



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201920202 A

(43) 公開日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 01 日

(21) 申請案號：107128641

(22) 申請日：中華民國 107 (2018) 年 08 月 16 日

(51) Int. Cl. :

*C07D513/04 (2006.01)**A61K31/429 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2017/08/17

世界智慧財產權組織

PCT/EP2017/070861

(71) 申請人：瑞士商愛杜西亞製藥有限公司 (瑞士) IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (CH)
瑞士

(72) 發明人：博斯 克里斯多夫 BOSS, CHRISTOPH (CH)；布爾 丹尼爾 BUR, DANIEL (CH)；克蘭 席歐凡 CREN, SYLVAIN (FR)；基莫林 席芮 KIMMERLIN, THIERRY (FR)；羅茲珍妮 卡琳娜 LOTZ-JENNE, CARINA (DE)；波希爾 朱利安 POTHIER, JULIEN (FR)；迪登魯斯 娜歐蜜 TIDTEN-LUKSCH, NAOMI (DE)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 248 頁

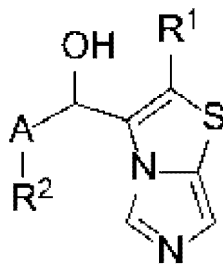
(54) 名稱

吲哚胺 2,3-二氧酶及/或色胺酸 2,3-二氧酶的抑制劑

INHIBITORS OF INDOLEAMINE 2,3-DIOXYGENASE AND/OR TRYPTOPHAN 2,3-DIOXYGENASE

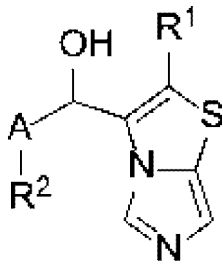
(57) 摘要

本發明係關於抑制吲哚胺 2,3-二氧酶(IDO)及/或色胺酸 2,3-二氧酶(TDO)之式(I)化合物。此外，揭示其合成及其在尤其癌症中作為藥劑之用途。



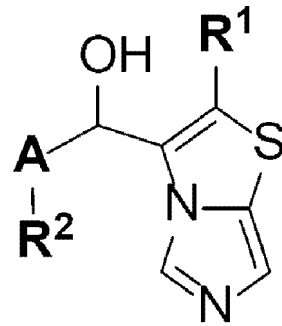
式(I)

The present invention relates to compounds of Formula (I) inhibiting indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) and/or tryptophan 2,3-dioxygenase (TDO) enzymes. Further, their synthesis and their use as medicaments in inter alia cancer is disclosed.



Formula (I)

特徵化學式：



式(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

吲哚胺2,3-二氧酶及/或色胺酸2,3-二氧酶的抑制劑

【英文發明名稱】

INHIBITORS OF INDOLEAMINE 2,3-DIOXYGENASE AND/OR
TRYPTOPHAN 2,3-DIOXYGENASE

【技術領域】

【0001】 本發明係關於由式(I)表示之化合物或其醫藥上可接受之鹽，及其在醫藥中作為活性成分之用途。本發明進一步係關於製備該等化合物之製程、含有該等化合物中之一或多者之醫藥組合物及其單獨或與其他活性化合物或療法組合作為吲哚胺2,3-二氧酶(IDO)及/或色胺酸2,3-二氧酶(TDO)之活性調節劑之用途。

【先前技術】

【0002】 IDO酶及TDO酶催化犬尿胺酸路徑中之第一及限速步驟，該步驟負責必需胺基酸色胺酸(TRP)之95%以上之降解。TRP之分解代謝係維持許多類型癌症中之免疫抑制微環境之中心路徑。犬尿胺酸路徑亦參與諸如行為、睡眠、溫度調節及妊娠等生理功能。

【0003】 經典概念提出，腫瘤微環境中之腫瘤細胞或骨髓細胞或引流淋巴結表現高含量之IDO，從而導致局部微環境中TRP之耗乏及TRP代謝物之累積，且隨後抑制T細胞反應。此以IDO為中心之概念得到許多腫瘤免疫性、自體免疫性、感染及過敏模型之臨床前研究的支持。最新臨床前研究提出在腫瘤中經由TDO酶之TRP降解之替代途徑。已表明，靶向TDO可補充IDO抑制。因此，抑制IDO及/或TDO酶可用於預防及/或治療

癌症。此外，藉由靶向IDO及/或TDO可預防及/或治療眾多其他疾病及/或病症，尤其神經病學病況、傳染病及其他疾病。

【0004】 WO2010005958、WO2012142237、WO2015173764、WO2016073770中闡述若干種IDO及/或TDO抑制劑，且一些已單獨作為抗癌劑或與其他化合物/療法組合進行臨床測試。WO2016161960、WO2017134555、WO2018036414、WO2017007700、WO2017189386、WO2017133258、CN107556244、WO2018057973、WO2018136887及WO2018054365揭示某些雜環衍生物，其可用於抑制IDO及/或TDO酶。環戊基-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇之化學結構似乎在CAS REGISTRY資料庫(RN: 2169203-74-9)中已有提及。

【0005】 研究人類腫瘤樣品之TDO2基因表現揭示在41%之膀胱癌、50%之黑色素瘤及100%之肝癌中具有顯著表現(Pilotte等人；Proc Natl Acad Sci. 2012,109(7):2497-502)。此外，TDO在人類神經膠母細胞瘤中組成型表現。除抑制抗腫瘤免疫反應以外，已顯示TDO源犬尿胺酸(KYN)在神經膠母細胞瘤中具有腫瘤細胞自主效應，其經由芳基煙受體(AHR)以自分泌方式促進腫瘤細胞存活及運動。發現人類腦瘤中之TDO-AHR路徑與惡性進展及不良存活相關。亦已在三陰性乳癌(TNBC)之臨床樣本中觀察到升高之TDO表現，且與增加之疾病等級、雌激素受體陰性狀態及較短之總體存活有關。由TNBC細胞中之TDO介導之KYN產生足以使AhR活化，促進抗失巢凋亡、遷移及侵襲(D'Amato等人；Cancer Res. 2015,75(21):4651-64)。

【0006】 已在其他癌症適應症中檢測到TDO表現，該等其他癌症適應症係例如腎細胞癌、間皮瘤、神經胚細胞瘤、白血病、肺癌(NSCLC)、

頭頸癌、結腸直腸癌、肉瘤、星細胞瘤、骨髓瘤及胰臟癌(Pilotte等人；Proc Natl Acad Sci. 2012,109(7):2497-502)。

【0007】 患者腫瘤樣品中之IDO表現程度隨使用不同的反映選擇性剪接變體及/或轉譯後修飾潛能之抗體而略有變化。總之，在大部分(>50%)人類腫瘤中發現IDO表現，包含腫瘤細胞、內皮細胞及基質細胞，其比例端視於腫瘤類型而變化(Uytenhove等人；Nat Med. 2003,9(10):1269-74)。顯示最高之IDO免疫標記樣品比例之腫瘤係子宮內膜癌及子宮頸癌，其次為腎癌、肺癌及結腸癌。自癌症基因體圖譜資料庫(The Cancer Genome Atlas database)挖掘之基因表現數據證實此IDO表現之層級(Theate等人；Cancer Immunol Res. 2015,3(2):161-72)。在大多數研究中，腫瘤或引流淋巴結中之高IDO表現一直係不利預後因素。此類別中之腫瘤包括黑色素瘤、結腸癌、腦瘤、卵巢癌、急性骨髓性白血病、子宮內膜癌、高惡性度骨肉瘤及多種其他腫瘤(Munn及Mellor；Trends in Immunol. 2016, 37(3): 193-207)。在較少數量之腫瘤類型中，IDO表現似乎經誘導或具有「反應性」，此與增加之T細胞浸潤及發炎相關。在此情形中，IDO之上調可代表更強之自發性抗腫瘤免疫反應，且因此與更有利之預後相關。然而，即使在該等免疫反應患者中，IDO本身並無益處，且患者甚至可在IDO阻斷之情形下表現更佳。

【0008】 由於觀察到使用不同抗體之患者樣品中IDO表現程度具有差異，因此藉由測定血清中KYN及TRP之濃度來量測IDO活性可更有意義。實際上，與正常志願者相比，在來自癌症患者之血清中檢測到增加之KYN/TRP比率(Liu等人；Blood. 2010,115(17):3520-30)。KYN/TRP比率最近驗證為子宮頸癌患者之預後工具，其中低TRP含量指示腫瘤大小大於

4 cm 且轉移擴散至淋巴結 (Ferns 等人 ; Oncoimmunology. 2015,4(2):e981457)。因此，患者血清中之高KYN/TRP比率與淋巴結轉移、FIGO分期、腫瘤大小、子宮旁侵襲及差的疾病特異性存活相關，此進一步表明基於TRP異化特徵之IDO靶向之相關性。此外，血清KYN/TRP比率在患有成人T細胞白血病/淋巴瘤之患者中係顯著獨立之有害預後因素(Zhai等人 ; Clin Cancer Res. 2015,21(24):5427-33)。

【0009】 在臨床前模型中，用重組IDO轉染免疫原性腫瘤細胞阻止其在小鼠中之排斥(Uytenhove等人 ; Nat Med. 2003,9(10):1269-74)。同時消融IDO表現使得7,12-二甲基苯并[a]蔥誘導之癌前皮膚乳頭瘤之發病率及生長降低 (Muller 等人 ; Proc Natl Acad Sci USA. 2008,105(44):17073-8)。

【0010】 在過表現IDO之B16黑色素瘤及4T1乳癌之臨床前模型中，腫瘤細胞之IDO表現經由募集及活化骨髓源抑制細胞(MDSC)及使用抗CTLA-4及抗PD-1抵抗檢查點阻斷來促進腫瘤生長。在同一研究中，亦注意到人類黑色素瘤中之IDO表現與MDSC浸潤強烈相關(Holmgaard等人 ; Cell Rep. 2015,13(2):412-24)。

【0011】 已顯示用於治療胃腸基質瘤(GIST)之伊馬替尼(Imatinib)(一種靶向KIT (CD117)之小分子受體酪胺酸激酶抑制劑)調節KYN路徑。在GIST之小鼠模型中，伊馬替尼療法藉由降低IDO之腫瘤細胞表現產生多種免疫反應。為測試伊馬替尼之免疫效應部分地係由其降低IDO表現所介導之假說，用經設計以模擬具有充足IDO活性之系統的KYN路徑代謝物KYN、3-羥基鄰胺基苯甲酸(3-HAA)及3-羥基犬尿胺酸(3-HK)之混合物治療GIST小鼠。藉由共投與TRP代謝物混合物，伊馬替尼之抗

腫瘤效應減弱。然而，藉由共投與IDO抑制劑1-甲基-色胺酸(1-MT)不會增加伊馬替尼之抗腫瘤效應，此與兩種藥劑均影響相同路徑之假說一致(Balachandran等人；Nat Med. 2011, 17(9): 1094-100)。

【0012】已顯示，腫瘤之TDO表現阻止經免疫小鼠對其之排斥，且利用TDO抑制劑之全身治療使小鼠排斥表現TDO之腫瘤之能力恢復(Pilotte等人；Proc Natl Acad Sci. 2012,109(7):2497-502)。在神經膠質瘤之可移植模型中，腫瘤細胞中之TDO表現促進腫瘤生長，而TDO減弱降低腫瘤發病率(Opitz等人；Nature 2011, 478(7368):197-203)。

【0013】已發現IDO抑制劑在腫瘤及血液中抑制活體內TRP代謝，其在以下實驗模型中伴隨腫瘤過度生長之減緩：結腸直腸癌(Lin等人；J Med Chem. 2016,59(1):419-30；Koblish等人；Mol Cancer Ther. 2010,9(2):489-98；Kraus等人；AACR 2016: 摘要號4863；Wise等人；AACR 2016: 摘要號5115；Liu等人；AACR 2016:摘要號4877)、胰臟癌(Koblish等人；Mol Cancer Ther. 2010,9(2):489-98)、黑色素瘤(Yue等人；J Med Chem. 2009,52(23):7364-7)、肺癌(Yang等人；J Med Chem. 2013, 56(21):8321-31)、乳癌(Holmgaard等人；Cell Rep. 2015,13(2):412-24)、神經膠質瘤(Hanihara等人；J Neurosurg. 2016,124(6):1594-601)。

【0014】1-甲基-色胺酸(1-MT)加強化學療法在可移植黑色素瘤(B16)以及可移植及原發性乳癌(4T1)之小鼠模型中之效應(Hou等人；Cancer Res. 2007,67(2):792-801)。此外，1-MT增強化學-輻射療法以延長帶有顱內神經膠母細胞瘤(GL-261)之小鼠之存活。在此情形下，IDO之抑制容許化學-輻射在腫瘤生長部位觸發廣泛之補體沈積。IDO阻斷使得

腫瘤微環境內血管內皮上之VCAM-1上調。遺傳上缺乏補體組分C3之小鼠失去IDO阻斷對化學-輻射誘導之存活之所有協同效應(Li等人；Journal Immunother Cancer. 2014,2:21)。在GVAX (輻照，分泌GM-CSF，同種異體PDAC)疫苗接種後，IDO表現在大量患有胰臟癌之患者之腫瘤上皮中誘導。GVAX疫苗接種與IDO抑制組合增加胰臟癌臨床前模型之存活，且使用環磷醯胺、GVAX疫苗、IDO抑制及PD-L1阻斷之組合所有小鼠均存活(Zheng, John Hopkins School of Medicine; ITOC3 2016)。在此情形下，亦已顯示疫苗接種與增加劑量之抗OX40組合在TC1腫瘤模型中誘導IDO，且1-MT對IDO之抑制在同一模型中顯示與抗OX40及疫苗接種之協同效應(Khleif, Georgia Cancer Center; ITOC3 2016)。此外，已顯示IDO抑制劑愛帕司他(epacadostat)在臨床前模型中增強抗OX40及抗GITR之效應(Koblish等人；AACR 2017: 摘要號2618)。

【0015】 在B16F10腫瘤模型中，IDO/TDO雙重抑制劑NLG919增強未經處理之靜息過繼性轉移pmel-1細胞對用同源人類gp100肽進行疫苗接種之抗腫瘤反應。該效應與化學療法具有相加性且一旦化學療法與吲哚西莫(indoximod)/抗PD-1組合，效應甚至更明顯(Mautino等人；AACR 2014: 摘要5023)。沿著該等路線，在EMT-6小鼠模型中當NLG-919與抗PD-L1組合時，檢測到腫瘤生長抑制之改良深度及持續時間(Spahn等人；SITC 2015)。

【0016】 在CT26及Pan02腫瘤小鼠模型中，已顯示IDO選擇性抑制劑增強化學療法：在CT26腫瘤小鼠模型中，愛帕司他增強化學療法(多柔比星(doxorubicin)) (Koblish；SITC 2015)。在PAN02模型中，來自IOMet Pharma之IDO選擇性抑制劑增強化學療法(吉西他濱(gemcitabine))

及亞伯杉烷(abraxane))(Wise等人；AACR 2016: 摘要號5115)。

【0017】 在血漿及腫瘤組織中，抗PD-L1及抗CTLA4檢查點阻斷誘導IDO活性，而在CT-26同系小鼠結腸腫瘤模型中，IDO選擇性抑制劑(PF-06840003)與抗PD-L1治療之組合顯著抑制腫瘤生長(Kraus等人；AACR 2016: 摘要號4863)。在另一項研究中，使用抗CTLA-4、抗PD-L1及/或IDO抑制劑之雙重療法在B16(SIY)黑色素瘤小鼠模型中顯示腫瘤過度生長之協同阻滯(Spranger等人；J Immunother Cancer. 2014,2:3)。與此改良之效能相關之主要生物性為恢復之IL-2產生及腫瘤浸潤性CD8 T細胞之增殖。功能恢復不需要新的T細胞遷移至腫瘤。在另一項研究中，在B16-F10及4T1腫瘤小鼠模型中，藉由1-MT抑制IDO與靶向免疫檢查點(例如CTL-4、PD-1/PD-L1及GITR)之療法組合協同控制腫瘤過度生長且增強總體存活(Holmgaard等人；J Exp Med. 2013,210(7):1389-402)。在正位神經膠質瘤模型中，用抗CTLA-4、抗PD-L1及1-MT以及愛帕司他與抗PD-1之組合進行三重治療獲得高度有效之耐久存活優點(Wainwright等人；Clin Cancer Res. 2014,20(20):5290-301；Reardon等人；AACR 2017: 摘要572)。目前在若干臨床試驗(NCT02752074、NCT02658890、NCT02327078、NCT02318277、NCT02178722、NCT02471846、NCT02298153)中研究將靶向IDO與檢查點阻斷組合之概念。

【0018】 利用TLR9激動劑進行腫瘤內治療顯示在經治療腫瘤及遠端腫瘤中誘導IDO表現，且IDO抑制劑與相同TLR9激動劑之組合在CT-26同系小鼠結腸腫瘤模型中顯示加性抗腫瘤效應(Wang等人；AACR 2016: 摘要號3847)。

【0019】 在若干小鼠模型中，高IDO表現誘導免疫抑制MDSC至腫

瘤之募集。發現CSF-1R在MDSC上表現且CSF-1R阻斷抑制腫瘤內MDSC。因此，在過表現IDO之B16模型中，利用D-1-MT抑制IDO顯示與CSF-1R阻斷協同(Holmgaard等人；EBioMedicine 2016,6:50-8)。

【0020】 有實驗證據表明，在B細胞淋巴瘤中，IDO抑制亦改良對嵌合抗原受體(CAR) T細胞療法之治療反應。在B細胞淋巴瘤之小鼠模型中，腫瘤細胞中之IDO表現經由TRP代謝物之作用抑制CD19 CAR T細胞療法。在此模型中，利用IDO抑制劑1-MT之治療恢復CAR T細胞對腫瘤之控制(Ninomiya等人；Blood, 2015,125(25):3905-16)。

【0021】 DNA奈米粒子可經由依賴於胞質DNA之干擾素基因刺激物(STING)感測器之路徑誘導IDO。因此，STING激動劑可誘導IDO且促進致耐受性反應。此情況已在使用具有低及高抗原性之腫瘤之臨床前模型中予以研究。在展現低抗原性之腫瘤中，由STING引起之IDO活化佔優且克服STING/IFN免疫原性反應，而在具有高抗原性之腫瘤中，STING/IFN信號傳導相反地加強免疫原性反應且不能誘導IDO。總體而言，該等數據表明，IDO抑制可增強對STING激動劑之抗腫瘤反應，尤其在具有低抗原性之腫瘤中(Lemos等人；Cancer Res. 2016,76(8):2076-81)。

【0022】 鑒於JAK-STAT (信號轉導子及轉錄活化劑)信號傳導系統在介導干擾素- γ 誘導之IDO表現中之作用，將IDO抑制劑與JAK/STAT抑制劑組合係顯而易見的。關於此治療概念之臨床試驗目前正在研究中(NCT02559492)。

【0023】 在中樞神經系統中，TRP用作KYN及血清素之前體的兩種命運均係所關注之路徑且具有重要性。由KYN路徑產生之代謝物涉及在

神經發炎及神經退化病症(例如杭丁頓氏病(Huntington's disease))之病理機制中起作用。來自KYN路徑之第一穩定中間體係KYN。隨後，生成若干種神經活性中間體。其包括犬尿喹酸(KYNA)、3-羥基犬尿胺酸(3-HK)及喹啉酸(QUIN)。3-HK及QUIN藉由不同機制具有神經毒性；3-HK係強效自由基發生者(Thevandavakkam等人；CNS Neurol Disord. Drug Targets. 2010, 9(6):791-800；Ishii等人；Arch Biochem Biophys. 1992, 294(2):616-622；Hiraku等人；Carcinogenesis. 1995,16(2):349-56)，而QUIN係興奮毒性N-甲基-D-天冬胺酸鹽(NMDA)受體激動劑(Stone及Perkins；Eur J Pharmacol. 1981, 72(4):411-2；Schwarcz等人；Science. 1983, 219(4582):316-8)。另一方面，KYNA經由其抗氧化性質具有神經保護作用，且拮抗 $\alpha 7$ 菸鹼乙醯膽鹼受體及NMDA受體之甘胺酸同激動劑位點二者(Vecsei及Beal；Brain Res Bull. 1990,25(4):623-7；Foster等人；Neurosci Lett. 1984, 48(3):273-8；Carpenedo等人；Eur J Neurosci. 2001,13(11):2141-7；Goda等人；Adv. Exp. Med. Biol. 1999,467:397-402)。TRP分解代謝物之濃度值之變化可使平衡轉變為病理狀況。影響朝向KYN路徑之神經保護分支(即朝向KYNA合成)之代謝的能力可用於預防神經退化疾病。

【0024】 在CNS中，KYN路徑在大多數細胞類型中以不同程度存在，浸潤巨噬細胞、活化之小神經膠質細胞及神經元具有完整之KYN路徑酶庫。另一方面，神經保護星狀細胞及寡突膠質細胞分別缺乏KYN 3-單氧酶(KMO)及IDO-1酶，且不能合成興奮毒素QUIN (Guillemin等人；Redox Rep 2000, 5(2-3): 108-11；Lim等人；International Congress Series. 2007,1304: 213-7)。TDO在腦中表現量較低且由TRP或皮質類固

醇誘導(Salter及Pogson；Biochem J. 1985,229(2): 499-504；Miller等人；Neurobiol Dis. 2004,15(3): 618-29)。鑒於TDO及IDO在若干種CNS病症(例如精神分裂症)之發病機制中之作用以及TDO在控制全身TRP含量中之作用，IDO及/或TDO抑制劑可用於改良患有眾多種CNS疾病及神經退化之患者之結果。

【0025】 另外，IDO及/或TDO抑制劑可用於治療肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS) (或盧賈裡格氏病(Lou Gehrig's disease))。ALS導致運動皮質、腦幹及脊髓中運動神經元之選擇性攻擊及破壞。儘管有多種機制可促成ALS，但在神經發炎期間活化之KYN路徑正在成為促成因素。初始發炎可對具有易感基因組成之個體的運動神經元造成非致死性損傷，進而觸發進行性發炎過程，此使小神經膠質細胞活化以產生進一步破壞運動神經元之神經毒性KYN代謝物。在ALS患者之腦及脊髓中，已觀察到大量活化小神經膠質細胞、反應性星狀細胞、T細胞及浸潤巨噬細胞(Graves等人；Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2004, 5(4):213-9；Henkel等人；Ann Neurol. 2004, 55(2):221-35)。該等細胞釋放發炎性及神經毒性介質，其中IFN- γ 係最強效之IDO誘導物(McGeer及McGeer；Muscle Nerve. 2002；26(4):459-70)。在ALS運動皮質及脊髓中，IDO之神經元及小神經膠質細胞表現增加(Chen等人；Neurotox Res. 2010,18(2):132-42)。已提出，免疫活化劑之釋放使KYN路徑之限速酶IDO活化，其生成諸如神經毒素QUIN等代謝物。因此，抑制IDO可降低神經毒性QUIN之合成，該神經毒性QUIN顯然與ALS之發病機制有關。

【0026】 另外，IDO及/或TDO抑制劑可用於治療杭丁頓氏病

(HD)。HD係由杭丁頓蛋白(htt)基因中之CAG重複序列之擴增所引起之遺傳性體染色體顯性神經退化性病變。受HD影響之患者展現進行性運動功能障礙，其特徵在於隨意及不隨意運動(舞蹈手足徐動症)異常以及精神病學和認知障礙。KYN路徑內代謝物之存活監測提供與CAG重複序列之數目且因此與病症之嚴重程度相關之少數生物標記物之一(Forrest等人；J Neurochem 2010, 112(1):112-22)。實際上，在患有HD之患者及HD模型小鼠中，在新紋體及皮質中3-HK及QUIN含量增加。此外，在患有HD之患者之紋狀體中，KYNA含量降低。在齧齒類動物中紋狀體內注射QUIN再現HD之行為及病理學特徵(Sapko等人；Exp Neurol. 2006 197(1):31-40)。重要的是，HD之果蠅(Drosophila)模型中之TDO消融改善神經退化(Campesan等人；Curr Biol. 2011;21(11):961-6)。

【0027】另外，IDO及/或TDO抑制劑可用於治療阿茲海默氏病(Alzheimer's disease, AD)。AD係年齡相關性神經退化病變，其特徵在於神經元損失及失智症。該疾病之組織病理學表現為細胞內 β -類澱粉(A β)之累積及隨後神經炎斑塊之形成以及與學習及記憶相關之特定腦區域中神經原纖維纏結之存在。此疾病之潛在病理學機制仍存在爭議，然而，愈來愈多的證據表明KYN路徑代謝物與AD之發生及進展有關。已顯示，A β (1-42)可使原代培養之小神經膠質細胞活化並誘導IDO表現(Guillemin等人；Redox Rep. 2002,7(4):199-206；Walker等人；J Leukoc Biol. 2006, 79:596-610)。此外，已在與AD患者之腦中類澱粉斑塊相關之小神經膠質細胞中觀察到IDO過表現及增加之QUIN產生(Guillemin等人；Neuropathol Appl Neurobiol. 2005, 31(4):395-404)。已顯示，QUIN導致人類皮質神經元中之tau過磷酸化(Rahman等人；PLOS One. 2009,

4(7):e6344)。因此，小神經膠質細胞中IDO之過表現及KYN路徑之過度活化與AD之發病機制有關。亦有證據表明TDO與阿茲海默氏病有關。在患者之腦及AD小鼠模型中TDO上調。此外，TDO與喹啉酸、神經原纖維纏結-tau及類澱粉沈積物共定位在AD患者之海馬體中(Wu等人；PLOS One. 2013, 8(4):e59749)。臨床前證據支持使用KMO、TDO、IDO及3HAO抑制劑以抵消AD中神經發炎之效應。此外，其他觀察結果已證實AD患者之血清中，KYN/TRP比率增加(Widner等人；J Neural Transm (Vienna). 2000, 107(3):343-53)。在AD之蒼蠅模型中，TDO之遺傳及藥理學抑制二者均提供強大之神經保護(Breda等人；Proc Natl Acad Sci. 2016, 113(19):5435-40)。因此，KYN路徑在AD中由TDO及IDO二者過度活化且可參與神經原纖維纏結形成並與老年斑形成相關。

【0028】 另外，IDO及/或TDO抑制劑可用於治療帕金森氏病(Parkinson's disease, PD)。PD係常見之神經退化病症，其特徵在於多巴胺神經元損失及局部神經發炎。帕金森氏病與小神經膠質細胞之慢性活化相關(Gao及Hong；Trends Immunol. 2008, 29(8):357-65)。小神經膠質細胞活化釋放神經毒性物質，包括活性含氧物(ROS)及促發炎細胞介素，例如INF- γ (Block等人；Nat Rev Neurosci. 2007;8(1):57-69)，其係經由誘導IDO表現之強效KYN路徑活化劑。活化之小神經膠質細胞中之KYN路徑導致3HK及QUIN上調。3HK主要由於轉化為ROS而具有毒性(Okuda等人；J Neurochem. 1998;70(1):299-307)。由QUIN所致之ROS及NMDA受體介導之興奮毒性之組合效應導致神經元之功能障礙及其死亡(Stone及Perkins；Eur J Pharmacol. 1981, 72(4): 411-2；Braidy等人；Neurotox Res. 2009, 16(1):77-86)。然而，經由神經元中KYN路徑活化產生之吡啶

甲酸(PIC)具有保護神經元抵抗QUIN誘導之神經毒性之能力，其係一種NMDA激動劑(Jhamandas等人；Brain Res. 1990, 529(1-2):185-91)。來自垂死神經元之促發炎介質及刺激可使小神經膠質細胞變得過度活化，並引起進一步小神經膠質細胞活化小神經膠質細胞增生之永久循環。過度之小神經膠質細胞增生將對鄰近神經元產生神經毒性並導致神經元死亡，從而導致帕金森氏病之進展。因此，PD與腦內KYN路徑之兩個主要分支之間的不平衡相關。星狀細胞之KYNA合成減少且同時小神經膠質細胞之QUIN產生增加。重要的是，在PD之蒼蠅模型中，TDO之遺傳及藥理學抑制二者均提供強大之神經保護(Breda等人；Proc Natl Acad Sci. 2016,113(19):5435-40)。

【0029】另外，IDO及/或TDO抑制劑可用於治療多發性硬化(MS)。MS係自體免疫疾病，其特徵在於神經系統白質中之發炎性病灶，由對髓鞘片之特異性免疫反應組成，從而導致發炎及軸突缺失(Trapp等人；Curr Opin Neurol. 1999, 12: 295-302；Owens；Curr Opin Neurol. 2003, 16:259-265)。由免疫系統之活化引起的神經毒性KYN代謝物之累積與MS之發病機制有關。發現QUIN在患有EAE之大鼠(一種MS之自體免疫動物模型)之脊髓中選擇性地升高(Flanagan等人；J Neurochem. 1995, 64: 1192-6)。認為EAE中增加之QUIN之起源為巨噬細胞。QUIN係脂質過氧化之起始劑且髓鞘附近之高QUIN局部含量可導致EAE及可能MS中之脫髓鞘。干擾素-β 1b (IFN-pib)在巨噬細胞中誘導KYN路徑代謝，其濃度與在經IFN-β治療之患者血清中所發現之彼等濃度相當，此可係其在治療MS中之效能之限制因素(Guillemin等人；J Interferon Cytokine Res. 2001, 21:1097-1101)。在IFN-β投與後，發現與健康個體相比，接受IFN-

β 注射之MS患者血漿中KYN含量及KYN/TRP比率增加，此指示IFN- β 誘導IDO (Amirkhani等人；Eur. J. Neurol. 2005,12, 625-31)。IFN-pib導致產生足以擾亂神經元樹突整合進入信號之能力並殺死寡突膠質細胞之濃度之QUIN (Cammer等人；Brain Res. 2001, 896: 157-160)。在經IFN-pib治療之患者中，利用IDO/TDO抑制劑對KYN路徑之伴隨阻斷可改良其IFN-pib之效能。

【0030】 大多數TRP經由KYN路徑處理。小部分TRP處理成5-HT且因此處理成褪黑激素，該兩者均亦為IDO之受質。早已眾所周知，除其他效應以外，急性TRP耗乏可觸發抑鬱性發作且即使在健康個體中亦產生極大之情緒變化。該等觀察結果與增強情緒並刺激神經發生之血清素能藥物之臨床益處充分相關。

【0031】 近年來，精神分裂症之病理生理學(即，多巴胺[DA]傳遞之紊亂)之一般觀點亦已擴展至涉及腦之麩胺酸鹽能功能障礙。因此，臨床觀察結果顯示，全身投與N-甲基-D-天冬胺酸鹽(NMDA)受體拮抗劑(例如苯環利定[phencyclidine, PCP]及氯胺酮)在健康個體中引起精神分裂症樣症狀且在患有精神分裂症之患者中引發症狀(Holtze等人；J Psychiatry Neurosci. 2012,37(1):53-7)。此外，麩胺酸鹽缺乏理論已獲得一些來自遺傳學發現之支持。亦可藉由升高內源性NMDA受體拮抗劑KYNA來達成腦之低麩胺酸鹽能狀態。實際上，在精神分裂症患者之死後腦中發現KYNA及產生KYNA之酶的腦含量改變(Barry等人；J Psychopharmacol. 2009,23(3):287-94)。具體而言，在額葉皮質中發現KYN及KYNA之含量升高，且在患有精神分裂症之個體之前扣帶迴皮質中觀察到KYN路徑之第一步上調(Miller等人；Brain Res. 2006,1073-1074:25-37)。然而，其

他研究者已發現，在精神分裂症中，KYNA減少且3-HAA增加(Miller等人；*Neurochem Int.* 2008,52(6):1297-303)。精神分裂症中KYN代謝物之升高機制尚未完全闡明。機制包括KMO多型性及TDO上調(Miller等人；*Neurobiol Dis.* 2004, 15(3):618-29)。因此，IDO及/或TDO抑制劑可用於治療精神分裂症。

【0032】 另外，IDO及/或TDO抑制劑可用於治療疼痛及抑鬱症。疼痛及抑鬱症常常係共病病症。已顯示，IDO在此共病中起關鍵作用。近期研究已顯示，IDO活性與以下有關：(a) 下降之血清素含量及抑鬱症(Dantzer等人；*Nat Rev Neurosci.* 2008,9(1):46-56；Sullivan等人；*Pain.* 1992,50(1):5-13)及(b) 增加之KYN含量及經由其衍生物(例如喹啉酸)對麩胺酸受體之效應之神經可塑性變化(Heyes等人；*Brain.* 1992,115(Pt5):1249-73)。

【0033】 在大鼠中，慢性疼痛誘發抑鬱性行為及雙側海馬體中之IDO上調。IDO上調使得雙側海馬體中之KYN/TRP比率增加且血清素/TRP比率降低。此外，IDO基因剔除或藥理學抑制海馬體IDO活性減弱傷害感受性及抑鬱性行為兩者(Kim等人；*J Clin Invest.* 2012, 122(8):2940-54)。

【0034】 由於促發炎細胞介素與疼痛及抑鬱症二者之病理生理學有關，因此促發炎細胞介素經由調節TRP代謝對腦IDO之調節成為疼痛與抑鬱症之間的共病關係之關鍵機制關聯。

【0035】 此外，KYN路徑與創傷性腦損傷(TBI)相關。已顯示，TBI誘導KYN路徑之顯著活化及QUIN之持續增加(Yan等人；*Journal of Neuroinflammation* 2015, 12 (110): 1-17)。QUIN之過量產生以及腦損傷

區域中IDO1活化及mRNA表現之增加表明，TBI選擇性地誘導對KYN路徑之神經毒性分支之強大刺激。QUIN之有害作用得到其與不利結果關聯之支持，可能成為TBI後之早期預後因素。因此，另外，IDO及/或TDO抑制劑可用於預防/治療TBI。

【0036】 由細菌、寄生蟲或病毒所致之感染誘導強烈之IFN- γ -依賴性發炎性反應。IDO可抑制保護性宿主免疫性，由此間接地導致病原體負擔增加。舉例而言，在感染鼠類白血病毒(MuLV)之小鼠中，發現IDO高度表現，且IDO之消融增強對病毒複製之控制並增加存活(Hoshi等人；J Immunol. 2010, 185(6):3305-3312)。在流行性感冒感染之模型中，IDO之免疫抑制效應可使肺易患繼發性細菌感染(van der Sluijs等人；J Infect Dis. 2006, 193(2): 214-22)。因此，在社區型肺炎(CAP)中IDO活性增加，且此活性與此疾病之嚴重程度及結果相關。該等結果表明，IDO活性可預測CAP之預後(Suzuki等人；J Infect. 2011年9月;63(3):215-22)。

【0037】 在由克氏錐蟲(*Trypanosoma cruzi*)寄生蟲引起之查加斯病(Chagas Disease)中，KYN在患者中增加且與疾病嚴重程度相關(Maranon等人；Parasite Immunol.2013,35 (5-6):180-7)。沙眼披衣菌(*chlamydia trachomatis*)感染誘導大量IFN- γ 之產生，其進而導致IDO誘導。研究已顯示，IDO介導之TRP庫耗乏導致披衣菌屬(*Chlamydia*)轉化成持久形式，其高度適應在惡劣環境中生存(Barth及Raghuraman；Crit Rev Microbiol. 2014,40(4):360-8)。在患有慢性皮膚利什曼體病(*leishmaniasis*)之患者中，在傳染性病灶中檢測到高程度之IDO mRNA表現，且與病灶內Treg細胞之累積相關。小鼠中之利什曼原蟲(*Leishmania major*)感染誘導局部皮膚病灶及引流淋巴結中之IDO表現。IDO之遺傳及藥理學消融使得對利什

曼原蟲之控制得以改良。腦瘧疾可係人類中惡性瘧原蟲(*Plasmodium falciparum*)感染之致命表現。在腦瘧疾期間小鼠腦中之IDO活性增加，且在小鼠瘧疾模型中抑制IDO增強抗瘧疾T細胞之功能且略微降低寄生蟲負荷(Barth及Raghuraman；*Crit Rev Microbiol.* 2014,40(4):360-8)。

【0038】 與對照個體相比，在患有肺結核之患者中，量測KYN及TRP之血清濃度及評價之IDO活性顯示Kyn濃度及IDO活性顯著增加且Trp濃度顯著降低。有趣的是，在肺結核患者中，非存活者之Kyn濃度顯著更高且Trp濃度顯著更低，從而導致與存活者相比IDO活性顯著增加。最重要的是，多變量分析顯示，IDO活性係肺結核死亡之顯著獨立預測因子(Suzuki等人；*Clin Vaccine Immunol.* 2012, 19(3): 436-442)。

【0039】 因此，IDO抑制劑可用於改良患有眾多種傳染病及發炎性病況之患者之結果。鑒於IDO在控制全身TRP含量中之作用，IDO抑制劑亦可用於改良患有眾多種傳染病及發炎性病況之患者之結果。

【0040】 感染HIV之患者之長期血漿TRP含量降低且KYN含量增加且IDO表現增加(Murray；*Lancet Infect Dis.* 2003, 3(10):644-52)。在HIV患者中，IDO之上調起抑制對HIV抗原之免疫反應的作用，從而有助於病毒之免疫逃避。晚期HIV感染期間之特性特徵係自胃腸道及血液二者優先耗乏Th17細胞。有趣的是，HIV感染中Th17細胞之損失伴隨誘導Treg細胞頻率之同時上升且與IDO活性直接相關。Treg細胞可抑制高效HIV特異性細胞免疫反應，而Th17細胞之進行性耗乏可增加黏膜感染之易感性。因此，持續之IDO活化可為HIV持久性建立有利環境且促成在患有進行性疾病之HIV感染個體中所見之免疫缺失(Barth及Raghuraman；*Crit Rev Microbiol.* 2014,40(4):360-8)。HIV患者，尤其患有HIV相關失智症

之彼等患者(Kandaneeratchi及Brew；FEBS J. 2012, 279(8):1366-74)在CSF中通常具有顯著升高之KYN含量。該等含量與神經認知衰退(HIV相關之神經認知障礙(HAND))之發生及通常嚴重精神病性症狀之存在直接相關(Stone及Darlington；Trends Pharmacol Sci. 2013, 34(2):136-43)。因此，另外，IDO及/或TDO抑制劑可用於治療HIV (AIDS，包括其表現，例如惡病質、失智症及腹瀉)。

【0041】 與HIV感染一樣，長期感染HCV之患者與HCV感染已解決之患者及健康個體相比，血液中KYN對TRP之比率增加(Larrea等人；J Virol. 2007,81(7):3662-6)。此外，已表明，IDO之表現與疾病之發病機制相關，且HCV感染患者之進行性硬化肝中IDO之高表現可促成肝細胞癌之發生(Asghar等人；Exp Ther Med. 2015, 9(3):901-4)。因此，IDO及/或TDO抑制劑可用於治療長期感染HCV之患者。

【0042】 IDO在調節對腸道微生物區系之黏膜免疫性方面起作用。已顯示IDO調節腸管中共生誘導之抗體產生；IDO缺陷小鼠在血清中具有升高之免疫球蛋白A (IgA)及免疫球蛋白G (IgG)基線含量且在腸道分泌物中具有增加之IgA。由於抗體產生升高，因此IDO缺陷小鼠較WT小鼠更能抵抗革蘭氏陰性腸道細菌病原體鼠類檸檬酸桿菌(*Citrobacter rodentium*)之腸道定殖。IDO缺陷小鼠亦展示增強之對由鼠類檸檬酸桿菌感染所引起之結腸炎之抗性(Harrington等人；Infect Immunol. 2008, 76(7):3045-53)。

【0043】 因此，IDO/TDO活性之藥理學靶向可代表操縱腸道免疫性且控制由腸道病原體所引起病理(包括結腸炎)之新方法(Harrington等人；Infect Immunol. 2008, 76(7):3045-53)。

【0044】 近期文獻強調IDO在代謝失調中之作用(Laurans等人；Nature Medicine <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0060-4> (2018)；Natividad等人；Cell Metabolism 2018, 28: 1-13)。發現餵食高脂肪飲食之Ido1剔除小鼠體重增加少於野生型小鼠，脂肪質量低於野生型小鼠、葡萄糖及胰島素耐受性優於野生型小鼠且浸潤至脂肪組織中之巨噬細胞少於野生型小鼠。利用IDO抑制劑L-1-MT進行治療同時進行高脂肪飲食對胰島素及葡萄糖耐受性之效應與剔除類似。抗生素治療防止Ido1剔除小鼠在高脂肪飲食下體重增加且Ido1剔除及wt小鼠共居之代謝量測值與Ido1剔除小鼠之彼等量測值類似之事實表明，來自Ido1剔除小鼠之微生物區系具有保護性。與該等假說一致，Ido-1剔除小鼠具有不同之腸道微生物區系組成。TRP可藉由IDO代謝產生KYN或藉由腸管微生物區系代謝產生吲哚衍生物，例如吲哚-3-乙酸，即AhR之配體。IDO之耗乏增加糞便中吲哚-3-乙酸之含量。吲哚-3-乙酸誘導之腸道免疫細胞中AhR之活化使IL-17及IL-22之產生增加。降低之IL-22含量伴隨腸管障壁之功能障礙。該等數據支持IDO在控制KYN及吲哚-3-乙酸活化AhR平衡中之重要性。與小鼠中之觀察結果一致，患有肥胖症或2型糖尿病之人在其血漿及糞便中具有較高含量之KYN且在其糞便中具有較低含量之吲哚-3-乙酸(Laurans等人；Nature Medicine <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0060-4> (2018)。在另一項研究中，與健康個體相比，亦在患有代謝症候群之個體之糞便樣品中發現KYN含量增加(Natividad等人；Cell Metabolism 2018, 28: 1-13)。迄今尚不清楚腸管微生物區系對AhR激動劑產生之改變是否係代謝症候群發病機制中之主要事件。然而，藉由施加AhR激動劑矯正此缺陷之治療效應顯示其參與發病機制(Natividad等人；Cell Metabolism 2018,

