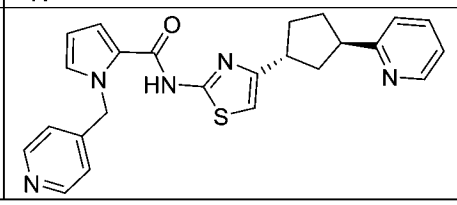
A334	
A335	
A336	
A337	
A338	
A339	
A340	

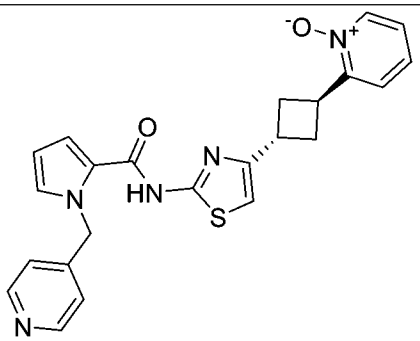
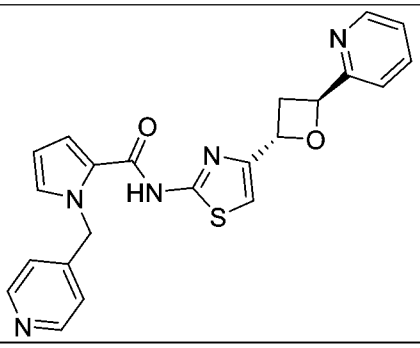
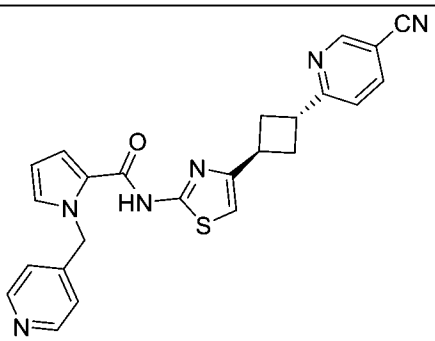
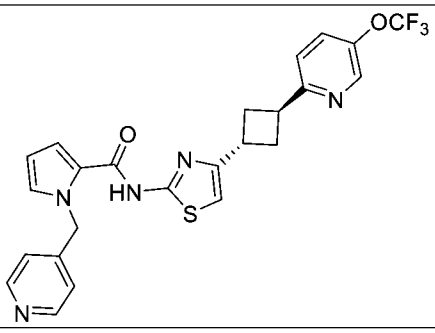
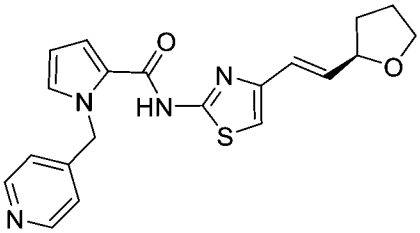
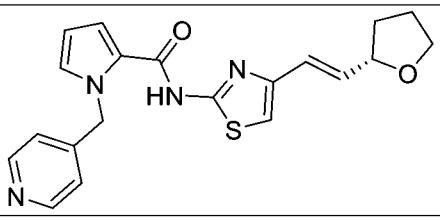
A341	
A342	
A343	
A344	
A345	
A346	