28: 1-13)。因此，IDO抑制劑經由改變TRP源AhR激動劑平衡之平衡可用於調節代謝失調，例如肥胖症、2型糖尿病及/或脂肪酸肝病。

【0045】 白內障係眼內部晶狀體之混濁，其導致視力下降。近期研究表明，KYN可以化學方式改變人類晶狀體中之蛋白質結構，從而導致白內障形成。在人類晶狀體中，IDO活性主要存在於前上皮中(Takikawa等人；Adv Exp Med Biol. 1999, 467: 241-5)。已在晶狀體中檢測到若干種KYN，例如KYN、3-HK及3-羥基犬尿胺酸葡萄糖苷(3-HK-G)；認為其在此藉由吸收UV光來保護視網膜且因此通常稱為UV濾波劑。然而，若干項近期研究顯示，KYN易於去胺並氧化以形成 α,β -不飽和酮，其發生化學反應且修飾晶狀體蛋白質(Taylor等人；Exp Eye Res. 2002;75(2): 165-75)。KYN介導之修飾可促成衰老及白內障形成期間之晶狀體蛋白質修飾。其亦可降低a-晶體蛋白之伴護功能，此伴護功能為維持晶狀體透明度所必需。

【0046】 在晶狀體中過表現人類IDO之轉基因小鼠系在出生3個月內發生雙側白內障。已證實，IDO介導之KYN產生導致纖維細胞分化之缺陷及其細胞凋亡(Mailankot等人；Lab Invest. 2009;89(5):498-512)。因此，抑制IDO/TDO可減緩白內障形成之進展。

【0047】 子宮腔外部存在子宮內膜之子宮內膜異位症係常見婦科病症，其引起腹痛、性交困難及不孕症。藉由微陣列分析發現，來自患有子宮內膜異位症之女性之正位子宮內膜中IDO表現較高(Burney等人；Endocrinology. 2007;148(8): 3814-26；Aghajanova等人；Reprod Sci. 2011, 18(3):229-251)。此外，IDO顯示增強子宮內膜基質細胞之存活及侵襲性(Mei等人；Int J Clin Exp Pathol. 2013;6(3): 431-44)。因此，

IDO/TDO抑制劑可用作針對子宮內膜異位症之治療。

【0048】 植入胚胎之過程需要防止同種異體移植物排斥之機制；且對胎兒同種異體移植物之耐受性代表維持妊娠之重要機制。在胎兒-母體界面中表現IDO之細胞保護同種異體胎兒免受母體免疫反應之致死排斥。藉由將懷孕小鼠暴露於1-甲基-色胺酸來抑制IDO誘導T細胞介導之同種異體胚體排斥，而同系胚體則不受影響；此表明胎兒-母體界面處之IDO表現對於防止胎兒同種異體移植物之排斥係必需的(Munn等人；Science 1998, 281(5380): 1191-3:)。愈來愈多之證據指示，胎兒-母體界面處之IDO產生及正常功能可在妊娠耐受性中起突出作用(Dürr及Kindler；J Leukoc Biol. 2013, 93(5): 681-700)。因此，IDO/TDO抑制劑可用作避孕或流產劑。

【0049】 在實驗性慢性腎衰竭中，IDO之活化導致KYN之血液含量增加(Tankiewicz等人；Adv Exp Med Biol. 2003,527:409-14)，且在尿毒癥患者中，經KYN修飾之蛋白質存在於尿液中(Sala等人；J Biol Chem. 2004,279(49):51033-41)。此外，在發炎期間腎IDO表現可係有害的，此乃因其增強腎小管細胞損傷。

【0050】 在冠狀動脈心臟病中，發炎及免疫活化與KYN之血液含量增加相關(Wirleitner等人；Eur J Clin Invest. 2003,33(7):550-4)，可能係經由干擾素- γ 介導之IDO活化進行。

【0051】 涉及體外循環之心臟手術可導致認知功能障礙。因此，手術與發炎徵象相關，且促發炎介質激活色胺酸氧化成神經活性犬尿胺酸，其調節NMDA受體功能及氧化壓力。麻醉後認知功能障礙通常與該等後遺症相關。最近，已顯示在心臟手術後且在正在恢復中之中風患者中，該等

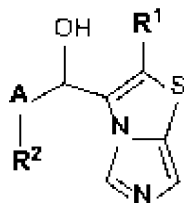
缺陷與KYN路徑標記物之變化相關，但與細胞介素無關(Forrest等人；J. Neurochem. 201,119(1):136-52)。

【0052】 一般而言，已報導TRP分解代謝在中風中有所改變。中風急性期KYN路徑之活化可藉由包括興奮毒性及氧化壓力等之直接機制參與缺血性損傷，此乃因抑制KYN路徑減少中風動物模型中之腦損傷。可能地，免疫系統與KYN路徑之間的相互作用可在中風後存在，但不同的發炎非依賴性機制亦可介導在調節此路徑中之作用，從而調節TRP分解代謝之限速酶。有趣的是，腦缺血後之KYN路徑亦可在此病理之慢性期期間起作用，其中中風存活者呈現高身心障礙(例如失智症及抑鬱症)發病率，或其甚至係中風結果及死亡之風險因素。總之，KYN及TRP分解代謝可在腦缺血後具有重要作用，且IDO/TDO抑制劑可在中風急性期及慢性期二者中提供新的藥理學工具(Cuartero等人；Curr Pharm Des. 2016;22(8): 1060-1073)。

【發明內容】

【0053】 本發明提供抑制IDO及/或TDO酶活性之新穎式(I)化合物。

【0054】 1) 本發明之第一實施例係關於式(I)化合物



式(I)

其中

A表示直接鍵(即**R²**直接連接至帶有OH基團之碳原子)、C₁₋₃-伸烷

基、C₂₋₃-伸烯基或C₂₋₃-伸炔基；

R¹表示：

- C₂₋₃-烯基；
- C₁₋₄-烷基；
- C₁₋₃-氟烷基；
- 鹵素；
- C₃₋₆-環烷基，其獨立地未經取代或經單取代或經二取代，其中

取代基獨立地選自C₁₋₄-烷基及氟；

- 苯基，其獨立地未經取代或經單取代或經二取代，其中取代基獨立地選自C₁₋₄-烷基、鹵素、C₁₋₃-烷氧基、C₁₋₃-氟烷基及C₁₋₃-氟烷氧基；

- 5員至6員雜芳基，其含有一或兩個獨立地選自氮、氧及硫之環雜原子，其中該5員至6員雜芳基獨立地未經取代或經C₁₋₄-烷基單取代；

- C₁₋₃-烷氧基-甲基；或
- 苄基；

R²表示：

- 芳基或5員至6員雜芳基，其中該芳基或5員至6員雜芳基獨立地未經取代或經單取代、經二取代或經三取代，其中取代基獨立地選自C₁₋₄-烷基、C₃₋₆-環烷基、鹵素、C₁₋₃-氟烷基、C₁₋₃-烷氧基、C₁₋₃-氟烷氧基及-**NR^{N1}R^{N2}**，其中**R^{N1}**及**R^{N2}**獨立地表示氫或C₁₋₄-烷基；

- 5員至6員雜環烷基，其獨立地未經取代或經苯基單取代；
- C₃₋₇-環烷基，其中該C₃₋₇-環烷基獨立地未經取代或經單取代、經二取代或經三取代，其中取代基獨立地選自C₁₋₄-烷基；羥基；鹵素；

C_{1-3} -烷氧基； C_{1-3} -氟烷基； C_{1-3} -氟烷基； C_{3-6} -環烷基； $NR^{N3}R^{N4}$ ，其中 R^{N3} 及 R^{N4} 獨立地表示氫或 C_{1-4} -烷基；及苯基- $(CH_2)_{0-1}$ -，其中該苯基獨立地未經取代或經單取代或經二取代，其中取代基獨立地選自 C_{1-4} -烷基、鹵素、 C_{1-3} -氟烷基、 C_{1-3} -烷氧基及 C_{1-3} -氟烷基；

- 飽和5員至11員橋接、稠合或螺-二環烴環系；其中該環系獨立地未經取代或經苯基單取代；其中該環系視情況含有一個碳-碳雙鍵；或其中在該環系中視情況一個環碳原子由環氧原子替代；

- 與苯環稠合之 C_{5-6} -環烷基，其中該 C_{5-6} -環烷基獨立地未經取代或經單取代或經二取代，其中取代基獨立地選自 C_{1-4} -烷基；且其中該稠合苯環獨立地未經取代或經單取代或經二取代，其中取代基獨立地選自 C_{1-4} -烷基、鹵素、 C_{1-3} -氟烷基、 C_{1-3} -烷氧基及 C_{1-3} -氟烷基；或

- 具支鏈 C_{3-6} -烷基。

【0055】 2) 本發明之另一實施例係關於實施例1)之化合物，其中A表示直接鍵(即 R^2 直接連接至帶有OH基團之碳原子)或 C_{1-3} -伸烷基；

R^1 表示 C_{1-4} -烷基、 C_{2-3} -烯基、鹵素、 C_{1-3} -氟烷基或 C_{3-6} -環烷基；且

R^2 表示：

- 芳基或5員至6員雜芳基；其中該芳基或5員至6員雜芳基獨立地未經取代或經單取代、經二取代或經三取代，其中取代基獨立地選自 C_{1-4} -烷基、鹵素、 C_{1-3} -氟烷基、 C_{1-3} -烷氧基、 C_{1-3} -氟烷基及 $-NR^{N1}R^{N2}$ ，其中 R^{N1} 及 R^{N2} 獨立地表示氫或 C_{1-4} -烷基；

- C_{3-7} -環烷基，其中該 C_{3-7} -環烷基獨立地未經取代或經單取代、經二取代或經三取代，其中取代基獨立地選自 C_{1-4} -烷基、鹵素、 C_{1-3} -烷

氧基、 C_{1-3} -氟烷基、 C_{1-3} -氟烷基； C_{3-6} -環烷基；及苯基- $(CH_2)_{0-1}$ -，其中該苯基獨立地未經取代或經單取代或經二取代，其中取代基獨立地選自 C_{1-4} -烷基、鹵素、 C_{1-3} -氟烷基、 C_{1-3} -烷氧基及 C_{1-3} -氟烷氧基；

- 飽和7員至11員橋接、稠合或螺-二環烴環系；其中該環系視情況含有一個碳-碳雙鍵，或其中在該環系中視情況一個環碳原子由環氧原子替代；

- 與苯環稠合之 C_{5-6} -環烷基；其中該 C_{5-6} -環烷基獨立地未經取代或經單取代或經二取代，其中取代基獨立地選自 C_{1-4} -烷基；且其中該稠合苯環獨立地未經取代或經單取代或經二取代，其中取代基獨立地選自 C_{1-4} -烷基、鹵素、 C_{1-3} -氟烷基、 C_{1-3} -烷氧基及 C_{1-3} -氟烷氧基；或

- 具支鏈 C_{3-6} -烷基。

【0056】 3) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)之化合物，其中A表示直接鍵(即 R^2 直接連接至帶有OH基團之碳原子)、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 或 $-C\equiv C-$ ；

R^1 表示：

- 乙烯基；
- C_{1-4} -烷基；
- 三氟甲基；
- 氯或溴；
- C_{3-6} -環烷基(尤其環丙基、環丁基或環戊基)，其中該 C_{3-6} -環烷基獨立地未經取代或經單取代或經二取代，其中取代基獨立地選自甲基、乙基或氟；
- 苯基，其獨立地未經取代或經單取代，其中取代基獨立地選自

甲基、氟或甲氧基；

- 含有一或兩個環氮原子之5員至6員雜芳基(尤其吡啶基或吡嗪基)，其中該5員至6員雜芳基獨立地未經取代或經甲基單取代；或

- 噻吩基，其未經取代或經甲基單取代；

R^2 表示：

- 苯基，其未經取代或經單取代，其中取代基獨立地選自 C_{1-4} -烷基、鹵素、甲氧基、二甲基胺基及三氟甲基；

- 萘基；

- 噻吩基；

- 含有兩個或三個環氮原子之5員雜芳基(尤其吡嗪基或三嗪基)，其中該5員雜芳基未經取代或經單取代，其中取代基獨立地選自 C_{1-4} -烷基(尤其甲基、乙基或異丙基)及 C_{3-7} -環烷基(尤其環丁基、環戊基及環己基)；

- 六氫吡啶基，其經苯基單取代；

- C_{3-7} -環烷基，其中該 C_{3-7} -環烷基獨立地未經取代或經單取代或經二取代，其中取代基獨立地選自 C_{1-4} -烷基、羥基、氟、甲氧基、三氟甲基、二氟甲基、 C_{3-6} -環烷基(尤其環丁基或環戊基)、乙基胺基、苯基及苄基；

- 二環[1.1.1]戊基、二環[2.1.1]己基、二環[2.2.1]庚基、二環[2.2.1]庚-5-烯-2-基及7-氧雜-二環[2.2.1]庚-2-基、4-苯基-二環[2.1.1]己-1-基或3-苯基-二環[1.1.1]戊-1-基；

- 二環[3.3.0]辛基或二環[4.4.0]癸基；

- 螺[4.5]癸基；或

- 1,2,3,4-四氫萘基。

【0057】 4) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)至2)中任一者之化合物，其中 R^2 表示：

- 芳基或5員雜芳基(尤其噻吩基、吡啶基或三唑基)，其中該芳基或5員雜芳基獨立地未經取代或經單取代、經二取代或經三取代(尤其未經取代或經單取代)，其中取代基獨立地選自 C_{1-4} -烷基、 C_{3-6} -環烷基、鹵素、 C_{1-3} -氟烷基、 C_{1-3} -烷氧基、 C_{1-3} -氟烷氧基及 $-NR^{N1}R^{N2}$ ，其中 R^{N1} 及 R^{N2} 獨立地表示氫或 C_{1-4} -烷基；

- 6員雜環烷基，其中一個碳原子由選自氮及氧之環雜原子替代(尤其六氫吡啶基)，其獨立地未經取代或經苯基單取代；

- C_{3-7} -環烷基，其中該 C_{3-7} -環烷基獨立地未經取代或經單取代、經二取代或經三取代(尤其未經取代或經單取代或經二取代)，其中取代基獨立地選自 C_{1-4} -烷基；羥基；鹵素； C_{1-3} -烷氧基； C_{1-3} -氟烷氧基； C_{1-3} -氟烷基； C_{3-6} -環烷基； $NR^{N3}R^{N4}$ ，其中 R^{N3} 及 R^{N4} 獨立地表示氫或 C_{1-4} -烷基(尤其氫、甲基或乙基)；及苯基- $(CH_2)_{0-1}$ -，其中該苯基獨立地未經取代或經單取代、經二取代或經三取代(尤其未經取代之苯基- $(CH_2)_{0-1}$ -)，其中取代基獨立地選自 C_{1-4} -烷基、鹵素、 C_{1-3} -氟烷基、 C_{1-3} -烷氧基及 C_{1-3} -氟烷氧基；

- 二環[x.y.z]烷基，其中碳原子之總數係5至8之整數，且整數「x」、「y」及「z」中之每一者均大於0；其中該二環[x.y.z]烷基未經取代或經苯基單取代；其中該二環[x.y.z]烷基視情況含有一個碳-碳雙鍵，或其中在該二環[x.y.z]烷基中視情況一個環碳原子由環氧原子替代(尤其二環[1.1.1]戊基、二環[2.1.1]己基、二環[2.2.1]庚基、二環[2.2.1]庚-5-烯

-2-基及7-氧雜-二環[2.2.1]庚-2-基)；

- 二環[x.y.0]烷基，其中碳原子之總數係7至11之整數(尤其二環[3.3.0]辛基及二環[4.4.0]癸基)；

- 螺[x.y]烷基，其中碳原子之總數係7至11之整數(尤其螺[4.5]癸基；或

- 與苯環稠合之C₅₋₆-環烷基；其中該C₅₋₆-環烷基未經取代或經單取代或經二取代，其中取代基獨立地選自C₁₋₄-烷基；且其中該稠合苯環未經取代(尤其未經取代之1,2,3,4-四氫萘基)。

【0058】 5) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)至2)中任一者之化合物，其中R²表示：

- 芳基或5員雜芳基(尤其噻吩基)；其中該芳基或5員雜芳基獨立地未經取代或經單取代、經二取代或經三取代，其中取代基獨立地選自C₁₋₄-烷基、鹵素、C₁₋₃-氟烷基、C₁₋₃-烷氧基、C₁₋₃-氟烷氧基及-NR^{N1}R^{N2}，其中R^{N1}及R^{N2}獨立地表示氫或C₁₋₄-烷基；

- C₄₋₇-環烷基；其中該C₄₋₇-環烷基獨立地未經取代或經單取代或經二取代，其中取代基獨立地選自C₁₋₄-烷基、鹵素、C₁₋₃-氟烷基及苯基；

- 二環[x.y.z]烷基，其中碳原子之總數係7至11之整數，且整數「x」、「y」及「z」中之每一者均大於0；其中該二環[x.y.z]烷基視情況含有一個碳-碳雙鍵，或其中在該二環[x.y.z]烷基中視情況一個環碳原子由環氧原子替代；

- 二環[x.y.0]烷基，其中碳原子之總數係7至11之整數；

- 螺[x.y]烷基，其中碳原子之總數係7至11之整數；

- 與苯環稠合之C₅₋₆-環烷基；其中該C₅₋₆-環烷基未經取代或經單取代或經二取代，其中取代基獨立地選自C₁₋₄-烷基；且其中該稠合苯環未經取代；或

- 具支鏈C₃₋₆-烷基。

【0059】 6) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)至2)中任一者之化合物，其中R²表示：

- 苯基、噻吩基、三唑基或吡唑基(尤其苯基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、1,2,3-三唑-4-基或吡唑-4-基)，其中該等基團獨立地未經取代或經單取代或經二取代，其中取代基獨立地選自C₁₋₄-烷基(尤其甲基、乙基或異丙基)、環戊基、三氟甲基、鹵素、甲氧基及二甲基胺基；

- C₃₋₇-環烷基，其中該C₃₋₇-環烷基獨立地未經取代或經單取代、經二取代或經三取代，其中取代基獨立地選自C₁₋₄-烷基、C₃₋₆-環烷基(尤其環丁基或環戊基)、羥基、氟、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙基胺基、苯基及苄基；

- 二環[1.1.1]戊-1-基、二環[2.1.1]己-1-基、二環[2.2.1]庚-2-基、二環[2.2.1]庚-1-基、4-苯基-二環[2.1.1]己-1-基、3-苯基-二環[1.1.1]戊-1-基、二環[2.2.1]庚-5-烯-2-基或7-氧雜-二環[2.2.1]庚-2-基；

- 二環[3.3.0]辛-3-基或二環[4.4.0]癸-3-基；

- 1,2,3,4-四氫萘-2-基；或

- 螺[4.5]癸-8-基。

【0060】 7) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)至2)中任一者之化合物，其中R²表示：

- 苯基、萘基或噻吩基，其中該等基團獨立地未經取代或經單取

代或經二取代(尤其經單取代或經二取代)，其中取代基獨立地選自甲基、乙基、氯、甲氧基及二甲基胺基；

- C₄₋₇-環烷基；其中該C₄₋₇-環烷基獨立地未經取代或經單取代或經二取代，其中取代基獨立地選自甲基、乙基、三氟甲基及氟；或
- 二環[2.2.1]庚-2-基、二環[2.2.1]庚-5-烯-2-基、7-氧雜-二環[2.2.1]庚-2-基。

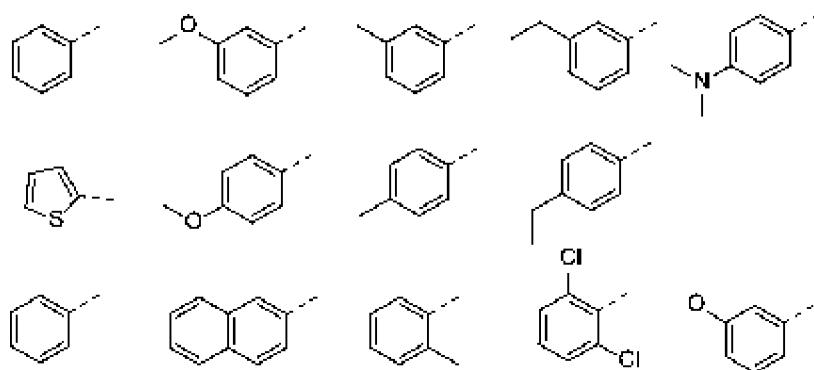
【0061】 8) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)至2)中任一者之化合物，其中R²表示C₃₋₇-環烷基，其中該C₃₋₇-環烷基獨立地未經取代或經單取代、經二取代或經三取代，其中取代基獨立地選自C₁₋₄-烷基、鹵素、C₁₋₃-烷氧基、C₁₋₃-氟烷基、C₃₋₆-環烷基、羥基及苯基。

【0062】 9) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)至2)中任一者之化合物，其中R²表示C₃₋₇-環烷基，其中該C₃₋₇-環烷基獨立地未經取代或經單取代或經二取代，其中取代基獨立地選自甲基、甲氧基及苯基。

【0063】 10) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)至2)中任一者之化合物，其中R²表示：

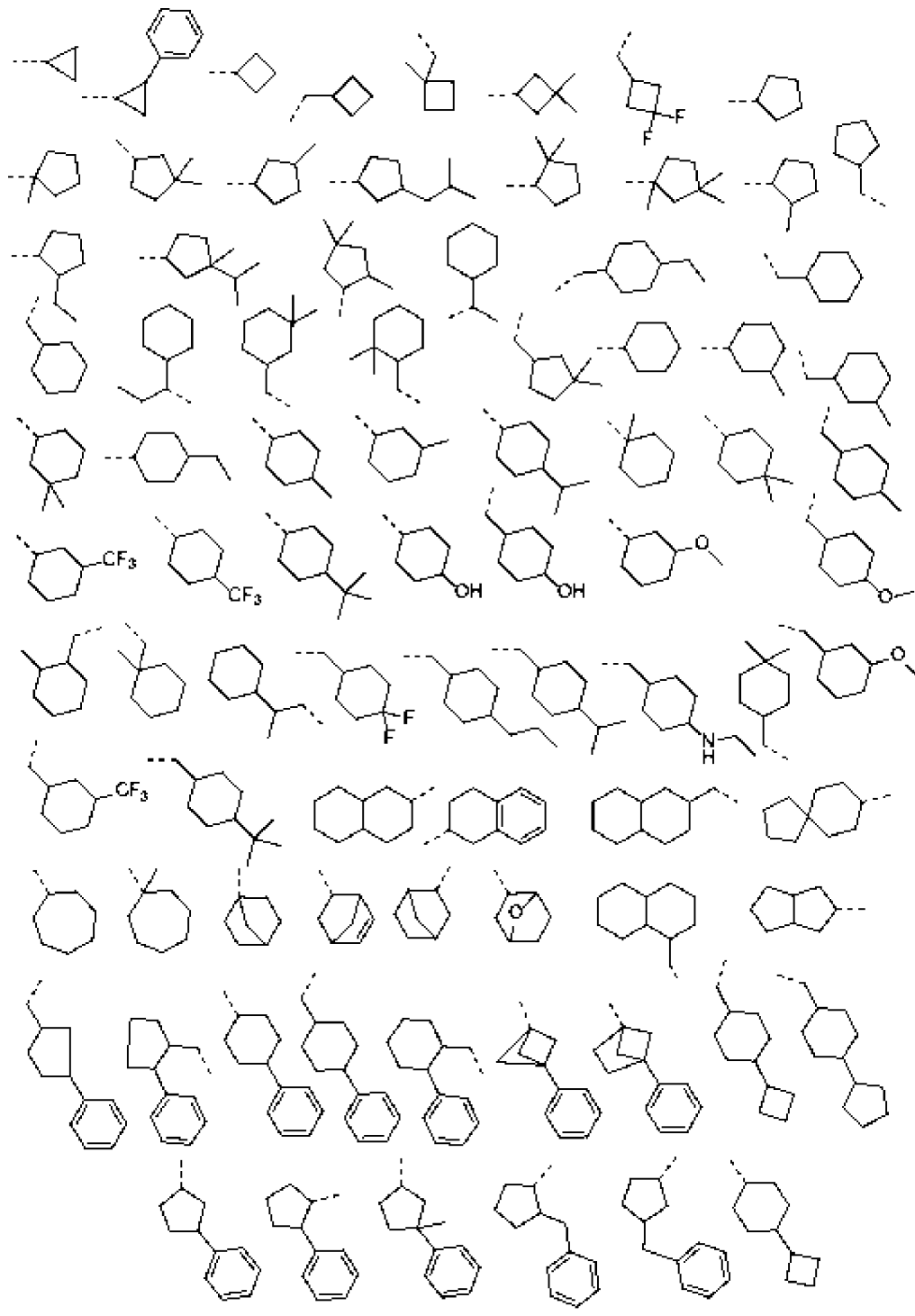
- 二環[x.y.0]烷基，其中碳原子之總數係7至11之整數；
- 螺[x.y]烷基，其中碳原子之總數係7至11之整數；或
- 與苯環稠合之C₅₋₆-環烷基；其中該C₅₋₆-環烷基未經取代或經單取代或經二取代，其中取代基獨立地選自C₁₋₄-烷基；且其中該稠合苯環未經取代。

【0064】 11) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)至2)中任一者之化合物，其中R²表示二環[1.1.1]戊基、二環[2.1.1]己基、二環[2.2.1]庚基、二環[2.2.1]庚-5-烯-2-基及7-氧雜-二環[2.2.1]庚-2-基、4-苯基-二環



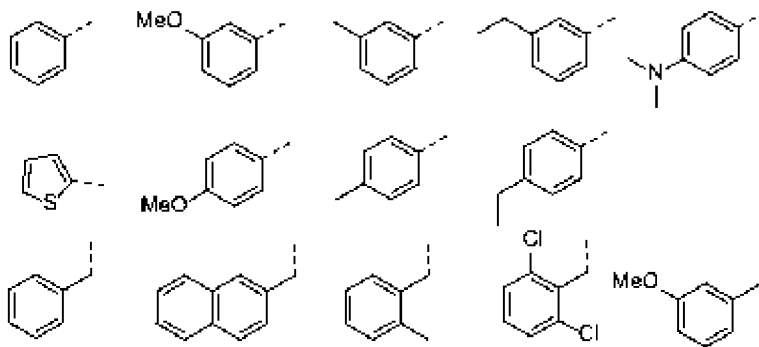
【0067】 14) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)至2)中任一者之化合物，其中片段**R²-A-**表示選自群V)或群VI)之任一化學基團：

V)



; 或

VI)



【0069】 16) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)至13)中任一者之化合物，其中**A**表示直接鍵(即**R**²直接連接至帶有OH基團之碳原子)。

【0070】 17) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)至13)中任一者之化合物，其中**A**表示C₁₋₃-伸烷基(尤其-CH₂-、-CH(CH₂CH₃)-或-CH₂CH(CH₃)-)。

【0071】 18) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)至13)中任一者之化合物，其中**A**表示-CH₂-。

【0072】 19) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)至18)中任一者之化合物，其中

R¹表示：

- C₂₋₃-烯基(尤其乙烯基)；
- C₁₋₄-烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基)；
- C₁₋₃-氟烷基(尤其三氟甲基)；
- 鹵素(尤其氯或溴)；
- C₃₋₆-環烷基(尤其環丙基、環丁基或環戊基)，其獨立地未經取代或經單取代或經二取代，其中取代基獨立地選自C₁₋₄-烷基(尤其甲基)或氟；

- 苯基，其獨立地未經取代或經單取代，其中取代基獨立地選自C₁₋₄-烷基、鹵素或C₁₋₃-烷氧基(尤其甲基、氟或甲氧基)；
- 含有一或兩個環氮原子之5員至6員雜芳基(尤其吡啶基或吡唑基)，其中該5員至6員雜芳基獨立地未經取代或經C₁₋₄-烷基(尤其甲基)單取代；或
- 噻吩基，其未經取代或經C₁₋₄-烷基(尤其甲基)單取代。

【0073】 20) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)至18)中任一者之化合物，其中R¹表示C₁₋₄-烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、異丙基、異丁基、第二丁基及第三丁基)、氯、溴、C₁-氟烷基(尤其三氟甲基)、C₃₋₆-環烷基(尤其環丙基、環丁基或環戊基)或C₂₋₃-烯基(尤其乙烯基)。

【0074】 21) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)至18)中任一者之化合物，其中R¹表示C₁₋₄-烷基(尤其甲基、乙基、異丙基及第三丁基)、氯、溴、C₁-氟烷基(尤其三氟甲基)、C₃₋₅-環烷基(尤其環丙基、環丁基或環戊基)或C₂₋₃-烯基(尤其乙烯基)。

【0075】 22) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)至18)中任一者之化合物，其中R¹表示C₁₋₄-烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基；及尤其甲基、乙基、異丙基或第三丁基)。

【0076】 23) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)至18)中任一者之化合物，其中R¹表示氯或溴。

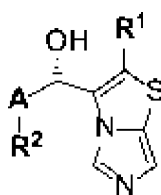
【0077】 24) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)至18)中任一者之化合物，其中R¹表示甲基、乙基、異丙基或環丙基(尤其環丙基)。

【0078】 25) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)至18)中任一者之化合物，其中R¹表示C₁-氟烷基(尤其三氟甲基)或C₃₋₅-環烷基(尤其環丙

基、環丁基或環戊基)。

【0079】 26) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)至18)中任一者之化合物，其中 R^1 表示氯、溴、 C_1 -氟烷基(尤其三氟甲基)、 C_{3-6} -環烷基(尤其環丙基、環丁基、環戊基)或 C_{2-3} -烯基(尤其乙烯基)。

【0080】 27) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)至26)中任一者之化合物，其中片段 R^2 -A-連接之不對稱碳原子具有式(II)中所繪示之絕對組態：



式(II)

【0081】 28) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)或27)中任一者之化合物，其中A表示鍵或亞甲基(尤其鍵)； R^1 表示乙烯基、甲基、乙基、環丙基或環丁基(尤其甲基、乙基或環丙基)；且 R^2 表示 C_{3-7} -環烷基(尤其環戊基或環己基)，其中該 C_{3-7} -環烷基獨立地未經取代、經單取代或經二取代(尤其未經取代或經單取代)，其中取代基獨立地選自 C_{1-4} -烷基、 C_{3-6} -環烷基(尤其環丁基或環戊基)、羥基、氟、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基及苯基。

【0082】 29) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)或27)中任一者之化合物，其中A表示鍵或亞甲基； R^1 表示甲基；且 R^2 表示環己基。

【0083】 30) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)或27)中任一者之化合物，其中A表示鍵； R^1 表示環丙基；且 R^2 表示3,3-二甲基-環丁基、環戊基、1-甲基-環戊基或環己基。

【0084】 31) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)或27)中任一者

之化合物，其中**A**表示鍵；**R¹**表示乙基、乙烯基或環丙基(尤其環丙基)；且**R²**表示3,3-二甲基-環丁基、環戊基、1-甲基-環戊基、3,3-二甲基-環戊基或環己基。

【0085】 32) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)或27)中任一者之化合物，其中**A**表示鍵或亞甲基；**R¹**表示乙烯基、甲基、乙基、異丙基、環丙基、三氟甲基或環丙基，其中該環丙基未經取代或經氟單取代；且**R²**表示C₃₋₇-環烷基(尤其環丁基、環戊基或環己基)，其中該C₃₋₇-環烷基獨立地未經取代、經單取代或經二取代(尤其未經取代或經單取代)，其中取代基獨立地選自甲基、羥基、甲氧基及苯基(尤其甲基或苯基)。

【0086】 33) 本發明之另一實施例係關於如實施例27)之化合物，其中**A**表示亞甲基；**R¹**表示環丙基；且**R²**表示環戊基、環己基、環庚基。

【0087】 34) 本發明之另一實施例係關於如實施例27)之化合物，其中**A**表示鍵或亞甲基；**R¹**表示異丙基；且**R²**表示環己基。

【0088】 35) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)或27)之化合物，其中**A**表示鍵或亞甲基；**R¹**表示環丙基；**R²**表示苯基，其視情況經C₁₋₄-烷基或C₁₋₃-烷氧基單取代。

【0089】 36) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)或27)之化合物，其中**A**表示鍵或亞甲基；**R¹**表示三氟甲基；且**R²**表示環己基。

【0090】 37) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)至36)中任一者之化合物，其中環戊基-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇除外。

【0091】 38) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)之化合物，其選自由以下組成之群：

(S)-環己基(2-環丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇；

- (S)-2-環己基-1-(2-環丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙-1-醇；
- (S)-環己基-(2-異丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；
- (S)-2-環己基-1-(2-異丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；
- (S)-2-環己基-1-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；
- (S)-環己基-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；
- (S)-(2-環丁基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)(環己基)甲醇；
- (S)-1-(2-環丁基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-環己基乙-1-醇；
- (S)-環己基(2-環戊基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇；
- (S)-2-環己基-1-(2-環戊基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙-1-醇；
- (2-(第三丁基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)(環己基)甲醇；
- 1-(2-(第三丁基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-環己基乙-1-醇；
- (S)-(2-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)(環己基)甲醇；
- (2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)(環己基)甲醇；
- (2-氯-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-噻吩-2-基-甲醇；
- (S)-1-(2-氯-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-環己基-乙醇；
- (2-氯-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-環庚基-甲醇；
- (2-氯-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-環戊基-甲醇；
- (2-氯-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-環丙基-甲醇；
- (1R*,2R*,4S*)-二環[2.2.1]庚-2-基-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；
- 1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(3,3-二氟-環丁基)-乙醇；
- 2-二環[2.2.1]庚-1-基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；
- 1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(1-甲基-環己基)-乙醇；

(S)-2-環戊基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4,4-二甲基-環己基)-乙醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4,4-二甲基-環己基)-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-甲基-環己基)-甲醇；

(S)-2-環庚基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(3-甲基-環己基)-乙醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-甲基-環戊基)-甲醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(2-甲基-環己基)-乙醇；

(2-溴-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-噻吩-2-基-甲醇；

1-(2-溴-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-環己基-乙醇；

(S)-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(3,3-二甲基-環戊基)-乙醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(3-苯基-環戊基)-乙醇；

(S)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3,3-二甲基-環丁基)-甲醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4-苯基-環己基)-乙醇；

2-二環[2.2.1]庚-5-烯-2-基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(1-甲基-環丁基)-乙醇；

2-環丁基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(7-氧雜-二環[2.2.1]庚-2-基)-乙醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4-三氟甲基-環己基)-乙醇；

環丁基-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；
(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4-甲基-環己基)-甲醇；
(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4-乙基-環己基)-甲醇；
環戊基-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；
(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3,3-二甲基-環戊基)-甲醇；
(S)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-((R)-3,3-二甲基-環戊基)-甲
醇；
(S)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-((S)-3,3-二甲基-環戊基)-甲
醇；
(S)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-甲基-環戊基)-甲醇；
1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4-甲基-環己基)-乙醇；
(S)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-苯基-甲醇；
(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-對甲苯基-甲醇；
(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-間甲苯基-甲醇；
2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4-乙基-苯基)-甲醇；
(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-乙基-苯基)-甲醇；
2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4-甲氧基-苯基)-甲醇；
(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-甲氧基-苯基)-甲醇；
(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-噻吩-2-基-甲醇；
(4-二甲基胺基-苯基)-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；
1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-苯基-乙醇；
1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(2,6-二氯-苯基)-乙醇；
1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-鄰甲苯基-乙醇；

2-(3-甲氧基-苯基)-1-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

(S)-環己基-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

2-環己基-1-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

3-環己基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-丁-1-醇；

2-環己基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-丁-1-醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-萘-1-基-乙醇；

(S)-環己基-(2-乙烯基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3,3-二甲基-環己基)-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-螺[4.5]癸-8-基-甲醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4,4-二氟-環己基)-乙醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4-異丙基-環己基)-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4-苯基-環己基)-甲醇；

(S)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(反式-4-苯基-環己基)-
醇；

反式2-(4-第三丁基-環己基)-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-
乙醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(2-苯基-環己基)-乙醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(2,2-二甲基-環己基)-乙醇；

(3-苄基-環戊基)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-異丁基-環戊基)-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-甲氧基-環己基)-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1,2,3,4-四氫-萘-2-基)-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4-三氟甲基-環己基)-甲醇；

2-環己基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-丙-1-醇；
(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(2-苯基-環戊基)-甲醇；
(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(2,2-二甲基-環戊基)-甲醇；
1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4-異丙基-環己基)-乙醇；
(4-第三丁基-環己基)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；
2-(4-環丁基-環己基)-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；
(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-甲基-3-苯基-環戊基)-甲醇；
1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(十氫-萘-1-基)-乙醇；
(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(十氫-萘-2-基)-甲醇；
(2-苄基-環戊基)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；
(S)-環己基-(2-苯基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；
2-環己基-1-(2-苯基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；
環己基-(2-噻吩-3-基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；
2-環己基-1-(2-噻吩-3-基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；
(S)-環己基-(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；
2-環己基-1-(2-乙烯基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；
環己基-(2-異丁基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；
2-環己基-1-(2-異丁基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；
(S)-2-環己基-1-(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；
1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(十氫-萘-2-基)-乙醇；
1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(3-三氟甲基-環己基)-乙醇；
醇；
(4-環丁基-環己基)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-三氟甲基-環己基)-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-甲基-環己基)-甲醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(3,3-二甲基-環己基)-乙醇；

1-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(3-苯基-環戊基)-乙醇；

(3,3-二甲基-環戊基)-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

(3,3-二甲基-環丁基)-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

(3,3-二甲基-環丁基)-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

2-環戊基-1-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

2-(3-苯基-環戊基)-1-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(3-甲氧基-環己基)-乙醇；

(4-甲基-環己基)-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

(3-甲基-環戊基)-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

2-(2-甲基-環己基)-1-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

2-(4,4-二甲基-環己基)-1-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙

醇；

(2-甲基-環戊基)-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(2,4,4-三甲基-環戊基)-甲醇；

2-(3,3-二甲基-環戊基)-1-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙

醇；

2-(3-甲基-環己基)-1-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(2-乙基-環戊基)-甲醇；

環己基-(2-吡啶-3-基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

環己基-[2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇；

環己基-(2-對甲苯基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

環己基-[2-(4-甲氧基-苯基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇；

環己基-[2-(4-甲基-噻吩-3-基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇；

2-環己基-1-(2-丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

環己基-(2-丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4-甲氧基-環己基)-乙醇；

環戊基-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(八氫-并環戊二烯-2-基)-甲醇；

2-(4-環戊基-環己基)-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(2-苯基-環戊基)-乙醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-異丙基-3-甲基-環戊基)-
醇；

(1-甲基-環戊基)-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4-二氟甲基-環己基)-
醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1,3,3-三甲基-環戊基)-甲醇；

(S)-(1-甲基-環戊基)-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

(3,3-二甲基-環戊基)-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4-乙基-環己基)-乙醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-三氟甲基-苯基)-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4-氟-苯基)-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-氟-苯基)-甲醇；

(4-氯-苯基)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(2-甲氧基-苯基)-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-鄰甲苯基-甲醇；

(3-氯-苯基)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4-丙基-環己基)-乙醇；

4-[(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-羥基-甲基]-環己醇；

4-[2-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-羥基-乙基]-環己醇；

環己基-[2-(5-甲基-噻吩-3-基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇；

(2-苄基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-環己基-甲醇；

2-環己基-1-[2-(3,3-二氟-環丁基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-乙醇；

環己基-[2-(3,3-二氟-環丁基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇；

環己基-(2-甲氧基甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

1-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-3-苯基-丙-2-炔-1-醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4-三氟甲基-苯基)-甲醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4-乙基胺基-環己基)-乙醇；

醇；

(4,4-二甲基-環己基)-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-苯基-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(2-氟-苯基)-甲醇；

(2-氯-苯基)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

環庚基-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-甲基-環庚基)-甲醇；

(S*)-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-((1S*,2S*)-2-苯基-環丙基)-

甲醇；

(R*)-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-((1S*,2S*)-2-苯基-環丙基)-
 甲醇；

(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-苯基-六氫吡啶-4-基)-甲醇；

環己基-[2-(1-甲基-環丙基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-噻吩-2-基-甲醇；

(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-甲基-環戊基)-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-噻吩-3-基-甲醇；

(1-甲基-環己基)-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-甲基-環己基)-甲醇；

(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-苯基-甲醇；

2-(4,4-二甲基-環己基)-1-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

2-(4,4-二甲基-環己基)-1-(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

2-環戊基-1-(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

(3,3-二甲基-環丁基)-(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

環己基-[2-(3-氟-苯基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇；

環己基-[2-(2-氟-苯基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇；

2-環戊基-1-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

環己基-[2-(1-氟-環丙基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇；

[2-((S)-第二丁基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-環己基-甲醇；

環己基-[2-(順式-2-氟-環丙基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇；

環己基-[2-(反式-2-氟-環丙基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-異丙基-1H-吡唑-4-基)-甲
 醇；

(1-環戊基-1H-吡啶-4-基)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-
醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4-苯基-二環[2.1.1]己-1-基)-
醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-苯基-二環[1.1.1]戊-1-基)-
醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-
甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-乙基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-
甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-異丙基-1H-[1,2,3]三唑-4-
基)-甲醇；

(1-環戊基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-
基)-甲醇；

(1-環丁基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-
基)-甲醇；

(1-環己基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-
基)-甲醇；

(1-環戊基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-
甲醇；

環戊基-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

(1-環戊基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-
甲醇；及

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1H-[1,2,3]三唑-4-基)-甲醇。

【0092】 39) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)之化合物，其選自由以下組成之群：

(S)-環己基-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

(S)-2-環己基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

(S)-環己基-(2-異丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

(S)-2-環庚基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

(S)-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(3,3-二甲基-環戊基)-乙醇；

(S)-2-環戊基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

(S)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3,3-二甲基-環丁基)-甲醇；

(S)-2-環己基-1-(2-異丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

(S)-2-環己基-1-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

(S)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-((R)-3,3-二甲基-環戊基)-甲醇；

(S)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-((S)-3,3-二甲基-環戊基)-甲醇；

(S)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-甲基-環戊基)-甲醇；

(S)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-苯基-甲醇；

(S)-環己基-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

(S)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(反式-4-苯基-環己基)-甲醇；

(S)-環己基-(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

(S)-2-環己基-1-(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

(S)-(1-甲基-環戊基)-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；及

(S)-環己基-(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇。

【0093】 40) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)之化合物，其選自由以下組成之群：

(S)-環己基(2-環丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇；

(S)-2-環己基-1-(2-環丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙-1-醇；

(S)-環己基-(2-異丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

(S)-2-環己基-1-(2-異丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

(S)-2-環己基-1-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

(S)-(2-環丁基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)(環己基)甲醇；

(S)-1-(2-環丁基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-環己基乙-1-醇；

(S)-環己基(2-環戊基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇；

(S)-2-環己基-1-(2-環戊基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙-1-醇；

(S)-(2-(第三丁基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)(環己基)甲醇；

(S)-1-(2-(第三丁基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-環己基乙-1-醇；

(S)-(2-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)(環己基)甲醇；

(2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)(環己基)甲醇；

(2-氯-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-噻吩-2-基-甲醇；

1-(2-氯-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-環己基-乙醇；

(2-氯-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-環庚基-甲醇；

(2-氯-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-環戊基-甲醇；

(2-氯-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-環丙基-甲醇；

(1R*,2R*,4S*)-二環[2.2.1]庚-2-基-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(3,3-二氟-環丁基)-乙醇；

2-二環[2.2.1]庚-1-基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(1-甲基-環己基)-乙醇；

2-環戊基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4,4-二甲基-環己基)-乙醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4,4-二甲基-環己基)-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-甲基-環己基)-甲醇；

2-環庚基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(3-甲基-環己基)-乙醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-甲基-環戊基)-甲醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(2-甲基-環己基)-乙醇；

(2-溴-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-噻吩-2-基-甲醇；

1-(2-溴-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-環己基-乙醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(3,3-二甲基-環戊基)-乙醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(3-苯基-環戊基)-乙醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3,3-二甲基-環丁基)-甲醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4-苯基-環己基)-乙醇；

2-二環[2.2.1]庚-5-烯-2-基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(1-甲基-環丁基)-乙醇；

2-環丁基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(7-氧雜-二環[2.2.1]庚-2-基)-乙醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4-三氟甲基-環己基)-乙醇；

環丁基-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4-甲基-環己基)-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4-乙基-環己基)-甲醇；

環戊基-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3,3-二甲基-環戊基)-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(2-甲基-環戊基)-甲醇；及

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4-甲基-環己基)-乙醇。

【實施方式】

【0094】 基於如上文中所揭示之不同實施例1)至37)之依賴性，以下實施例由此係可能的且意欲並藉此以個別化形式來具體揭示：

1、2+1、3+1、4+1、4+2+1、5+1、5+2+1、6+1、6+2+1、7+1、7+2+1、8+1、8+2+1、9+1、9+2+1、10+1、10+2+1、11+1、11+2+1、12+1、12+2+1、13+1、13+2+1、14+1、14+2+1、15+1、15+2+1、16+1、16+2+1、16+3+1、16+4+1、16+4+2+1、16+5+1、16+5+2+1、16+6+1、16+6+2+1、16+7+1、16+7+2+1、16+8+1、16+8+2+1、16+9+1、16+9+2+1、16+10+1、16+10+2+1、16+11+1、16+11+2+1、16+12+1、16+12+2+1、16+13+1、16+13+2+1、17+1、17+2+1、17+3+1、17+4+1、17+4+2+1、17+5+1、17+5+2+1、17+6+1、17+6+2+1、17+7+1、17+7+2+1、17+8+1、17+8+2+1、17+9+1、

17+9+2+1、17+10+1、17+10+2+1、17+11+1、17+11+2+1、17+12+1、
17+12+2+1、17+13+1、17+13+2+1、18+1、18+2+1、18+3+1、
18+4+1、18+4+2+1、18+5+1、18+5+2+1、18+6+1、18+6+2+1、
18+7+1、18+7+2+1、18+8+1、18+8+2+1、18+9+1、18+9+2+1、
18+10+1、18+10+2+1、18+11+1、18+11+2+1、18+12+1、
18+12+2+1、18+13+1、18+13+2+1、19+1、19+2+1、19+3+1、
19+4+1、19+4+2+1、19+5+1、19+5+2+1、19+6+1、19+6+2+1、
19+7+1、19+7+2+1、19+8+1、19+8+2+1、19+9+1、19+9+2+1、
19+10+1、19+10+2+1、19+11+1、19+11+2+1、19+12+1、
19+12+2+1、19+13+1、19+13+2+1、19+14+1、19+14+2+1、
19+15+1、19+15+2+1、19+16+1、19+16+2+1、19+16+3+1、
19+16+4+1、19+16+4+2+1、19+16+5+1、19+16+5+2+1、
19+16+6+1、19+16+6+2+1、19+16+7+1、19+16+7+2+1、
19+16+8+1、19+16+8+2+1、19+16+9+1、19+16+9+2+1、
19+16+10+1、19+16+10+2+1、19+16+11+1、19+16+11+2+1、
19+16+12+1、19+16+12+2+1、19+16+13+1、19+16+13+2+1、
19+17+1、19+17+2+1、19+17+3+1、19+17+4+1、19+17+4+2+1、
19+17+5+1、19+17+5+2+1、19+17+6+1、19+17+6+2+1、
19+17+7+1、19+17+7+2+1、19+17+8+1、19+17+8+2+1、
19+17+9+1、19+17+9+2+1、19+17+10+1、19+17+10+2+1、
19+17+11+1、19+17+11+2+1、19+17+12+1、19+17+12+2+1、
19+17+13+1、19+17+13+2+1、19+18+1、19+18+2+1、19+18+3+1、
19+18+4+1、19+18+4+2+1、19+18+5+1、19+18+5+2+1、

19+18+6+1 、 19+18+6+2+1 、 19+18+7+1 、 19+18+7+2+1 、
19+18+8+1 、 19+18+8+2+1 、 19+18+9+1 、 19+18+9+2+1 、
19+18+10+1 、 19+18+10+2+1 、 19+18+11+1 、 19+18+11+2+1 、
19+18+12+1 、 19+18+12+2+1 、 19+18+13+1 、 19+18+13+2+1 、 20+1 、
20+2+1 、 20+3+1 、 20+4+1 、 20+4+2+1 、 20+5+1 、 20+5+2+1 、
20+6+1 、 20+6+2+1 、 20+7+1 、 20+7+2+1 、 20+8+1 、 20+8+2+1 、
20+9+1 、 20+9+2+1 、 20+10+1 、 20+10+2+1 、 20+11+1 、 20+11+2+1 、
20+12+1 、 20+12+2+1 、 20+13+1 、 20+13+2+1 、 20+14+1 、
20+14+2+1 、 20+15+1 、 20+15+2+1 、 20+16+1 、 20+16+2+1 、
20+16+3+1 、 20+16+4+1 、 20+16+4+2+1 、 20+16+5+1 、
20+16+5+2+1 、 20+16+6+1 、 20+16+6+2+1 、 20+16+7+1 、
20+16+7+2+1 、 20+16+8+1 、 20+16+8+2+1 、 20+16+9+1 、
20+16+9+2+1 、 20+16+10+1 、 20+16+10+2+1 、 20+16+11+1 、
20+16+11+2+1 、 20+16+12+1 、 20+16+12+2+1 、 20+16+13+1 、
20+16+13+2+1 、 20+17+1 、 20+17+2+1 、 20+17+3+1 、 20+17+4+1 、
20+17+4+2+1 、 20+17+5+1 、 20+17+5+2+1 、 20+17+6+1 、
20+17+6+2+1 、 20+17+7+1 、 20+17+7+2+1 、 20+17+8+1 、
20+17+8+2+1 、 20+17+9+1 、 20+17+9+2+1 、 20+17+10+1 、
20+17+10+2+1 、 20+17+11+1 、 20+17+11+2+1 、 20+17+12+1 、
20+17+12+2+1 、 20+17+13+1 、 20+17+13+2+1 、 20+18+1 、
20+18+2+1 、 20+18+3+1 、 20+18+4+1 、 20+18+4+2+1 、 20+18+5+1 、
20+18+5+2+1 、 20+18+6+1 、 20+18+6+2+1 、 20+18+7+1 、
20+18+7+2+1 、 20+18+8+1 、 20+18+8+2+1 、 20+18+9+1 、

20+18+9+2+1 、 20+18+10+1 、 20+18+10+2+1 、 20+18+11+1 、
20+18+11+2+1 、 20+18+12+1 、 20+18+12+2+1 、 20+18+13+1 、
20+18+13+2+1 、 21+1 、 21+2+1 、 21+3+1 、 21+4+1 、 21+4+2+1 、
21+5+1 、 21+5+2+1 、 21+6+1 、 21+6+2+1 、 21+7+1 、 21+7+2+1 、
21+8+1 、 21+8+2+1 、 21+9+1 、 21+9+2+1 、 21+10+1 、 21+10+2+1 、
21+11+1 、 21+11+2+1 、 21+12+1 、 21+12+2+1 、 21+13+1 、
21+13+2+1 、 21+14+1 、 21+14+2+1 、 21+15+1 、 21+15+2+1 、
21+16+1 、 21+16+2+1 、 21+16+3+1 、 21+16+4+1 、 21+16+4+2+1 、
21+16+5+1 、 21+16+5+2+1 、 21+16+6+1 、 21+16+6+2+1 、
21+16+7+1 、 21+16+7+2+1 、 21+16+8+1 、 21+16+8+2+1 、
21+16+9+1 、 21+16+9+2+1 、 21+16+10+1 、 21+16+10+2+1 、
21+16+11+1 、 21+16+11+2+1 、 21+16+12+1 、 21+16+12+2+1 、
21+16+13+1 、 21+16+13+2+1 、 21+17+1 、 21+17+2+1 、 21+17+3+1 、
21+17+4+1 、 21+17+4+2+1 、 21+17+5+1 、 21+17+5+2+1 、
21+17+6+1 、 21+17+6+2+1 、 21+17+7+1 、 21+17+7+2+1 、
21+17+8+1 、 21+17+8+2+1 、 21+17+9+1 、 21+17+9+2+1 、
21+17+10+1 、 21+17+10+2+1 、 21+17+11+1 、 21+17+11+2+1 、
21+17+12+1 、 21+17+12+2+1 、 21+17+13+1 、 21+17+13+2+1 、
21+18+1 、 21+18+2+1 、 21+18+3+1 、 21+18+4+1 、 21+18+4+2+1 、
21+18+5+1 、 21+18+5+2+1 、 21+18+6+1 、 21+18+6+2+1 、
21+18+7+1 、 21+18+7+2+1 、 21+18+8+1 、 21+18+8+2+1 、
21+18+9+1 、 21+18+9+2+1 、 21+18+10+1 、 21+18+10+2+1 、
21+18+11+1 、 21+18+11+2+1 、 21+18+12+1 、 21+18+12+2+1 、

21+18+13+1、21+18+13+2+1、22+1、22+2+1、22+3+1、22+4+1、
22+4+2+1、22+5+1、22+5+2+1、22+6+1、22+6+2+1、22+7+1、
22+7+2+1、22+8+1、22+8+2+1、22+9+1、22+9+2+1、22+10+1、
22+10+2+1、22+11+1、22+11+2+1、22+12+1、22+12+2+1、
22+13+1、22+13+2+1、22+14+1、22+14+2+1、22+15+1、
22+15+2+1、22+16+1、22+16+2+1、22+16+3+1、22+16+4+1、
22+16+4+2+1、22+16+5+1、22+16+5+2+1、22+16+6+1、
22+16+6+2+1、22+16+7+1、22+16+7+2+1、22+16+8+1、
22+16+8+2+1、22+16+9+1、22+16+9+2+1、22+16+10+1、
22+16+10+2+1、22+16+11+1、22+16+11+2+1、22+16+12+1、
22+16+12+2+1、22+16+13+1、22+16+13+2+1、22+17+1、
22+17+2+1、22+17+3+1、22+17+4+1、22+17+4+2+1、22+17+5+1、
22+17+5+2+1、22+17+6+1、22+17+6+2+1、22+17+7+1、
22+17+7+2+1、22+17+8+1、22+17+8+2+1、22+17+9+1、
22+17+9+2+1、22+17+10+1、22+17+10+2+1、22+17+11+1、
22+17+11+2+1、22+17+12+1、22+17+12+2+1、22+17+13+1、
22+17+13+2+1、22+18+1、22+18+2+1、22+18+3+1、22+18+4+1、
22+18+4+2+1、22+18+5+1、22+18+5+2+1、22+18+6+1、
22+18+6+2+1、22+18+7+1、22+18+7+2+1、22+18+8+1、
22+18+8+2+1、22+18+9+1、22+18+9+2+1、22+18+10+1、
22+18+10+2+1、22+18+11+1、22+18+11+2+1、22+18+12+1、
22+18+12+2+1、22+18+13+1、22+18+13+2+1、23+1、23+2+1、
23+3+1、23+4+1、23+4+2+1、23+5+1、23+5+2+1、23+6+1、

23+6+2+1、23+7+1、23+7+2+1、23+8+1、23+8+2+1、23+9+1、
23+9+2+1、23+10+1、23+10+2+1、23+11+1、23+11+2+1、23+12+1、
23+12+2+1、23+13+1、23+13+2+1、23+14+1、23+14+2+1、
23+15+1、23+15+2+1、23+16+1、23+16+2+1、23+16+3+1、
23+16+4+1、23+16+4+2+1、23+16+5+1、23+16+5+2+1、
23+16+6+1、23+16+6+2+1、23+16+7+1、23+16+7+2+1、
23+16+8+1、23+16+8+2+1、23+16+9+1、23+16+9+2+1、
23+16+10+1、23+16+10+2+1、23+16+11+1、23+16+11+2+1、
23+16+12+1、23+16+12+2+1、23+16+13+1、23+16+13+2+1、
23+17+1、23+17+2+1、23+17+3+1、23+17+4+1、23+17+4+2+1、
23+17+5+1、23+17+5+2+1、23+17+6+1、23+17+6+2+1、
23+17+7+1、23+17+7+2+1、23+17+8+1、23+17+8+2+1、
23+17+9+1、23+17+9+2+1、23+17+10+1、23+17+10+2+1、
23+17+11+1、23+17+11+2+1、23+17+12+1、23+17+12+2+1、
23+17+13+1、23+17+13+2+1、23+18+1、23+18+2+1、23+18+3+1、
23+18+4+1、23+18+4+2+1、23+18+5+1、23+18+5+2+1、
23+18+6+1、23+18+6+2+1、23+18+7+1、23+18+7+2+1、
23+18+8+1、23+18+8+2+1、23+18+9+1、23+18+9+2+1、
23+18+10+1、23+18+10+2+1、23+18+11+1、23+18+11+2+1、
23+18+12+1、23+18+12+2+1、23+18+13+1、23+18+13+2+1、24+1、
24+2+1、24+3+1、24+4+1、24+4+2+1、24+5+1、24+5+2+1、
24+6+1、24+6+2+1、24+7+1、24+7+2+1、24+8+1、24+8+2+1、
24+9+1、24+9+2+1、24+10+1、24+10+2+1、24+11+1、24+11+2+1、

24+12+1 、 24+12+2+1 、 24+13+1 、 24+13+2+1 、 24+14+1 、
24+14+2+1 、 24+15+1 、 24+15+2+1 、 24+16+1 、 24+16+2+1 、
24+16+3+1 、 24+16+4+1 、 24+16+4+2+1 、 24+16+5+1 、
24+16+5+2+1 、 24+16+6+1 、 24+16+6+2+1 、 24+16+7+1 、
24+16+7+2+1 、 24+16+8+1 、 24+16+8+2+1 、 24+16+9+1 、
24+16+9+2+1 、 24+16+10+1 、 24+16+10+2+1 、 24+16+11+1 、
24+16+11+2+1 、 24+16+12+1 、 24+16+12+2+1 、 24+16+13+1 、
24+16+13+2+1 、 24+17+1 、 24+17+2+1 、 24+17+3+1 、 24+17+4+1 、
24+17+4+2+1 、 24+17+5+1 、 24+17+5+2+1 、 24+17+6+1 、
24+17+6+2+1 、 24+17+7+1 、 24+17+7+2+1 、 24+17+8+1 、
24+17+8+2+1 、 24+17+9+1 、 24+17+9+2+1 、 24+17+10+1 、
24+17+10+2+1 、 24+17+11+1 、 24+17+11+2+1 、 24+17+12+1 、
24+17+12+2+1 、 24+17+13+1 、 24+17+13+2+1 、 24+18+1 、
24+18+2+1 、 24+18+3+1 、 24+18+4+1 、 24+18+4+2+1 、 24+18+5+1 、
24+18+5+2+1 、 24+18+6+1 、 24+18+6+2+1 、 24+18+7+1 、
24+18+7+2+1 、 24+18+8+1 、 24+18+8+2+1 、 24+18+9+1 、
24+18+9+2+1 、 24+18+10+1 、 24+18+10+2+1 、 24+18+11+1 、
24+18+11+2+1 、 24+18+12+1 、 24+18+12+2+1 、 24+18+13+1 、
24+18+13+2+1 、 25+1 、 25+2+1 、 25+3+1 、 25+4+1 、 25+4+2+1 、
25+5+1 、 25+5+2+1 、 25+6+1 、 25+6+2+1 、 25+7+1 、 25+7+2+1 、
25+8+1 、 25+8+2+1 、 25+9+1 、 25+9+2+1 、 25+10+1 、 25+10+2+1 、
25+11+1 、 25+11+2+1 、 25+12+1 、 25+12+2+1 、 25+13+1 、
25+13+2+1 、 25+14+1 、 25+14+2+1 、 25+15+1 、 25+15+2+1 、

25+16+1 、 25+16+2+1 、 25+16+3+1 、 25+16+4+1 、 25+16+4+2+1 、
25+16+5+1 、 25+16+5+2+1 、 25+16+6+1 、 25+16+6+2+1 、
25+16+7+1 、 25+16+7+2+1 、 25+16+8+1 、 25+16+8+2+1 、
25+16+9+1 、 25+16+9+2+1 、 25+16+10+1 、 25+16+10+2+1 、
25+16+11+1 、 25+16+11+2+1 、 25+16+12+1 、 25+16+12+2+1 、
25+16+13+1 、 25+16+13+2+1 、 25+17+1 、 25+17+2+1 、 25+17+3+1 、
25+17+4+1 、 25+17+4+2+1 、 25+17+5+1 、 25+17+5+2+1 、
25+17+6+1 、 25+17+6+2+1 、 25+17+7+1 、 25+17+7+2+1 、
25+17+8+1 、 25+17+8+2+1 、 25+17+9+1 、 25+17+9+2+1 、
25+17+10+1 、 25+17+10+2+1 、 25+17+11+1 、 25+17+11+2+1 、
25+17+12+1 、 25+17+12+2+1 、 25+17+13+1 、 25+17+13+2+1 、
25+18+1 、 25+18+2+1 、 25+18+3+1 、 25+18+4+1 、 25+18+4+2+1 、
25+18+5+1 、 25+18+5+2+1 、 25+18+6+1 、 25+18+6+2+1 、
25+18+7+1 、 25+18+7+2+1 、 25+18+8+1 、 25+18+8+2+1 、
25+18+9+1 、 25+18+9+2+1 、 25+18+10+1 、 25+18+10+2+1 、
25+18+11+1 、 25+18+11+2+1 、 25+18+12+1 、 25+18+12+2+1 、
25+18+13+1 、 25+18+13+2+1 、 26+1 、 26+2+1 、 26+3+1 、 26+4+1 、
26+4+2+1 、 26+5+1 、 26+5+2+1 、 26+6+1 、 26+6+2+1 、 26+7+1 、
26+7+2+1 、 26+8+1 、 26+8+2+1 、 26+9+1 、 26+9+2+1 、 26+10+1 、
26+10+2+1 、 26+11+1 、 26+11+2+1 、 26+12+1 、 26+12+2+1 、
26+13+1 、 26+13+2+1 、 26+14+1 、 26+14+2+1 、 26+15+1 、
26+15+2+1 、 26+16+1 、 26+16+2+1 、 26+16+3+1 、 26+16+4+1 、
26+16+4+2+1 、 26+16+5+1 、 26+16+5+2+1 、 26+16+6+1 、

26+16+6+2+1 、 26+16+7+1 、 26+16+7+2+1 、 26+16+8+1 、
26+16+8+2+1 、 26+16+9+1 、 26+16+9+2+1 、 26+16+10+1 、
26+16+10+2+1 、 26+16+11+1 、 26+16+11+2+1 、 26+16+12+1 、
26+16+12+2+1 、 26+16+13+1 、 26+16+13+2+1 、 26+17+1 、
26+17+2+1 、 26+17+3+1 、 26+17+4+1 、 26+17+4+2+1 、 26+17+5+1 、
26+17+5+2+1 、 26+17+6+1 、 26+17+6+2+1 、 26+17+7+1 、
26+17+7+2+1 、 26+17+8+1 、 26+17+8+2+1 、 26+17+9+1 、
26+17+9+2+1 、 26+17+10+1 、 26+17+10+2+1 、 26+17+11+1 、
26+17+11+2+1 、 26+17+12+1 、 26+17+12+2+1 、 26+17+13+1 、
26+17+13+2+1 、 26+18+1 、 26+18+2+1 、 26+18+3+1 、 26+18+4+1 、
26+18+4+2+1 、 26+18+5+1 、 26+18+5+2+1 、 26+18+6+1 、
26+18+6+2+1 、 26+18+7+1 、 26+18+7+2+1 、 26+18+8+1 、
26+18+8+2+1 、 26+18+9+1 、 26+18+9+2+1 、 26+18+10+1 、
26+18+10+2+1 、 26+18+11+1 、 26+18+11+2+1 、 26+18+12+1 、
26+18+12+2+1 、 26+18+13+1 、 26+18+13+2+1 、 27+1 、 27+2+1 、
27+3+1 、 27+4+1 、 27+4+2+1 、 27+5+1 、 27+5+2+1 、 27+6+1 、
27+6+2+1 、 27+7+1 、 27+7+2+1 、 27+8+1 、 27+8+2+1 、 27+9+1 、
27+9+2+1 、 27+10+1 、 27+10+2+1 、 27+11+1 、 27+11+2+1 、 27+12+1 、
27+12+2+1 、 27+13+1 、 27+13+2+1 、 27+14+1 、 27+14+2+1 、
27+15+1 、 27+15+2+1 、 27+16+1 、 27+16+2+1 、 27+16+3+1 、
27+16+4+1 、 27+16+4+2+1 、 27+16+5+1 、 27+16+5+2+1 、
27+16+6+1 、 27+16+6+2+1 、 27+16+7+1 、 27+16+7+2+1 、
27+16+8+1 、 27+16+8+2+1 、 27+16+9+1 、 27+16+9+2+1 、

27+16+10+1 、 27+16+10+2+1 、 27+16+11+1 、 27+16+11+2+1 、
27+16+12+1 、 27+16+12+2+1 、 27+16+13+1 、 27+16+13+2+1 、
27+18+1 、 27+18+2+1 、 27+18+3+1 、 27+18+4+1 、 27+18+4+2+1 、
27+18+5+1 、 27+18+5+2+1 、 27+18+6+1 、 27+18+6+2+1 、
27+18+7+1 、 27+18+7+2+1 、 27+18+8+1 、 27+18+8+2+1 、
27+18+9+1 、 27+18+9+2+1 、 27+18+10+1 、 27+18+10+2+1 、
27+18+11+1 、 27+18+11+2+1 、 27+18+12+1 、 27+18+12+2+1 、
27+18+13+1 、 27+18+13+2+1 、 27+19+1 、 27+19+2+1 、 27+19+3+1 、
27+19+4+1 、 27+19+4+2+1 、 27+19+5+1 、 27+19+5+2+1 、
27+19+6+1 、 27+19+6+2+1 、 27+19+7+1 、 27+19+7+2+1 、
27+19+8+1 、 27+19+8+2+1 、 27+19+9+1 、 27+19+9+2+1 、
27+19+10+1 、 27+19+10+2+1 、 27+19+11+1 、 27+19+11+2+1 、
27+19+12+1 、 27+19+12+2+1 、 27+19+13+1 、 27+19+13+2+1 、
27+19+14+1 、 27+19+14+2+1 、 27+19+15+1 、 27+19+15+2+1 、
27+19+16+1 、 27+19+16+2+1 、 27+19+16+3+1 、 27+19+16+4+1 、
27+19+16+4+2+1 、 27+19+16+5+1 、 27+19+16+5+2+1 、
27+19+16+6+1 、 27+19+16+6+2+1 、 27+19+16+7+1 、
27+19+16+7+2+1 、 27+19+16+8+1 、 27+19+16+8+2+1 、
27+19+16+9+1 、 27+19+16+9+2+1 、 27+19+16+10+1 、
27+19+16+10+2+1 、 27+19+16+11+1 、 27+19+16+11+2+1 、
27+19+16+12+1 、 27+19+16+12+2+1 、 27+19+16+13+1 、
27+19+16+13+2+1 、 27+19+17+1 、 27+19+17+2+1 、 27+19+17+3+1 、
27+19+17+4+1 、 27+19+17+4+2+1 、 27+19+17+5+1 、

27+19+17+5+2+1 、 27+19+17+6+1 、 27+19+17+6+2+1 、
 27+19+17+7+1 、 27+19+17+7+2+1 、 27+19+17+8+1 、
 27+19+17+8+2+1 、 27+19+17+9+1 、 27+19+17+9+2+1 、
 27+19+17+10+1 、 27+19+17+10+2+1 、 27+19+17+11+1 、
 27+19+17+11+2+1 、 27+19+17+12+1 、 27+19+17+12+2+1 、
 27+19+17+13+1 、 27+19+17+13+2+1 、 27+19+18+1 、 27+19+18+2+1 、
 27+19+18+3+1 、 27+19+18+4+1 、 27+19+18+4+2+1 、 27+19+18+5+1 、
 27+19+18+5+2+1 、 27+19+18+6+1 、 27+19+18+6+2+1 、
 27+19+18+7+1 、 27+19+18+7+2+1 、 27+19+18+8+1 、
 27+19+18+8+2+1 、 27+19+18+9+1 、 27+19+18+9+2+1 、
 27+19+18+10+1 、 27+19+18+10+2+1 、 27+19+18+11+1 、
 27+19+18+11+2+1 、 27+19+18+12+1 、 27+19+18+12+2+1 、
 27+19+18+13+1 、 27+19+18+13+2+1 、 27+24+1 、 27+24+2+1 、
 27+24+3+1 、 27+24+4+1 、 27+24+4+2+1 、 27+24+5+1 、
 27+24+5+2+1 、 27+24+6+1 、 27+24+6+2+1 、 27+24+7+1 、
 27+24+7+2+1 、 27+24+8+1 、 27+24+8+2+1 、 27+24+9+1 、
 27+24+9+2+1 、 27+24+10+1 、 27+24+10+2+1 、 27+24+11+1 、
 27+24+11+2+1 、 27+24+12+1 、 27+24+12+2+1 、 27+24+13+1 、
 27+24+13+2+1 、 27+24+14+1 、 27+24+14+2+1 、 27+24+15+1 、
 27+24+15+2+1 、 27+24+16+1 、 27+24+16+2+1 、 27+24+16+3+1 、
 27+24+16+4+1 、 27+24+16+4+2+1 、 27+24+16+5+1 、
 27+24+16+5+2+1 、 27+24+16+6+1 、 27+24+16+6+2+1 、
 27+24+16+7+1 、 27+24+16+7+2+1 、 27+24+16+8+1 、

27+24+16+8+2+1 、 27+24+16+9+1 、 27+24+16+9+2+1 、
27+24+16+10+1 、 27+24+16+10+2+1 、 27+24+16+11+1 、
27+24+16+11+2+1 、 27+24+16+12+1 、 27+24+16+12+2+1 、
27+24+16+13+1 、 27+24+16+13+2+1 、 27+24+17+1 、 27+24+17+2+1 、
27+24+17+3+1 、 27+24+17+4+1 、 27+24+17+4+2+1 、 27+24+17+5+1 、
27+24+17+5+2+1 、 27+24+17+6+1 、 27+24+17+6+2+1 、
27+24+17+7+1 、 27+24+17+7+2+1 、 27+24+17+8+1 、
27+24+17+8+2+1 、 27+24+17+9+1 、 27+24+17+9+2+1 、
27+24+17+10+1 、 27+24+17+10+2+1 、 27+24+17+11+1 、
27+24+17+11+2+1 、 27+24+17+12+1 、 27+24+17+12+2+1 、
27+24+17+13+1 、 27+24+17+13+2+1 、 27+24+18+1 、 27+24+18+2+1 、
27+24+18+3+1 、 27+24+18+4+1 、 27+24+18+4+2+1 、 27+24+18+5+1 、
27+24+18+5+2+1 、 27+24+18+6+1 、 27+24+18+6+2+1 、
27+24+18+7+1 、 27+24+18+7+2+1 、 27+24+18+8+1 、
27+24+18+8+2+1 、 27+24+18+9+1 、 27+24+18+9+2+1 、
27+24+18+10+1 、 27+24+18+10+2+1 、 27+24+18+11+1 、
27+24+18+11+2+1 、 27+24+18+12+1 、 27+24+18+12+2+1 、
27+24+18+13+1 、 27+24+18+13+2+1 、 28+1 、 28+27+1 、 29+1 、
29+27+1 、 30+1 、 30+27+1 、 31+1 、 31+27+1 、 32+1 、 32+27+1 、
33+1 、 33+27+1, 。 34+1 、 34+27+1 、 35+1 、 35+27+1 、 36+1 、
36+27+1 、 37+1 、 37+2+1 、 37+3+1 、 37+4+1 、 37+4+2+1 、 37+5+1 、
37+5+2+1 、 37+6+1 、 37+6+2+1 、 37+7+1 、 37+7+2+1 、 37+8+1 、
37+8+2+1 、 37+9+1 、 37+9+2+1 、 37+10+1 、 37+10+2+1 、 37+11+1 、

37+11+2+1 、 37+12+1 、 37+12+2+1 、 37+13+1 、 37+13+2+1 、
37+14+1 、 37+14+2+1 、 37+15+1 、 37+15+2+1 、 37+16+1 、
37+16+2+1 、 37+16+3+1 、 37+16+4+1 、 37+16+4+2+1 、 37+16+5+1 、
37+16+5+2+1 、 37+16+6+1 、 37+16+6+2+1 、 37+16+7+1 、
37+16+7+2+1 、 37+16+8+1 、 37+16+8+2+1 、 37+16+9+1 、
37+16+9+2+1 、 37+16+10+1 、 37+16+10+2+1 、 37+16+11+1 、
37+16+11+2+1 、 37+16+12+1 、 37+16+12+2+1 、 37+16+13+1 、
37+16+13+2+1 、 37+17+1 、 37+17+2+1 、 37+17+3+1 、 37+17+4+1 、
37+17+4+2+1 、 37+17+5+1 、 37+17+5+2+1 、 37+17+6+1 、
37+17+6+2+1 、 37+17+7+1 、 37+17+7+2+1 、 37+17+8+1 、
37+17+8+2+1 、 37+17+9+1 、 37+17+9+2+1 、 37+17+10+1 、
37+17+10+2+1 、 37+17+11+1 、 37+17+11+2+1 、 37+17+12+1 、
37+17+12+2+1 、 37+17+13+1 、 37+17+13+2+1 、 37+18+1 、
37+18+2+1 、 37+18+3+1 、 37+18+4+1 、 37+18+4+2+1 、 37+18+5+1 、
37+18+5+2+1 、 37+18+6+1 、 37+18+6+2+1 、 37+18+7+1 、
37+18+7+2+1 、 37+18+8+1 、 37+18+8+2+1 、 37+18+9+1 、
37+18+9+2+1 、 37+18+10+1 、 37+18+10+2+1 、 37+18+11+1 、
37+18+11+2+1 、 37+18+12+1 、 37+18+12+2+1 、 37+18+13+1 、
37+18+13+2+1 、 37+19+1 、 37+19+2+1 、 37+19+3+1 、 37+19+4+1 、
37+19+4+2+1 、 37+19+5+1 、 37+19+5+2+1 、 37+19+6+1 、
37+19+6+2+1 、 37+19+7+1 、 37+19+7+2+1 、 37+19+8+1 、
37+19+8+2+1 、 37+19+9+1 、 37+19+9+2+1 、 37+19+10+1 、
37+19+10+2+1 、 37+19+11+1 、 37+19+11+2+1 、 37+19+12+1 、

37+19+12+2+1 、 37+19+13+1 、 37+19+13+2+1 、 37+19+14+1 、
37+19+14+2+1 、 37+19+15+1 、 37+19+15+2+1 、 37+19+16+1 、
37+19+16+2+1 、 37+19+16+3+1 、 37+19+16+4+1 、 37+19+16+4+2+1 、
37+19+16+5+1 、 37+19+16+5+2+1 、 37+19+16+6+1 、
37+19+16+6+2+1 、 37+19+16+7+1 、 37+19+16+7+2+1 、
37+19+16+8+1 、 37+19+16+8+2+1 、 37+19+16+9+1 、
37+19+16+9+2+1 、 37+19+16+10+1 、 37+19+16+10+2+1 、
37+19+16+11+1 、 37+19+16+11+2+1 、 37+19+16+12+1 、
37+19+16+12+2+1 、 37+19+16+13+1 、 37+19+16+13+2+1 、
37+19+17+1 、 37+19+17+2+1 、 37+19+17+3+1 、 37+19+17+4+1 、
37+19+17+4+2+1 、 37+19+17+5+1 、 37+19+17+5+2+1 、
37+19+17+6+1 、 37+19+17+6+2+1 、 37+19+17+7+1 、
37+19+17+7+2+1 、 37+19+17+8+1 、 37+19+17+8+2+1 、
37+19+17+9+1 、 37+19+17+9+2+1 、 37+19+17+10+1 、
37+19+17+10+2+1 、 37+19+17+11+1 、 37+19+17+11+2+1 、
37+19+17+12+1 、 37+19+17+12+2+1 、 37+19+17+13+1 、
37+19+17+13+2+1 、 37+19+18+1 、 37+19+18+2+1 、 37+19+18+3+1 、
37+19+18+4+1 、 37+19+18+4+2+1 、 37+19+18+5+1 、
37+19+18+5+2+1 、 37+19+18+6+1 、 37+19+18+6+2+1 、
37+19+18+7+1 、 37+19+18+7+2+1 、 37+19+18+8+1 、
37+19+18+8+2+1 、 37+19+18+9+1 、 37+19+18+9+2+1 、
37+19+18+10+1 、 37+19+18+10+2+1 、 37+19+18+11+1 、
37+19+18+11+2+1 、 37+19+18+12+1 、 37+19+18+12+2+1 、

37+19+18+13+1 、 37+19+18+13+2+1 、 37+20+1 、 37+20+2+1 、
37+20+3+1 、 37+20+4+1 、 37+20+4+2+1 、 37+20+5+1 、
37+20+5+2+1 、 37+20+6+1 、 37+20+6+2+1 、 37+20+7+1 、
37+20+7+2+1 、 37+20+8+1 、 37+20+8+2+1 、 37+20+9+1 、
37+20+9+2+1 、 37+20+10+1 、 37+20+10+2+1 、 37+20+11+1 、
37+20+11+2+1 、 37+20+12+1 、 37+20+12+2+1 、 37+20+13+1 、
37+20+13+2+1 、 37+20+14+1 、 37+20+14+2+1 、 37+20+15+1 、
37+20+15+2+1 、 37+20+16+1 、 37+20+16+2+1 、 37+20+16+3+1 、
37+20+16+4+1 、 37+20+16+4+2+1 、 37+20+16+5+1 、
37+20+16+5+2+1 、 37+20+16+6+1 、 37+20+16+6+2+1 、
37+20+16+7+1 、 37+20+16+7+2+1 、 37+20+16+8+1 、
37+20+16+8+2+1 、 37+20+16+9+1 、 37+20+16+9+2+1 、
37+20+16+10+1 、 37+20+16+10+2+1 、 37+20+16+11+1 、
37+20+16+11+2+1 、 37+20+16+12+1 、 37+20+16+12+2+1 、
37+20+16+13+1 、 37+20+16+13+2+1 、 37+20+17+1 、 37+20+17+2+1 、
37+20+17+3+1 、 37+20+17+4+1 、 37+20+17+4+2+1 、 37+20+17+5+1 、
37+20+17+5+2+1 、 37+20+17+6+1 、 37+20+17+6+2+1 、
37+20+17+7+1 、 37+20+17+7+2+1 、 37+20+17+8+1 、
37+20+17+8+2+1 、 37+20+17+9+1 、 37+20+17+9+2+1 、
37+20+17+10+1 、 37+20+17+10+2+1 、 37+20+17+11+1 、
37+20+17+11+2+1 、 37+20+17+12+1 、 37+20+17+12+2+1 、
37+20+17+13+1 、 37+20+17+13+2+1 、 37+20+18+1 、 37+20+18+2+1 、
37+20+18+3+1 、 37+20+18+4+1 、 37+20+18+4+2+1 、 37+20+18+5+1 、

37+20+18+5+2+1 、 37+20+18+6+1 、 37+20+18+6+2+1 、
37+20+18+7+1 、 37+20+18+7+2+1 、 37+20+18+8+1 、
37+20+18+8+2+1 、 37+20+18+9+1 、 37+20+18+9+2+1 、
37+20+18+10+1 、 37+20+18+10+2+1 、 37+20+18+11+1 、
37+20+18+11+2+1 、 37+20+18+12+1 、 37+20+18+12+2+1 、
37+20+18+13+1 、 37+20+18+13+2+1 、 37+21+1 、 37+21+2+1 、
37+21+3+1 、 37+21+4+1 、 37+21+4+2+1 、 37+21+5+1 、
37+21+5+2+1 、 37+21+6+1 、 37+21+6+2+1 、 37+21+7+1 、
37+21+7+2+1 、 37+21+8+1 、 37+21+8+2+1 、 37+21+9+1 、
37+21+9+2+1 、 37+21+10+1 、 37+21+10+2+1 、 37+21+11+1 、
37+21+11+2+1 、 37+21+12+1 、 37+21+12+2+1 、 37+21+13+1 、
37+21+13+2+1 、 37+21+14+1 、 37+21+14+2+1 、 37+21+15+1 、
37+21+15+2+1 、 37+21+16+1 、 37+21+16+2+1 、 37+21+16+3+1 、
37+21+16+4+1 、 37+21+16+4+2+1 、 37+21+16+5+1 、
37+21+16+5+2+1 、 37+21+16+6+1 、 37+21+16+6+2+1 、
37+21+16+7+1 、 37+21+16+7+2+1 、 37+21+16+8+1 、
37+21+16+8+2+1 、 37+21+16+9+1 、 37+21+16+9+2+1 、
37+21+16+10+1 、 37+21+16+10+2+1 、 37+21+16+11+1 、
37+21+16+11+2+1 、 37+21+16+12+1 、 37+21+16+12+2+1 、
37+21+16+13+1 、 37+21+16+13+2+1 、 37+21+17+1 、 37+21+17+2+1 、
37+21+17+3+1 、 37+21+17+4+1 、 37+21+17+4+2+1 、 37+21+17+5+1 、
37+21+17+5+2+1 、 37+21+17+6+1 、 37+21+17+6+2+1 、
37+21+17+7+1 、 37+21+17+7+2+1 、 37+21+17+8+1 、

37+21+17+8+2+1 、 37+21+17+9+1 、 37+21+17+9+2+1 、
37+21+17+10+1 、 37+21+17+10+2+1 、 37+21+17+11+1 、
37+21+17+11+2+1 、 37+21+17+12+1 、 37+21+17+12+2+1 、
37+21+17+13+1 、 37+21+17+13+2+1 、 37+21+18+1 、 37+21+18+2+1 、
37+21+18+3+1 、 37+21+18+4+1 、 37+21+18+4+2+1 、 37+21+18+5+1 、
37+21+18+5+2+1 、 37+21+18+6+1 、 37+21+18+6+2+1 、
37+21+18+7+1 、 37+21+18+7+2+1 、 37+21+18+8+1 、
37+21+18+8+2+1 、 37+21+18+9+1 、 37+21+18+9+2+1 、
37+21+18+10+1 、 37+21+18+10+2+1 、 37+21+18+11+1 、
37+21+18+11+2+1 、 37+21+18+12+1 、 37+21+18+12+2+1 、
37+21+18+13+1 、 37+21+18+13+2+1 、 37+22+1 、 37+22+2+1 、
37+22+3+1 、 37+22+4+1 、 37+22+4+2+1 、 37+22+5+1 、
37+22+5+2+1 、 37+22+6+1 、 37+22+6+2+1 、 37+22+7+1 、
37+22+7+2+1 、 37+22+8+1 、 37+22+8+2+1 、 37+22+9+1 、
37+22+9+2+1 、 37+22+10+1 、 37+22+10+2+1 、 37+22+11+1 、
37+22+11+2+1 、 37+22+12+1 、 37+22+12+2+1 、 37+22+13+1 、
37+22+13+2+1 、 37+22+14+1 、 37+22+14+2+1 、 37+22+15+1 、
37+22+15+2+1 、 37+22+16+1 、 37+22+16+2+1 、 37+22+16+3+1 、
37+22+16+4+1 、 37+22+16+4+2+1 、 37+22+16+5+1 、
37+22+16+5+2+1 、 37+22+16+6+1 、 37+22+16+6+2+1 、
37+22+16+7+1 、 37+22+16+7+2+1 、 37+22+16+8+1 、
37+22+16+8+2+1 、 37+22+16+9+1 、 37+22+16+9+2+1 、
37+22+16+10+1 、 37+22+16+10+2+1 、 37+22+16+11+1 、

37+22+16+11+2+1 、 37+22+16+12+1 、 37+22+16+12+2+1 、
37+22+16+13+1 、 37+22+16+13+2+1 、 37+22+17+1 、 37+22+17+2+1 、
37+22+17+3+1 、 37+22+17+4+1 、 37+22+17+4+2+1 、 37+22+17+5+1 、
37+22+17+5+2+1 、 37+22+17+6+1 、 37+22+17+6+2+1 、
37+22+17+7+1 、 37+22+17+7+2+1 、 37+22+17+8+1 、
37+22+17+8+2+1 、 37+22+17+9+1 、 37+22+17+9+2+1 、
37+22+17+10+1 、 37+22+17+10+2+1 、 37+22+17+11+1 、
37+22+17+11+2+1 、 37+22+17+12+1 、 37+22+17+12+2+1 、
37+22+17+13+1 、 37+22+17+13+2+1 、 37+22+18+1 、 37+22+18+2+1 、
37+22+18+3+1 、 37+22+18+4+1 、 37+22+18+4+2+1 、 37+22+18+5+1 、
37+22+18+5+2+1 、 37+22+18+6+1 、 37+22+18+6+2+1 、
37+22+18+7+1 、 37+22+18+7+2+1 、 37+22+18+8+1 、
37+22+18+8+2+1 、 37+22+18+9+1 、 37+22+18+9+2+1 、
37+22+18+10+1 、 37+22+18+10+2+1 、 37+22+18+11+1 、
37+22+18+11+2+1 、 37+22+18+12+1 、 37+22+18+12+2+1 、
37+22+18+13+1 、 37+22+18+13+2+1 、 37+23+1 、 37+23+2+1 、
37+23+3+1 、 37+23+4+1 、 37+23+4+2+1 、 37+23+5+1 、
37+23+5+2+1 、 37+23+6+1 、 37+23+6+2+1 、 37+23+7+1 、
37+23+7+2+1 、 37+23+8+1 、 37+23+8+2+1 、 37+23+9+1 、
37+23+9+2+1 、 37+23+10+1 、 37+23+10+2+1 、 37+23+11+1 、
37+23+11+2+1 、 37+23+12+1 、 37+23+12+2+1 、 37+23+13+1 、
37+23+13+2+1 、 37+23+14+1 、 37+23+14+2+1 、 37+23+15+1 、
37+23+15+2+1 、 37+23+16+1 、 37+23+16+2+1 、 37+23+16+3+1 、