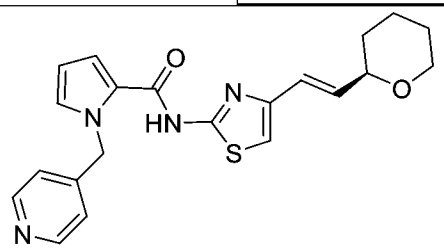
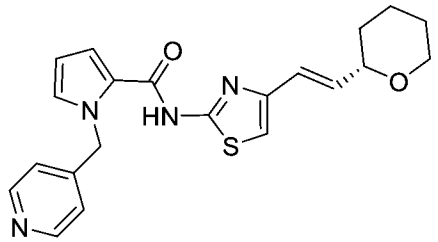
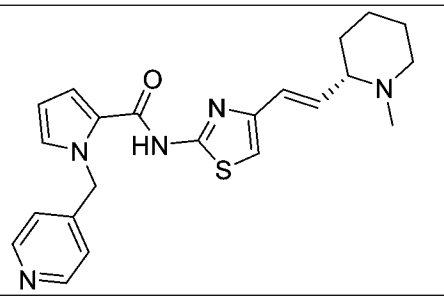
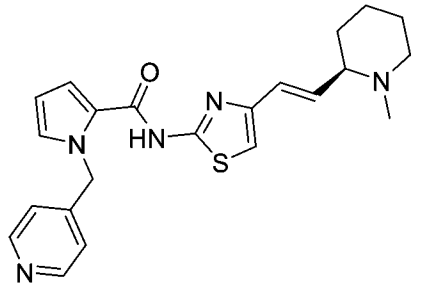
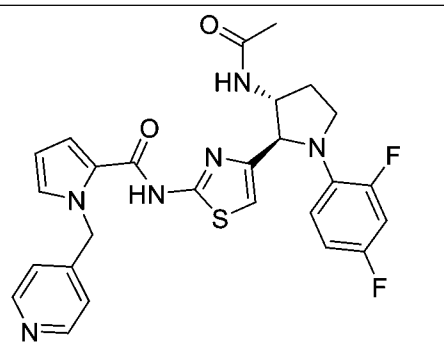
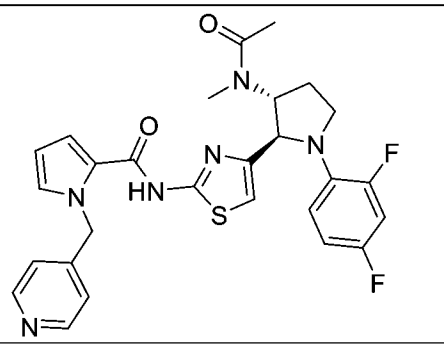
A347	
A348	
A349	
A350	
A351	
A352	
A353	

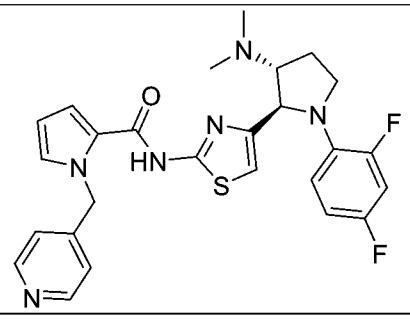
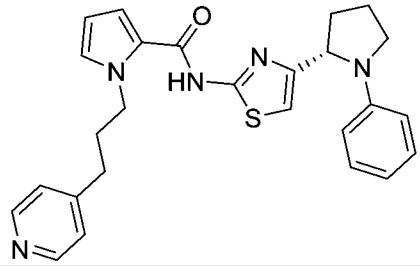
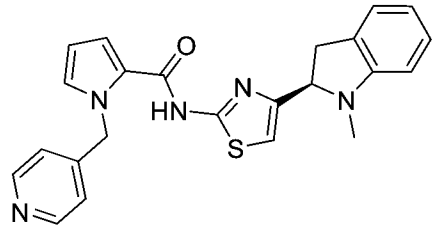
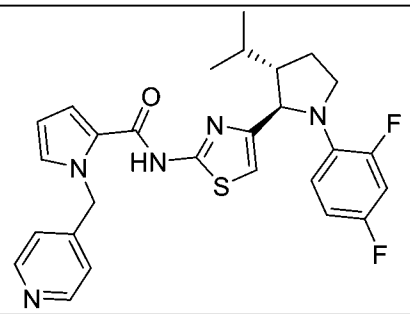
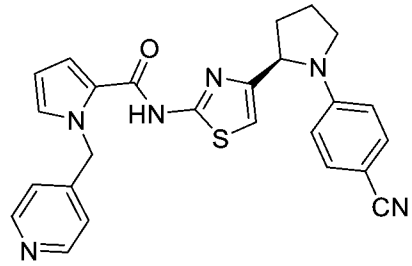
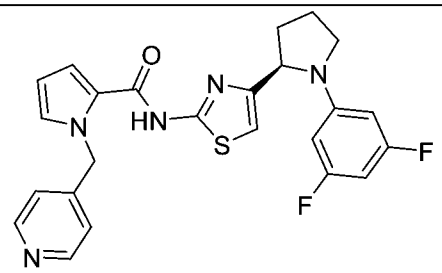
A354	
A355	
A356	
A357	
A358	
A359	
A360	