37+23+16+4+1 、 37+23+16+4+2+1 、 37+23+16+5+1 、
37+23+16+5+2+1 、 37+23+16+6+1 、 37+23+16+6+2+1 、
37+23+16+7+1 、 37+23+16+7+2+1 、 37+23+16+8+1 、
37+23+16+8+2+1 、 37+23+16+9+1 、 37+23+16+9+2+1 、
37+23+16+10+1 、 37+23+16+10+2+1 、 37+23+16+11+1 、
37+23+16+11+2+1 、 37+23+16+12+1 、 37+23+16+12+2+1 、
37+23+16+13+1 、 37+23+16+13+2+1 、 37+23+17+1 、 37+23+17+2+1 、
37+23+17+3+1 、 37+23+17+4+1 、 37+23+17+4+2+1 、 37+23+17+5+1 、
37+23+17+5+2+1 、 37+23+17+6+1 、 37+23+17+6+2+1 、
37+23+17+7+1 、 37+23+17+7+2+1 、 37+23+17+8+1 、
37+23+17+8+2+1 、 37+23+17+9+1 、 37+23+17+9+2+1 、
37+23+17+10+1 、 37+23+17+10+2+1 、 37+23+17+11+1 、
37+23+17+11+2+1 、 37+23+17+12+1 、 37+23+17+12+2+1 、
37+23+17+13+1 、 37+23+17+13+2+1 、 37+23+18+1 、 37+23+18+2+1 、
37+23+18+3+1 、 37+23+18+4+1 、 37+23+18+4+2+1 、 37+23+18+5+1 、
37+23+18+5+2+1 、 37+23+18+6+1 、 37+23+18+6+2+1 、
37+23+18+7+1 、 37+23+18+7+2+1 、 37+23+18+8+1 、
37+23+18+8+2+1 、 37+23+18+9+1 、 37+23+18+9+2+1 、
37+23+18+10+1 、 37+23+18+10+2+1 、 37+23+18+11+1 、
37+23+18+11+2+1 、 37+23+18+12+1 、 37+23+18+12+2+1 、
37+23+18+13+1 、 37+23+18+13+2+1 、 37+24+1 、 37+24+2+1 、
37+24+3+1 、 37+24+4+1 、 37+24+4+2+1 、 37+24+5+1 、
37+24+5+2+1 、 37+24+6+1 、 37+24+6+2+1 、 37+24+7+1 、

37+24+7+2+1 、 37+24+8+1 、 37+24+8+2+1 、 37+24+9+1 、
37+24+9+2+1 、 37+24+10+1 、 37+24+10+2+1 、 37+24+11+1 、
37+24+11+2+1 、 37+24+12+1 、 37+24+12+2+1 、 37+24+13+1 、
37+24+13+2+1 、 37+24+14+1 、 37+24+14+2+1 、 37+24+15+1 、
37+24+15+2+1 、 37+24+16+1 、 37+24+16+2+1 、 37+24+16+3+1 、
37+24+16+4+1 、 37+24+16+4+2+1 、 37+24+16+5+1 、
37+24+16+5+2+1 、 37+24+16+6+1 、 37+24+16+6+2+1 、
37+24+16+7+1 、 37+24+16+7+2+1 、 37+24+16+8+1 、
37+24+16+8+2+1 、 37+24+16+9+1 、 37+24+16+9+2+1 、
37+24+16+10+1 、 37+24+16+10+2+1 、 37+24+16+11+1 、
37+24+16+11+2+1 、 37+24+16+12+1 、 37+24+16+12+2+1 、
37+24+16+13+1 、 37+24+16+13+2+1 、 37+24+17+1 、 37+24+17+2+1 、
37+24+17+3+1 、 37+24+17+4+1 、 37+24+17+4+2+1 、 37+24+17+5+1 、
37+24+17+5+2+1 、 37+24+17+6+1 、 37+24+17+6+2+1 、
37+24+17+7+1 、 37+24+17+7+2+1 、 37+24+17+8+1 、
37+24+17+8+2+1 、 37+24+17+9+1 、 37+24+17+9+2+1 、
37+24+17+10+1 、 37+24+17+10+2+1 、 37+24+17+11+1 、
37+24+17+11+2+1 、 37+24+17+12+1 、 37+24+17+12+2+1 、
37+24+17+13+1 、 37+24+17+13+2+1 、 37+24+18+1 、 37+24+18+2+1 、
37+24+18+3+1 、 37+24+18+4+1 、 37+24+18+4+2+1 、 37+24+18+5+1 、
37+24+18+5+2+1 、 37+24+18+6+1 、 37+24+18+6+2+1 、
37+24+18+7+1 、 37+24+18+7+2+1 、 37+24+18+8+1 、
37+24+18+8+2+1 、 37+24+18+9+1 、 37+24+18+9+2+1 、

37+24+18+10+1 、 37+24+18+10+2+1 、 37+24+18+11+1 、
37+24+18+11+2+1 、 37+24+18+12+1 、 37+24+18+12+2+1 、
37+24+18+13+1 、 37+24+18+13+2+1 、 37+25+1 、 37+25+2+1 、
37+25+3+1 、 37+25+4+1 、 37+25+4+2+1 、 37+25+5+1 、
37+25+5+2+1 、 37+25+6+1 、 37+25+6+2+1 、 37+25+7+1 、
37+25+7+2+1 、 37+25+8+1 、 37+25+8+2+1 、 37+25+9+1 、
37+25+9+2+1 、 37+25+10+1 、 37+25+10+2+1 、 37+25+11+1 、
37+25+11+2+1 、 37+25+12+1 、 37+25+12+2+1 、 37+25+13+1 、
37+25+13+2+1 、 37+25+14+1 、 37+25+14+2+1 、 37+25+15+1 、
37+25+15+2+1 、 37+25+16+1 、 37+25+16+2+1 、 37+25+16+3+1 、
37+25+16+4+1 、 37+25+16+4+2+1 、 37+25+16+5+1 、
37+25+16+5+2+1 、 37+25+16+6+1 、 37+25+16+6+2+1 、
37+25+16+7+1 、 37+25+16+7+2+1 、 37+25+16+8+1 、
37+25+16+8+2+1 、 37+25+16+9+1 、 37+25+16+9+2+1 、
37+25+16+10+1 、 37+25+16+10+2+1 、 37+25+16+11+1 、
37+25+16+11+2+1 、 37+25+16+12+1 、 37+25+16+12+2+1 、
37+25+16+13+1 、 37+25+16+13+2+1 、 37+25+17+1 、 37+25+17+2+1 、
37+25+17+3+1 、 37+25+17+4+1 、 37+25+17+4+2+1 、 37+25+17+5+1 、
37+25+17+5+2+1 、 37+25+17+6+1 、 37+25+17+6+2+1 、
37+25+17+7+1 、 37+25+17+7+2+1 、 37+25+17+8+1 、
37+25+17+8+2+1 、 37+25+17+9+1 、 37+25+17+9+2+1 、
37+25+17+10+1 、 37+25+17+10+2+1 、 37+25+17+11+1 、
37+25+17+11+2+1 、 37+25+17+12+1 、 37+25+17+12+2+1 、

37+25+17+13+1、37+25+17+13+2+1、37+25+18+1、37+25+18+2+1、
37+25+18+3+1、37+25+18+4+1、37+25+18+4+2+1、37+25+18+5+1、
37+25+18+5+2+1、37+25+18+6+1、37+25+18+6+2+1、
37+25+18+7+1、37+25+18+7+2+1、37+25+18+8+1、
37+25+18+8+2+1、37+25+18+9+1、37+25+18+9+2+1、
37+25+18+10+1、37+25+18+10+2+1、37+25+18+11+1、
37+25+18+11+2+1、37+25+18+12+1、37+25+18+12+2+1、
37+25+18+13+1、37+25+18+13+2+1、37+26+1、37+26+2+1、
37+26+3+1、37+26+4+1、37+26+4+2+1、37+26+5+1、
37+26+5+2+1、37+26+6+1、37+26+6+2+1、37+26+7+1、
37+26+7+2+1、37+26+8+1、37+26+8+2+1、37+26+9+1、
37+26+9+2+1、37+26+10+1、37+26+10+2+1、37+26+11+1、
37+26+11+2+1、37+26+12+1、37+26+12+2+1、37+26+13+1、
37+26+13+2+1、37+26+14+1、37+26+14+2+1、37+26+15+1、
37+26+15+2+1、37+26+16+1、37+26+16+2+1、37+26+16+3+1、
37+26+16+4+1、37+26+16+4+2+1、37+26+16+5+1、
37+26+16+5+2+1、37+26+16+6+1、37+26+16+6+2+1、
37+26+16+7+1、37+26+16+7+2+1、37+26+16+8+1、
37+26+16+8+2+1、37+26+16+9+1、37+26+16+9+2+1、
37+26+16+10+1、37+26+16+10+2+1、37+26+16+11+1、
37+26+16+11+2+1、37+26+16+12+1、37+26+16+12+2+1、
37+26+16+13+1、37+26+16+13+2+1、37+26+17+1、37+26+17+2+1、
37+26+17+3+1、37+26+17+4+1、37+26+17+4+2+1、37+26+17+5+1、

37+26+17+5+2+1 、 37+26+17+6+1 、 37+26+17+6+2+1 、
37+26+17+7+1 、 37+26+17+7+2+1 、 37+26+17+8+1 、
37+26+17+8+2+1 、 37+26+17+9+1 、 37+26+17+9+2+1 、
37+26+17+10+1 、 37+26+17+10+2+1 、 37+26+17+11+1 、
37+26+17+11+2+1 、 37+26+17+12+1 、 37+26+17+12+2+1 、
37+26+17+13+1 、 37+26+17+13+2+1 、 37+26+18+1 、 37+26+18+2+1 、
37+26+18+3+1 、 37+26+18+4+1 、 37+26+18+4+2+1 、 37+26+18+5+1 、
37+26+18+5+2+1 、 37+26+18+6+1 、 37+26+18+6+2+1 、
37+26+18+7+1 、 37+26+18+7+2+1 、 37+26+18+8+1 、
37+26+18+8+2+1 、 37+26+18+9+1 、 37+26+18+9+2+1 、
37+26+18+10+1 、 37+26+18+10+2+1 、 37+26+18+11+1 、
37+26+18+11+2+1 、 37+26+18+12+1 、 37+26+18+12+2+1 、
37+26+18+13+1 、 37+26+18+13+2+1 、 37+27+1 、 37+27+2+1 、
37+27+3+1 、 37+27+4+1 、 37+27+4+2+1 、 37+27+5+1 、
37+27+5+2+1 、 37+27+6+1 、 37+27+6+2+1 、 37+27+7+1 、
37+27+7+2+1 、 37+27+8+1 、 37+27+8+2+1 、 37+27+9+1 、
37+27+9+2+1 、 37+27+10+1 、 37+27+10+2+1 、 37+27+11+1 、
37+27+11+2+1 、 37+27+12+1 、 37+27+12+2+1 、 37+27+13+1 、
37+27+13+2+1 、 37+27+14+1 、 37+27+14+2+1 、 37+27+15+1 、
37+27+15+2+1 、 37+27+16+1 、 37+27+16+2+1 、 37+27+16+3+1 、
37+27+16+4+1 、 37+27+16+4+2+1 、 37+27+16+5+1 、
37+27+16+5+2+1 、 37+27+16+6+1 、 37+27+16+6+2+1 、
37+27+16+7+1 、 37+27+16+7+2+1 、 37+27+16+8+1 、

37+27+16+8+2+1 、 37+27+16+9+1 、 37+27+16+9+2+1 、
37+27+16+10+1 、 37+27+16+10+2+1 、 37+27+16+11+1 、
37+27+16+11+2+1 、 37+27+16+12+1 、 37+27+16+12+2+1 、
37+27+16+13+1 、 37+27+16+13+2+1 、 37+27+18+1 、 37+27+18+2+1 、
37+27+18+3+1 、 37+27+18+4+1 、 37+27+18+4+2+1 、 37+27+18+5+1 、
37+27+18+5+2+1 、 37+27+18+6+1 、 37+27+18+6+2+1 、
37+27+18+7+1 、 37+27+18+7+2+1 、 37+27+18+8+1 、
37+27+18+8+2+1 、 37+27+18+9+1 、 37+27+18+9+2+1 、
37+27+18+10+1 、 37+27+18+10+2+1 、 37+27+18+11+1 、
37+27+18+11+2+1 、 37+27+18+12+1 、 37+27+18+12+2+1 、
37+27+18+13+1 、 37+27+18+13+2+1 、 37+27+19+1 、 37+27+19+2+1 、
37+27+19+3+1 、 37+27+19+4+1 、 37+27+19+4+2+1 、 37+27+19+5+1 、
37+27+19+5+2+1 、 37+27+19+6+1 、 37+27+19+6+2+1 、
37+27+19+7+1 、 37+27+19+7+2+1 、 37+27+19+8+1 、
37+27+19+8+2+1 、 37+27+19+9+1 、 37+27+19+9+2+1 、
37+27+19+10+1 、 37+27+19+10+2+1 、 37+27+19+11+1 、
37+27+19+11+2+1 、 37+27+19+12+1 、 37+27+19+12+2+1 、
37+27+19+13+1 、 37+27+19+13+2+1 、 37+27+19+14+1 、
37+27+19+14+2+1 、 37+27+19+15+1 、 37+27+19+15+2+1 、
37+27+19+16+1 、 37+27+19+16+2+1 、 37+27+19+16+3+1 、
37+27+19+16+4+1 、 37+27+19+16+4+2+1 、 37+27+19+16+5+1 、
37+27+19+16+5+2+1 、 37+27+19+16+6+1 、 37+27+19+16+6+2+1 、
37+27+19+16+7+1 、 37+27+19+16+7+2+1 、 37+27+19+16+8+1 、

37+27+19+16+8+2+1 、 37+27+19+16+9+1 、 37+27+19+16+9+2+1 、
37+27+19+16+10+1 、 37+27+19+16+10+2+1 、 37+27+19+16+11+1 、
37+27+19+16+11+2+1 、 37+27+19+16+12+1 、 37+27+19+16+12+2+1 、
37+27+19+16+13+1 、 37+27+19+16+13+2+1 、 37+27+19+17+1 、
37+27+19+17+2+1 、 37+27+19+17+3+1 、 37+27+19+17+4+1 、
37+27+19+17+4+2+1 、 37+27+19+17+5+1 、 37+27+19+17+5+2+1 、
37+27+19+17+6+1 、 37+27+19+17+6+2+1 、 37+27+19+17+7+1 、
37+27+19+17+7+2+1 、 37+27+19+17+8+1 、 37+27+19+17+8+2+1 、
37+27+19+17+9+1 、 37+27+19+17+9+2+1 、 37+27+19+17+10+1 、
37+27+19+17+10+2+1 、 37+27+19+17+11+1 、 37+27+19+17+11+2+1 、
37+27+19+17+12+1 、 37+27+19+17+12+2+1 、 37+27+19+17+13+1 、
37+27+19+17+13+2+1 、 37+27+19+18+1 、 37+27+19+18+2+1 、
37+27+19+18+3+1 、 37+27+19+18+4+1 、 37+27+19+18+4+2+1 、
37+27+19+18+5+1 、 37+27+19+18+5+2+1 、 37+27+19+18+6+1 、
37+27+19+18+6+2+1 、 37+27+19+18+7+1 、 37+27+19+18+7+2+1 、
37+27+19+18+8+1 、 37+27+19+18+8+2+1 、 37+27+19+18+9+1 、
37+27+19+18+9+2+1 、 37+27+19+18+10+1 、 37+27+19+18+10+2+1 、
37+27+19+18+11+1 、 37+27+19+18+11+2+1 、 37+27+19+18+12+1 、
37+27+19+18+12+2+1 、 37+27+19+18+13+1 、 37+27+19+18+13+2+1 、
37+27+24+1 、 37+27+24+2+1 、 37+27+24+3+1 、 37+27+24+4+1 、
37+27+24+4+2+1 、 37+27+24+5+1 、 37+27+24+5+2+1 、
37+27+24+6+1 、 37+27+24+6+2+1 、 37+27+24+7+1 、
37+27+24+7+2+1 、 37+27+24+8+1 、 37+27+24+8+2+1 、

37+27+24+9+1 、 37+27+24+9+2+1 、 37+27+24+10+1 、
37+27+24+10+2+1 、 37+27+24+11+1 、 37+27+24+11+2+1 、
37+27+24+12+1 、 37+27+24+12+2+1 、 37+27+24+13+1 、
37+27+24+13+2+1 、 37+27+24+14+1 、 37+27+24+14+2+1 、
37+27+24+15+1 、 37+27+24+15+2+1 、 37+27+24+16+1 、
37+27+24+16+2+1 、 37+27+24+16+3+1 、 37+27+24+16+4+1 、
37+27+24+16+4+2+1 、 37+27+24+16+5+1 、 37+27+24+16+5+2+1 、
37+27+24+16+6+1 、 37+27+24+16+6+2+1 、 37+27+24+16+7+1 、
37+27+24+16+7+2+1 、 37+27+24+16+8+1 、 37+27+24+16+8+2+1 、
37+27+24+16+9+1 、 37+27+24+16+9+2+1 、 37+27+24+16+10+1 、
37+27+24+16+10+2+1 、 37+27+24+16+11+1 、 37+27+24+16+11+2+1 、
37+27+24+16+12+1 、 37+27+24+16+12+2+1 、 37+27+24+16+13+1 、
37+27+24+16+13+2+1 、 37+27+24+17+1 、 37+27+24+17+2+1 、
37+27+24+17+3+1 、 37+27+24+17+4+1 、 37+27+24+17+4+2+1 、
37+27+24+17+5+1 、 37+27+24+17+5+2+1 、 37+27+24+17+6+1 、
37+27+24+17+6+2+1 、 37+27+24+17+7+1 、 37+27+24+17+7+2+1 、
37+27+24+17+8+1 、 37+27+24+17+8+2+1 、 37+27+24+17+9+1 、
37+27+24+17+9+2+1 、 37+27+24+17+10+1 、 37+27+24+17+10+2+1 、
37+27+24+17+11+1 、 37+27+24+17+11+2+1 、 37+27+24+17+12+1 、
37+27+24+17+12+2+1 、 37+27+24+17+13+1 、 37+27+24+17+13+2+1 、
37+27+24+18+1 、 37+27+24+18+2+1 、 37+27+24+18+3+1 、
37+27+24+18+4+1 、 37+27+24+18+4+2+1 、 37+27+24+18+5+1 、
37+27+24+18+5+2+1 、 37+27+24+18+6+1 、 37+27+24+18+6+2+1 、

37+27+24+18+7+1 、 37+27+24+18+7+2+1 、 37+27+24+18+8+1 、
37+27+24+18+8+2+1 、 37+27+24+18+9+1 、 37+27+24+18+9+2+1 、
37+27+24+18+10+1 、 37+27+24+18+10+2+1 、 37+27+24+18+11+1 、
37+27+24+18+11+2+1 、 37+27+24+18+12+1 、 37+27+24+18+12+2+1 、
37+27+24+18+13+1 、 37+27+24+18+13+2+1 、 37+28 、 37+29 、 37+30 、
37+31 、 37+32 、 37+33 、 37+34 、 37+35或37+36 。

【0095】 在以上列示中，數字係指根據上文所提供其編號之實施例，而「+」指示與另一實施例之依賴性。不同的個別化實施例由頓號分開。換言之，例如，「4+2+1」係指依賴於實施例2)、依賴於實施例1)之實施例4)，即實施例「4+2+1」對應於進一步以實施例2)及4)之特徵為特徵之實施例1)。

【0096】 式(I)化合物可涵蓋具有一或多個不對稱中心(例如一或多個不對稱碳原子)之化合物，該(等)不對稱中心容許呈(R)-及(S)-組態存在。式(I)化合物可進一步涵蓋具有一或多個雙鍵(容許呈Z-及E-組態存在)之化合物，及/或在環系中具有會讓彼此呈相對順式-及反式-組態存在之取代基之化合物。因此，式(I)化合物可呈立體異構物之混合物或較佳呈立體異構物富集形式，尤其呈基本上純的立體異構物存在。立體異構物之混合物可依熟習此項技術者已知之方式來分離。

【0097】 倘若具體化合物(或通用結構)命名為(R)-或(S)-鏡像異構物，則此命名應理解為指呈富集(尤指基本上純)的鏡像異構形式之個別化合物(或通用結構)。同樣，倘若化合物中之特定不對稱中心命名為呈(R)-或(S)-組態或呈某一相對組態，則此命名應理解為指關於該不對稱中心之個別組態呈富集(尤指基本上純)形式之化合物。類似地，順式-或反式-命

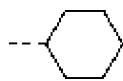
名應理解為指呈富集(尤指基本上純)形式之個別立體異構物。同樣，倘若具體化合物(或通用結構)命名為Z-或E-立體異構物(或倘若化合物中之特定雙鍵命名為呈Z-或E-組態)，則此命名應理解為指呈富集(尤指基本上純)的立體異構形式之個別化合物(或通用結構)(或指關於該雙鍵之個別組態呈富集(尤指基本上純)形式之化合物)。

【0098】 術語「富集」在立體異構物之上下文中使用時，在本發明之上下文中應理解為意指個別立體異構物相對於個別其他立體異構物/全部個別其他立體異構物係以至少70:30，尤其至少90:10之比率(即，以至少70重量%，尤其至少90重量%之純度)存在。

【0099】 術語「基本上純」在立體異構物之上下文中使用時，在本發明之上下文中應理解為意指個別立體異構物相對於個別其他立體異構物/全部個別其他立體異構物係以至少95重量%，尤其至少99重量%之純度存在。

【0100】 本發明亦包括標記同位素，尤其標記²H (氘)之式(I)化合物，該等化合物與式(I)化合物相同，但其中一或多個原子已被具有相同原子數但原子質量與通常出現在自然界中之原子質量不同之原子替代。標記同位素，尤其標記²H (氘)之式(I)化合物及其鹽均在本發明範圍內。用較重同位素²H (氘)取代氫可以提高代謝穩定性，從而(例如)延長活體內半衰期或降低劑量需求，或可改變代謝，從而(例如)改良安全特性。在本發明之一個實施例中，式(I)化合物未標記同位素，或其僅標記一或多個氘原子。在子實施例中，式(I)化合物完全未標記同位素。可依類似下文所闡述之方法，但使用適宜試劑或起始材料之適當同位素變化形式來製備標記同位素之式(I)化合物。

【0101】 在此專利申請案中，繪製為虛線之鍵顯示所繪製基團之連接點。舉例而言，下文所繪製之基團



係環己基。

【0102】 除式(II)中所示之不對稱碳原子以外，該式之化合物可進一步含有不對稱碳原子。因此，式(II)化合物可作為立體異構物之混合物或較佳作為純立體異構物存在。立體異構物之混合物可以熟習此項技術者已知之方式來分離。

【0103】 倘若化合物、鹽、醫藥組合物、疾病以複數形式使用，則此亦欲指單一化合物、鹽、組合物及疾病。

【0104】 若適當且方便，則上文或下文對式(I)化合物之任何提及(包括對如實施例1)至40)中任一者之化合物之任何提及)應理解為亦指式(I)化合物之鹽，尤其醫藥上可接受之鹽。

【0105】 術語「醫藥上可接受之鹽」係指保留標的化合物之期望生物活性且展現最小不期望毒物學效應之鹽。此等鹽包括無機或有機酸及/或鹼加成鹽，此端視標的化合物中鹼性及/或酸性基團之存在而定。對於參考文獻，例如參見「Handbook of Pharmaceutical Salts.Properties, Selection and Use.」, P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (編輯), Wiley-VCH, 2008，及「Pharmaceutical Salts and Co-crystals」, Johan Wouters及Luc Quéré (編輯), RSC Publishing, 2012。

【0106】 除非另有明確闡釋之定義提供更廣或更窄之定義，否則本文所提供之定義意欲統一適用於如實施例1)至37)中之任一者中所定義之式(I)化合物及經適當變通後之整個說明書及申請專利範圍。應充分理

解，術語之定義或較佳定義係獨立於(及加以組合)如本文所定義任一或所有其他術語之任一定義或較佳定義來定義且可替代個別術語。若在個別實施例或申請專利範圍中未另外明確定義，則本文所定義之基團未經取代。

【0107】術語「烷基」單獨或以組合使用時係指含有1至6個(尤其1至4個)碳原子之直鏈或具支鏈飽和烴鏈。術語「 C_{x-y} -烷基」(x及y各自係整數)單獨或以組合使用時係指具有x至y個碳原子之飽和直鏈或具支鏈烴鏈。因此，術語 C_{1-4} -烷基單獨或與其他基團組合時意指具有1至4個碳原子之飽和具支鏈或直鏈基團。 C_{1-4} -烷基之實例係甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、第二丁基及異丁基。 C_{1-3} -烷基之實例係甲基、乙基、正丙基或異丙基。較佳烷基係甲基。對於取代基 R^1 ， C_{1-4} -烷基之較佳實例係甲基、乙基、正丙基及異丙基；最佳實例係甲基及乙基。對於基團 R^1 具有之取代基， C_{1-4} -烷基之較佳實例係甲基。對於基團 R^2 (其中 R^2 表示 C_{3-7} -環烷基)具有之取代基， C_{1-4} -烷基之較佳實例係甲基。用於術語「螺[x.y]烷基」或二環[x.y.z]烷基中之術語「烷基」表示碳原子之總數，即「庚基」係指7個碳原子，「辛基」係指8個碳原子等。用於取代基 R^2 之具支鏈 C_{3-6} -烷基之實例係異丙基、第三丁基、3-甲基-丁基、2,2-二甲基-丙基及3,3-二甲基-丁基；較佳者係第三丁基。

【0108】術語「 C_{x-y} -伸烷基」(x及y各自係整數)單獨或以組合使用時係指具有x至y個碳原子之二價飽和脂肪族烴基且視為藉由去除兩個氫原子自具有x至y個碳原子之烷烴衍生。因此，術語 C_{1-3} -伸烷基單獨或與其他基團組合時意指具有1至3個碳原子之飽和具支鏈或直鏈二價基團。 C_{1-3} -伸烷基之實例係基團 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 或 $-CH(CH_2CH_3)-$ ；尤其-

CH_2- 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 及 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 。對於取代基**A**而言，較佳實例係基團 $-\text{CH}_2-$ 。

【0109】 術語「 C_{x-y} -伸烯基」(x及y各自係整數)單獨或以組合使用時係指具有x至y個碳原子且包含一個碳-碳雙鍵之二價不飽和直鏈或具支鏈烴鏈。因此，術語 C_{2-3} -伸烯基單獨或與其他基團組合時意指包含一個碳-碳雙鍵、具有2至3個碳原子之不飽和具支鏈或直鏈二價基團。此等基團之實例係 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 及 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ；尤其 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 。

【0110】 術語「 C_{x-y} -伸炔基」(x及y各自係整數)單獨或以組合使用時係指具有x至y個碳原子且包含一個碳-碳三鍵之二價不飽和直鏈或具支鏈烴鏈。因此，術語 C_{2-3} -伸炔基單獨或與其他基團組合時意指包含一個碳-碳三鍵、具有2至3個碳原子之不飽和直鏈二價基團。此等基團之實例係 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 及 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ ；尤其 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 。

【0111】 術語「 C_{x-y} -烯基」(x及y各自係整數)單獨或以組合使用時係指具有x至y個碳原子之直鏈或具支鏈烴鏈，其中該鏈具有一個雙鍵。因此，術語 C_{2-3} -烯基單獨或與其他基團組合時意指具有2至3個碳原子及一個雙鍵之具支鏈或直鏈基團。 C_{2-3} -烯基之實例係 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ ；尤其 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 。

【0112】 術語「鹵素」意指氟、氯、溴或碘，尤其係氟、氯或溴。對於取代基 R^1 而言，較佳實例係溴或氯。當「鹵素」係針對飽和碳原子之取代基時，較佳者係氟。舉例而言，當 R^1 表示經單取代或經二取代之 C_3 - C_6 -環烷基時，較佳鹵素取代基係氟。對於基團 R^2 (例如 R^2 表示經鹵素取代之苯基)具有之取代基，較佳實例係氟或氯。

【0113】術語「氟烷基」單獨或以組合使用時係指如前文所定義之含有1至3個碳原子且其中一或多個(且可能所有)氫原子已經氟替代之烷基。術語「 C_{x-y} -氟烷基」(x及y各自係整數)係指如前文所定義之含有x至y個碳原子之氟烷基。舉例而言， C_{1-3} -氟烷基含有1至3個碳原子，其中1至7個氫原子已經氟替代。氟烷基之代表性實例包括三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基及2,2,2-三氟乙基。較佳者係 C_1 -氟烷基，例如二氟甲基及三氟甲基；最佳者係三氟甲基。

【0114】術語「環烷基」單獨或以組合使用時係指含有3至7個碳原子(較佳3至6個碳原子)之飽和單環烴環。術語「 C_{x-y} -環烷基」(x及y各自係整數)係指含有x至y個碳原子之飽和單環烴環。舉例而言， C_{3-7} 環烷基含有3至7個碳原子。如用於取代基 R^1 之 C_{3-6} -環烷基之實例係環丙基、環丁基、環戊基及環己基；較佳實例係環丙基及環丁基；最佳實例係環丙基。對於基團 R^2 (例如 R^2 表示經 C_{3-6} -環烷基取代之苯基)具有之 C_{3-6} -環烷基取代基，較佳實例係環丁基、環戊基及環己基。如用於取代基 R^2 之 C_{3-7} -環烷基之實例係環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基；較佳實例係環丁基、環戊基及環己基；最佳實例係環戊基及環己基。 C_{5-6} -環烷基之實例係環戊基及環己基。 C_{4-7} -環烷基之實例係環丁基、環戊基、環己基及環庚基。所有以上基團均未經取代或如明確定義經取代。

【0115】術語「5員至6員雜環烷基」單獨或以組合使用時係指含有5個或6個碳原子之飽和單環烴環，其中一或兩個碳原子彼此獨立地由雜原子替代，該雜原子各自獨立地選自氮、氧或硫。此等雜環烷基之實例係吡咯啶基、吡啶基、咪啶基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、1,2-氧硫雜環戊烷基、1,3-氧硫雜環戊烷基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、四氫吡喃基、

1,4-二噁烷基、噻烷基、1,3-二噻烷基、1,4-二噻烷基、嗎啉基及硫嗎啉基。對於取代基 R^2 ，較佳實例係六氫吡啶基；更佳地六氫吡啶-4-基，且最佳地在六氫吡啶氮原子處經單取代之六氫吡啶-4-基。所有以上基團均未經取代或如明確定義經取代。

【0116】 術語「芳基」單獨或以組合使用時意指苯基或萘基(較佳地苯基)。芳基可未經取代或如明確定義經取代。

【0117】 術語「5員至6員雜芳基」單獨或以組合使用時意指含有1至最多4個各自獨立地選自氧、氮及硫之環雜原子(較佳地1至最多3個環雜原子)之5員至6員單環芳香族環。此等雜芳基之實例係5員雜芳基，例如呋喃基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基；及6員雜芳基，例如吡啶基、嘧啶基、嗒嗒基、吡嗒基。當用於定義 R^1 時，術語「5員雜芳基」係指諸如尤其吡唑基或噻吩基等5員雜芳基；具體而言噻吩-2-基、噻吩-3-基、吡唑-3-基及吡唑-4-基(尤其吡唑-4-基及噻吩-3-基)。當用於定義 R^1 時，術語「6員雜芳基」係指諸如尤其吡啶基(尤其吡啶-3-基)等6員雜芳基。當用於定義 R^2 時，5員至6員雜芳基之一個較佳實例係5員雜芳基。當用於定義 R^2 時，術語「5員雜芳基」係指諸如尤其吡唑基、三唑基或噻吩基等5員雜芳基；較佳基團係噻吩-2-基、噻吩-3-基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基及吡唑-4-基(尤其1,2,3-三唑-4-基、吡唑-4-基、噻吩-2-基及噻吩-3-基)。所有以上基團均未經取代或如明確定義經取代。

【0118】 術語「烷氧基」單獨或以組合使用時係指其中烷基係如前文所定義之烷基-O-基團。術語「 C_{x-y} -烷氧基」(x及y各自係整數)係指如前文所定義之含有x至y個碳原子之烷氧基。舉例而言， C_{1-4} -烷氧基意指

其中術語「C₁₋₄-烷基」具有先前給定意義之式C₁₋₄-烷基-O-之基團。基團C₁₋₃-烷氧基意指其中術語「C₁₋₃-烷基」具有先前給定意義之式C₁₋₃-烷基-O-之基團。C₁₋₄-烷氧基之實例係甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。C₁₋₃-烷氧基之實例係甲氧基、乙氧基、正丙氧基及異丙氧基；尤其甲氧基。

【0119】 術語「C₁₋₃-烷氧基-甲基」單獨或以組合使用時係指如前文所定義之C₁₋₃-烷氧基，其中該C₁₋₃-烷氧基直接連接至亞甲基。舉例而言，C₁₋₃-烷氧基-甲基係基團甲氧基-甲基(-CH₂-O-CH₃)、乙氧基-甲基(-CH₂-O-C₂H₅)、正丙氧基-甲基(-CH₂-O-C₃H₇)、異丙氧基-甲基(-CH₂-O-CH(CH₃)₂)；較佳者係甲氧基-甲基(-CH₂-O-CH₃)。

【0120】 術語「氟烷氧基」單獨或以組合使用時係指如前文所定義之含有1至3個碳原子且其中一或多個(且可能所有)氫原子已經氟替代之烷氧基。術語「C_{x-y}-氟烷氧基」(x及y各自係整數)係指如前文所定義之含有x至y個碳原子之氟烷氧基。舉例而言，C₁₋₃-氟烷氧基含有1至3個碳原子，其中1至7個氫原子已經氟替代。氟烷氧基之代表性實例包括三氟甲氧基、二氟甲氧基、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基及2,2,2-三氟乙氧基。較佳者係C₁-氟烷氧基，例如三氟甲氧基及二氟甲氧基，以及C₂-氟烷氧基2,2,2-三氟乙氧基。

【0121】 術語「苯基-(CH₂)₀₋₁-」單獨或以組合使用時係指經由直接鍵或經由亞甲基連接至分子之其餘部分之苯環，即「苯基-(CH₂)₀₋₁-」係指苯基或苄基。值得注意的是，此苯基-(CH₂)₀₋₁-直接連接至分子之其餘部分，即較佳者係苯基。苯基-(CH₂)₀₋₁-之苯環部分未經取代或如明確定義經取代。

【0122】術語「飽和7員至11員橋接、稠合或螺二環烴環系」係指兩個烴環，其具有至少一個共用碳原子且其中兩個環中之碳原子總數為7至11之整數。更具體而言，

- 術語飽和7員至11員橋接二環烴環系係指由術語「二環[x.y.z]烷基」所描述之化合物，其中碳原子之總數係7至11之整數，且「x」、「y」及「z」中之每一者大於0 [即「x」、「y」及「z」之總和係5至9；且整數「x」、「y」及「z」獨立地指示連接至兩個三級碳原子之三個橋中之每一者中呈遞降次序($x > y > z$)之碳原子數]。此7員至11員橋接二環烴環系之實例係二環[2.2.1]庚基、二環[2.2.2]辛基、二環[3.1.1]庚基、二環[3.2.1]辛基、二環[3.3.1]壬基、二環[4.2.1]壬基、二環[4.2.2]癸基、二環[4.3.1]癸基、二環[5.2.1]癸基、二環[5.2.2]十一烷基、二環[5.3.1]十一烷基及二環[6.2.1]十一烷基；尤其二環[2.2.1]庚基；

- 術語飽和7員至11員稠合二環烴環系係指由術語「二環[x.y.0]烷基」所描述之化合物，其中碳原子之總數係7至11之整數；[應理解，整數「x」及「y」彼此獨立地指示連接至兩個三級碳原子之兩個橋中之每一者中呈遞降次序($x > y > 0$)之碳原子數]。舉例而言，以下組合[x,y,0]係可能的：[3.1.0]、[4.1.0]、[5.1.0]、[3.2.0]、[4.2.0]、[5.2.0]、[6.2.0]、[7.2.0]、[3.3.0]、[4.3.0]、[5.3.0]、[6.3.0]、[4.4.0]及[5.4.0]。此7員至11員稠合烴環系之實例係二環[3.1.0]己基、二環[3.2.0]庚基、二環[3.3.0]辛基、二環[4.1.0]庚基、二環[4.2.0]辛基、二環[4.3.0]壬基、二環[4.4.0]癸基、二環[5.1.0]辛基、二環[5.2.0]壬基、二環[5.3.0]癸基及二環[5.4.0]十一烷基；且

- 術語飽和7員至11員螺二環烴環系係指由術語「螺[x.y]烷基」

所描述之化合物，其中碳原子之總數係7至11之整數；[應理解，整數「x」及「y」表示連接至一個四級碳原子之兩個碳環中之每一者中的碳原子數]。舉例而言，以下組合[x.y]係可能的：[3.3]、[3.4]、[3.5]、[3.6]、[3.7]、[4.2]、[4.4]、[4.5]、[4.6]、[5.2]及[5.5]。此等7員至11員螺二環烴環系之實例係：螺[3.3]庚基、螺[3.4]辛基、螺[3.5]壬基、螺[3.6]癸基、螺[2.3]己基、螺[2.4]庚基、螺[4.4]壬基及螺[4.5]癸基。

【0123】 術語「7員至11員橋接、稠合或螺二環烴環系，其中該環系含有一個碳-碳雙鍵」係指如上文所定義之7員至11員橋接、稠合或螺二環烴環系，其中一個飽和碳-碳由碳-碳雙鍵替代。此等基團之實例係二環[2.2.1]庚-5-烯-2-基-甲基。

【0124】 術語「7員至11員橋接、稠合或螺二環烴環系，其中在該環系中視情況一個環碳原子由環氧原子替代」係指如上文所定義之7員至11員橋接、稠合或螺二環烴環系，其中一個環碳原子由氧環原子替代。此等基團之實例係7-氧雜-二環[2.2.1]庚-2-基-甲基。

【0125】 術語「飽和5員至11員橋接、稠合或螺二環烴環系」係指兩個烴環，其具有至少一個共用碳原子且其中兩個環中之碳原子總數為5至11之整數。更具體而言，

- 術語飽和5員至11員橋接二環烴環系係指由術語「二環[x.y.z]烷基」所描述之化合物，其中碳原子之總數係5至11之整數，且「x」、「y」及「z」中之每一者大於0 [即「x」、「y」及「z」之總和係3至9；且整數「x」、「y」及「z」獨立地指示連接至兩個共享三級碳原子之三個橋中之每一者中呈遞降次序($x \geq y \geq z$)之碳原子數]。此5員至11員橋接二環烴環系之實例係二環[1.1.1]戊基、二環[2.1.1]己基、二環[2.2.1]庚

基、二環[2.2.2]辛基、二環[3.1.1]庚基、二環[3.2.1]辛基、二環[3.3.1]壬基、二環[4.2.1]壬基、二環[4.2.2]癸基、二環[4.3.1]癸基、二環[5.2.1]癸基、二環[5.2.2]十一烷基、二環[5.3.1]十一烷基及二環[6.2.1]十一烷基；尤其二環[1.1.1]戊基、二環[2.1.1]己基及二環[2.2.1]庚基；

- 術語飽和5員至11員稠合二環烴環系係指由術語「二環[x.y.0]烷基」所描述之化合物，其中碳原子之總數係5至11之整數；[應理解，整數「x」及「y」彼此獨立地指示連接至兩個共享三級碳原子之兩個橋中之每一者中呈遞降次序($x \geq y > 0$)之碳原子數]。舉例而言，以下組合[x,y,0]係可能的：[2.1.0]、[2.2.0]、[3.1.0]、[4.1.0]、[5.1.0]、[3.2.0]、[4.2.0]、[5.2.0]、[6.2.0]、[7.2.0]、[3.3.0]、[4.3.0]、[5.3.0]、[6.3.0]、[4.4.0]及[5.4.0]。此5員至11員稠合烴環系之實例係二環[2.1.0]戊基、二環[2.2.0]己基、二環[3.1.0]己基、二環[3.2.0]庚基、二環[3.3.0]辛基、二環[4.1.0]庚基、二環[4.2.0]辛基、二環[4.3.0]壬基、二環[4.4.0]癸基、二環[5.1.0]辛基、二環[5.2.0]壬基、二環[5.3.0]癸基及二環[5.4.0]十一烷基；尤其二環[3.3.0]辛基及二環[4.4.0]癸基；且

- 術語飽和5員至11員螺二環烴環系係指由術語「螺[x.y]烷基」所描述之化合物，其中碳原子之總數係5至11之整數；[應理解，整數「x」及「y」表示連接至一個共享四級碳原子之兩個橋中之每一者中的碳原子數]。舉例而言，以下組合[x,y]係可能的：[3.3]、[3.4]、[3.5]、[3.6]、[3.7]、[2.4]、[4.4]、[4.5]、[4.6]、[2.5]及[5.5]。此等5員至11員螺二環烴環系之實例係：螺[3.3]庚基、螺[3.4]辛基、螺[3.5]壬基、螺[3.6]癸基、螺[2.3]己基、螺[2.4]庚基、螺[4.4]壬基及螺[4.5]癸基；尤其螺[4.5]癸基。

【0126】術語「5員至11員橋接、稠合或螺二環烴環系，其中該環系含有一個碳-碳雙鍵」係指如上文所定義之5員至11員橋接、稠合或螺二環烴環系，其中一個飽和碳-碳鍵由碳-碳雙鍵替代。此一基團之實例係二環[2.2.1]庚-5-烯-2-基。

【0127】術語「5員至11員橋接、稠合或螺二環烴環系，其中在該環系中視情況一個環碳原子由環氧原子替代」係指如上文所定義之5員至11員橋接、稠合或螺二環烴環系，其中一個環碳原子(即CH₂-基團)由氧環原子替代。此一基團之實例係7-氧雜-二環[2.2.1]庚-2-基。

【0128】術語「與苯環稠合之C₅₋₆-環烷基」係指包含如上文所定義之C₅₋₆-環烷基之環系，其與苯環具有兩個共用碳原子，其中該C₅₋₆-環烷基或該苯基連接至A；尤其C₅₋₆-環烷基環連接至A。此等環系之實例係1,2,3,4-四氫萘及2,3-二氫-1H-茛；尤其1,2,3,4-四氫萘-1-基、1,2,3,4-四氫萘-2-基及2,3-二氫-1H-茛-1-基；尤其1,2,3,4-四氫萘-1-基及1,2,3,4-四氫萘-2-基。

【0129】式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽可用作藥劑，例如用於經腸(尤其例如經口)或非經腸(包括局部施加或吸入)投與之呈醫藥組合物形式之藥劑。

【0130】式(I)化合物適於抑制IDO及/或TDO酶，且適於預防及/或治療哺乳動物(尤其例如人類)中與IDO及/或TDO酶有關之疾病或病症(尤其例如癌症)。

【0131】醫藥組合物之產生可以任一熟習此項技術者所熟悉之方式(例如，參見Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 第21版(2005), 第5部分, 「Pharmaceutical Manufacturing」[由Lippincott

Williams及Wilkins出版])藉由將所闡述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽(視情況與其他有治療價值之物質組合)連同適宜之無毒、惰性、醫藥上可接受之固體或液體載劑材料及(若需要)常用醫藥佐劑製成蓋倫(galenical)投與形式來實現。

【0132】 在本發明之較佳實施例中，所投與量包含每天介於1 mg與1000 mg之間、具體而言每天介於5 mg與500 mg之間、更具體而言每天介於25 mg與400 mg之間，尤其每天介於50 mg與200 mg之間。

【0133】 每當使用詞語「介於.....之間」來闡述數值範圍時，應理解所指示範圍之端點明確地包括在該範圍內。舉例而言：若將溫度範圍闡述為介於40°C與80°C之間，則此意味著端點40°C及80°C包括在該範圍內；或若將變量定義為介於1與4之間之整數，則此意味著變量為整數1、2、3或4。

【0134】 除非涉及溫度使用，否則置於數值「X」前之術語「約」在本申請案中係指自X減去10% X延伸至X加上10% X之區間，且較佳係指自X減去5% X延伸至X加上5% X之區間。在溫度之具體情形下，置於溫度「Y」前之術語「約」(或者「大約」)在本申請案中係指自溫度Y減去10°C延伸至Y加上10°C之區間，較佳係指自Y減去5°C延伸至Y加上5°C之區間。

【0135】 為避免任何疑問，若將化合物闡述為可用於預防或治療某些疾病，則此等化合物同樣適用於製備用於預防或治療該等疾病之藥劑。

【0136】 本發明亦係關於預防或治療上文及/或下文所提及之疾病或病症之方法，其包含向個體單獨或與其他藥理學活性化合物及/或療法組合投與醫藥活性量之式(I)化合物。

【0137】術語「預防」之含義亦可理解為「防護(prophylaxis)」。

【0138】一或多種式(I)化合物可用於預防及/或治療與IDO及/或TDO酶有關之疾病或病症；尤其例如癌症。

【0139】癌症可定義為包括皮膚癌，包括黑色素瘤；轉移性黑色素瘤；肺癌，包括非小細胞肺癌；膀胱癌，包括尿膀胱癌；尿路上皮細胞癌；腎癌，包括腎細胞癌；轉移性腎細胞癌；轉移性腎透明細胞癌；胃腸癌，包括結腸直腸癌；轉移性結腸直腸癌；家族性腺瘤息肉病(FAP)；食管癌；胃癌；膽囊癌；膽道癌；肝細胞癌；及胰臟癌，例如胰臟腺癌或胰臟導管癌；子宮內膜癌；卵巢癌；子宮頸癌；神經胚細胞瘤；前列腺癌，包括去勢抵抗性前列腺癌；腦瘤，包括腦轉移瘤、惡性神經膠質瘤、多形性神經膠母細胞瘤、髓母細胞瘤、腦脊髓膜瘤、神經胚細胞瘤、星細胞瘤；乳癌，包括三陰性乳癌；口腔腫瘤；鼻咽腫瘤；胸部癌症；頭頸癌；間皮瘤；白血病，包括急性骨髓性白血病、成人T細胞白血病；癌；腺癌；甲狀腺癌，包括乳頭狀甲狀腺癌；絨毛膜癌；肉瘤，包括尤恩氏肉瘤(Ewing's sarcoma)；骨肉瘤；橫紋肌肉瘤；卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)；淋巴瘤，包括柏基特淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、MALT淋巴瘤；多發性骨髓瘤；及病毒誘導之腫瘤。

【0140】癌症可尤其定義為包括皮膚癌，具體而言其晚期黑色素瘤及默克爾細胞癌(Merkel cell carcinoma)；肺癌，包括非小細胞肺癌；膀胱癌；頭頸癌；腎細胞癌；霍奇金氏淋巴瘤；子宮頸癌；子宮內膜癌；乳癌；結腸癌；胃腸基質瘤；胰臟癌；前列腺癌；白血病，包括急性骨髓性白血病；淋巴瘤；胃癌；卵巢癌；食管癌；肝癌；及腦瘤，具體而言神經

膠母細胞瘤、間皮瘤、神經胚細胞瘤；肉瘤，具體而言高惡性度骨肉瘤、星細胞瘤、骨髓瘤。

【0141】 癌症可尤其定義為包括皮膚癌，具體而言晚期黑色素瘤及默克爾細胞癌；肺癌(尤其非小細胞肺癌(NSCLC))；膀胱癌；頭頸癌；腎細胞癌；及霍奇金氏淋巴瘤。

【0142】 一或多種式(I)化合物可單獨或與其他藥理學活性化合物及/或療法組合用於預防及/或治療任何癌症，尤其上文所提及之癌症。

【0143】 除癌症，尤其如上文所列示之癌症以外，與IDO及/或TDO酶有關之其他疾病或病症亦可定義為包括神經退化病症，例如帕金森氏病、阿茲海默氏病、杭丁頓氏病及肌肉萎縮性脊髓側索硬化症；中樞神經系統(CNS)病症，例如精神障礙(精神分裂症、抑鬱症)；疼痛；中風；癲癇；慢性傳染病，例如HIV (AIDS包括其表現，例如惡病質、失智症及腹瀉)及HCV；由各種細菌(例如披衣菌屬(Chlamydia)菌株及致腸病菌株)、寄生蟲(例如錐蟲屬(Trypanosoma)、利什曼蟲屬、瘧原蟲屬(plasmodium))或病毒(例如流行性感冒、人類乳頭瘤病毒、巨細胞病毒、艾司坦-巴爾病毒(Epstein-Barr virus)、脊髓灰白質炎病毒、水痘帶狀疱疹病毒及柯薩奇病毒(coxsackie virus))引起之感染及發炎；代謝失調，例如肥胖症、2型糖尿病及/或脂肪酸肝病；白內障；子宮內膜異位症；避孕及流產。

【0144】 術語「放射療法」或「輻射療法」或「輻射腫瘤學」係指電離輻射在預防(輔助療法)及/或治療癌症中之醫學應用；包括外部及內部放射療法。

【0145】 術語「靶向療法」係指用一或多種對特定類型之癌細胞或

基質細胞起作用之抗贅瘤劑(例如小分子或抗體)來預防/防護(輔助療法)及/或治療癌症。一些靶向療法阻斷某些酶、蛋白質或參與癌細胞生長及擴散之其他分子之作用。其他類型之靶向療法幫助免疫系統殺死癌細胞(免疫療法)；或將毒性物質直接遞送至癌細胞並將其殺死。尤其適於與本發明之化合物組合之靶向療法之實例係免疫療法，尤其靶向程式化死亡1 (PD-1)受體或其配體PD-L1之免疫療法(Feig C等人，PNAS 2013)。

【0146】 當與式(I)化合物組合使用時，術語「靶向療法」尤其係指諸如以下等藥劑：a) 表皮生長因子受體(EGFR)抑制劑或阻斷抗體(例如，吉非替尼(Gefitinib)、厄洛替尼(Erlotinib)、阿法替尼(Afatinib)、埃克替尼(Icotinib)、拉帕替尼(Lapatinib)、帕尼單抗(Panitumumab)、紫魯木單抗(Zalutumumab)、尼妥珠單抗(Nimotuzumab)、馬妥珠單抗(Matuzumab)及西妥昔單抗(Cetuximab))；b) RAS/RAF/MEK路徑抑制劑(例如，威羅菲尼(Vemurafenib)、索拉菲尼(Sorafenib)、達拉菲尼(Dabrafenib)、GDC-0879、PLX-4720、LGX818、RG7304、曲美替尼(Trametinib)(GSK1120212)、考比替尼(Cobimetinib)(GDC-0973/XL518)、比尼替尼(Binimetinib)(MEK162、ARRY-162)、司美替尼(Selumetinib)(AZD6244))；c) 傑納斯激酶(Janus kinase, JAK)抑制劑(例如，魯索替尼(Ruxolitinib)、伊他替尼(Itacitinib)、莫洛替尼(Momelotinib))；d) 芳香酶抑制劑(例如，依西美坦(Exemestane)、來曲唑(Letrozole)、阿那曲唑(Anastrozole)、伏氮唑(Vorozole)、福美坦(Formestane)、法曲唑(Fadrozole))；e) 血管生成抑制劑，尤其VEGF信號傳導抑制劑，例如貝伐珠單抗(Bevacuzimab)(癌思停(Avastin))、雷莫蘆單抗(Ramucirumab)、索拉菲尼(Sorafenib)或阿西替尼(Axitinib)；f) 免

疫檢查點抑制劑(例如：抗PD1抗體，例如派姆單抗(Pembrolizumab)(蘭布魯珠單抗(Lambrolizumab)、MK-3475)、尼沃魯單抗(Nivolumab)、匹利珠單抗(Pidilizumab)(CT-011)、AMP-514/MED10680、PDR001、SHR-1210；REGN2810、BGBA317、PF-06801591、MGA-012、TSR042、JS-001、BCD100、IBI-308、BI-754091；靶向PD-1之融合蛋白，例如AMP-224；小分子抗PD1劑，例如WO2015/033299、WO2015/044900及WO2015/034820中所揭示之化合物；抗PD1L抗體，例如BMS-936559、阿替珠單抗(atezolizumab)(MPDL3280A、RG7446)、阿維魯單抗(avelumab)(MSB0010718C)、德瓦魯單抗(durvalumab)(MEDI4736)；抗PDL2抗體，例如AMP224；抗CTLA-4抗體，例如伊匹單抗(ipilimumab)、曲美目單抗(tremelimumab)；抗淋巴球活化基因3 (LAG-3)抗體，例如BMS-986016、IMP701、MK-4280、ImmuFact IMP321；抗T細胞免疫球蛋白黏蛋白-3 (TIM-3)抗體，例如MBG453、TSR-022；具有Ig及ITIM結構域(TIGIT)之抗T細胞免疫受體抗體，例如RG6058 (抗TIGIT、MTIG7192A)；抗殺手細胞免疫球蛋白樣受體(KIR)，例如利利單抗(Lirilumab)(IPH2102/BMS-986015)；g) 疫苗接種方法(例如，樹突細胞疫苗接種、肽或蛋白質疫苗接種(例如，用gp100肽或MAGE-A3肽)；h) 再引入經遺傳修飾以分泌免疫調節因子之患者源或同種異體(非自體)癌細胞，例如顆粒球單核球群落刺激因子(GMCSF)基因轉染之腫瘤細胞疫苗(GVAX)或Fms有關之酪胺酸激酶3(Flt-3)配體基因轉染之腫瘤細胞疫苗(FVAX)或類鐸受體增強之GM-CSF基於腫瘤之疫苗(TEGVAX)；i) 基於T細胞之過繼性免疫療法，包括嵌合抗原受體(CAR)改造之T細胞(例如，CTL019)；j) 基於細胞介素或免疫細

胞介素之療法(例如，干擾素 α 、干擾素 β 、干擾素 γ 、介白素2、介白素15)；k) 類鐸受體(TLR)激動劑(例如，雷西莫特(resiquimod)、咪喹莫特(imiquimod)、莫托莫德(motolimod)、吡喃葡萄糖基脂質A、CpG寡去氧核苷酸)；l) 沙利竇邁(Thalidomide)類似物(例如，雷利竇邁(Lenalidomide)、泊馬竇邁(Pomalidomide))；m) T細胞共刺激受體活化劑(例如，抗CD137/4-1BB抗體、例如BMS-663513(烏瑞魯單抗(urelumab))、烏托魯單抗(Utomilumab)(PF-05082566)；抗OX40/CD134(腫瘤壞死因子受體超家族，成員4)(例如RG7888(MOXR0916)、9B12；MEDI6469、GSK3174998、MEDI0562)、抗OX40-配體/CD252；抗糖皮質激素誘導之TNFR家族有關基因(GITR)(例如TRX518、MEDI1873、MK-4166、BMS-986156)、抗CD40(TNF受體超家族成員5)抗體(例如達西珠單抗(Dacetuzumab)(SGN-40)、HCD122、CP-870,893、RG7876、ADC-1013、APX005M、SEA-CD40)；抗CD40-配體抗體(例如BG9588)；抗CD27抗體，例如瓦利珠單抗(Varlilumab)；抗CD28抗體；抗ICOS抗體；n) 結合腫瘤特異性抗原之分子以及T細胞表面標記物，例如雙特異性抗體或抗體片段、抗體模擬蛋白(例如經設計錨蛋白重複蛋白(DARPINS))、雙特異性T細胞接合器(BITE，例如AMG103、AMG330)；o) 靶向群落-刺激因子-1受體(CSF-1R)之抗體或小分子量抑制劑(例如，艾瑪珠單抗(Emactuzumab)(RG7155)、卡拉珠單抗(Cabiralizumab)(FPA-008)、PLX3397)；p) 靶向天然殺手細胞上之免疫細胞檢查點之藥劑，例如針對殺手細胞免疫球蛋白樣受體(KIR)之抗體，例如利利單抗(IPH2102/BMS-986015)；q) 靶向腺苷受體或將ATP轉化成腺苷之外核酸酶CD39及CD73之藥劑，例如MEDI9447(抗CD73抗體)、

PBF-509；CPI-444 (腺苷A2a受體拮抗劑)。

【0147】 當與式(I)化合物組合使用時，免疫檢查點抑制劑(例如f)下所列示之彼等)及尤其靶向程式化細胞死亡受體1 (PD-1受體)或其配體PD-L1之彼等較佳。

【0148】 術語「化學療法」係指利用一或多種細胞毒性抗贅瘤劑(「細胞毒性化學治療劑」)來治療癌症。化學療法通常與其他癌症治療(例如輻射療法或手術)結合使用。該術語尤其係指藉由殺死快速分裂(大多數癌細胞之一種主要性質)之細胞起作用之習用化學治療劑。化學療法可一次使用一種藥物(單一藥劑化學療法)或一次性使用若干種藥物(組合化學療法或多化學療法)。使用僅在光曝露後轉化成細胞毒性活性之藥物的化學療法稱為光化學療法或光動力學療法。

【0149】 如本文所使用之術語「細胞毒性化學治療劑」或「化學治療劑」係指誘導細胞凋亡或壞死細胞死亡之活性抗贅瘤劑。當與式(I)化合物組合使用時，該術語尤其係指諸如以下之習用細胞毒性化學治療劑：

1) 烷基化劑(例如，甲基二氯乙基胺(mechlorethamine)、氮芥苯丁酸(chlorambucil)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、異環磷醯胺(ifosfamide)、鏈脲黴素(streptozocin)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、美法侖(melphalan)、白消安(busulfan)、達卡巴嗪(dacarbazine)、替莫唑胺(temozolomide)、噻替派(thiotepa)或六甲蜜胺(altretamine)；尤其替莫唑胺)；2) 鉑藥物(例如，順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)或奧沙利鉑(oxaliplatin))；3) 抗代謝物藥物(例如，5-氟尿嘧啶、卡培他濱(capecitabine)、6-巯嘌呤、胺甲喋呤(methotrexate)、吉西他濱、阿糖胞苷(cytarabine)、氟達拉濱(fludarabine)或培美曲塞

(pemetrexed))；4) 抗腫瘤抗生素(例如，道諾黴素(daunorubicin)、多柔比星、泛艾黴素(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、放線菌素-D(actinomycin-D)、博來黴素(bleomycin)、絲裂黴素-C(mitomycin-C)或米托蒽醌(mitoxantrone))；5) 有絲分裂抑制劑(例如，太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel)、伊沙匹隆(ixabepilone)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春瑞濱(vinorelbine)、長春地辛(vindesine)或雌氫芥)；或6) 拓樸異構酶抑制劑(例如，依託泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)、托泊替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)、二氟替康(diflomotecan)或依洛替康(elomotecan))。

【0150】 當與式(I)化合物組合使用時，較佳細胞毒性化學治療劑係上文所提及之烷基化劑(尤其福莫司汀(fotemustine)、環磷醯胺、異環磷醯胺、卡莫司汀、達卡巴嗪及其前藥，尤其例如替莫唑胺或該等化合物之醫藥上可接受之鹽；尤其替莫唑胺)；有絲分裂抑制劑(尤其太平洋紫杉醇、多西他賽、伊沙匹隆或該等化合物之醫藥上可接受之鹽；尤其太平洋紫杉醇)；鉑藥物(尤其順鉑、奧沙利鉑及卡鉑)；以及依託泊苷及吉西他濱。1) 化學療法可以治癒性目的來給予或其可旨在延長壽命或減輕症狀。2) 組合模態化學療法係一起使用藥物與其他癌症治療(例如輻射療法或手術)。3) 誘導性化學療法係利用化學治療藥物之第一線癌症治療。此類型之化學療法用於治癒性目的。4) 鞏固性化學療法係在緩解後給予以延長總體無疾病時間且改良總體存活。所投與藥物與達成緩解之藥物相同。5) 強化性化學療法與鞏固性化學療法相同，但使用與誘導性化學療法不同之藥物。6) 組合性化學療法涉及同時利用多種不同藥物來治療患者。該等藥物之機制及副作用不同。最大優點係最小化對任一藥劑產生抗

性之機會。此外，該等藥物通常可以較低劑量使用，以減小毒性。7) 新輔助化學療法係在局部治療(例如手術)之前給予，且經設計以使原發性腫瘤收縮。亦將其給予具有高微轉移疾病風險之癌症。8) 輔助性化學療法係在局部治療(放射療法或手術)後給予。其可在幾乎沒有存在癌症之證據、但具有復發風險時使用。其亦可用於殺死已擴散至身體其他部分之任何癌性細胞。該等微轉移可利用輔助性化學療法來治療，且可降低由該等散播性細胞引起之復發率。9) 維持性化學療法係重複低劑量治療以延長緩解。10) 補救性化學療法或姑息性化學療法並非以治癒性目的來給予，而僅僅為減小腫瘤負荷並延長預期壽命。對於該等方案，通常預期較佳毒性特徵。

【0151】

式(I)化合物之製備：

式(I)化合物可藉由下文給出之方法、藉由實例中給出之方法或藉由類似方法來製造。最佳反應條件可隨所使用之具體反應物或溶劑而變化，但此等條件可由熟習此項技術者藉由常規最佳化程序來確定。

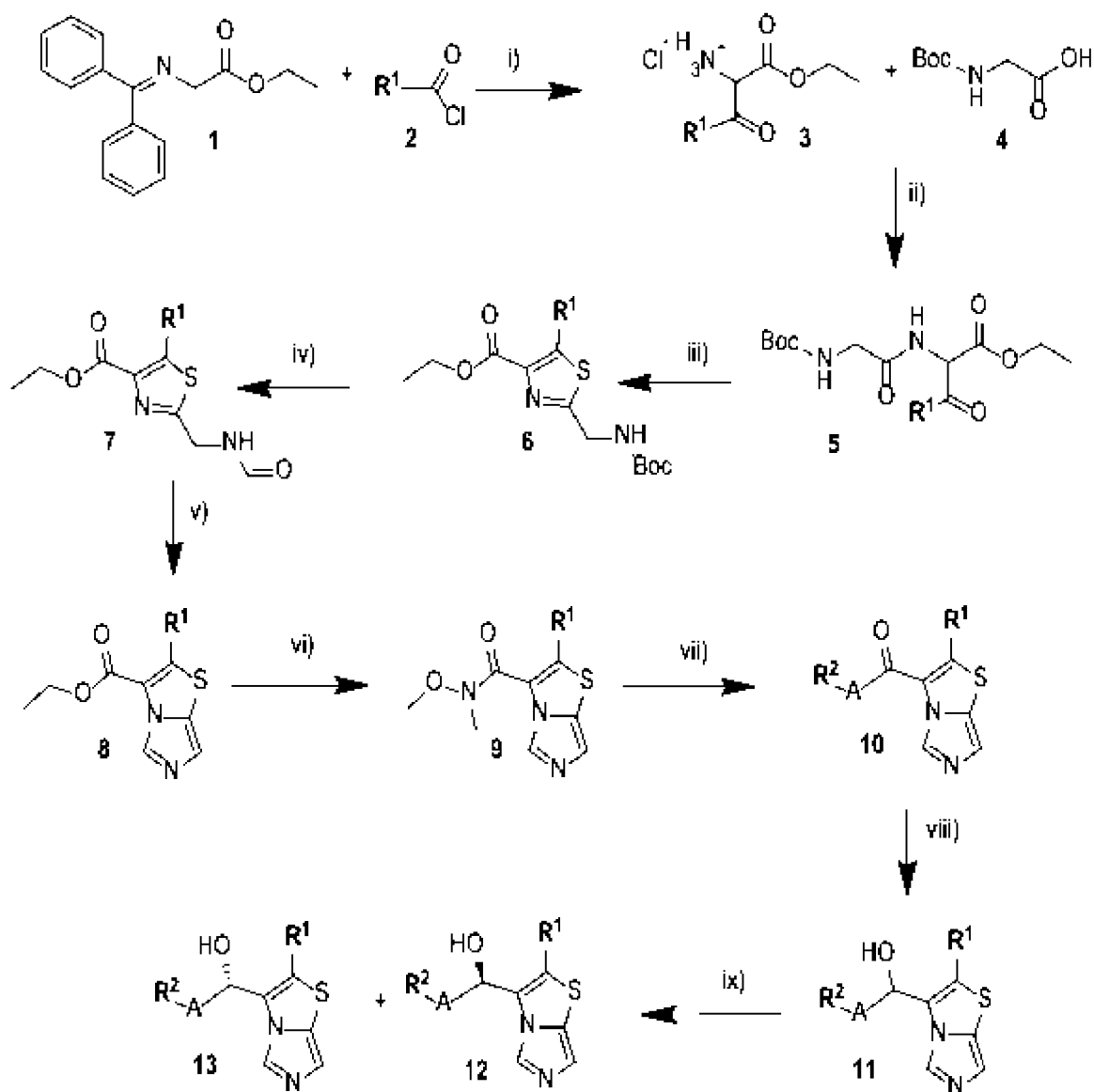
【0152】 在下文方案中，通用基團A、R¹、R²係如針對式(I)化合物所定義。在一些情況下，通用基團A、R¹及R²可與方案中所圖解說明之裝配不相容，且因此將需要使用保護基團(PG)。保護基團之使用為業內所熟知(例如，參見「Protective Groups in Organic Synthesis」，T.W. Greene、P.G.M. Wuts，Wiley-Interscience, 1999)。出於本論述之目的，將假設此等保護基團視需要處於適當位置。在一些情形下，可(例如)藉由操縱取代基以得到新最終產物來進一步修飾最終產物。該等操縱可包括(但不限於)熟習此項技術者通常已知之還原、氧化、烷基化、醯基化及水

解反應。所獲得之化合物亦可以本身已知之方式轉化成鹽，尤其醫藥上可接受之鹽。

【0153】 本發明之式(I)化合物可根據如下文所概述之一般合成方案(方案1)來製備。

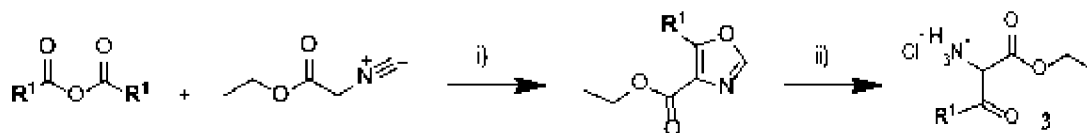
【0154】 藉由在低溫(例如-78°C)下於溶劑(如THF)中利用強鹼(例如雙(三甲基矽基)胺基鋰)使N-(二苯基亞甲基)甘胺酸乙基酯(**1**)去質子化來開始合成。然後在低溫(例如-78°C)下將此反應性中間體添加至羰基氯**2**於溶劑(例如THF)中之溶液，以在標準水性後處理及層析純化之後得到胺基-酯衍生物**3**。可使用製備化合物**3**之其他方法，例如於酸性介質中使相應噁唑(藉由標準方法形成)開環(方案2)。然後使化合物**3**與經Boc保護之甘胺酸**4**反應。在此步驟中，在低溫(例如-20°C)下於溶劑(例如THF)中，在鹼(例如NMM)存在下藉由與氯甲酸異丁基酯形成混合酸酐使酸官能基活化。在低溫(例如-20°C)下向**4**之活化中間體添加衍生物**3**。在反應終止後，標準水性後處理及層析純化使得化合物**5**分離。藉由使前體**5**與勞氏試劑(Lawesson's reagent)於極性非質子溶劑(例如THF)中在回流下反應若干小時使其轉變成三取代之噁唑衍生物**6**。在標準水性後處理及層析純化之後獲得噁唑衍生物**6**。藉由將**6**溶解於惰性氯化溶劑(例如二氯甲烷)中將Boc-保護基團裂解掉，並將三氟乙酸小心地添加至混合物。反應通常較快，且在約1小時之反應時間之後藉由將溶劑蒸發來獲得未保護之胺。甲醯化至**7**可藉由將未保護之胺溶解於溶劑(例如二氯甲烷)中且利用鹼性碳酸鹽水溶液將pH調整至8來達成。在升高溫度(例如50°C)下向此混合物添加甲酸及乙酸酐(1/1莫耳比；與**6**相比3當量)之混合物。60分鐘後，藉由標準水性後處理獲得化合物**7**，且不經進一步純化即用於下一步驟中。**7**至

8之去水環化(縮合)係藉由將**7**溶解於惰性氯化溶劑(例如二氯甲烷)中，且藉由添加去水劑(例如磷(V)醯氯)，之後在升高溫度(例如二氯甲烷回流)下將反應混合物攪拌若干小時來完成。然後可藉由小心地添加鹼性碳酸鹽水溶液使反應混合物淬滅，且藉由標準水性後處理、之後進行層析純化獲得產物**8**。藉由將酯**8**溶解於THF /水= 2/1混合物中且添加過量(例如，2-3當量)之氫氧化鋰一水合物將乙基酯水解開始，以兩步程序自**8**獲得溫勒伯醯胺(Weinreb amide) **9**。反應在室溫下進行若干小時。藉由將混合物蒸發至乾燥來分離產物。藉由將所獲得之殘餘物溶解於溶劑混合物(例如DMF / 二氯甲烷(比率= 1/1體積))中來實施以下醯胺偶合。將鹼(例如DIPEA)及偶合試劑(例如HATU及N,O-二甲基脛胺鹽酸鹽)添加至酸。反應在室溫下進行若干小時(例如過夜)。產物**9**可藉由標準水性後處理、之後進行層析純化來分離。然後使溫勒伯醯胺**9**與組成為 $R^2-A-MgBr$ 之市售格氏試劑(Grignard reagent)於溶劑(例如THF)中在介於 $0^{\circ}C$ 與室溫之間的溫度下反應數小時。產物**10**可藉由標準水性後處理及層析純化來分離。藉由將酮**10**溶解於溶劑(例如乙醇)中，且在室溫下將還原劑(例如 $NaBH_4$)添加至反應溶液來達成將**10**還原為外消旋醇**11**。30分鐘至1小時後，可藉由標準水性後處理、之後製備型HPLC純化將產物分離。可藉由製備型HPLC用手性固定相或藉由製備型SFC用手性固定相將外消旋物**11**分離成鏡像異構物**12**及**13**。通常一種鏡像異構物之IDO1抑制活性較佳且另一鏡像異構物較不佳。可藉由與靶蛋白結合之抑制劑之X射線結構測定來鑑別更具活性之鏡像異構物之絕對手性。此外，該絕對手性可藉由業內所熟知之其他方法(例如莫舍酯(Mosher ester)分析)來測定。



方案1.

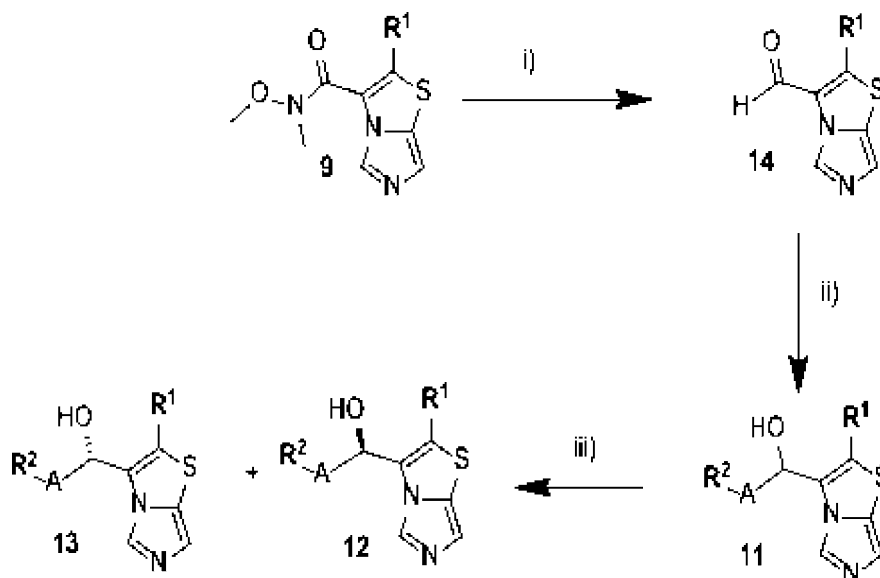
用於製備式(I)化合物之一般方法； i) LiHMDS、THF、 -78°C ； ii) NMM、氯甲酸異丁基酯、 -20°C 、THF； iii) 勞氏試劑、THF、回流； iv) a) DCM、TFA，然後b) DCM， $\text{pH} = 8$ (NaHCO_3 水溶液)、甲酸/甲酸酐= 1/1； v) DCM、 POCl_3 ， 40°C ； vi) a) THF/水= 2/1、LiOH，然後b) DMF/DCM = 1/1、DIPEA、HATU、N,O-二甲基脛胺x HCl； vii) THF、 0°C 、 $\text{R}^2\text{-A-MgBr}$ ； viii) 於EtOH中之 NaBH_4 ； ix) 藉由HPLC在手性固定相上分離鏡像異構物。



方案2

【0155】 化合物**3**之替代合成：i) DBU、DMF、80°C；ii) HCl 6 N、MeOH、50°C。

【0156】 方案3顯示式(I)化合物之合成之變化形式。在0°C下藉由添加還原劑(例如於甲苯中之二異丁基氫化鋁(1 M溶液))於溶劑(例如THF)中將溫勒伯醯胺**9**轉變成醛**14**。在標準水性後處理之後獲得醛，且在如上文所闡述之條件(於溶劑(例如THF或醚)中在低溫(例如0°C)下，且藉由添加市售或先前製備之格氏試劑)下用於格氏反應中以獲得外消旋醇**11**，然後藉由HPLC程序使用手性固定相將其分離成鏡像異構物**12**及**13**。

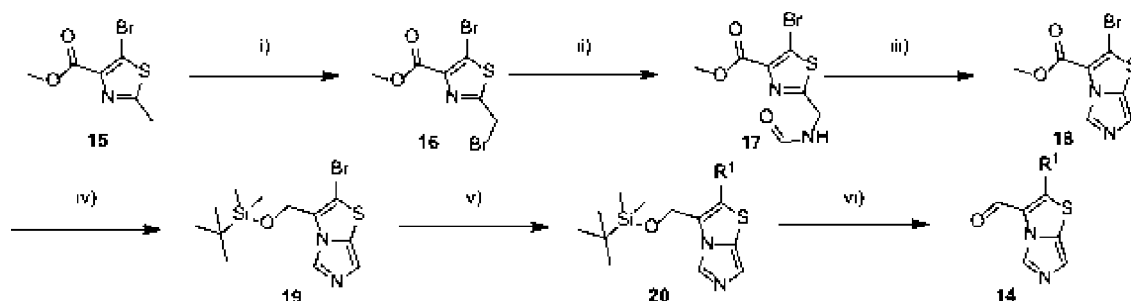


方案3

【0157】 用於製備通式(I)化合物之一般方法；i) THF、0°C、於甲苯中之DIBALH；ii) THF、0°C、R²-A-MgBr或R²-A-MgCl；iii) 藉由HPLC在手性固定相上分離鏡像異構物。

【0158】 醛**14**可經由下文繪示之替代路徑(方案4)來獲得。自5-溴-

2-甲基噻唑-4-甲酸甲基酯**15**開始，使用(例如) N-溴琥珀醯亞胺及自由基起始劑(例如AIBN)於溶劑(例如三氟甲苯)中且在85°C至100°C範圍內之溫度下溴化，獲得二溴化合物**16**。可例如藉由使苄基溴與二甲醯胺基鈉於溶劑(例如DMF)中且在大約20°C之溫度下反應將其轉化成相應甲醯胺。然後可使用去水劑(例如POCl₃)純淨地或於溶劑(例如甲苯或CH₂Cl₂)中在室溫至100°C範圍內之溫度下將甲醯胺**17**環化以得到咪唑并噻唑**18**。然後可使用還原劑(例如NaBH₄)於溶劑(例如EtOH)中在0°C至室溫範圍內之溫度下將酯官能基轉變成相應醇。可使用標準保護基團化學來實施對一級醇之保護，例如利用基於矽基之保護基團，使用第三丁基二甲基矽基氯，在鹼(例如咪唑)存在下於溶劑(例如DMF或DCM)中在例如室溫之溫度下來實施。金屬催化之偶合反應容許使用(例如)酮酸或酯在基於Pd之觸媒(例如Pd(PPh₃)₄)及鹼(例如Na₂CO₃)存在下，於溶劑(例如二噁烷及水之混合物)中在室溫至100°C範圍內之溫度下引入R¹取代基。例如使用氟源(例如TBAF)於溶劑(例如THF)中在大約室溫之溫度下去除基於矽基之保護基團獲得相應醇，然後可使用氧化劑(例如戴斯-馬丁過碘烷(Dess-Martin periodinane))於溶劑(例如DCM)中在0°C至室溫範圍內之溫度下將其氧化成醛。

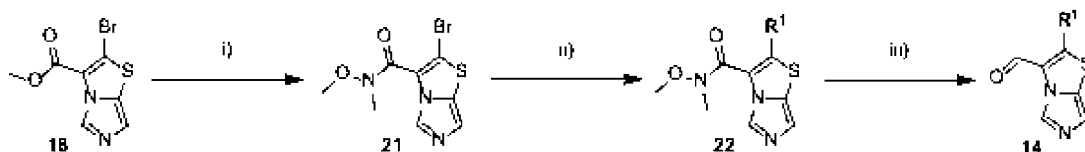


方案4

【0159】經由金屬催化之偶合反應引入R¹取代基；i) NBS、

AIBN、三氟甲苯、85°C；ii) 二甲醯胺基鈉、DMF；iii) POCl₃、RT-90°C；iv) a) NaBH₄、EtOH，然後b) t-BuMe₂SiCl、咪唑、DMF；v) R¹-B(OH)₂、Pd(PPh₃)₄、Na₂CO₃、二噁烷；vi) a) TBAF、THF；b) 戴斯-馬丁過碘烷、DCM。

【0160】或者，酯**18**可經由將該酯皂化，之後使用N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽及偶合試劑(例如HATU)在鹼(例如DIPEA)存在下進行醯胺偶合來轉化成相應溫勒伯醯胺**21**(方案5)。金屬催化之偶合反應容許使用(例如)酮酸或酯在基於Pd之觸媒(例如Pd(PPh₃)₄)及鹼(例如Na₂CO₃)存在下，於溶劑(例如二噁烷及水之混合物)中在室溫至100°C範圍內之溫度下引入R¹取代基。然後使用(例如)DIBAL-H作為還原試劑於溶劑(例如THF)中且在-78°C至室溫範圍內之溫度下經由還原將溫勒伯醯胺**22**轉化成醛**14**。

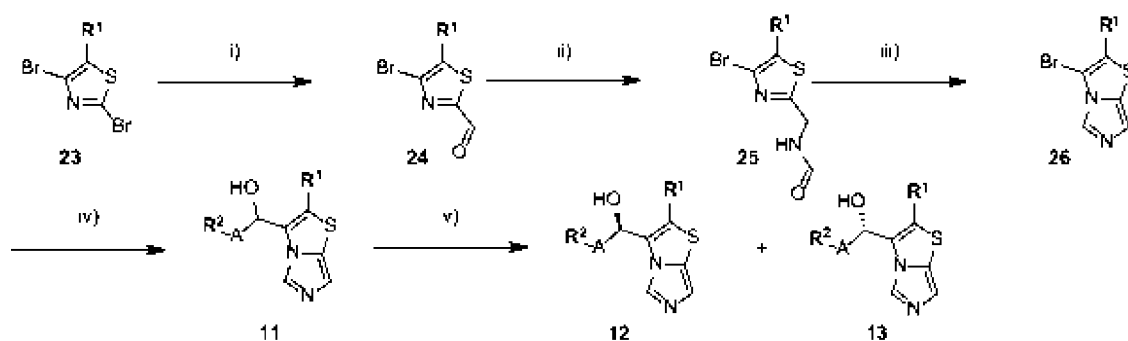


方案5

【0161】經由金屬催化之偶合反應引入R¹取代基；i) a) LiOH、THF/H₂O；b) N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽、DIPEA、HATU、CH₂Cl₂/DMF；ii) R¹-B(OH)₂、Pd(PPh₃)₄、Na₂CO₃、二噁烷；iii) DIBAL-H、THF。

【0162】或者，式(I)化合物可藉由使溴化物**26**與n-BuLi反應且隨後添加醛來製備(方案6)。溴化物**26**可自二溴噻唑**23**(市售或藉由將相應2-溴-噻唑溴化來製備)開始，經由3個步驟來製備。鋰鹵素交換可使用(例如)n-BuLi於溶劑(例如THF)中在大約-78°C之溫度下且隨後使鋰化物質與親電子劑(例如DMF)在-78°C至室溫範圍內之溫度下反應來實施。然後可藉

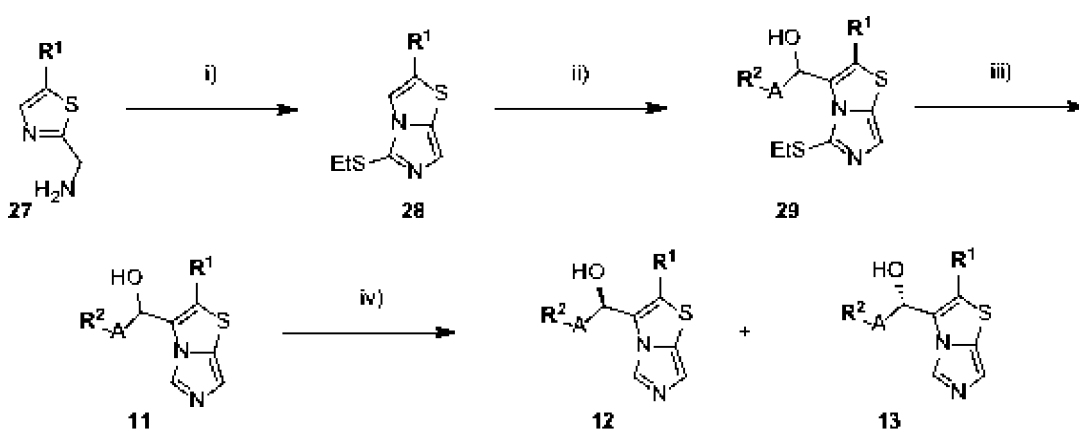
由標準官能基轉化方法將甲醛**24**轉化成甲醯胺**25**。將甲醯基官能基轉化成相應胺之一種方式係將醛轉化成相應肼，之後使用(例如)鋅作為還原劑在酸性條件下將肼還原為胺且使用如上文所闡述之類似條件進行甲醯化來實施。替代方式係經由相應氯化物將醛轉化成甲醯胺。首先，可使用 NaBH_4 作為還原劑於溶劑(例如 EtOH)中在 0°C 至室溫範圍內之溫度下將醛還原為醇，然後使用(例如)亞硫醯氯於溶劑(例如 DCM)中且在大約 20°C 之溫度下將所得醇官能基轉化成相應氯化物，且最後藉由二甲醯胺基鈉取代該氯化物(之後將2個甲醯基中之一者消除)。使用去水劑(例如 POCl_3)純淨地或於溶劑(例如 DCM)中在 0°C 至 90°C 範圍內之溫度下將甲醯化胺**25**環化。然後可使溴化物**26**首先與 $n\text{-BuLi}$ 於溶劑(例如 THF)中在大約 -78°C 之溫度下反應且然後與醛 $\text{R}^2\text{-A-CHO}$ (市售或自相應羧酸或酯經由還原來製備)反應得到醇**11**。然後可使用手性製備型HPLC將外消旋化合物分離，得到醇**12**及**13**。



方案6

【0163】 用於製備式(I)化合物之一般方法；i) a) $n\text{-BuLi}$ 、 THF 、 -78°C ；然後b) DMF ；ii) a) NaBH_4 、 EtOH ；b) SOCl_2 、 DCM ；c) 二甲醯胺基鈉、 DMF ；iii) POCl_3 、 RT 、 -90°C ；iv) a) $n\text{-BuLi}$ 、 THF 、 -78°C ；然後b) 醛 $\text{R}^2\text{-A-CHO}$ ；v) 藉由HPLC在手性固定相上分離鏡像異構物。