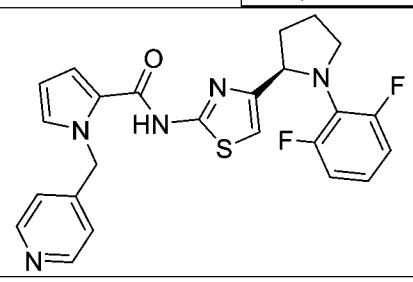
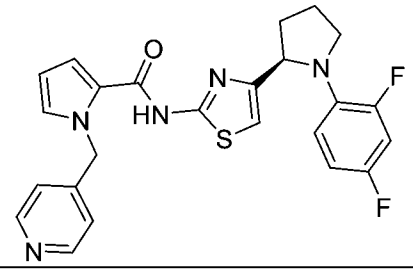
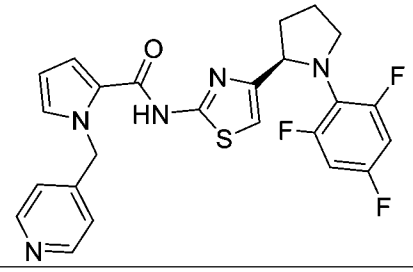
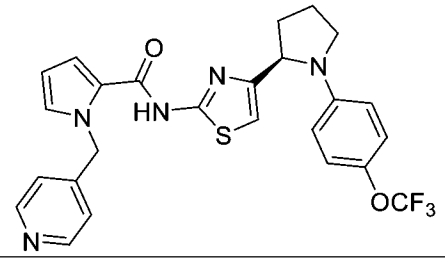
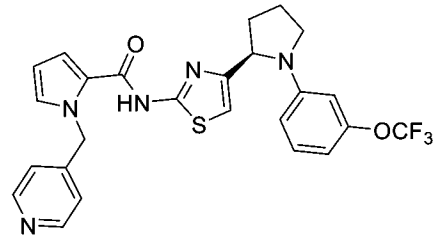
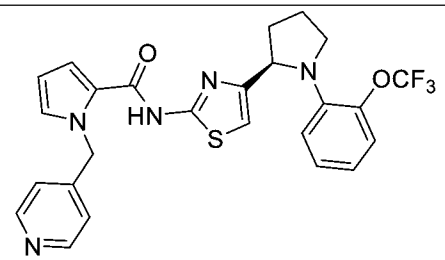
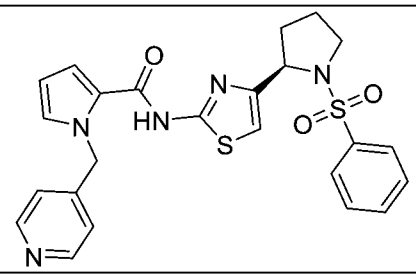
A361	
A362	
A363	
A364	
A356	
A366	
A367	

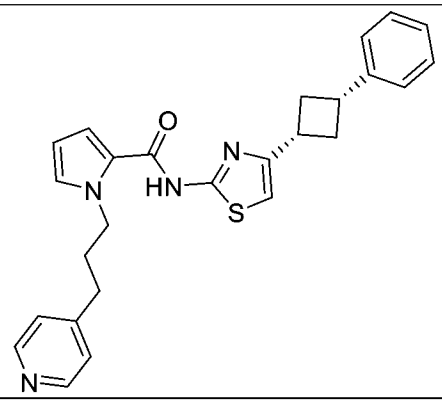
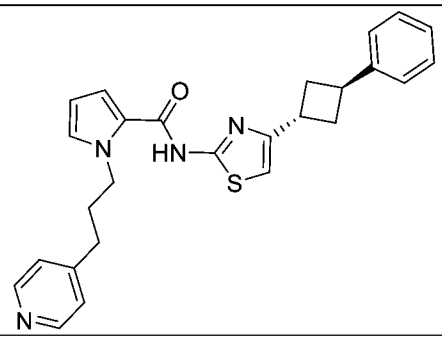
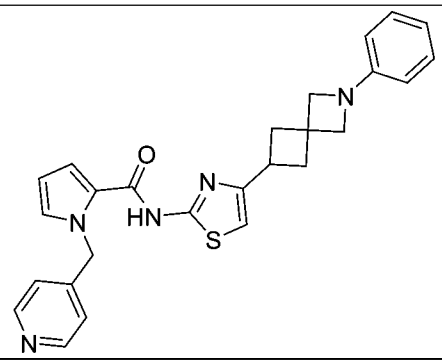
A368	
A369	
A370	
A371	
A372	
A373	

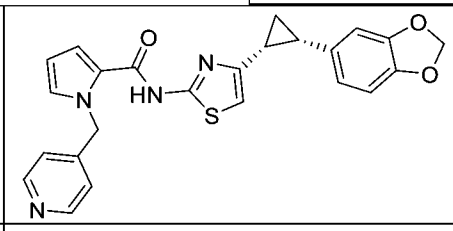
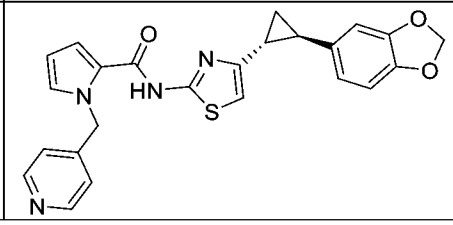
A374	
A375	
A376	
A377	
A378	
A379	

A380	
A381	
A382	
A383	
A384	
A385	

A386	
A387	
A388	
A389	
A390	
A391	

A392	
A393	
A394	
A395	
A396	
A397	
A398	

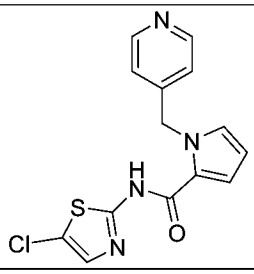
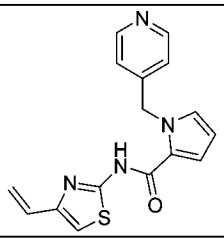
A399	
A400	
A401	

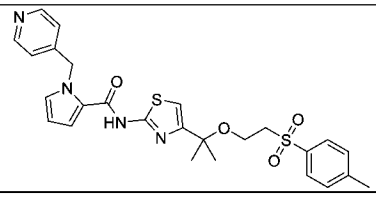
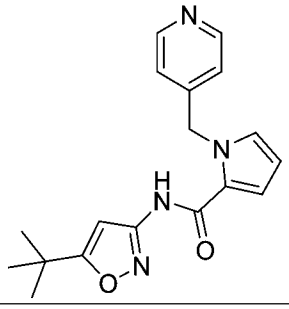
A402	
A403	