【0164】 或者，可使用保護/定向基團策略來製備式(I)化合物(方案7)。使用(例如)硫光氣在鹼(例如 K_2CO_3)存在下將一級胺**27** (市售或使用標準程序合成)環化且使用(例如)碘乙烷在鹼(例如 K_2CO_3)存在下在硫醇基團處進行烷基化，得到咪唑并噻唑**28**。使用鹼(例如 $n-BuLi$)於溶劑(例如THF)中在大約 $-78^\circ C$ 之溫度下去質子化，且隨後添加醛(市售或自相應羧酸或酯經由還原來製備)得到醇**29**。使用觸媒(例如雷尼鎳(Raney nickel))於溶劑(例如乙醇及水之混合物)中，在室溫至 $90^\circ C$ 範圍內之溫度下實施去除硫醚官能基，得到化合物**11**。然後可使用手性製備型HPLC將外消旋化合物分離，得到醇**12**及**13**。

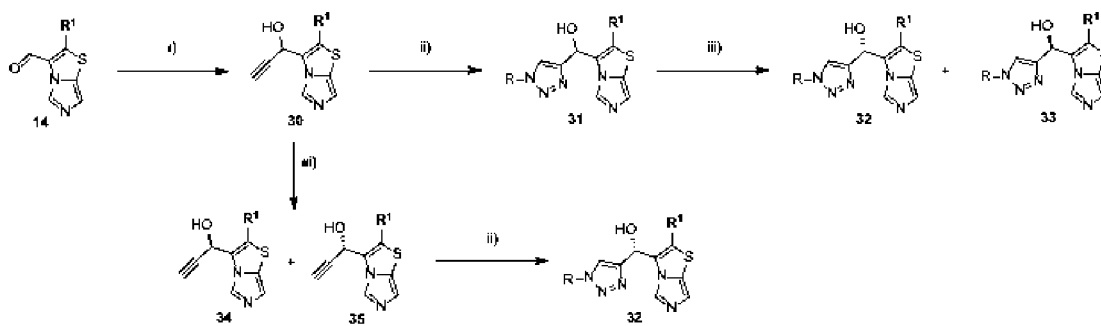


方案7

【0165】 用於製備式(I)化合物之定向基團方法；i) a) 硫光氣、 K_2CO_3 、DCM/ H_2O 、RT；然後b) EtI 、 K_2CO_3 、丙酮；ii) a) $n-BuLi$ 、THF、 $-78^\circ C$ ；然後b) 醛 $R^2-A-CHO$ ；iii) 雷尼鎳、 $EtOH/H_2O$ 、RT- $90^\circ C$ ；iv) 藉由HPLC在手性固定相上分離鏡像異構物。

【0166】 或者，式(I)化合物(其中基團 R^2-A -係1,2,3-三唑-4-基，在位置1處經R取代，R係(例如)氫、 C_{1-4} -烷基或 C_{3-7} -環烷基(參見方案8))可經由點擊化學方法使用炔丙基醇**30**來製備。外消旋醇**30**可自醛**14**藉由與

市售乙炔基溴化鎂於溶劑(例如THF或醚)中在低溫(例如0°C)下反應來製備。然後可使醇**30**與市售或先前製備之疊氮化物在銅存在下反應，以獲得1,2,3-三唑**31**。疊氮化物可使用標準方法(例如自鹵化物或酰胺)來製備。然後可使用手性製備型HPLC將外消旋化合物分離，得到醇**32**及**33**。或者，可使用手性製備型HPLC將炔丙基醇**30**分離，得到醇**34**及**35**，其可進而參與點擊化學反應以得到相應鏡像純之醇**32**。



方案8

【0167】 三唑之合成；i) THF、0°C、乙炔基-MgBr；ii) R-N₃ (或當R係氫時，為NaN₃)、CuSO₄、抗壞血酸鈉鹽、DMF或DMF/H₂O；iii) 藉由HPLC在手性固定相上分離鏡像異構物。

【0168】 在式(I)化合物係以鏡像異構物之混合物形式獲得時，該等鏡像異構物可使用熟習此項技術者所已知之方法來分離：例如藉由形成並分離非鏡像異構物鹽或藉由在手性固定相上實施HPLC(例如Regis Whelk-O1(R,R)(10 μm)管柱、Daicel ChiralCel OD-H(5-10 μm)管柱或Daicel ChiralPak IA(10 μm)、IA、IB、IC、IE或IF(5 μm)或AD-H(5 μm)管柱)。手性HPLC之典型條件係溶析劑A(EtOH，在諸如三乙胺或二乙胺等胺存在或不存在下)及溶析劑B(庚烷)之等度混合物，流速為0.8 mL/min至150 mL/min。

【0169】 提供以下實例來說明本發明。該等實例僅為說明性的且不

應解釋為以任何方式限制本發明。

【0170】

實驗部分

化學

所有溫度均係以°C表示。

【0171】

製備型HPLC條件：

用於製備型HPLC純化之條件係選自下文所給出之可能性，此取決於待純化化合物之性質。每個問題不止一個選項可產生成功結果。**設備：**HPLC幫浦：Gilson 333/334或等效自動進樣器：Gilson LH215（具有Gilson 845z注射器）或等效脫氣器：Dionex SRD-3200或等效補充幫浦：Dionex ISO-3100A或等效DAD檢測器：Dionex DAD-3000或等效MS檢測器：單四極桿質量分析儀Thermo Finnigan MSQ Plus或等效MRA分流器：MRA100-000分流器或等效ELS檢測器：Polymer Laboratories PL-ELS1000或等效物。**方法：**管柱：可變Waters Atlantis T3 30×75 mm 10 μm（僅酸性條件）；Waters XBridge C18, 30 × 75 mm 10 μm（酸性/鹼性條件）；Waters XBridge C18, 50 × 150 mm 10 μm（酸性/鹼性條件）；流速：可變75 mL/min（對於尺寸為30×75 mm之管柱）、150 ml/min（對於尺寸為50×150 mm之管柱）。移動相：梯度模式A：水+ 0.5%甲酸（酸性條件）A：水+ 0.5%氫氧化銨溶液(25%)（鹼性條件）B：乙腈梯度：可變，僅以75 mL/min給予(150 mL/min時過多)；「極其極性」：t[*min*] %A %B流速mL/min：0.000 100 0 75；1.000 100 0 75；3.500 80 20 75；4.000 5 95 75；6.000 5 95 75；6.200 100 0 75；6.600 100 0 75。「非常極

性」：t[*min*] %A %B 流速 mL/min：0.000 95 5 75；0.100 95 5 75；3.000 50 50 75；4.000 5 95 75；6.000 5 95 75；6.200 95 5 75；6.600 95 5 75；「極性」：t[*min*] %A %B 流速 mL/min：0.000 90 10 75；0.010 90 10 75；4.000 5 95 75；6.000 5 95 75；6.200 90 10 75；6.600 90 10 75；「正常」：t[*min*] %A %B 流速 mL/min：0.000 80 20 75；0.010 80 20 75；4.000 5 95 75；6.000 5 95 75；6.200 80 20 75；6.600 80 20 75；「親脂性」：t[*min*] %A %B 流速 mL/min：0.000 70 30 75；0.010 70 30 75；3.500 5 95 75；6.000 5 95 75；6.200 70 30 75；6.600 70 30 75；「非常親脂性」：t[*min*] %A %B 流速 mL/min：0.000 50 50 75；0.010 50 50 75；3.000 5 95 75；6.000 5 95 75；6.200 50 50 75；6.600 50 50 75。注射體積：100-2500 μ L。收集：UV / MS / ELSD (若可獲得)，及所有可能之組合；補充流速：0.50 mL/min。補充溶析液MS：乙腈/水/TFA 70:30:0.025 (V/V/V)；MS電離模式：ESI+。

【0172】

LC-MS條件：

鹼性條件：管柱：Waters BEH C18, 3.0×50 mm, 2.5 μ m/01593635616710；溫度：40°C；注射體積：30 μ l；溶析液A：水/NH₃，其中c(NH₃) = 13 mmol/l；溶析液B：乙腈；電離：ESI+；梯度：0.0 min時= 5% B，0.01 min時= 5% B，1.20 min時= 95% B，2.00 min時= 5% B；流速= 1.6 ml/min。

酸性條件：管柱：Zorbax RRHD SB-Aq, 3.0×50 mm, 1.8 μ m/USEAJ01092；溫度：40°C；注射體積：30 μ l；溶析液A：水0.04% TFA；溶析液B：乙腈；電離：ESI+；梯度：0.0 min時= 5% B，0.01

min時= 5% B，1.20 min時= 95% B，2.00 min時= 5% B；流速= 1.6 ml/min。

QC條件：管柱：Acquity UPLC CSH C18 1.7 μ m 2.1 \times 50 mm；溫度：60 $^{\circ}$ C；注射體積：0.25 μ l，部分進樣環2 μ l；溶析液A1：H₂O + 0.05% v/v甲酸；溶析液B1：乙腈+ 0.045% v/v甲酸；電離：ESI+；梯度：0.0 min時= 2% B1，1.4 min時= 5% A1，1.90 min時= 2% A1，2.00 min時= 2% B1；流速= 1.0 ml/min。

【0173】

縮寫(如上文或下文所使用)：

aq.	水溶液
AIBN	偶氮雙異丁腈
BRP	背壓調節器
Boc	第三丁氧基羰基
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙胺
DIBALH	二異丁基氫化鋁
DIPEA	二異丙基乙基胺(休尼格鹼(Hünig's base))
DMF	二甲基甲醯胺
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
FC	急速層析
HATU	(1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡

	啉鎘3-氧化物六氟磷酸鹽)
HV	高真空
LAH	氫化鋰鋁
LiHMDS	雙(三甲基矽基)胺基鋰
MeOH	甲醇
NBS	N-溴琥珀醯亞胺
NMM	N-甲基-嗎啉
org.	有機物
prepHPLC	製備型HPLC
RT	室溫
refl	回流
sat.	飽和
SFC	超臨界流體層析
TBAF	四丁基氟化銨
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
t _R	HPLC保留時間(分鐘)

【0174】**實例合成****實例1：外消旋-環己基(2-環丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇**

步驟1：2-胺基-3-環丙基-3-側氧基丙酸乙基酯鹽酸鹽之製備

於第一反應容器中，將N-(二苯基亞甲基)甘胺酸乙基酯(1069 mg; 4 mmol)溶解於THF (4 ml)中且冷卻至-78°C，之後逐滴添加雙(三甲基矽基)

胺基鋰之1 M THF溶液(4 ml; 4 mmol)。在-78°C下繼續攪拌1 h。於第二反應容器中，將環丙烷羰基氯(0.389 ml; 4.2 mmol)溶解於THF (4 ml)中且冷卻至-78°C。然後將於第一容器中獲得之反應混合物緩慢添加至第二容器之內容物。使所得反應混合物經3 h升溫至室溫，之後藉由小心地添加2 M HCl水溶液(4 ml)使反應淬滅。將THF在減壓下蒸發且將剩餘水相用EtOAc萃取兩次。將水相在減壓下濃縮。用EtOH處理殘餘物並過濾，且再次在減壓下將濾液濃縮並在高真空下乾燥過夜。獲得890 mg呈淺黃色固體之2-胺基-3-環丙基-3-側氧基丙酸乙基酯鹽酸鹽。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.57$ ； $[M+H]^+ = 172.01$ 。

【0175】

步驟2：2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-3-環丙基-3-側氧基丙酸乙基酯之製備

於第一容器中，將Boc-Gly-OH (779 mg; 4.4 mmol)溶解於THF (4 ml)中且冷卻至-20°C，之後添加NMM (0.494 ml; 4.4 mmol)及氯甲酸異丁基酯(0.582 ml; 4.4 mmol)，且在-20°C下繼續攪拌30分鐘。於第二容器中，將來自步驟1之產物2-胺基-3-環丙基-3-側氧基丙酸乙基酯鹽酸鹽(831 mg; 4 mmol)溶解於THF (2 ml)中。將此溶液小心地添加至於容器1中之先前製備之混合酸酐溶液，之後逐滴添加NMM (0.494 ml; 4.4 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且繼續攪拌60分鐘。藉由添加水使反應淬滅。用EtOAc (2× 25 ml)萃取產物。使合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾並將溶劑在減壓下蒸發。藉由FC (矽膠；DCM / MeOH = 95 / 5)純化殘餘物，得到531.2 mg呈略微黃色、濃稠油狀物之2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-3-環丙基-3-側氧基丙酸乙基酯。LC-MS (鹼性)： $t_R = 0.84$ ；

$[M+H]^+ = 329.17$ 。

【0176】

步驟3：2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-環丙基噻唑-4-甲酸乙基酯之製備

(關於一般程序，亦參見J. Med. Chem., **1996**, 39, 957-967)

將來自步驟2之產物2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-3-環丙基-3-側氧基丙酸乙基酯(531 mg; 1.62 mmol)及勞氏試劑(1011 mg; 2.43 mmol)懸浮於THF (10 ml)中，且加熱至回流持續4小時。將THF在減壓下蒸發且將殘餘物溶於EtOAc中，用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並將溶劑在減壓下蒸發。藉由FC (矽膠；EtOAc /庚烷 = 1 / 1)純化殘餘物，得到403 mg 2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-環丙基噻唑-4-甲酸乙基酯。LC-MS (鹼性)：t_R = 1.01； $[M+H]^+ = 327.12$ 。

【0177】

步驟4：5-環丙基-2-(甲醯胺基甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯之製備

步驟4.1：Boc裂解：將來自步驟3之產物2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-環丙基噻唑-4-甲酸乙基酯(403 mg; 1.23 mmol)溶解於DCM (3 ml)中，之後小心地添加TFA (3 ml)且繼續攪拌30分鐘。然後將反應混合物在減壓下蒸發至乾燥。

【0178】 步驟4.2：將來自步驟4.1之殘餘物溶解於DCM (7 ml)中，且添加飽和NaHCO₃水溶液直至pH為8為止。在50°C劇烈攪拌下，添加甲酸(0.319 ml; 8.2 mmol)及乙酸酐(0.319 ml; 3.34 mmol)之混合物且繼續攪拌1小時。分離有機層並將水層用DCM (2 × 7 mL)萃取兩次。使合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾並將溶劑在減壓下蒸發，得到390 mg 5-環丙

基-2-(甲醯胺基甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯，其不經進一步純化即用於步驟5中。LC-MS (鹼性)： $t_R = 0.69$ ； $[M+H]^+ = 255.13$ 。

【0179】

步驟5：2-環丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯之製備

將來自步驟4.2之產物5-環丙基-2-(甲醯胺基甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯 (313 mg; 1.23 mmol) 溶解於DCM (5 ml) 中且冷卻至 -20°C ，之後添加磷醯氯(0.232 ml; 2.46 mmol)。將反應混合物緩慢加熱至 65°C ，且在此溫度下保持5小時。然後將混合物在減壓下蒸發至乾燥，將殘餘物溶於DCM中，之後小心地添加飽和 NaHCO_3 水溶液($\text{pH} = 8$)。將有機層分離，用DCM (2 \times 10 ml) 洗滌水層。使合併之有機層經 MgSO_4 乾燥，過濾並將溶劑在減壓下蒸發。藉由FC (矽膠； $\text{EtOAc} / \text{MeOH} = 9 / 1$) 純化殘餘物，得到216 mg 2-環丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯。LC-MS (鹼性)： $t_R = 0.91$ ； $[M+H]^+ = 237.11$ 。

【0180】

步驟6：2-環丙基-N-甲氧基-N-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺之製備

步驟6.1：酯水解：將來自步驟5之產物2-環丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯(216 mg; 0.914 mmol) 溶解於THF (2 ml) 及水(1 ml) 中，之後添加 LiOH 一水合物(46 mg; 1.1 mmol)，且在室溫下繼續攪拌1小時。添加第二份氫氧化鋰一水合物(46 mg; 1.1 mmol)，且將反應混合物再攪拌1小時。將混合物在減壓下蒸發至乾燥。

【0181】 步驟6.2：將來自步驟6.1之殘餘物溶解於DMF / DCM之1 / 1混合物(總計6 ml) 中，隨後添加DIPEA (0.469 ml; 2.74 mmol)、HATU

(417 mg; 1.1 mmol)及N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(109 mg; 1.1 mmol)。在室溫下繼續攪拌過夜。將反應混合物在減壓下濃縮且藉由FC (矽膠; EtOAc / MeOH = 9 / 1)純化殘餘物，得到294 mg 2-環丙基-N-甲氧基-N-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺。LC-MS (鹼性)： $t_R = 0.71$ ； $[M+H]^+ = 252.14$ 。

【0182】

步驟7：環己基(2-環丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲酮之製備

將來自步驟6.2之產物2-環丙基-N-甲氧基-N-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺(59 mg; 0.235 mmol)溶解於THF (1 ml)中且冷卻至0°C，之後添加環己基氯化鎂溶液(1 M於THF中；0.704 ml；0.704 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且繼續攪拌60分鐘。藉由小心地添加氯化銨水溶液使反應淬滅。用EtOAc (3 × 5 ml)萃取產物，且使合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC (鹼性條件)純化殘餘物，得到19 mg環己基(2-環丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲酮。LC-MS (鹼性)： $t_R = 1.08$ ； $[M+H]^+ = 275.22$ 。

【0183】

步驟8：環己基(2-環丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇(實例1)之製備

將步驟7之產物環己基(2-環丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲酮(19 mg; 0.0692 mmol)溶解於EtOH (2 ml)中，之後添加NaBH₄ (1.31 mg; 0.0346 mmol)且繼續攪拌30分鐘。將反應混合物在減壓下蒸發至乾燥。將殘餘物溶解於DCM (2 ml)中，並用飽和NaHCO₃水溶液(1 ml)洗滌。用DCM (1 ml)反萃取水層。使合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。

【0184】**實例1a：(S)-環己基(2-環丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇**

藉由HPLC利用手性固定相分離鏡像異構物，得到9.3 mg鏡像異構物(S)-環己基(2-環丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇(實例1a)。LC-MS (鹼性)： $t_R = 1.01$ ； $[M+H]^+ = 277.22$ 。

【0185】**實例2：外消旋-2-環己基-1-(2-環丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙-1-醇**

步驟1：2-環己基-1-(2-環丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙-1-酮之製備

將來自步驟6.2 (實例1之製備)之產物2-環丙基-N-甲氧基-N-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺(59 mg; 0.235 mmol)溶解於THF (1 ml)中且冷卻至0°C，之後添加0.5 M環己基甲基溴化鎂溶液(0.78 ml; 0.704 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且繼續攪拌60分鐘。藉由小心地添加氯化銨水溶液使反應淬滅。用EtOAc (3 × 5 ml)萃取產物，且使合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC (鹼性條件)純化殘餘物，得到24.4 mg 2-環己基-1-(2-環丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙-1-酮。LC-MS (鹼性)： $t_R = 1.16$ ； $[M+H]^+ = 289.20$ 。

【0186】

步驟2：外消旋-2-環己基-1-(2-環丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙-1-醇之製備

將來自步驟1 (實例2之製備)之產物2-環己基-1-(2-環丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙-1-酮(24.4 mg; 0.0846 mmol)溶解於EtOH (2 ml)中，之後

添加NaBH₄ (1.31 mg; 0.0346 mmol)。在室溫下繼續攪拌30分鐘。將反應混合物在減壓下蒸發至乾燥。將殘餘物溶解於DCM (2 ml)中，並用飽和NaHCO₃水溶液(1 ml)洗滌。用DCM (1 ml)反萃取水層。使合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。

【0187】**實例2a：(S)-2-環己基-1-(2-環丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙-1-醇**

藉由HPLC利用手性固定相分離鏡像異構物，得到9.6 mg (S)-2-環己基-1-(2-環丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙-1-醇(實例2a)。LC-MS (鹼性)：t_R = 1.09；[M+H]⁺ = 291.23。

【0188】**實例3：外消旋-環己基-(2-異丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇****步驟1：2-胺基-4-甲基-3-側氧基戊酸乙基酯鹽酸鹽之製備**

將N-(二苯基亞甲基)甘胺酸乙基酯(5000 mg; 18.3 mmol)溶解於THF (18 ml)中且冷卻至-78°C，之後添加1.0 M雙(三甲基矽基)胺基鋰於THF中之溶液(18.3 ml; 18.3 mmol)。在-78°C下繼續攪拌60 min。在-78°C下將所獲得之混合物以逐滴方式添加至異丁醯氯(2.07 ml; 19.2 mmol)於THF (9 ml)中之溶液。使所得反應混合物緩慢升溫至室溫並繼續攪拌過夜。藉由添加2 M HCl水溶液(18 ml)使反應淬滅。將THF在減壓下蒸發且用EtOAc (2× 18 ml)萃取剩餘水相。然後將水相在減壓下蒸發至乾燥。用EtOH處理殘餘物並過濾。將濾液在減壓下濃縮且將殘餘物在高真空下乾燥過夜，得到5.9 g 2-胺基-4-甲基-3-側氧基戊酸乙基酯鹽酸鹽，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (鹼性)：t_R = 0.65；[M+H]⁺ = 174.22。

【0189】

步驟2：2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-4-甲基-3-側氧基戊酸乙基酯之製備

將Boc-Gly-OH (2.59 g; 14.6 mmol)溶解於THF (20 ml)中且冷卻至-20°C，之後添加4-甲基嗎啉(1.64 ml; 14.6 mmol)及氯甲酸異丁基酯(1.94 ml; 14.6 mmol)。將反應混合物在-20°C下攪拌30分鐘，之後緩慢添加2-胺基-4-甲基-3-側氧基戊酸乙基酯鹽酸鹽(實例3步驟1中獲得5.9 g；理論上18.3 mmol)於THF (20 ml)中之溶液。然後將第二份4-甲基嗎啉(1.64 ml; 14.6 mmol)緩慢添加至反應混合物，且使反應混合物升溫至室溫並繼續攪拌60分鐘，之後添加水(50 ml)及EtOAc (70 ml)。將有機相分離並用飽和NaHCO₃水溶液洗滌兩次且經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由FC (矽膠；DCM)純化殘餘物，得到4.496 g 2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-4-甲基-3-側氧基戊酸乙基酯。LC-MS (鹼性)：t_R = 0.91；[M+H]⁺ = 331.24。

【0190】

步驟3：2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-異丙基噻唑-4-甲酸乙基酯之製備

將2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-4-甲基-3-側氧基戊酸乙基酯(4.496 g; 13.6 mmol)溶解於THF (50 ml)中，之後添加勞氏試劑(8.15 g; 20.4 mmol)。將混合物加熱至回流持續2小時。然後將THF在減壓下去除且將所獲得之殘餘物溶解於EtOAc (100 ml)中，並用飽和 NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌兩次，經MgSO₄乾燥，過濾並將溶劑在減壓下蒸發。藉由FC (矽膠；庚烷至庚烷/ EtOAc = 1/1)純化殘餘物，得到3.416 g 2-(((第三

丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-異丙基噻唑-4-甲酸乙基酯。LC-MS (鹼性)： $t_R = 1.07$ ； $[M+H]^+ = 329.20$ 。

【0191】

步驟4：2-(甲醯胺基甲基)-5-異丙基噻唑-4-甲酸乙基酯

步驟4.1：Boc裂解：將2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-異丙基噻唑-4-甲酸乙基酯(3.416 g; 10.4 mmol)溶解於三氟乙酸(10 ml; 129 mmol)中，且繼續攪拌1小時，之後在減壓下將液體蒸發。

【0192】 步驟4.2：將來自步驟4.1之殘餘物溶解於飽和 NaHCO_3 水溶液中，且藉由小心地添加固體 NaHCO_3 粉末將pH調整至8。添加二氯甲烷(15 ml)並劇烈攪拌混合物，之後添加(在劇烈攪拌下)乙酸酐(2.75 ml; 28.8 mmol)及甲酸(2.75 ml; 71.4 mmol)之混合物。將反應混合物置於 60°C 之油浴中30分鐘。然後將有機相與水相分離。用DCM將水相萃取兩次且使合併之有機層經 MgSO_4 乾燥，過濾並將溶劑在減壓下蒸發，獲得3.111 g 2-(甲醯胺基甲基)-5-異丙基噻唑-4-甲酸乙基酯，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (鹼性)： $t_R = 0.75$ ； $[M+H]^+ = 257.18$ 。

【0193】

步驟5：2-異丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯

將2-(甲醯胺基甲基)-5-異丙基噻唑-4-甲酸乙基酯(2.67 g; 10.4 mmol)溶解於二氯甲烷(15 ml)中且添加磷(V)醯氯(1.96 ml; 20.8 mmol)，並將反應混合物在 70°C 下攪拌2 h。將溶劑蒸發且將殘餘物小心地溶於水中。藉由添加固體 NaHCO_3 粉末將水相之pH調整至8。將所得混合物用二氯甲烷萃取兩次。使合併之有機層經 MgSO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由FC (矽膠；庚烷至庚烷/ EtOAc = 1/1)純化殘餘物，得到1.848 g 2-異

丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯。LC-MS (鹼性) : $t_R = 0.97$;
 $[M+H]^+ = 239.17$ 。

【0194】

步驟6：2-異丙基-N-甲氧基-N-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺

步驟6.1：水解：將2-異丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯(1.848 g; 7.75 mmol)溶解於THF (15 ml)及水(7.5 ml)之混合物中，之後添加氫氧化鋰一水合物(394 mg; 9.31 mmol)且繼續攪拌60分鐘。將反應混合物在減壓下蒸發至乾燥。

【0195】 步驟6.2：醯胺偶合：將上文步驟6.1中獲得之殘餘物懸浮於二氯甲烷(20 ml)及DMF (20 ml)之混合物中，之後添加DIPEA (3.98 ml; 23.3 mmol)及HATU (3538 mg; 9.31 mmol)以及N,O-二甲基脛胺鹽酸鹽(98%; 926 mg; 9.31 mmol)，且在室溫下繼續攪拌過夜。將反應混合物在減壓下蒸發至乾燥，之後添加水。將產物用二氯甲烷萃取3次，使合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾並將溶劑在減壓下蒸發。藉由FC (矽膠；二氯甲烷至二氯甲烷/ MeOH = 95/5)純化殘餘物，得到1.808 g 2-異丙基-N-甲氧基-N-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺。LC-MS (鹼性) : $t_R = 0.78$;
 $[M+H]^+ = 254.18$ 。

【0196】

步驟7：2-異丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯

將2-異丙基-N-甲氧基-N-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺(1.808 g; 7.14 mmol)溶解於THF (15 ml)中且冷卻至0°C，之後添加1.0 M二異丁基氫化鋁於甲苯中之溶液(7.14 ml; 7.14 mmol)。30分鐘後，添加第二份於甲苯中之二異丁基氫化鋁(7.14 ml; 7.14 mmol)，且再在30分鐘後添加第

三份二異丁基氫化鋁(7.14 ml; 7.14 mmol)並繼續攪拌30分鐘，之後添加飽和氯化銨水溶液。用EtOAc (3×)自混合物萃取產物。使合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾並將溶劑在減壓下蒸發，得到2.0 g呈黃色固體之2-異丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (鹼性)：t_R = 0.75；[M+H]⁺ = 195.20。

【0197】

步驟8：外消旋-環己基(2-異丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇

將2-異丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛(97.1 mg; 0.5 mmol)溶解於THF (3.5 ml)中，冷卻至0°C且緩慢添加環己基溴化鎂於THF中之溶液(18%；大約1 M；1.5 ml；1.5 mmol)，並在0°C下繼續攪拌30分鐘。藉由添加飽和氯化銨水溶液使反應淬滅且用EtOAc (3×)自混合物萃取產物。使合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾並將溶劑在減壓下蒸發。藉由反相製備型HPLC純化殘餘物，得到13.3 mg外消旋-環己基(2-異丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇。LC-MS (鹼性)：t_R = 1.07；[M+H]⁺ = 279.21。

【0198】

實例3a：(S)-環己基-(2-異丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

在手性固定相上分離鏡像異構物：

方法：管柱：ChiralPak AS-H 30×250 mm, 5 μM；檢測器設置：UV-Vis-1；271 nM；溶析液：70% CO₂及30% (EtOH, 0.1% DEA)；流速：160.00 ml/min；BPR：100巴；溫度：40°C。注射體積：1000 μl。

藉由以上所闡述之方法分離13.3 mg外消旋物，得到：

6.4 mg S-鏡像異構物實例3a及6.2 mg R-鏡像異構物。

【0199】

實例4：外消旋-2-環己基-1-(2-異丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇

步驟1：外消旋-2-環己基-1-(2-異丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇之製備

根據針對實例3之製備所給出之說明，製備用於製備實例4之前體2-異丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛。

將2-異丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛(97.1 mg; 0.5 mmol)溶解於THF (2.0 ml)中，冷卻至0°C且緩慢添加環己基甲基溴化鎂於THF中之溶液(0.4-0.6 M; 3.0 ml; 大約1.5 mmol)，並在0°C下繼續攪拌30分鐘。藉由添加飽和氯化銨水溶液使反應淬滅且用EtOAc (3×)自混合物萃取產物。使合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾並將溶劑在減壓下蒸發。藉由反相製備型HPLC純化殘餘物，得到16.4 mg外消旋-環己基(2-異丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙醇。LC-MS (鹼性)：t_R = 1.13；[M+H]⁺ = 293.27。

【0200】

實例4a：(S)-2-環己基-1-(2-異丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇

在手性固定相上分離鏡像異構物：

方法：管柱：ChiralPak AS-H 30×250 mm, 5 μM；檢測器設置：UV-Vis-1；271 nM；溶析液：70% CO₂及30% (EtOH, 0.1% DEA)；流速：160.00 ml/min；BPR：100巴；溫度：40°C。注射體積：1000 μl。

藉由以上所闡述之方法分離12.1 mg外消旋物得到：

5.3 mg S-鏡像異構物實例4a及5.5 mg R-鏡像異構物。

【0201】

實例5：外消旋-2-環己基-1-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇

步驟1：2-胺基-3-側氧基丁酸乙基酯鹽酸鹽之製備

根據針對實例1/步驟1之製備所闡述之程序，但使用乙醯氯作為起始材料，獲得4.84 g 2-胺基-3-側氧基丁酸乙基酯鹽酸鹽。LC-MS (鹼性)： $t_R = 0.41$ ； $[M+H]^+ = 146.15$ 。

【0202】

步驟2：2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-3-側氧基丁酸乙基酯之製備

根據針對實例1/步驟2之製備所闡述之程序，但使用2-胺基-3-側氧基丁酸乙基酯鹽酸鹽作為起始材料，獲得2.77 g 2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-3-側氧基丁酸乙基酯。LC-MS (鹼性)： $t_R = 0.61$ ； $[M+H]^+ = 303.2$ 。

【0203】

步驟3：2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-甲基噻唑-4-甲酸乙基酯之製備

根據針對實例1/步驟3之製備所闡述之程序，但使用2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-3-側氧基丁酸乙基酯作為起始材料，獲得2.28 g 2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-甲基噻唑-4-甲酸乙基酯。LC-MS (鹼性)： $t_R = 0.94$ ； $[M+H]^+ = 301.15$ 。

【0204】

步驟4：2-(甲醯胺基甲基)-5-甲基噻唑-4-甲酸乙基酯之製備

根據針對實例1/步驟4之製備所闡述之程序，但使用2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-甲基噻唑-4-甲酸乙基酯作為起始材料，獲得1.727 g 2-(甲醯胺基甲基)-5-甲基噻唑-4-甲酸乙基酯。LC-MS (鹼性)： $t_R =$

0.60 ; $[M+H]^+ = 229.13$ 。

【0205】

步驟5：2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯之製備

根據針對實例1/步驟5之製備所闡述之程序，但使用2-(甲醯胺基甲基)-5-甲基噻唑-4-甲酸乙基酯作為起始材料，獲得1.044 g 2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯。LC-MS (鹼性)： $t_R = 0.81$ ； $[M+H]^+ = 211.15$ 。

【0206】

步驟6：N-甲氧基-N,2-二甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺之製備

根據針對實例1/步驟6之製備所闡述之程序，但使用2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯作為起始材料，獲得0.895 g N-甲氧基-N,2-二甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺。LC-MS (鹼性)： $t_R = 0.61$ ； $[M+H]^+ = 226.14$ 。

【0207】

步驟7：2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛之製備

根據針對實例3/步驟7之製備所闡述之程序，但使用N-甲氧基-N,2-二甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺作為起始材料，獲得1.0 g 2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛。LC-MS (鹼性)： $t_R = 0.54$ ； $[M+H]^+ = 166.99$ 。

【0208】

步驟8：外消旋-2-環己基-1-(2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙-1-醇之製備

根據針對實例3/步驟8之製備所闡述之程序，但使用2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛作為起始材料，獲得16.4 mg外消旋-2-環己基-1-(2-甲

基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙-1-醇。LC-MS (鹼性) : $t_R = 1.00$; $[M+H]^+ = 265.23$ 。

【0209】

實例5a : (S)-2-環己基-1-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇

在手性固定相上分離鏡像異構物 :

方法 : 管柱 : ChiralPak AS-H 30×250 mm, 5 μ M ; 檢測器設置 : UV-Vis-1 ; 271 nM ; 溶析液 : 80% CO₂及20% (EtOH, 0.1% DEA) ; 流速 : 160.00 ml/min ; BPR : 100巴 ; 溫度 : 40°C 。注射體積 : 1000 μ l 。

藉由以上所闡述之方法分離 16.4 mg 外消旋物得到 :

6.5 mg S-鏡像異構物實例5a及7.3 mg R-鏡像異構物 。

【0210】

實例6 : 外消旋-環己基-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

步驟1 : 外消旋-環己基(2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇之製備

2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛係根據實例5 / 步驟7中所闡述之程序來製備。根據針對實例5/步驟8之製備所闡述之程序，獲得 11.6 mg 外消旋-環己基(2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇。LC-MS (鹼性) : $t_R = 0.93$; $[M+H]^+ = 251.19$ 。

【0211】

實例6a : (S)-環己基-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

在手性固定相上分離鏡像異構物 :

方法 : 管柱 : ChiralPak AS-H 30×250 mm, 5 μ M ; 檢測器設置 : UV-Vis-1 ; 271 nM ; 溶析液 : 80% CO₂及20% (EtOH, 0.1% DEA) ; 流速 : 160.00 ml/min ; BPR : 100巴 ; 溫度 : 40°C 。注射體積 : 1000 μ l 。

藉由以上所闡述之方法分離 11.6 mg 外消旋物得到：

4.3 mg S-鏡像異構物實例 6a 及 4.1 mg R-鏡像異構物。

【0212】 實例 7 至 12 係根據針對實例 1 至 6a 之製備所闡述之方法藉由使用個別不同起始材料來製備。

實例 7：外消旋-(2-環丁基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)(環己基)甲醇

LC-MS (鹼性)： $t_R = 1.09$ ； $[M+H]^+ = 291.18$ 。

實例 7a：(S)-(2-環丁基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)(環己基)甲醇

LC-MS (鹼性)： $t_R = 1.09$ ； $[M+H]^+ = 291.18$ 。

實例 8：外消旋-1-(2-環丁基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-環己基乙-1-醇

LC-MS (鹼性)： $t_R = 1.16$ ； $[M+H]^+ = 305.16$ 。

實例 8a：(S)-1-(2-環丁基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-環己基乙-1-醇

LC-MS (鹼性)： $t_R = 1.16$ ； $[M+H]^+ = 305.16$ 。

實例 9：外消旋-環己基(2-環戊基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇

LC-MS (鹼性)： $t_R = 1.15$ ； $[M+H]^+ = 305.15$ 。

實例 9a：(S)-環己基(2-環戊基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇

LC-MS (鹼性)： $t_R = 1.15$ ； $[M+H]^+ = 305.15$ 。

實例 10：外消旋-2-環己基-1-(2-環戊基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙-1-醇

LC-MS (鹼性)： $t_R = 1.21$ ； $[M+H]^+ = 319.17$ 。

實例 10a：(S)-2-環己基-1-(2-環戊基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙-1-醇

LC-MS (鹼性)： $t_R = 1.21$ ； $[M+H]^+ = 319.17$ 。

實例 11：外消旋-(2-(第三丁基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)(環己基)甲

醇

LC-MS (鹼性) : $t_R = 1.10$; $[M+H]^+ = 293.30$ 。

實例12 : 外消旋-1-(2-(第三丁基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-環己基乙-1-醇

LC-MS (鹼性) : $t_R = 1.20$; $[M+H]^+ = 307.23$ 。

【0213】**實例13 : 外消旋-(2-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)(環己基)甲醇**

步驟1 : 5-氯-2-甲基噻唑-4-甲酸乙基酯之製備

將三氯異氰尿酸(3165 mg; 13.6 mmol)添加至2-甲基噻唑-4-甲酸乙基酯(2120 mg; 12.4 mmol)於DMF (60 ml)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌72小時，且然後傾倒至冰冷卻之1 M氫氧化鈉水溶液中。將產物用EtOAc萃取兩次。用鹽水洗滌合併之有機層，經MgSO₄乾燥，過濾並將溶劑在減壓下蒸發。藉由FC (矽膠；庚烷/ EtOAc)純化殘餘物，得到843 mg呈油性液體之5-氯-2-甲基噻唑-4-甲酸乙基酯。LC-MS (酸性) : $t_R = 0.82$; $[M+H]^+ = 206.20$ 。

【0214】

步驟2 : 2-(溴甲基)-5-氯噻唑-4-甲酸乙基酯之製備

隨後將NBS (1459 mg; 8.2 mmol)及AIBN (673 mg; 4.1 mmol)添加至5-氯-2-甲基噻唑-4-甲酸乙基酯(843 mg; 4.1 mmol)於(三氟甲基)苯(30 ml)中之溶液。將反應混合物在110 °C下攪拌6小時。然後將Isolute® (Biotage之HM-N-R)直接添加至反應混合物，將溶劑在減壓下蒸發且藉由FC (矽膠；庚烷/ EtOAc)分離產物，得到853 mg呈白色泡沫狀物之2-(溴甲基)-5-氯噻唑-4-甲酸乙基酯。LC-MS (酸性) : $t_R = 0.93$; $[M+H]^+ =$

286.08。

【0215】

步驟3：5-氯-2-(甲醯胺基甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯之製備

將二甲醯胺基鈉(294 mg; 3.09 mmol)添加至2-(溴甲基)-5-氯噻唑-4-甲酸乙基酯(923 mg; 2.826 mmol)於DMF (15 ml)中之溶液，且在室溫下繼續攪拌90分鐘。將反應混合物傾倒至飽和NaHCO₃水溶液上且繼續攪拌30分鐘，之後用EtOAc (2×)萃取產物。將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並將溶劑在減壓下蒸發，得到655 mg 5-氯-2-(甲醯胺基甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (酸性)：t_R = 0.68；[M+H]⁺ = 249.11。

【0216】

步驟4：2-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯之製備

在室溫下將磷(V)醯氯(POCl₃) (0.437 ml; 4.69 mmol)添加至5-氯-2-(甲醯胺基甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯(655 mg; 2.34 mmol)於甲苯(10 ml)中之溶液，之後將反應混合物在60°C下攪拌60分鐘。將反應混合物傾倒至飽和NaHCO₃水溶液中，且將產物用EtOAc萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並將溶劑在減壓下蒸發，得到438 mg 2-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (酸性)：t_R = 0.62；[M+H]⁺ = 231.19。

【0217】

步驟5：(2-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇之製備

將NaBH₄ (85.3 mg; 2.25 mmol)添加至2-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯(200 mg; 0.867 mmol)於甲醇(10 ml)中之溶液，且在室溫下繼續

攪拌3小時，之後添加另一份NaBH₄ (85.3 mg; 2.25 mmol)。在室溫下攪拌16小時後，添加第三份NaBH₄ (85.3 mg; 2.25 mmol)且繼續攪拌4小時。向此反應混合物添加過量之丙酮且繼續攪拌30分鐘。將所得混合物傾倒至鹽水上且用二氯甲烷(3×)萃取產物。使合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾並將溶劑在減壓下蒸發，得到125 mg (2-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (酸性)：t_R = 0.95；[M+H]⁺ = 不電離。

【0218】

步驟6：2-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛之製備

將戴斯-馬丁過碘烷(344 mg; 0.811 mmol)添加至(2-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇(120 mg; 0.541 mmol)於二氯甲烷(5 ml)中之溶液，且在室溫下繼續攪拌16小時，之後添加飽和NaHCO₃水溶液(10 ml)及飽和硫代硫酸鈉水溶液(10 ml)。用二氯甲烷(2× 30 ml)萃取產物。將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並將溶劑在減壓下蒸發，得到89 mg呈泡沫狀材料之2-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (酸性)：t_R = 0.39；[M+H]⁺ = 187.22。

【0219】

步驟7：外消旋-(2-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)(環己基)甲醇

將2-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛(89 mg; 0.386 mmol)於THF (4 ml)中之溶液冷卻至0°C，之後添加1 M環己基溴化鎂於THF中之溶液(0.579 ml; 0.579 mmol)。在0°C下繼續攪拌60分鐘。藉由添加飽和氯化銨水溶液使反應淬滅且用EtOAc (3×)自混合物萃取產物。使合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾並將溶劑在減壓下蒸發。藉由反相製備型HPLC純化殘

餘物，得到13.4 mg外消旋-(2-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)(環己基)甲醇。

LC-MS (鹼性) : $t_R = 1.00$; $[M+H]^+ = 271.15$ 。

【0220】

實例13a : (S)-(2-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)(環己基)甲醇

藉由HPLC在手性固定相上將外消旋混合物(9.7 mg)分離成鏡像異構物(如上文所闡述之方法)，得到5.6 mg (S)-(2-氯-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-環己基-甲醇(實例13a)。LC-MS (鹼性) : $t_R = 1.00$; $[M+H]^+ = 271.15$ 。

【0221】

實例14 : 外消旋-(2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)(環己基)甲醇

步驟1 : 5-溴-2-(溴甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯之製備

將NBS (3016 mg; 16.9 mmol)及AIBN (1391 mg; 8.47 mmol)添加至5-溴-2-甲基-1,3-噻唑-4-甲酸甲基酯(2000 mg; 8.47 mmol)於(三氟甲基)苯(60 ml)中之溶液，並在110 °C下繼續攪拌3小時。然後將Isolute® (Biotage之HM-N-R)直接添加至反應混合物，將溶劑在減壓下蒸發且藉由FC (矽膠；庚烷/ EtOAc)分離產物，得到1.442 g呈白色泡沫狀物之5-溴-2-(溴甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯。LC-MS (酸性) : $t_R = 0.87$; $[M+H]^+ = 315.99$ 。