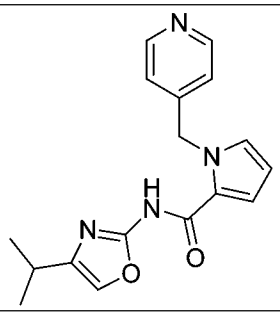
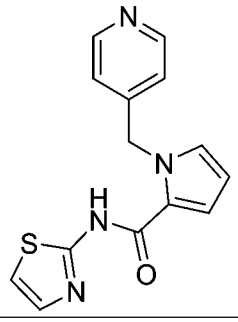
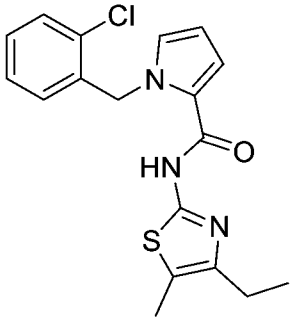
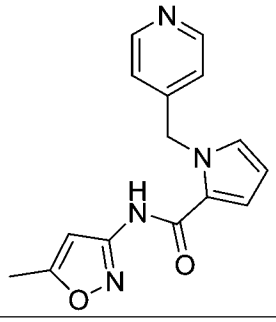
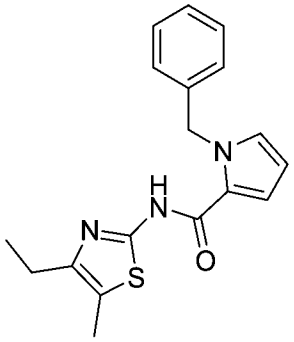
。

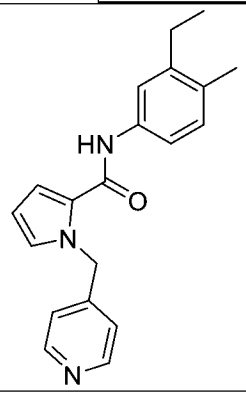
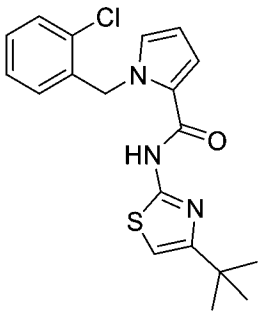
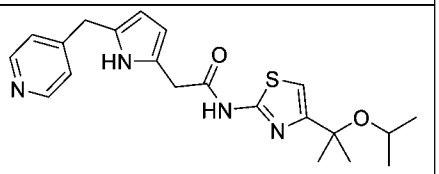
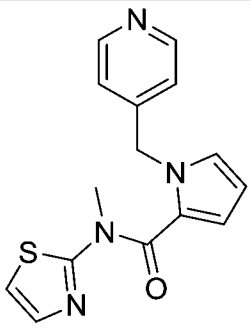
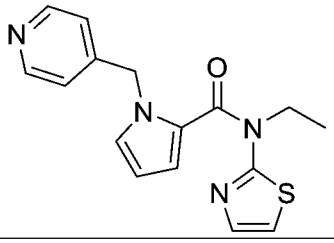
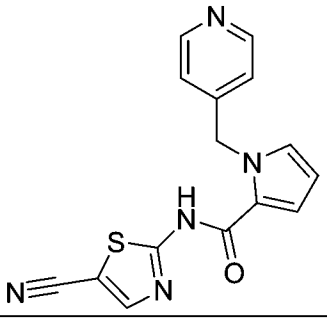
【請求項24】一種選自表B中所列出之化合物的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，