【0222】

步驟2 : 5-溴-2-(甲醯胺基甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯之製備

將二甲醯胺基鈉(166 mg; 1.75 mmol)添加至5-溴-2-(溴甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯(500 mg; 1.59 mmol)於DMF (10 ml)中之溶液，且在室溫下繼續攪拌3小時。將反應混合物傾倒至飽和NaHCO₃水溶液上且繼續攪拌30

分鐘，之後用EtOAc (2×)萃取產物。將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並將溶劑在減壓下蒸發，得到294 mg 5-溴-2-(甲醯胺基甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (酸性)：t_R = 0.62；[M+H]⁺ = 279.12。

【0223】

步驟3：2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯之製備

在室溫下將磷(V)醯氯(POCl₃) (0.194 ml; 2.08 mmol)添加至5-溴-2-(甲醯胺基甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯(290 mg; 1.04 mmol)於甲苯(6 ml)中之溶液，之後將反應混合物在60°C下攪拌60分鐘。將反應混合物傾倒至飽和NaHCO₃水溶液中，且將產物用EtOAc萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並將溶劑在減壓下蒸發，得到254 mg 2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (酸性)：t_R = 0.54；[M+H]⁺ = 261.09。

【0224】

步驟4：(2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇之製備

將NaBH₄ (70.1 mg; 1.85 mmol)添加至2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯(200 mg; 0.712 mmol)於甲醇(5 ml)中之溶液，且在室溫下繼續攪拌3小時，之後添加另一份NaBH₄ (70.1 mg; 1.85 mmol)。在室溫下攪拌16小時後，添加第三份NaBH₄ (70.1 mg; 1.85 mmol)且繼續攪拌4小時。向此反應混合物添加過量之丙酮且繼續攪拌30分鐘。將所得混合物傾倒至鹽水上且用二氯甲烷(3×)萃取產物。使合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾並將溶劑在減壓下蒸發，得到138 mg (2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (酸性)：t_R = 0.38；

$[M+H]^+ = 233.08$ 。

【0225】

步驟5：2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛之製備

將戴斯-馬丁過碘烷(377 mg; 0.888 mmol)添加至(2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇(138 mg; 0.592 mmol)於二氯甲烷(5 ml)中之溶液且在室溫下繼續攪拌1小時，之後添加飽和 NaHCO_3 水溶液(10 ml)及飽和硫代硫酸鈉水溶液(10 ml)。用二氯甲烷(2×30 ml)萃取產物。將合併之有機層用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾並將溶劑在減壓下蒸發，得到140 mg呈泡沫狀材料之2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.42$ ； $[M+H]^+ = 233.01$ 。

【0226】

步驟6：外消旋-(2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)(環己基)甲醇之製備

將2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛(89 mg; 0.386 mmol)溶解於THF (4 ml)中且冷卻至 0°C ，之後緩慢添加環己基溴化鎂溶液(0.579 ml；0.579 mmol；於THF中之1 M溶液)。在 0°C 下繼續攪拌60分鐘。藉由添加飽和氯化銨水溶液(10 ml)使反應混合物淬滅，並用EtOAc (2×10 ml)萃取產物。將合併之有機層用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾並將溶劑在減壓下蒸發且藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到5.5 mg外消旋-(2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)(環己基)甲醇。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.74$ ； $[M+H]^+ = 315.19$ 。

【0227】 實例15至19係以與實例13之製備說明類似之方式來製備：

實例15：外消旋-(2-氯-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-噻吩-2-基-甲醇

LC-MS (酸性)： $t_R = 0.59$ ； $[M+H]^+ = 270.91$ 。

實例16：外消旋-1-(2-氯-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-環己基-乙醇

LC-MS (酸性) : $t_R = 0.76$; $[M+H]^+ = 285.01$ 。

實例16a : (S)-1-(2-氯-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-環己基-乙醇

LC-MS (酸性) : $t_R = 0.76$; $[M+H]^+ = 285.01$ 。

實例17 : 外消旋-(2-氯-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-環庚基-甲醇

LC-MS (酸性) : $t_R = 0.75$; $[M+H]^+ = 285.01$ 。

實例18 : 外消旋-(2-氯-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-環戊基-甲醇

LC-MS (酸性) : $t_R = 0.64$; $[M+H]^+ = 257.83$ 。

實例19 : 外消旋-(2-氯-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-環丙基-甲醇

LC-MS (酸性) : $t_R = 0.50$; $[M+H]^+ = 229.01$ 。

實例20至實例65係以與實例1及實例3之製備說明類似之方式來製備：

實例20 : 外消旋-(1R*,2R*,4S*)-二環[2.2.1]庚-2-基-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

LC-MS (酸性) : $t_R = 0.76$; $[M+H]^+ = 289.31$ 。

實例21 : 外消旋-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(3,3-二氟-環丁基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.6$; $[M+H]^+ = 299.1$ 。

實例22 : 外消旋-2-二環[2.2.1]庚-1-基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.8$; $[M+H]^+ = 303.1$ 。

實例23 : 外消旋-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(1-甲基-環己基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.8$; $[M+H]^+ = 305.2$ 。

實例24：外消旋-2-環戊基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.7$; $[M+H]^+ = 277.1$ 。

實例24a：(S)-2-環戊基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.7$; $[M+H]^+ = 277.1$ 。

實例25：外消旋-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4,4-二甲基-環己基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.9$; $[M+H]^+ = 319.1$ 。

實例26：外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4,4-二甲基-環己基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.8$; $[M+H]^+ = 305.2$ 。

實例27：(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-甲基-環己基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.7$; $[M+H]^+ = 291.1$ 。

實例28：外消旋-2-環庚基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.8$; $[M+H]^+ = 305.1$ 。

實例28a：(S)-2-環庚基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.8$; $[M+H]^+ = 305.1$ 。

實例29：1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(3-甲基-環己基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.8$; $[M+H]^+ = 305.2$ 。

實例30：(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-甲基-環戊基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.7$; $[M+H]^+ = 277.1$ 。

實例31：1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(2-甲基-環己基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.8$; $[M+H]^+ = 305.2$ 。

實例32：外消旋-(2-溴-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-噻吩-2-基-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.6$; $[M+H]^+ = 315.0$ 。

實例33：外消旋-1-(2-溴-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-環己基-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.9$; $[M+H]^+ = 329.1$ 。

實例34：1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(3,3-二甲基-環戊基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.8$; $[M+H]^+ = 305.2$ 。

實例34a：(S)-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(3,3-二甲基-環戊基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.8$; $[M+H]^+ = 305.2$ 。

實例35：1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(3-苯基-環戊基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.8$; $[M+H]^+ = 353.2$ 。

實例36：外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3,3-二甲基-環丁基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.7$; $[M+H]^+ = 277.2$ 。

實例36a：(S)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3,3-二甲基-環丁基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.7$; $[M+H]^+ = 277.2$ 。

實例37：外消旋-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4-苯基-環己基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.9$; $[M+H]^+ = 367.4$ 。

實例38 : 2-二環[2.2.1]庚-5-烯-2-基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.7$; $[M+H]^+ = 301.2$ 。

實例39 : 外消旋-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(1-甲基-環丁基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.7$; $[M+H]^+ = 277.2$ 。

實例40 : 外消旋-2-環丁基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.6$; $[M+H]^+ = 263.2$ 。

實例41 : 1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(7-氧雜-二環[2.2.1]庚-2-基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.5$; $[M+H]^+ = 305.2$ 。

實例42 : 外消旋-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4-三氟甲基-環己基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.8$; $[M+H]^+ = 359.2$ 。

實例43 : 外消旋-環丁基-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.5$; $[M+H]^+ = 249.2$ 。

實例44 : 外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4-甲基-環己基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.7$; $[M+H]^+ = 291.2$ 。

實例45 : 外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4-乙基-環己基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.8$; $[M+H]^+ = 305.2$ 。

實例46 : 外消旋-環戊基-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.6$; $[M+H]^+ = 263.2$ 。

實例47 : (2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3,3-二甲基-環戊基)-
甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.7$; $[M+H]^+ = 291.2$ 。

實例48 : (2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(2-甲基-環戊基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.7$; $[M+H]^+ = 277.1$ 。

實例49 : 外消旋-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4-甲基-環
己基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.8$; $[M+H]^+ = 305.2$ 。

實例50 : 外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-苯基-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.6$; $[M+H]^+ = 271.2$ 。

實例51 : 外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-對甲苯基-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.6$; $[M+H]^+ = 285.2$ 。

實例52 : 外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-間甲苯基-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.6$; $[M+H]^+ = 285.1$ 。

實例53 : 外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4-乙基-苯基)-
甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.7$; $[M+H]^+ = 299.2$ 。

實例54 : 外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-乙基-苯基)-
甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.7$; $[M+H]^+ = 299.2$ 。

實例55：外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4-甲氧基-苯基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.6$; $[M+H]^+ = 300.9$ 。

實例56：外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-甲氧基-苯基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.6$; $[M+H]^+ = 301.1$ 。

實例57：外消旋-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-噻吩-2-基-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.4$; $[M+H]^+ = 251.1$ 。

實例58：外消旋-(4-二甲基胺基-苯基)-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.4$; $[M+H]^+ = 288.5$ 。

實例59：外消旋-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-苯基-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.6$; $[M+H]^+ = 285.3$ 。

實例60：外消旋-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(2,6-二氯-苯基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.7$; $[M+H]^+ = 353.3$ 。

實例61：外消旋-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-鄰甲苯基-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.7$; $[M+H]^+ = 299.2$ 。

實例62：外消旋-2-(3-甲氧基-苯基)-1-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.5$; $[M+H]^+ = 289.3$ 。

實例63：外消旋-環己基-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 1.1$; $[M+H]^+ = 305.2$ 。

實例64：外消旋-2-環己基-1-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 1.2$; $[M+H]^+ = 319.3$ 。

實例65：3-環己基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-丁-1-醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.9$; $[M+H]^+ = 319.3$ 。

【0228】

實例47a / 47B：(S)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-((R)-3,3-二甲基-環戊基)-甲醇及(S)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-((S)-3,3-二甲基-環戊基)-甲醇

在手性固定相上分離非鏡像異構物：

方法：管柱：ChiralPak IG 30×250 mm, 5 μ M；檢測器設置：UV-Vis-1；212 nm；溶析液：75% CO₂及25% (MeOH, 0.1% DEA)；流速：160.00 ml/min；BPR：100巴；溫度：40°C。注射體積：2000 μ l。

【0229】 藉由以上所闡述之方法分離20 mg非鏡像異構物之混合物。在 $t_R = 2.45$ 及 2.85 處收集兩個溶析峰，提供3 mg至4 mg以下異構物中之每一者：(S)-(2-環丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)((R)-3,3-二甲基環戊基)-甲醇及(S)-(2-環丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)((S)-3,3-二甲基環戊基)-甲醇(LC-MS (QC) : $t_R = 0.734$ 及 0.740 ; $[M+H]^+ = 291.2$) 。

【0230】

實例48a：(S)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-甲基-環戊基)-甲醇

在手性固定相上分離鏡像異構物：

方法：管柱：ChiralCel OZ-H 30×250 mm, 5 μM；檢測器設置：UV-Vis-1；275 nM；溶析液：70% CO₂及30% (EtOH, 0.1% DEA)；流速：160.00 ml/min；BPR：100巴；溫度：40°C。注射體積：2000 μl。

藉由以上所闡述之方法分離20.4 mg外消旋物，得到6.5 mg (S)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-甲基-環戊基)-甲醇及6.3 mg其鏡像異構物。LC-MS (QC)：t_R = 0.657；[M+H]⁺ = 277.2。

【0231】

實例50a：(S)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-苯基-甲醇

在手性固定相上分離鏡像異構物：

方法：管柱：ChiralPak IC 30×250 mm, 5 μM；檢測器設置：UV-Vis-1；210 nM；溶析液：75% CO₂及25% (EtOH, 0.1% DEA)；流速：160.00 ml/min；BPR：100巴；溫度：40°C。注射體積：1900 μl。

藉由以上所闡述之方法分離19.8 mg外消旋物，得到8.7 mg (S)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-苯基-甲醇及8.8 mg其鏡像異構物。LC-MS (QC)：t_R = 0.560；[M+H]⁺ = 271.1。

【0232】

實例63a：(S)-環己基-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

在手性固定相上分離鏡像異構物：

方法：管柱：ChiralPak IC 30×250 mm, 5 μM；檢測器設置：UV-Vis-1；210 nM；溶析液：80% CO₂及20% (EtOH, 0.1% DEA)；流速：160.00 ml/min；BPR：100巴；溫度：40°C。注射體積：1200 μl。

藉由以上所闡述之方法分離13.7 mg外消旋物，得到5 mg (S)-環己基-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇及5 mg其鏡像異構物。LC-

MS (QC) : $t_R = 1.076$; $[M+H]^+ = 305.2$ 。

【0233】

實例66：2-環己基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-丁-1-醇

步驟1：2-環丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛之製備

向來自實例1步驟6.2之產物2-環丙基-N-甲氧基-N-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺(2.875 g; 10.9 mmol)於THF (40 ml)中之冰冷溶液添加DIBALH溶液(1 M於甲苯中，10.9 ml，10.9 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌30 min，用更多之DIBALH (1 M於甲苯中，10.9 ml，10.9 mmol)處理，且在0°C下進一步攪拌30 min。添加飽和NH₄Cl水溶液，之後添加1.2 M羅謝爾鹽(Rochelle's salt)水溶液且用EtOAc (3×)萃取產物。使合併之有機萃取物經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到2.657 g 2-環丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛。粗製產物可不經進一步純化即使用。FC (矽膠；Hept / EtOAc)得到純產物。LC-MS (酸性) : $t_R = 0.44$; $[M+H]^+ = 193.03$ 。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ : 10.14 (s, 1 H), 8.52 (d, J = 0.5 Hz, 1 H), 7.15 (d, J = 0.6 Hz, 1 H), 2.92 (m, 1 H), 1.30-1.34 (m, 2 H), 0.98 (m, 2 H) 。

【0234】

步驟2：2-環己基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-丁-1-醇(實例66)之製備

遵循實例3步驟8中所闡述之程序來製備，但使用2-環丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛作為起始材料。藉由反相製備型HPLC進行純化得到2-環己基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)丁-1-醇。LC-MS (QC) : $t_R = 0.881$; $[M+H]^+ = 319.3$ 。

【0235】 實例67、69至91、101至106、114、120、123、131、133至136、138至139、142至152、159至160、163至166、171及173係以與實例66之製備說明類似之方式來製備：

實例67：外消旋-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-萘-1-基-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.733$; $[M+H]^+ = 335.2$ 。

實例69：(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3,3-二甲基-環己基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.796$; $[M+H]^+ = 305.2$ 。

實例70：外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-螺[4.5]癸-8-基-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.891$; $[M+H]^+ = 331.2$ 。

實例71：外消旋-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4,4-二氟-環己基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.670$; $[M+H]^+ = 327.2$ 。

實例72：外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4-異丙基-環己基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.885$; $[M+H]^+ = 319.2$ 。

實例73：外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4-苯基-環己基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.852$; $[M+H]^+ = 353.2$ 。

實例73a：(S)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(反式-4-苯基-環己基)-甲醇

在手性固定相上分離鏡像異構物：

方法：管柱：ChiralPak IG 30×250 mm, 5 μM；檢測器設置：UV-Vis-1；210 nm；溶析液：55% CO₂及45% MeOH；流速：160.00 ml/min；BPR：100巴；溫度：40°C。注射體積：1000 μl。

藉由以上所闡述之方法分離19 mg非鏡像異構物之混合物，得到6 mg (S)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(反式-4-苯基-環己基)-甲醇。LC-MS (QC)： $t_R = 0.852$ ； $[M+H]^+ = 353.2$ 。

實例74：外消旋-2-(4-第三丁基-環己基)-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇

LC-MS (QC)： $t_R = 1.001$ ； $[M+H]^+ = 347.3$ 。

實例75：1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(2-苯基-環己基)-乙醇

LC-MS (QC)： $t_R = 0.906$ ； $[M+H]^+ = 367.3$ 。

實例76：1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(2,2-二甲基-環己基)-乙醇

LC-MS (QC)： $t_R = 0.840$ ； $[M+H]^+ = 319.2$ 。

實例77：(3-苄基-環戊基)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

LC-MS (QC)： $t_R = 0.862$ ； $[M+H]^+ = 353.3$ 。

實例78：(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-異丁基-環戊基)-甲醇

LC-MS (QC)： $t_R = 0.899$ ； $[M+H]^+ = 319.3$ 。

實例79：(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-甲氧基-環己基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.559$; $[M+H]^+ = 307.2$ 。

實例80 : (2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1,2,3,4-四氫-萘-2-基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.741$; $[M+H]^+ = 325.2$ 。

實例81 : 外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4-三氟甲基-環己基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.742$; $[M+H]^+ = 345.2$ 。

實例82 : 2-環己基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-丙-1-醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.820$; $[M+H]^+ = 305.2$ 。

實例83 : (2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(2-苯基-環戊基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.765$; $[M+H]^+ = 339.2$ 。

實例84 : (2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(2,2-二甲基-環戊基)-
甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.724$; $[M+H]^+ = 291.2$ 。

實例85 : 外消旋-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4-異丙基-環己基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.945$; $[M+H]^+ = 333.2$ 。

實例86 : 外消旋-(4-第三丁基-環己基)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.930$; $[M+H]^+ = 333.3$ 。

實例87 : 外消旋-2-(4-環丁基-環己基)-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 1.002$; $[M+H]^+ = 345.3$ 。

實例88：(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-甲基-3-苯基-環戊基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.842$; $[M+H]^+ = 353.2$ 。

實例89：1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(十氫-萘-1-基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.952$; $[M+H]^+ = 345.3$ 。

實例90：(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(十氫-萘-2-基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.885$; $[M+H]^+ = 331.3$ 。

實例91：(2-苄基-環戊基)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.866$; $[M+H]^+ = 353.3$ 。

實例101：1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(十氫-萘-2-基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.964$; $[M+H]^+ = 345.3$ 。

實例102：1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(3-三氟甲基-環己基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.805$; $[M+H]^+ = 359.2$ 。

實例103：外消旋-(4-環丁基-環己基)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.925$; $[M+H]^+ = 331.2$ 。

實例104：(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-三氟甲基-環己基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.734$; $[M+H]^+ = 345.2$ 。

實例105：外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-甲基-環己基)-

基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.721$; $[M+H]^+ = 290.9$ 。

實例106 : 1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(3,3-二甲基-環己

基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.865$; $[M+H]^+ = 319.2$ 。

實例114 : 1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(3-甲氧基-環己

基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.599$; $[M+H]^+ = 321.3$ 。

實例120 : (2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(2,4,4-三甲基-環戊

基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.804$; $[M+H]^+ = 305.2$ 。

實例123 : (2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(2-乙基-環戊基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.755$; $[M+H]^+ = 291.1$ 。

實例131 : 外消旋-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4-甲氧基

-環己基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.590$; $[M+H]^+ = 321.2$ 。

實例133 : (2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(八氫-并環戊二烯-2-

基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.765$; $[M+H]^+ = 303.2$ 。

實例134 : 外消旋-2-(4-環戊基-環己基)-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]

噻唑-3-基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 1.063$; $[M+H]^+ = 359.3$ 。

實例135 : 1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(2-苯基-環戊基)-

乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.810$; $[M+H]^+ = 353.3$ 。

實例136 : (2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-異丙基-3-甲基-環戊基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.861$, $[M+H]^+ = 319.2$ 。

實例138 : 外消旋-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4-二氟甲基-環己基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.729$, $[M+H]^+ = 341.2$ 。

實例139 : (2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1,3,3-三甲基-環戊基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.793$, $[M+H]^+ = 305.2$ 。

實例142 : 外消旋-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4-乙基-環己基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.901$, $[M+H]^+ = 319.2$ 。

實例143 : 外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-三氟甲基-苯基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.720$, $[M+H]^+ = 339.2$ 。

實例144 : 外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4-氟-苯基)-
甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.588$, $[M+H]^+ = 289.1$ 。

實例145 : 外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-氟-苯基)-
甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.589$, $[M+H]^+ = 289.2$ 。

實例146：外消旋-(4-氯-苯基)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-
甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.666$, $[M+H]^+ = 305.1$ 。

實例147：外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(2-甲氧基-苯基)-
甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.581$, $[M+H]^+ = 301.2$ 。

實例148：外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-鄰甲苯基-甲
醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.610$, $[M+H]^+ = 285.2$ 。

實例149：外消旋-(3-氯-苯基)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-
甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.657$, $[M+H]^+ = 304.9$ 。

實例150：外消旋-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4-丙基-
環己基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.977$, $[M+H]^+ = 333.3$ 。

實例151：外消旋-4-[(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-羥基-甲
基]-環己醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.399$, $[M+H]^+ = 293.0$ 。

實例152：外消旋-4-[2-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-羥基-
乙基]-環己醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.452$, $[M+H]^+ = 307.2$ 。

實例159：外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4-三氟甲基-
苯基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.734$, $[M+H]^+ = 339.1$ 。

實例160：外消旋-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4-乙基胺基-環己基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.314$, $[M+H]^+ = 334.2$ 。

實例163：外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(2-氟-苯基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.586$, $[M+H]^+ = 289.2$ 。

實例164：外消旋-(2-氯-苯基)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.636$, $[M+H]^+ = 305.1$ 。

實例165：外消旋-環庚基-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.735$, $[M+H]^+ = 291.2$ 。

實例166：外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-甲基-環庚基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.786$, $[M+H]^+ = 305.3$ 。

實例171：外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-噻吩-2-基-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.537$, $[M+H]^+ = 277.1$ 。

實例173：外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-噻吩-3-基-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.525$, $[M+H]^+ = 277.1$ 。

【0236】

實例188：外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-異丙基-

1H-吡啶-4-基)-甲醇

步驟1：2,4-二溴-5-環丙基噻唑之製備

向4-溴-5-環丙基-噻唑(6.10 g; 28.1 mmol)於CH₃CN (200 ml)中之溶液添加HBr (10.3 ml; 91.3 mmol)及溴(4.69 ml; 91.3 mmol)。將所得橙色溶液在95°C下攪拌7 h。使混合物冷卻至室溫，用Na₂S₂O₃水溶液處理且用EtOAc (2×)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (矽膠，Hept / EtOAc)進行純化得到2.91 g呈淺黃色油狀物之2,4-二溴-5-環丙基噻唑。LC-MS (酸性)：t_R = 0.97；[M+H]⁺ = 283.75。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 2.03 (m, 1 H), 1.14 (m, 2 H), 0.72 (m, 2 H)。

【0237】

步驟2：4-溴-5-環丙基噻唑-2-甲醛之製備

在-78°C下向步驟1之產物2,4-二溴-5-環丙基噻唑(2.91 g; 10.2 mmol)於THF (60 ml)中之溶液添加n-BuLi (2.5 M己烷溶液；4.28 ml，10.7 mmol)。將混合物在此溫度下攪拌10 min，然後添加DMF (2.05 ml; 26.5 mmol)並繼續攪拌1 h。使混合物升溫至室溫，用1 M HCl (50 ml)處理且用EtOAc (2×)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾並在減壓下濃縮，得到2.48 g呈棕色油狀物之4-溴-5-環丙基噻唑-2-甲醛，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (酸性)：t_R = 0.88；[M+H]⁺ = 231.91。

【0238】

步驟3：(4-溴-5-環丙基噻唑-2-基)甲醇之製備

向4-溴-5-環丙基噻唑-2-甲醛(3.50 g; 12.4 mmol)於EtOH (100 ml)中

之溶液添加 NaBH_4 (1000 mg; 26.4 mmol)，且將所得混合物在室溫下攪拌 45 min。添加水且將所得水相用DCM萃取兩次。將合併之有機層用飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌，然後經 MgSO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到呈琥珀色油狀物之(4-溴-5-環丙基噻唑-2-基)甲醇(3.06 g)，其不經純化即用於下一步驟中。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.72$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+ = 233.91$ 。

【0239】

步驟4：4-溴-2-(氯甲基)-5-環丙基噻唑之製備

向(4-溴-5-環丙基噻唑-2-基)甲醇(3.06 g; 11.5 mmol)於DCM (60 ml)中之溶液添加亞硫醯氯(2.46 g)，且將所得混合物在室溫下攪拌 45 min。將混合物傾倒至飽和 NaHCO_3 水溶液上，且將水相用DCM萃取三次。將合併之有機層用鹽水洗滌，然後經 MgSO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到呈棕色油狀物之4-溴-2-(氯甲基)-5-環丙基噻唑(2929 mg)，其不經純化即用於下一步驟中。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.94$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+ = 253.84$ 。

【0240】

步驟5：N-((4-溴-5-環丙基噻唑-2-基)甲基)甲醯胺之製備

向4-溴-2-(氯甲基)-5-環丙基噻唑(2.93 g; 10.8 mmol)於DMF (50 ml)中之溶液添加二甲醯胺基鈉(1.54 g; 16.2 mmol)。將所得棕色溶液在室溫下攪拌 4 h。將混合物傾倒至飽和 NaHCO_3 水溶液上且在室溫下攪拌 1 h，之後用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌，然後經 MgSO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到呈棕色油狀物之N-((4-溴-5-環丙基噻唑-2-基)甲基)甲醯胺(3.01 g)，其不經純化即用於下一步驟中。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.70$ ； $[\text{M}+\text{H}]^+ = 262.89$ 。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ :

8.84 (m, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 4.49 (d, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 2.01 (m, 1 H), 1.10-1.14 (m, 2 H), 0.63-0.68 (m, 2 H)。

【0241】

步驟6：3-溴-2-環丙基咪唑并[5,1-b]噻唑之製備

向N-((4-溴-5-環丙基噻唑-2-基)甲基)甲醯胺(3010 mg, 10.3 mmol)於甲苯(60 ml)中之溶液添加POCl₃ (1740 mg, 11.3 mmol)，且將所得混合物在70°C下攪拌1 h。冷卻後，將混合物緩慢傾倒至飽和NaHCO₃水溶液上且用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (矽膠，Hept / EtOAc)進行純化得到1980 mg呈棕色油狀物之3-溴-2-環丙基咪唑并[5,1-b]噻唑。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.54$ ； $[M+H]^+ = 242.77$ 。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ : 8.13 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 2.06 (m, 1 H), 1.07-1.12 (m, 2 H), 0.75 (m, 2 H)。

【0242】

步驟7：外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-異丙基-1H-吡啶-4-基)-甲醇(實例188)之製備

向3-溴-2-環丙基咪唑并[5,1-b]噻唑(50 mg; 0.21 mmol)於THF (2 ml)中之溶液添加n-BuLi (2.5 M己烷溶液；23 ml；0.59 mmol)。30 min後，逐滴添加於THF (1 ml)中之1-異丙基-1H-吡啶-4-甲醛(81 mg, 0.59 mmol)，並將混合物攪拌1 h，同時逐漸升溫至室溫。添加水及飽和NH₄Cl水溶液，且用CH₂Cl₂ (2x)萃取混合物。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化粗製殘餘物，得到17 mg外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-異丙

基-1H-吡啶-4-基)-甲醇。LC-MS (QC) : $t_R = 0.485$, $[M+H]^+ = 303.2$ 。

【0243】

實例189：外消旋-(1-環戊基-1H-吡啶-4-基)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

實例189係以與實例188之製備說明類似之方式來製備。LC-MS (QC) : $t_R = 0.576$, $[M+H]^+ = 329.2$ 。

【0244】

實例190：外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4-苯基-二環[2.1.1]己-1-基)-甲醇

實例190係以與實例188之製備說明類似之方式使用4-苯基二環[2.1.1]己烷-1-甲醛(自4-苯基二環[2.1.1]己烷-1-甲酸經由用於Et₂O中之LAH還原、之後使用於CH₂Cl₂中之戴斯-馬丁過碘烷進行氧化來製得)來製備。LC-MS (QC) : $t_R = 0.809$; $[M+H]^+ = 351.1$ 。

【0245】

實例191：外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-苯基-二環[1.1.1]戊-1-基)-甲醇

實例191係以與實例188之製備說明類似之方式使用3-苯基二環[1.1.1]戊烷-1-甲醛(自3-苯基二環[1.1.1]戊烷-1-甲酸經由用於Et₂O中之LAH還原、之後使用於CH₂Cl₂中之戴斯-馬丁過碘烷進行氧化來製得)來製備。LC-MS (QC) : $t_R = 0.774$; $[M+H]^+ = 337.2$ 。

【0246】

實例96：外消旋-環己基-(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

步驟1：2-胺基-3-側氧基戊酸乙基酯鹽酸鹽之製備

向異氰基乙酸乙基酯(2.8 ml, 25.1 mmol)於DMF (25 ml)中之溶液添加DBU (5.75 ml, 37.7 mmol)，之後添加丙酸酐(4.3 ml, 32.5 mmol)。將所得深棕色溶液在80°C下攪拌4 h。使混合物冷卻至室溫，傾倒至水(150 ml)中且用EtOAc (3×)萃取。將合併之有機萃取物用水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由FC (矽膠，Hept / EtOAc)純化粗製殘餘物，得到3.767 g呈淺黃色油狀物之5-乙基噁唑-4-甲酸乙基酯。LC-MS (酸性)：t_R = 0.72，[M+H]⁺ = 170.08。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.77 (s, 1 H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.09 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)。向5-乙基噁唑-4-甲酸乙基酯(1.960 g, 11.6 mmol)於MeOH (33.6 ml)中之溶液添加6 N HCl (5.8 ml)，且將反應混合物在50°C下攪拌直至反應完成為止。將MeOH在減壓下去除。向殘餘物添加水(11.6 ml)，且將酸性溶液用Et₂O (11.6 ml)洗滌。用活性木炭處理水層且然後在減壓下濃縮。將殘餘物再溶解於MeOH中，將混合物在減壓下濃縮，且將該過程重複5次以得到2.500 g呈淺黃色固體之2-胺基-3-側氧基戊酸乙基酯鹽酸鹽。LC-MS (酸性)：t_R = 0.32，[M+H]⁺ = 160.12。

【0247】

步驟2：2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-3-側氧基戊酸乙基酯之製備

根據針對實例1/步驟2之製備所闡述之程序，但使用2-胺基-3-側氧基戊酸乙基酯鹽酸鹽作為起始材料，獲得2.71 g 2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-3-側氧基戊酸乙基酯。LC-MS (酸性)：t_R = 0.77；[M+H]⁺ = 317.13。

【0248】

步驟3：2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-乙基噻唑-4-甲酸乙基酯之製備

根據針對實例1/步驟3之製備所闡述之程序，但使用2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-3-側氧基戊酸乙基酯作為起始材料，獲得2.60 g 2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-乙基噻唑-4-甲酸乙基酯。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.90$ ； $[M+H]^+ = 315.11$ 。

【0249】

步驟4：5-乙基-2-(甲醯胺基甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯之製備

根據針對實例1/步驟4之製備所闡述之程序，但使用2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-乙基噻唑-4-甲酸乙基酯作為起始材料，獲得2.060 g 5-乙基-2-(甲醯胺基甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.64$ ； $[M+H]^+ = 243.04$ 。

【0250】

步驟5：2-乙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯之製備

根據針對實例1/步驟5之製備所闡述之程序，但使用5-乙基-2-(甲醯胺基甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯作為起始材料，獲得1.140 g 2-乙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.57$ ； $[M+H]^+ = 225.01$ 。

【0251】

步驟6：2-乙基-N-甲氧基-N-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺之製備

步驟6.1：酯水解：將來自步驟5之產物2-乙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯(1.114 g; 5.08 mmol)溶解於THF (11.1 ml)及水(5.5 ml)中。

添加LiOH一水合物(259 mg; 6.10 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1小時。將混合物在減壓下蒸發至乾燥。

【0252】 步驟6.2：將來自步驟6.1之殘餘物溶解於DMF (16.5 ml) 中。添加DIPEA (2.61 ml; 15.20 mmol)、HATU (2.319 g; 6.10 mmol)及N,O-二甲基脛胺鹽酸鹽(607 mg; 6.10 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌3 h。將反應混合物在減壓下濃縮且藉由製備型HPLC (鹼性條件)純化殘餘物，得到969 mg 2-乙基-N-甲氧基-N-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.48$ ； $[M+H]^+ = 240.08$ 。

【0253】

步驟7：2-乙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛之製備

向來自步驟6.2之產物2-乙基-N-甲氧基-N-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺(407 mg; 1.70 mmol)於THF (10 ml)中之冰冷溶液添加DIBALH溶液(1 M於甲苯中，1.7 ml，1.70 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌1 h，用更多之DIBALH (1 M於甲苯中，0.85 ml，0.85 mmol)處理，且在0°C下進一步攪拌1 h。添加飽和NH₄Cl水溶液且用EtOAc (3×)萃取產物。使合併之有機萃取物經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到300 mg呈黃色固體之2-乙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.41$ ； $[M+H]^+ = 181.19$ 。

【0254】

步驟8：外消旋-環己基-(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇(實例96)之製備

根據針對實例3/步驟8之製備所闡述之程序，但使用來自步驟7之產物2-乙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛及環己基溴化鎂作為起始材料，獲得

30 mg外消旋-環己基-(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇。LC-MS (QC) : $t_R = 0.640$; $[M+H]^+ = 265.2$ 。

【0255】

實例96a : (S)-環己基-(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

在手性固定相上分離鏡像異構物：

方法：管柱：ChiralPak IC 30×250 mm, 5 μ M；檢測器設置：UV-Vis-1；273 nM；溶析液：65% CO₂及35% EtOH；流速：160 ml/min, BPR：100巴；溫度：40°C。注射體積：1500 μ l。藉由以上所闡述之方法分離24 mg外消旋物，得到9.1 mg (R)-環己基-(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇及8.5 mg (S)-環己基-(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇。LC-MS (QC) : $t_R = 0.640$; $[M+H]^+ = 265.2$ 。

【0256】

實例100 : 外消旋-2-環己基-1-(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇

實例100係以與實例96之製備說明類似之方式來製備。LC-MS (QC) : $t_R = 0.728$; $[M+H]^+ = 279.2$ 。

【0257】

實例100a : (S)-2-環己基-1-(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇

在手性固定相上分離鏡像異構物：

方法：管柱：ChiralCel OD-H, 30×250 mm, 5 μ M；檢測器設置：UV-Vis-1；211 nM；溶析液：80% CO₂及20% (EtOH, 0.1% DEA)；流速：160 ml/min, BPR：100巴；溫度：40°C。注射體積：2000 μ l。藉由以上所闡述之方法分離30 mg外消旋物，得到11 mg (S)-2-環己基-1-(2-乙

基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇。LC-MS (QC) : $t_R = 0.727$; $[M+H]^+ = 279.2$ 。

【0258】

實例100B : (R)-2-環己基-1-(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇

根據以上所闡述之方法(實例100a)，獲得13 mg (R)-2-環己基-1-(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇。LC-MS (QC) : $t_R = 0.728$; $[M+H]^+ = 279.2$ 。

【0259】 實例172、175至176、178至180係以與實例96之製備說明類似之方式來製備：

實例172 : 外消旋-(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-甲基-環戊基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.631$; $[M+H]^+ = 265.2$ 。

實例175 : 外消旋-(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-甲基-環己基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.697$; $[M+H]^+ = 279.2$ 。

實例176 : 外消旋-(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-苯基-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.529$; $[M+H]^+ = 259.1$ 。

實例178 : 外消旋-2-(4,4-二甲基-環己基)-1-(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.851$; $[M+H]^+ = 307.3$ 。

實例179 : 外消旋-2-環戊基-1-(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.655$; $[M+H]^+ = 265.2$ 。

實例180：外消旋-(3,3-二甲基-環丁基)-(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.654$; $[M+H]^+ = 265.2$ 。

實例107：1-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(3-苯基-環戊基)-乙醇

實例107係以與實例5之製備說明類似之方式來製備。LC-MS (QC) : $t_R = 0.770$; $[M+H]^+ = 327.2$ 。

實例109：外消旋-(3,3-二甲基-環丁基)-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

實例109係以與實例5之製備說明類似之方式來製備。LC-MS (QC) : $t_R = 0.578$; $[M+H]^+ = 251.2$ 。

實例113：外消旋-環戊基-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

實例113係以與實例5之製備說明類似之方式來製備。LC-MS (QC) : $t_R = 0.493$; $[M+H]^+ = 237.1$ 。

實例140：外消旋-(1-甲基-環戊基)-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

實例140係以與實例5之製備說明類似之方式來製備。LC-MS (QC) : $t_R = 0.557$; $[M+H]^+ = 251.1$ 。

【0260】

實例140a：(S)-(1-甲基-環戊基)-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

在手性固定相上分離鏡像異構物：

方法：管柱：ChiralCel OD-H 30×250 mm, 5 μ M；檢測器設置：

UV-Vis-1 ; 273 nM ; 溶析液 : 75% CO₂ 及 25% EtOH ; 流速 : 160.00 ml/min ; BPR : 100巴 ; 溫度 : 40°C 。 注射體積 : 3000 μl 。

藉由以上所闡述之方法分離 19 mg 外消旋物，得到 8 mg (S)-(1-甲基-環戊基)-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇及 7 mg 其鏡像異構物。
LC-MS (QC) : $t_R = 0.558$; $[M+H]^+ = 251.2$ 。

【0261】

實例141 : (3,3-二甲基-環戊基)-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

實例141係以與實例5之製備說明類似之方式來製備。LC-MS (QC) :
 $t_R = 0.636$; $[M+H]^+ = 265.0$ 。

【0262】

實例158 : 外消旋-1-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-3-苯基-丙-2-炔-1-醇

在-78°C下向苯基乙炔(62.5 mg; 0.6 mmol)於THF (1 ml)中之溶液添加n-BuLi (2 M己烷溶液; 0.25 ml; 0.5 mmol)。將反應混合物在此溫度下攪拌45 min。然後添加實例5/步驟7之產物2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛(83.1 mg; 0.5 mmol)於THF (3 ml)中之懸浮液，且將混合物逐漸升溫至大約室溫並攪拌直至反應完成為止。添加飽和NH₄Cl水溶液，之後添加水，且將混合物用EtOAc (3×)萃取。將合併之有機萃取物乾燥(MgSO₄)，過濾並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC進行純化，得到62 mg外消旋-1-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-3-苯基-丙-2-炔-1-醇。LC-MS (QC) : $t_R = 0.570$; $[M+H]^+ = 269.1$ 。

【0263】

實例162：外消旋-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-苯基-甲醇

實例162係以與實例5之製備說明類似之方式來製備。LC-MS (QC)：
 $t_R = 0.450$ ； $[M+H]^+ = 245.1$ 。

【0264】

實例167及168：外消旋-(S*)-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-((1S*,2S*)-2-苯基-環丙基)-甲醇及外消旋-(R*)-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-((1S*,2S*)-2-苯基-環丙基)-甲醇

步驟1：(4-溴-5-甲基噻唑-2-基)甲醇之製備

向4-溴-5-甲基噻唑-2-甲醛(7.74 g; 36.1 mmol)於EtOH (100 ml)中之溶液添加NaBH₄ (1.00 g; 26.4 mmol)，且將所得混合物在室溫下攪拌1 h。添加水且將所得水相用DCM萃取兩次。將合併之有機層用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌，然後經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀物之(4-溴-5-甲基噻唑-2-基)甲醇(7.06 g)，其不經純化即用於下一步驟中。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.60$ ； $[M+H]^+ = 207.92$ 。

【0265】

步驟2：4-溴-2-(氯甲基)-5-甲基噻唑之製備

向(4-溴-5-甲基噻唑-2-基)甲醇(7.06 g; 26.8 mmol)於DCM (100 ml)中之溶液添加亞硫醯氯(6.38 g; 53.6 mmol)，且將所得混合物在室溫下攪拌1 h。將混合物傾倒至飽和NaHCO₃水溶液上且將水相用DCM萃取三次。將合併之有機層用鹽水洗滌，然後經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到6850 mg呈棕色油狀物之4-溴-2-(氯甲基)-5-甲基噻唑，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.85$ ； $[M+H]^+ = 225.87$ 。

【0266】

步驟3：N-((4-溴-5-甲基噻唑-2-基)甲基)甲醯胺之製備

向4-溴-2-(氯甲基)-5-甲基噻唑(6850 mg; 25.1 mmol)於DMF (100 ml)中之溶液添加二甲醯胺基鈉(2.62 g; 27.6 mmol)。將所得棕色溶液在室溫下攪拌3 h。將混合物傾倒至飽和NaHCO₃水溶液上且在室溫下攪拌0.5 h，之後用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌，然後經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到6.05 g呈棕色固體之N-((4-溴-5-甲基噻唑-2-基)甲基)甲醯胺，其不經純化即用於下一步驟中。LC-MS (酸性)：t_R = 0.59；[M+H]⁺ = 234.81。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8.87 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 4.51 (d, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.51 (s, 3 H)。

【0267】

步驟4：3-溴-2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑之製備

向N-((4-溴-5-甲基噻唑-2-基)甲基)甲醯胺(6.05 g; 22.1 mmol)於甲苯(120 ml)中之溶液添加POCl₃ (3.73 g; 11.3 mmol)，且將所得混合物在70 °C下攪拌3 h。冷卻後，將混合物緩慢傾倒至飽和NaHCO₃水溶液上且用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將粗製殘餘物於Et₂O中研磨，得到3.68 g呈淺棕色固體之3-溴-2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑。LC-MS (酸性)：t_R = 0.44；[M+H]⁺ = 216.92。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.54 (s, 1 H), 7.76 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 2.41 (s, 3 H)。

【0268】

步驟5：外消旋-(S*)-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-((1S*,2S*)-2-苯基-環丙基)-甲醇及外消旋-(R*)-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-

((1S*,2S*)-2-苯基-環丙基)-甲醇(實例167及168)之製備

向3-溴-2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑(50 mg; 0.23 mmol)於THF (3 ml)中之溶液添加n-BuLi (1.6 M己烷溶液; 0.719 ml; 1.15 mmol)。30 min後，逐滴添加於THF (1 ml)中之2-苯環丙烷-1-甲醛(168 mg, 1.15 mmol)，且將混合物攪拌1 h，同時逐漸升溫至室溫。添加水，並用CH₂Cl₂ (2×)萃取混合物。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化粗製殘餘物，得到9.8 mg及1 mg之每一非鏡像異構物。