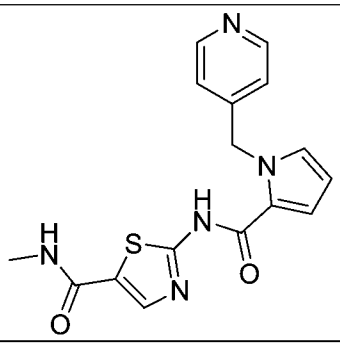
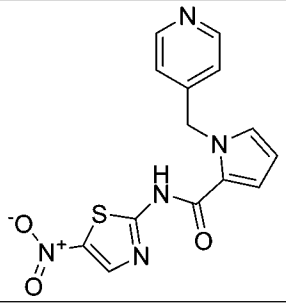
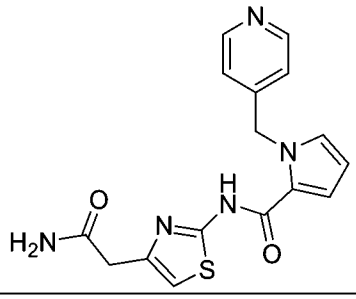
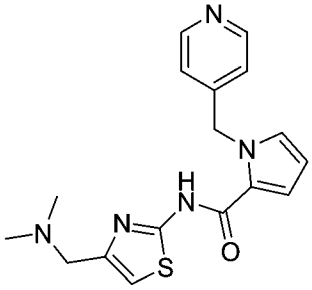
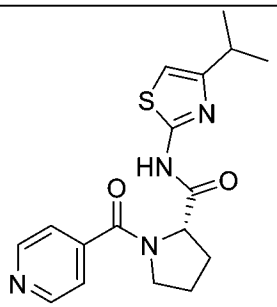
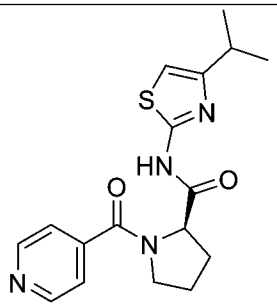
表B

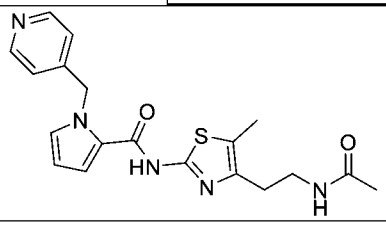
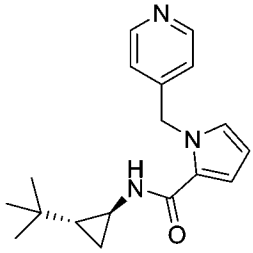
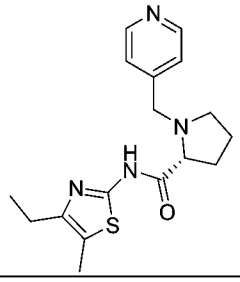
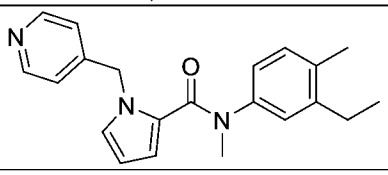
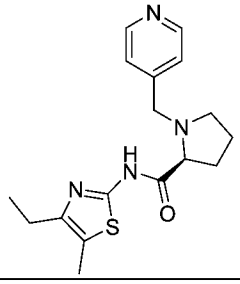
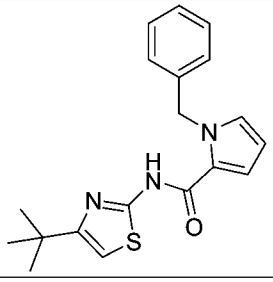
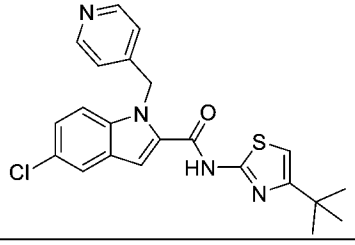
B1	
B2	

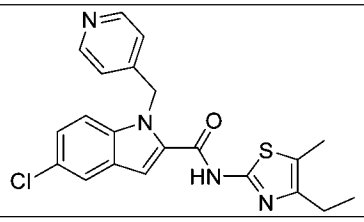
B3	
B4	

B5	
B6	
B7	
B8	
B9	

B10	
B11	
B12	
B13	
B14	
B15	

B16	
B17	
B18	
B19	
B20	
B21	

B22	
B23	
B24	
B25	
B26	
B27	
B28	

B29	

。

【請求項25】一種醫藥組合物，其包括如申請專利範圍第1項至第24項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受的載劑。

【請求項26】一種如申請專利範圍第1項至第24項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用於治療炎症的醫藥品。

【請求項27】一種如申請專利範圍第1項至第24項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用於治療癌症的醫藥品。

【請求項28】如申請專利範圍第27項所述之用途，其中所述癌症為黑素瘤、多發性骨髓瘤、前列腺癌、肺癌、胰臟癌、鱗狀細胞癌瘤、白血病、淋巴瘤、神經內分泌腫瘤、膀胱癌或結腸直腸癌。

【請求項29】如申請專利範圍第27項所述之用途，其中所述癌症選自由前列腺癌、肺癌、膀胱癌、結腸直腸癌及多發性骨髓瘤組成之群。

【請求項30】如申請專利範圍第27項所述之用途，其中所述癌症為非小細胞肺癌瘤、鱗狀細胞癌瘤、白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、淋巴瘤、NPM/ALK-轉化型多形性（anaplastic）大細胞淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、神經內分泌腫瘤、乳癌、套細胞淋巴瘤、腎細胞癌瘤、橫紋肌肉瘤、卵巢癌、子宮內膜癌、小細胞癌瘤、腺癌瘤、胃癌瘤、肝細胞癌瘤、胰臟癌、甲狀腺癌瘤、多形性大細胞淋巴瘤、血管瘤或頭頸癌。

【請求項31】如申請專利範圍第27項所述之用途，其中所述癌症為實體腫瘤。

【請求項32】一種如申請專利範圍第1項至第24項中任一項所述之化合物或

其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用於治療自體免疫疾病、免疫相關疾病、神經退行性疾病或發炎性疾病的醫藥品。

【請求項33】如申請專利範圍第32項所述之用途，其中所述自體免疫疾病為銀屑病、皮炎、全身性硬皮病、硬化症、克羅恩氏病（Crohn's disease）、潰瘍性結腸炎；呼吸窘迫症候群、腦膜炎；腦炎；葡萄膜炎；結腸炎；絲球體腎炎；濕疹、哮喘、慢性炎症；動脈粥樣硬化；白血球黏著缺乏症；類風濕性關節炎；全身性紅斑狼瘡（SLE）；糖尿病；多發性硬化症；雷諾氏症候群（Reynaud's syndrome）；自體免疫甲狀腺炎；過敏性腦脊髓炎；休格連氏症候群（Sjorgen's syndrome）；幼年發作型糖尿病；肺結核、類肉瘤病、多發性肌炎、肉芽腫及脈管炎；惡性貧血（阿狄森氏病（Addison's disease））；涉及白細胞血球滲出之疾病；中樞神經系統（CNS）發炎病症；多器官損傷症候群；溶血性貧血；重症肌無力；抗原-抗體複合物介導之疾病；抗腎絲球基底膜疾病；抗磷脂症候群；過敏性神經炎；格雷夫氏病（Graves' disease）；蘭伯特-伊頓重肌無力症候群（Lambert-Eaton myasthenic syndrome）；大皰性類天疱瘡；天疱瘡；自體免疫多內分泌病變；萊特爾氏病（Reiter's disease）；僵人症候群；貝切特氏病（Behcet disease）；巨大細胞動脈炎；免疫複合物腎炎；IgA腎病；IgM多發性神經病；免疫性血小板減少性紫癜（ITP）或自體免疫血小板減少症。

【請求項34】如申請專利範圍第32項所述之用途，其中所述免疫相關疾病為類風濕性關節炎、狼瘡、發炎性腸病、多發性硬化症或克羅恩氏病。

【請求項35】如申請專利範圍第32項所述之用途，其中所述神經退行性疾病為多發性硬化症。

【請求項36】如申請專利範圍第32項所述之用途，其中所述發炎性疾病為支氣管炎、結膜炎、心肌炎、胰臟炎、慢性膽囊炎、支氣管擴張、主動脈瓣狹窄、再狹窄、銀屑病或關節炎。