實例167：LC-MS (QC)：t_R = 0.574；[M+H]⁺ = 285.2。

實例168：LC-MS (QC)：t_R = 0.594；[M+H]⁺ = 285.2。

【0269】

實例169：外消旋-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-苯基-六氫吡啶-4-基)-甲醇

實例169係以與實例167之製備說明類似之方式來製備。LC-MS (QC)：t_R = 0.398；[M+H]⁺ = 328.0。

【0270】

實例174：外消旋-(1-甲基-環己基)-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

實例174係以與實例5之製備說明類似之方式來製備。LC-MS (QC)：t_R = 0.620；[M+H]⁺ = 265.2。

【0271】

實例177：外消旋-2-(4,4-二甲基-環己基)-1-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇

實例177係以與實例5之製備說明類似之方式來製備。LC-MS (QC) :
 $t_R = 0.785$; $[M+H]^+ = 293.2$ 。

【0272】

實例183：外消旋-2-環戊基-1-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇

實例183係以與實例5之製備說明類似之方式來製備。LC-MS (QC) :
 $t_R = 0.578$; $[M+H]^+ = 251.1$ 。

【0273】

實例129：外消旋-2-環己基-1-(2-丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇

步驟1：2-胺基-3-側氧基己酸乙基酯鹽酸鹽之製備-

根據針對實例96/步驟1之製備所闡述之程序，但使用丁酸酐作為起始材料，獲得3.73 g 2-胺基-3-側氧基己酸乙基酯鹽酸鹽。LC-MS (酸性) : $t_R = 0.42$; $[M+H]^+ = 174.2$ 。

【0274】

步驟2：2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-3-側氧基己酸乙基酯之製備

根據針對實例1/步驟2之製備所闡述之程序，但使用2-胺基-3-側氧基己酸乙基酯鹽酸鹽作為起始材料，獲得5.63 g 2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-3-側氧基己酸乙基酯。LC-MS (酸性) : $t_R = 0.84$; $[M+H]^+ = 331.14$ 。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ : 8.50-8.55 (m, 1 H), 7.02-7.14 (m, 1 H), 5.17-5.26 (m, 1 H), 4.12-4.23 (m, 2 H), 3.63 (m, 2 H), 2.58-2.66 (m, 2 H), 1.49 (m, 2 H), 1.38 (m, 9 H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3 H),

0.84 (m, 3 H)

【0275】

步驟3：2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-丙基噻唑-4-甲酸乙基酯之製備

根據針對實例1/步驟3之製備所闡述之程序，但使用2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-3-側氧基己酸乙基酯作為起始材料，獲得4.59 g 2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-丙基噻唑-4-甲酸乙基酯。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.95$ ； $[M+H]^+ = 329.07$ 。 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ : 4.31-4.39 (m, 2 H), 4.24-4.29 (m, 2 H), 3.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 1.55-1.68 (m, 2 H), 1.37-1.46 (m, 9 H), 1.26-1.31 (m, 3 H), 0.90-0.97 (m, 3 H)。

【0276】

步驟4：2-(甲醯胺基甲基)-5-丙基噻唑-4-甲酸乙基酯之製備

根據針對實例1/步驟4之製備所闡述之程序，但使用2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-丙基噻唑-4-甲酸乙基酯作為起始材料，獲得3.06 g 2-(甲醯胺基甲基)-5-丙基噻唑-4-甲酸乙基酯。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.71$ ； $[M+H]^+ = 257.09$ 。 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ : 8.90 (t, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 8.18 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H), 4.52 (m, 2 H), 4.25-4.30 (m, 2 H), 3.07-3.18 (m, 2 H), 1.55-1.67 (m, 2 H), 1.26-1.31 (m, 3 H), 0.85-1.00 (m, 3 H)。

【0277】

步驟5：2-丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯之製備

根據針對實例1/步驟5之製備所闡述之程序，但使用2-(甲醯胺基甲基)-5-丙基噻唑-4-甲酸乙基酯作為起始材料，獲得1.29 g 2-丙基咪唑并

[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯。LC-MS (酸性) : $t_R = 0.64$; $[M+H]^+ = 239.09$ 。

【0278】

步驟6：N-甲氧基-N-甲基-2-丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺之製備
根據針對實例96/步驟6.1及6.2之製備所闡述之程序，但使用2-丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯作為起始材料，獲得654 mg N-甲氧基-N-甲基-2-丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺。LC-MS (酸性) : $t_R = 0.54$; $[M+H]^+ = 254.11$ 。

【0279】

步驟7：2-丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛之製備

根據針對實例96/步驟7之製備所闡述之程序，但使用N-甲氧基-N-甲基-2-丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺作為起始材料，獲得453 mg 2-丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛。LC-MS (酸性) : $t_R = 0.46$; $[M+H]^+ = 195.13$ 。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ : 10.04 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 3.19 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 1.74 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3 H) 。

【0280】

步驟8：外消旋-2-環己基-1-(2-丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇 (實例129)之製備

根據針對實例3/步驟8之製備所闡述之程序，但使用來自步驟7之產物2-丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛及(環己基甲基)溴化鎂作為起始材料，獲得29 mg外消旋-2-環己基-1-(2-丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇。LC-MS (QC) : $t_R = 0.800$; $[M+H]^+ = 293.2$ 。

【0281】

實例130：外消旋-環己基-(2-丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

實例130係以與實例129之製備說明類似之方式來製備。LC-MS (QC) : $t_R = 0.721$; $[M+H]^+ = 279.2$ 。

【0282】

**實例181：外消旋-環己基-[2-(3-氟-苯基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-
甲醇**

步驟1：5-溴-2-(溴甲基)噻唑-4-甲酸甲基酯之合成

在氬氣下在室溫下向5-溴-2-甲基-1,3-噻唑-4-甲酸甲基酯(19.97 g; 84.6 mmol)於三氟甲苯(400 ml)中之溶液添加NBS (7.529 g; 42.3 mmol)及AIBN (4.168 g; 25.4 mmol)。將反應混合物在85°C下攪拌3 h。添加更多之NBS及AIBN，直至轉化完成為止。將混合物冷卻至室溫，過濾，用甲苯洗滌並在減壓下濃縮。藉由FC (矽膠；Hept / EtOAc)進行純化得到6.78 g 5-溴-2-(溴甲基)噻唑-4-甲酸甲基酯。LC-MS (酸性) : $t_R = 0.91$; $[M+H]^+ = 313.87$ 。

【0283】

步驟2：5-溴-2-(甲醯胺基甲基)噻唑-4-甲酸甲基酯之製備

向來自步驟1之產物5-溴-2-(溴甲基)噻唑-4-甲酸酯(6.78 g; 21.5 mmol)於DMF (50 ml)中之溶液添加二甲醯胺基鈉(2.25 g; 23.7 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h。然後將飽和NaHCO₃水溶液添加至反應混合物且在室溫下攪拌過夜。用EtOAc (3×)萃取該混合物且將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到5.74 g 5-溴-2-(甲醯胺基甲基)噻唑-4-甲酸甲基酯LC-MS (QC) : $t_R = 0.57$; $[M+H]^+$

= 278.84。

【0284】

步驟3：2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸甲基酯之製備

向來自步驟2之產物5-溴-2-(甲醯胺基甲基)噻唑-4-甲酸甲基酯之溶液 (5.74 g; 20.6 mmol) 添加POCl₃ (1.94 ml, 20.6 mmol)。將反應混合物在60°C下攪拌1 h。將飽和NaHCO₃水溶液添加至反應混合物直至獲得pH 8為止。然後用DCM (3×) 萃取該混合物，且將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由FC (矽膠；Hept / EtOAc) 進行純化得到1.779 g 2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸甲基酯。LC-MS (酸性)：t_R = 0.51；[M+H]⁺ = 260.77。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.48 (d, J = 0.6 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 0.6 Hz, 1 H), 3.96 (s, 3 H)。

【0285】

步驟4：(2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇之製備

在氬氣下在室溫下向來自步驟3之產物2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸甲基酯(1.779 g; 6.81 mmol)於EtOH (80 ml)中之溶液添加NaBH₄ (1 g; 26.4 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌24 h。將反應混合物在減壓下濃縮，用DCM稀釋且小心地利用H₂O及飽和NH₄Cl水溶液淬滅。當氣體逸出停止時，用DCM (3×) 萃取混合物且使合併之有機萃取物經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到896 mg (2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇。LC-MS (酸性)：t_R = 0.37；[M+H]⁺ = 232.85。

【0286】

步驟5：2-溴-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)咪唑并[5,1-b]噻

啞之製備

向來自步驟4之產物(2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇(896 mg; 3.84 mmol)於無水DCM (20 ml)中之冷卻溶液添加第三丁基(氯)二甲基矽烷(0.798 ml; 4.61 mmol)及咪唑(314 mg; 4.61 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h。用水稀釋該反應混合物並用DCM (3×)萃取，且將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由FC (矽膠；Hept / EtOAc)進行純化得到380 mg 2-溴-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑。LC-MS (酸性)：t_R = 0.89；[M+H]⁺ = 346.87。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.13 (s, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 4.88 (s, 2 H), 0.85 (s, 9 H), 0.08 (s, 6 H)。

【0287】

步驟6：3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-2-(3-氟苯基)咪唑并[5,1-b]噻唑之製備

向來自步驟5之產物2-溴-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑(150 mg; 0.432 mmol)於二噁烷(5 ml)中之溶液添加1.6 M Na₂CO₃水溶液(3 ml)、3-氟苯胺(125 mg; 0.864 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (18 mg; 3.5 mol%)。將反應混合物在90°C下攪拌2 h。將該混合物傾倒至水中且用DCM (2×)萃取。將合併之有機萃取物乾燥(MgSO₄)，過濾並在減壓下濃縮。藉由FC (矽膠；Hept / EtOAc)進行純化得到146 mg 3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-2-(3-氟苯基)咪唑并[5,1-b]噻唑。LC-MS (酸性)：t_R = 0.95；[M+H]⁺ = 362.97。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.21 (s, 1 H), 7.60 (m, 1 H), 7.35-7.43 (m, 3 H), 7.15 (s, 1 H), 4.90 (s, 2 H), 0.81 (s, 9 H), -0.02 (s, 6 H)。

【0288】

步驟7：(2-(3-氟苯基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇之製備

向來自步驟5之產物3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-2-(3-氟苯基)咪唑并[5,1-b]噻唑(146 mg; 0.403 mmol)於THF (2 ml)中之溶液添加TBAF (1 M於THF中, 0.604 ml, 0.604 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌20 min。將該混合物傾倒至飽和NaHCO₃水溶液中且用DCM (3×)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌, 乾燥(MgSO₄), 過濾並在減壓下濃縮, 得到91 mg (2-(3-氟苯基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇。LC-MS (酸性): t_R = 0.57; [M+H]⁺ = 248.97。

【0289】

步驟8：2-(3-氟苯基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛之製備

向來自步驟7之產物(2-(3-氟苯基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇(45 mg; 0.181 mmol)於DCM (3 ml)中之冰冷溶液添加戴斯-馬丁過碘烷(119 mg; 0.281 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。添加飽和NaHCO₃水溶液(5 ml), 之後添加飽和Na₂S₂O₃水溶液(5 ml)並將混合物攪拌20 min。然後用DCM (2×)萃取該混合物。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾並在減壓下濃縮, 得到2-(3-氟苯基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛。LC-MS (酸性): t_R = 0.60; [M+H]⁺ = 246.96。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.73 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 7.76-7.79 (m, 1 H), 7.64-7.69 (m, 2 H), 7.48-7.53 (m, 1 H), 7.28 (s, 1 H)。

【0290】

步驟9：外消旋-環己基-[2-(3-氟-苯基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇(實例181)之製備

根據針對實例3/步驟8之製備所闡述之程序，但使用來自步驟8之產物2-(3-氟苯基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛及環己基溴化鎂作為起始材料，獲得11 mg外消旋-環己基-[2-(3-氟-苯基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇。LC-MS (QC)： $t_R = 0.869$ ； $[M+H]^+ = 331.2$ 。

【0291】

實例128：外消旋-環己基-[2-(4-甲基-噻吩-3-基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇

步驟1：2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸之製備

向來自實例181/步驟3之產物2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸甲基酯(4.09 g; 15.5 mmol)於THF (40 ml)中之溶液添加LiOH 1 M (18.6 ml, 18.6 mmol)。將懸浮液在室溫下攪拌2小時。用1 M HCl水溶液將混合物酸化直至pH為4為止，蒸發，且在高真空下乾燥，得到4.9 g 2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.34$ ； $[M+H]^+ = 246.80$ 。

【0292】

步驟2：2-溴-N-甲氧基-N-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺之製備

在室溫下向來自步驟1之產物2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸(4.9 g, 16.9 mmol)於CH₂Cl₂ (50 ml)及DMF (10 ml)中之溶液添加HATU (7.724 g, 20.3 mmol)、DIPEA (3.48 ml, 20.3 mmol)及N,O-二甲基脛胺鹽酸鹽(1.734 g, 17.8 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物傾倒至飽和NaHCO₃水溶液中且用CH₂Cl₂ (3×)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由FC (矽膠；Hept / EtOAc)進行純化得到5.25 g 2-溴-N-甲氧基-N-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.48$ ； $[M+H]^+ = 291.81$ 。

【0293】

步驟3：N-甲氧基-N-甲基-2-(5-甲基噻吩-3-基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺之製備

在氬氣下向來自步驟2之產物2-溴-N-甲氧基-N-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺(225 mg, 0.582 mmol)於Na₂CO₃ 1.6 M (2.5 ml)及二噁烷(7.5 ml)中之經脫氣溶液添加(5-甲基噻吩-3-基)醯酸(165 mg, 1.16 mol)及Pd(Ph₃)₄ (23.5 mg, 0.02 mmol)。將混合物在90°C下攪拌1小時，然後冷卻至室溫，傾倒至H₂O中且用CH₂Cl₂ (2×)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由FC (矽膠；Hept / EtOAc)進行純化得到93 mg N-甲氧基-N-甲基-2-(5-甲基噻吩-3-基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺。LC-MS (酸性)：t_R = 0.64；[M+H]⁺ = 307.87。

【0294】

步驟4：2-(4-甲基噻吩-3-基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯之製備

在0°C下向來自步驟3之產物N-甲氧基-N-甲基-2-(5-甲基噻吩-3-基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺(90 mg, 0.278 mmol)於THF (4 ml)中之溶液逐滴添加於甲苯中之1 M二異丁基氫化鋁溶液(0.556 ml, 0.556 mmol)。使混合物升溫至室溫且攪拌1小時。用飽和NH₄Cl水溶液使混合物淬滅且用CH₂Cl₂ (3×)萃取。使合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到41 mg 2-(4-甲基噻吩-3-基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯。LC-MS (酸性)：t_R = 0.62；[M+H]⁺ = 248.93。

【0295】

步驟5：外消旋-環己基-[2-(4-甲基-噻吩-3-基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇(實例128)之製備

根據針對實例3/步驟8之製備所闡述之程序，但使用來自步驟4之產物2-(4-甲基噻吩-3-基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛及環己基溴化鎂作為起始材料，獲得2 mg外消旋-環己基-[2-(4-甲基-噻吩-3-基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇。LC-MS (QC)： $t_R = 0.854$ ； $[M+H]^+ = 333.2$ 。

【0296】

實例68：外消旋-環己基-(2-乙烯基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

步驟1：N-甲氧基-N-甲基-2-乙烯基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺之製備

根據針對實例128/步驟3之製備所闡述之程序，但使用乙烯基酰胺吡啶複合物作為起始材料，獲得675 mg N-甲氧基-N-甲基-2-乙烯基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.49$ ； $[M+H]^+ = 238.30$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ : 8.12 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.84 (dd, $J_1 = 10.9$ Hz, $J_2 = 17.1$ Hz, 1 H), 5.63 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H), 5.53 (d, $J = 10.9$ Hz, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H)。

【0297】

步驟2：2-乙烯基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛之製備

根據針對實例128/步驟4之製備所闡述之程序，但使用N-甲氧基-N-甲基-2-乙烯基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺作為起始材料，獲得126 mg 2-乙烯基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.41$ ； $[M+H]^+ = 179.05$ 。

【0298】

步驟3：外消旋-環己基-(2-乙烯基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇(實例68)之製備

根據針對實例3/步驟8之製備所闡述之程序，但使用來自步驟2之產物2-乙烯基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛及環己基溴化鎂作為起始材料，獲得2 mg外消旋-環己基-(2-乙烯基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇。LC-MS (QC)： $t_R = 0.687$ ； $[M+H]^+ = 263.2$ 。

【0299】

實例68a：(S)-環己基-(2-乙烯基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

在手性固定相上分離鏡像異構物：

方法：管柱：ChiralPak IC 30×250 mm, 5 μ M；檢測器設置：UV-Vis-1；255 nm；溶析液：60% CO₂及40% (EtOH, 0.1% DEA)；流速：160.00 ml/min；BPR：100巴；溫度：40°C。注射體積：1800 μ l。

藉由以上所闡述之方法分離16.2 mg外消旋物，得到3.8 mg (R)-環己基-(2-乙烯基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇及4.1 mg (S)-環己基-(2-乙烯基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇LC-MS (QC)： $t_R = 0.688$ ； $[M+H]^+ = 263.2$ 。

【0300】

實例97：2-環己基-1-(2-乙烯基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇

實例97係以與實例68之製備說明類似之方式來製備。LC-MS (QC)： $t_R = 0.788$ ； $[M+H]^+ = 277.0$ 。

【0301】

實例92：外消旋-環己基-(2-苯基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

步驟1：N-甲氧基-N-甲基-2-苯基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺之製備

根據針對實例128/步驟3之製備所闡述之程序，但使用苯基醯酸作為起始材料，獲得222 mg N-甲氧基-N-甲基-2-苯基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲

醯胺。LC-MS (酸性) : $t_R = 0.62$; $[M+H]^+ = 288.03$ 。

【0302】

步驟2：2-苯基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛之製備

根據針對實例128/步驟4之製備所闡述之程序，但使用N-甲氧基-N-甲基-2-苯基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺作為起始材料，獲得158 mg 2-苯基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛。LC-MS (酸性) : $t_R = 0.58$; $[M+H]^+ = 229.00$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 9.72 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 7.80-7.82 (m, 2 H), 7.63 (m, 3 H), 7.27 (s, 1 H) 。

【0303】

步驟3：外消旋-環己基-(2-苯基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇(實例92)之製備

根據針對實例3/步驟8之製備所闡述之程序，但使用來自步驟2之產物2-苯基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛及環己基溴化鎂作為起始材料，獲得12 mg 外消旋-環己基-(2-苯基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇。LC-MS (QC) : $t_R = 0.822$; $[M+H]^+ = 313.2$ 。

【0304】

實例93：外消旋-2-環己基-1-(2-苯基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇

實例93係以與實例92之製備說明類似之方式來製備。LC-MS (QC) : $t_R = 0.900$; $[M+H]^+ = 327.2$ 。

【0305】

實例92a：(S)-環己基-(2-苯基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

在手性固定相上分離鏡像異構物：

方法：管柱：ChiralPak IC 30×250 mm, 5 μ M；檢測器設置：UV-

Vis-1 ; 235 nM ; 溶析液 : 60% CO₂ 及 40% EtOH ; 流速 : 160.00 ml/min ; BPR : 100巴 ; 溫度 : 40°C 。注射體積 : 1500 μl 。

藉由以上所闡述之方法分離8.3 mg外消旋物，得到3.4 mg (R)-環己基-(2-苯基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇及3.8 mg (S)-環己基-(2-苯基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇。LC-MS (QC) : $t_R = 0.821$; $[M+H]^+ = 313.3$ 。

【0306】

實例98：外消旋-環己基-(2-異丁基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

步驟1：2-胺基-5-甲基-3-側氧基己酸乙基酯鹽酸鹽之製備

根據針對實例96/步驟1之製備所闡述之程序，但使用異戊酸酐作為起始材料，獲得2.08 g 2-胺基-5-甲基-3-側氧基己酸乙基酯鹽酸鹽。LC-MS (酸性) : $t_R = 0.50$; $[M+H]^+ = 188.22$ 。

【0307】

步驟2：2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-5-甲基-3-側氧基己酸乙基酯之製備

根據針對實例1/步驟2之製備所闡述之程序，但使用2-胺基-5-甲基-3-側氧基己酸乙基酯鹽酸鹽作為起始材料，獲得910 mg 2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-5-甲基-3-側氧基己酸乙基酯。LC-MS (酸性) : $t_R = 0.90$; $[M+H]^+ = 345.13$ 。

【0308】

步驟3：2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-異丁基噻唑-4-甲酸乙基酯之製備

根據針對實例1/步驟3之製備所闡述之程序，但使用2-(2-((第三丁氧

基羰基)胺基)乙醯胺基)-5-甲基-3-側氧基己酸乙基酯作為起始材料，獲得 797 mg 2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-異丁基噻唑-4-甲酸乙基酯。

LC-MS (酸性) : $t_R = 0.99$; $[M+H]^+ = 343.11$ 。

【0309】

步驟4：2-(甲醯胺基甲基)-5-異丁基噻唑-4-甲酸乙基酯之製備

根據針對實例1/步驟4之製備所闡述之程序，但使用2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-異丁基噻唑-4-甲酸乙基酯作為起始材料，獲得768 mg 2-(甲醯胺基甲基)-5-異丁基噻唑-4-甲酸乙基酯。LC-MS (酸性) : $t_R = 0.79$; $[M+H]^+ = 270.10$ 。

【0310】

步驟5：2-異丁基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯之製備

根據針對實例1/步驟5之製備所闡述之程序，但使用2-(甲醯胺基甲基)-5-異丁基噻唑-4-甲酸乙基酯作為起始材料，獲得447 mg 2-異丁基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯。LC-MS (酸性) : $t_R = 0.71$; $[M+H]^+ = 253.09$ 。

【0311】

步驟6：2-異丁基-N-甲氧基-N-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺之製備

根據針對實例96/步驟6.1及6.2之製備所闡述之程序，但使用2-異丁基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯作為起始材料，獲得201 mg 2-異丁基-N-甲氧基-N-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺。LC-MS (酸性) : $t_R = 0.62$; $[M+H]^+ = 268.11$ 。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.77 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.50 (s, 3 H), 2.87 (d, J = 7.4 Hz, 2 H),

1.90-2.13 (m, 1 H), 1.06 (d, J = 6.6 Hz, 6 H)。

【0312】

步驟7：2-異丁基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛之製備

根據針對實例96/步驟7之製備所闡述之程序，但使用2-異丁基-N-甲氧基-N-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺作為起始材料，獲得156 mg 2-異丁基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.54$ ； $[M+H]^+ = 209.01$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.96 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 2.99 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.91-2.13 (m, 1 H), 1.09 (d, J = 6.6 Hz, 6 H)。

【0313】

步驟8：外消旋-環己基-(2-異丁基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇(實例98)之製備

根據針對實例3/步驟8之製備所闡述之程序，但使用來自步驟7之產物2-異丁基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛及環己基溴化鎂作為起始材料，獲得36 mg外消旋-環己基-(2-異丁基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇。LC-MS (QC)： $t_R = 0.786$ ； $[M+H]^+ = 293.2$ 。

【0314】

實例99：外消旋-2-環己基-1-(2-異丁基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇

實例99係以與實例98之製備說明類似之方式來製備。LC-MS (QC)： $t_R = 0.864$ ； $[M+H]^+ = 307.1$ 。

【0315】

實例157：外消旋-環己基-(2-甲氧基甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-

甲醇

步驟1：2-重氨基-4-甲氧基-3-側氧基丁酸甲基酯之製備

將4-甲氧基乙醯乙酸甲基酯(0.709 ml, 5.31 mmol)溶解於無水甲苯(10 ml)中，之後添加三乙胺(0.795 ml, 5.71 mmol)。在氬氣氛下在0°C下，將11%-15%對甲苯磺醯疊氮化物於甲苯(7.5 ml)中之溶液逐滴添加至混合物。將混合物在室溫下攪拌24 h。將庚烷/CH₂Cl₂ 9:1添加至混合物以沈澱鹽。然後將其過濾並用庚烷洗滌。將濾液在減壓下濃縮。藉由FC (矽膠，Hept / EtOAc)純化粗製物，得到607 mg呈無色油狀物之2-重氨基-4-甲氧基-3-側氧基丁酸甲基酯。LC-MS (酸性)：t_R = 0.51，[M+H]⁺ = 172.95。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.55 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.49 (s, 3 H)。

【0316】

步驟2：2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-4-甲氧基-3-側氧基丁酸甲基酯之製備

向來自步驟1之產物2-重氨基-4-甲氧基-3-側氧基丁酸甲基酯(600 mg, 3.49 mmol)及Boc-Gly-NH₂ (664 mg, 3.66 mmol)於CH₂Cl₂ (11.5 ml)中之溶液添加四乙酸二鎂(16.6 mg, 0.035 mmol)。然後將混合物在氬氣氛下在40°C下攪拌24 h。用水稀釋該混合物並用CH₂Cl₂ (3×)萃取。使合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (矽膠，Hept / EtOAc)純化粗製物，得到376 mg呈紫色黏性膠狀物之2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-4-甲氧基-3-側氧基丁酸甲基酯。

【0317】

步驟3：2-(甲醯胺基甲基)-5-(甲氧基甲基)噻唑-4-甲酸甲基酯之製備

在氬氣氛下向來自步驟2之產物2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-4-甲氧基-3-側氧基丁酸甲基酯(376 mg, 1.18 mmol)於THF (5 ml)中之溶液添加勞氏試劑(564 mg, 1.5 mmol)。將混合物在50°C下攪拌直至反應完成為止。在減壓下濃縮該混合物且將粗製殘餘物溶解於甲酸乙酯(15 ml)中並回流24 h。然後將混合物在減壓下濃縮。用水及飽和NaHCO₃水溶液稀釋粗製殘餘物。然後將其用CH₂Cl₂ (3×)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由FC (矽膠，Hept / EtOAc)純化粗製殘餘物，得到142 mg呈黃色粉末之2-(甲醯胺基甲基)-5-(甲氧基甲基)噻唑-4-甲酸甲基酯。LC-MS (酸性)：t_R = 0.53，[M+H]⁺ = 244.97。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 8.86-8.97 (m, 1 H), 8.18 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 4.91 (m, 2 H), 4.54 (d, J = 6.2 Hz, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.40 (m, 3 H)。

【0318】

步驟4：2-(甲氧基甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸甲基酯之製備

將來自步驟3之產物2-(甲醯胺基甲基)-5-(甲氧基甲基)噻唑-4-甲酸甲基酯(142 mg, 0.581 mmol)於CH₂Cl₂ (5 ml)中之溶液冷卻至-20°C，之後添加POCl₃ (0.109 ml, 1.16 mmol)。然後將混合物回流6 h。用水及飽和NaHCO₃水溶液稀釋該混合物。將該兩層分離且用CH₂Cl₂ (2×)萃取水相。將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到162 mg呈棕色粉末之2-(甲氧基甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸甲基酯。LC-MS (酸性)：t_R = 0.49，[M+H]⁺ = 226.97。

【0319】

步驟5：N-甲氧基-2-(甲氧基甲基)-N-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯

胺之製備

向來自步驟4之產物2-(甲氧基甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸甲基酯(162 mg, 0.716 mmol)於THF (10 ml)中之溶液添加1 M NaOH水溶液(1 ml)。將混合物在室溫下攪拌1 h。在減壓下濃縮該混合物。將殘餘物溶解於THF (10 ml)中，之後在室溫下添加N,O-二甲基脛胺鹽酸鹽(93.1 mg, 0.931 mmol)、HATU (354 mg, 0.931 mmol)及DIPEA (0.49 ml, 2.6 mmol)。將混合物在室溫下攪拌過夜。用水及飽和NaHCO₃水溶液稀釋該混合物。然後將其用CH₂Cl₂ (3×)萃取。使合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (矽膠，CH₂Cl₂ / MeOH)純化粗製物，得到72 mg呈黃色黏性膠狀物之N-甲氧基-2-(甲氧基甲基)-N-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺。LC-MS (酸性)：t_R = 0.47，[M+H]⁺ = 255.94。

【0320】

步驟6：環己基(2-(甲氧基甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲酮之製備

在氬氣氛下在室溫下向來自步驟5之產物N-甲氧基-2-(甲氧基甲基)-N-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺(72 mg, 0.282 mmol)於THF (5 ml)中之溶液逐滴添加環己基溴化鎂(1.1 ml, 0.55 mmol)。將混合物在室溫下攪拌24 h。然後用飽和NH₄Cl水溶液使混合物淬滅且用CH₂Cl₂ (3×)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到68 mg呈黃色黏性膠狀物之環己基(2-(甲氧基甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲酮。

【0321】

步驟7：外消旋-環己基-(2-甲氧基甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇(實例157)之製備

在氫氣氛下在室溫下向來自步驟6之產物環己基(2-(甲氧基甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲酮(68 mg, 0.244 mmol)於無水EtOH (4 ml)中之溶液添加NaBH₄ (18.5 mg, 0.489 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3 h。小心地藉由添加水使混合物淬滅。當氣體逸出結束時，將其在減壓下濃縮且藉由製備型HPLC (鹼性條件)純化殘餘物，得到8.5 mg外消旋-環己基-(2-甲氧基甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇。LC-MS (QC) : t_R = 0.594 ; [M+H]⁺ = 281.4。

【0322】

實例170：外消旋-環己基-[2-(1-甲基-環丙基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇

步驟1：2-重氨基-3-(1-甲基環丙基)-3-側氧基丙酸乙基酯之製備

於反應容器中，將1-甲基環丙烷-1-甲酸(1890 mg; 17.9 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(3938 mg; 24.3 mmol)於無水THF (30 ml)中之溶液在室溫下攪拌4小時(溶液A)。於第二反應容器中，將丙二酸乙基酯鉀鹽(8093 mg; 46.6 mmol)、無水氯化鎂(5241 mg; 53.9 mmol)及4-二甲基氨基吡啶(219 mg; 1.79 mmol)於THF (60 ml)及乙腈(30 ml)之混合物中之溶液在室溫下攪拌6小時(溶液B)。將該兩種溶液冷卻至0°C且將溶液A與Et₃N (10 ml; 71.7 mmol)一起添加至溶液B。然後將反應混合物在室溫下攪拌18小時。在反應完成後，將溶劑在減壓下去除且將殘餘物懸浮於水中並用DCM (3×)萃取。使合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀物之3-(1-甲基環丙基)-3-側氧基丙酸乙基酯，其不經純化即使用。LC-MS (酸性) : t_R = 0.71 ; [M+H]⁺ = 171.05。

【0323】 將3-(1-甲基環丙基)-3-側氧基丙酸乙基酯再溶解於乙腈

(100 ml)中，且相繼用4-乙醯胺基苯磺醯疊氮化物(5544 mg; 2.4 mmol)及Et₃N (3.12 ml; 22.4 mmol)進行處理。將反應混合物在室溫下攪拌18小時。添加庚烷/ DCM (95:5)之混合物以沈澱鹽，且將混合物過濾。用庚烷洗滌濾餅且將濾液在減壓下濃縮。再次添加庚烷/ DCM (95:5)之混合物，且將混合物過濾。用庚烷洗滌濾餅且將濾液在減壓下濃縮。藉由FC (矽膠；庚烷/ EtOAc)純化粗製油狀物，得到呈黃色油狀物之2-重氮基-3-(1-甲基環丙基)-3-側氧基丙酸乙基酯。LC-MS (酸性)：t_R = 0.80；[M+H]⁺ 197.07。

【0324】

步驟2：外消旋-2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-3-(1-甲基環丙基)-3-側氧基丙酸乙基酯之製備

將2-重氮基-3-(1-甲基環丙基)-3-側氧基丙酸乙基酯(2560 mg; 13.0 mmol)溶解於DCM (50 ml)中，且添加(2-胺基-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁基酯(2486 mg; 13.7 mmol)，之後添加四乙酸二鎳(62 mg, 0.13 mmol)。將反應混合物在45°C下攪拌3天。添加水，分離各層，且用DCM (2×)萃取水層。使合併之有機萃取物經硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由FC (矽膠；庚烷/ EtOAc)進行純化得到3654 mg呈粉色固體之外消旋-2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-3-(1-甲基環丙基)-3-側氧基丙酸乙基酯。LC-MS (酸性)：t_R = 0.84；[M+H]⁺ = 342.99。

【0325】

步驟3：2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-(1-甲基環丙基)噻唑-4-甲酸乙基酯之製備

將來自步驟2之產物外消旋-2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-

3-(1-甲基環丙基)-3-側氧基丙酸乙基酯(3654 mg; 10.7 mmol)及勞氏試劑(5000 mg; 12.0 mmol)懸浮於THF (50 ml)中並加熱至回流持續24小時。將THF在減壓下蒸發且藉由FC (矽膠; EtOAc /庚烷)純化殘餘物，得到4601 mg 2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-(1-甲基環丙基)噻唑-4-甲酸乙基酯。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.96$ ； $[M+H]^+ = 340.98$ 。

【0326】

步驟4：2-(甲醯胺基甲基)-5-(1-甲基環丙基)噻唑-4-甲酸乙基酯之製備

步驟4.1：Boc裂解：將來自步驟3之產物2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-(1-甲基環丙基)噻唑-4-甲酸乙基酯(4601 mg; 13.5 mmol)溶解於二噁烷(50 ml)中，之後小心地添加於二噁烷中之4 N HCl (10 ml; 40.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌15小時。將反應混合物在減壓下蒸發至乾燥。

【0327】 步驟4.2：將來自步驟4.1之殘餘物溶解於甲酸乙酯(30 ml)中，且添加Et₃N (4.48 ml; 32.2 mmol)。將混合物在回流下攪拌4小時。添加飽和NaHCO₃水溶液且用DCM (2×)萃取混合物。使合併之有機萃取物經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到3691 mg 2-(甲醯胺基甲基)-5-(1-甲基環丙基)噻唑-4-甲酸乙基酯，其不經進一步純化即用於步驟5中。LC-MS (QC)： $t_R = 0.73$ ； $[M+H]^+ = 269.00$ 。

【0328】

步驟5：2-(1-甲基環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯之製備

將來自步驟4.2之產物2-(甲醯胺基甲基)-5-(1-甲基環丙基)噻唑-4-甲酸乙基酯(3691 mg; 13.8 mmol)溶解於DCM (100 ml)中且冷卻至-20°C，

之後添加磷醯氯(2.6 ml; 27.6 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌48 h。添加更多之磷醯氯(1 ml; 10.6 mmol)，且將混合物在回流下攪拌6小時。添加水，之後添加飽和NaHCO₃水溶液。分離各層且用DCM (2×)萃取水層。使合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到3066 mg 呈米色泡沫狀物之2-(1-甲基環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯。LC-MS (酸性)：t_R = 0.67；[M+H]⁺ = 251.01。

【0329】

步驟6：(2-(1-甲基環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇之製備

將來自步驟5之產物2-(1-甲基環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯(3062 mg; 12.2 mmol)溶解於EtOH (150 ml)中，且添加硼氫化鈉(1000 mg; 26.4 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌4小時。將混合物在減壓下濃縮。將殘餘物再溶解於DCM中，且小心地添加水，之後添加飽和NH₄Cl水溶液。分離各層且用DCM (2×)萃取水層。使合併之有機萃取物經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到2059 mg (2-(1-甲基環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇。LC-MS (鹼性)：t_R = 0.69；[M+H]⁺ = 209.15。

【0330】

步驟7：2-(1-甲基環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛之製備

向來自步驟6之產物(2-(1-甲基環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇(2059 mg; 9.89 mmol)於DCM (150 ml)中之冰冷溶液添加戴斯-馬丁過碘烷(4612 mg; 10.9 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌18小時。添加飽和NaHCO₃水溶液，且將混合物攪拌30 min。然後過濾白色沈澱物，並用DCM (3×)萃取濾液。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，

過濾並在減壓下濃縮。藉由FC (矽膠；Hept / EtOAc)進行純化得到2-(1-甲基環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.50$ ； $[M+H]^+ = 207.35$ 。 1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 10.16 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 1.55 (s, 3 H), 1.16-1.18 (m, 2 H), 1.04 (m, 2 H)。

【0331】

步驟8：外消旋-環己基-[2-(1-甲基-環丙基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇(實例170)之製備

根據針對實例3/步驟8之製備所闡述之程序，但使用來自步驟7之產物2-(1-甲基環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛及環己基溴化鎂作為起始材料，獲得6 mg外消旋-環己基-[2-(1-甲基-環丙基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇。LC-MS (QC)： $t_R = 0.748$ ； $[M+H]^+ = 291.1$ 。

【0332】

實例185：[2-((S)-第二丁基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-環己基-甲醇

步驟1：(4S)-2-胺基-4-甲基-3-側氧基己酸乙基酯鹽酸鹽之製備

根據針對實例96/步驟1之製備所闡述之程序，但使用(S)-(+)-2-甲基丁酸酐作為起始材料，獲得391 mg (4S)-2-胺基-4-甲基-3-側氧基己酸乙基酯鹽酸鹽。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.50$ ； $[M+H]^+ = 188.24$ 。

【0333】

步驟2：(4S)-2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-4-甲基-3-側氧基己酸乙基酯之製備

根據針對實例1/步驟2之製備所闡述之程序，但使用(4S)-2-胺基-4-甲基-3-側氧基己酸乙基酯鹽酸鹽作為起始材料，獲得641 mg (4S)-2-(2-((第

三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-4-甲基-3-側氧基己酸乙基酯。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.89$ ； $[M+H]^+ = 345.28$ 。

【0334】

步驟3：(S)-2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-(第二丁基)噻唑-4-甲酸乙基酯之製備

根據針對實例1/步驟3之製備所闡述之程序，但使用(4S)-2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-4-甲基-3-側氧基己酸乙基酯作為起始材料，獲得141 mg (S)-2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-(第二丁基)噻唑-4-甲酸乙基酯。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.99$ ； $[M+H]^+ = 343.27$ 。

【0335】

步驟4：(S)-5-(第二丁基)-2-(甲醯胺基甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯之製備

根據針對實例1/步驟4之製備所闡述之程序，但使用(S)-2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-(第二丁基)噻唑-4-甲酸乙基酯作為起始材料，獲得110 mg (S)-5-(第二丁基)-2-(甲醯胺基甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.78$ ； $[M+H]^+ = 271.17$ 。

【0336】

步驟5：(S)-2-(第二丁基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯之製備

根據針對實例1/步驟5之製備所闡述之程序，但使用(S)-5-(第二丁基)-2-(甲醯胺基甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯作為起始材料，獲得108 mg (S)-2-(第二丁基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.70$ ； $[M+H]^+ = 253.13$ 。

【0337】

步驟6：(S)-2-(第二丁基)-N-甲氧基-N-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺之製備

根據針對實例96/步驟6.1及6.2之製備所闡述之程序，但使用(S)-2-(第二丁基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯作為起始材料，獲得100 mg (S)-2-(第二丁基)-N-甲氧基-N-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺。LC-MS (鹼性)： $t_R = 0.80$ ； $[M+H]^+ = 268.21$ 。

【0338】

步驟7：(S)-2-(第二丁基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛之製備

根據針對實例96/步驟7之製備所闡述之程序，但使用(S)-2-(第二丁基)-N-甲氧基-N-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺作為起始材料，獲得55 mg (S)-2-(第二丁基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛。LC-MS (鹼性)： $t_R = 0.78$ ； $[M+H]^+ = 208.94$ 。

【0339】

步驟8：[2-((S)-第二丁基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-環己基-甲醇(實例185)之製備

根據針對實例3/步驟8之製備所闡述之程序，但使用來自步驟7之產物(S)-2-(第二丁基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛及環己基氯化鎂作為起始材料，獲得7 mg [2-((S)-第二丁基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-環己基-甲醇。LC-MS (QC)： $t_R = 0.776$ ； $[M+H]^+ = 293.2$ 。

【0340】

實例186：環己基-[2-(順式-2-氟-環丙基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇

步驟1：外消旋-2-重氮基-3-((1R,2R)-2-氟-環丙基)-3-側氧基-丙酸乙

基酯之製備

根據針對實例170/步驟1之製備所闡述之程序且使用外消旋-3-((1R,2R)-2-氟環丙基)-3-側氧基丙酸乙基酯(2000 mg; 10.9 mmol)作為起始材料，獲得2400 mg呈黃色油狀物之外消旋-2-重氨基-3-((1R,2R)-2-氟環丙基)-3-側氧基-丙酸乙基酯，且不經任何進一步純化即使用。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.75$ ； $[M+H]^+ = 201.01$ 。

【0341】

步驟2：順式-2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-3-(2-氟環丙基)-3-側氧基丙酸乙基酯之製備

根據針對實例170/步驟2之製備所闡述之程序且使用外消旋-乙基2-重氨基-3-((1R,2R)-2-氟環丙基)-3-側氧基-丙酸(2400 mg; 12 mmol)作為起始材料。在此情形中，將反應混合物在45°C下攪拌2天且獲得4075 mg呈棕色油狀物之順式-2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-3-(2-氟環丙基)-3-側氧基丙酸乙基酯，且不經進一步純化即使用。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.77$ ； $[M+H]^+ = 347.04$ 。

【0342】

步驟3：外消旋-2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-((1R,2S)-2-氟環丙基)噻唑-4-甲酸乙基酯之製備

根據針對實例170/步驟3之製備所闡述之程序且使用順式-2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-3-(2-氟環丙基)-3-側氧基丙酸乙基酯(4075 mg, 11.8 mmol)作為起始材料，在FC (矽膠，Hept / EtOAc)之後獲得5326 mg呈白色固體之外消旋-2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-((1R,2S)-2-氟環丙基)噻唑-4-甲酸乙基酯。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.89$ ；

$[M+H]^+ = 344.99$ 。

【0343】

步驟4：外消旋-5-((1R,2S)-2-氟環丙基)-2-(甲醯胺基甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯之製備

根據針對實例170/步驟4之製備所闡述之程序且使用外消旋-2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-((1R,2S)-2-氟環丙基)噻唑-4-甲酸乙基酯(5326 mg)作為起始材料，在FC (矽膠，Hept / EtOAc)之後獲得1965 mg呈白色固體之外消旋-5-((1R,2S)-2-氟環丙基)-2-(甲醯胺基甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.64$ ； $[M+H]^+ = 272.99$ 。

【0344】

步驟5：外消旋-2-((1R,2S)-2-氟環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯之製備

根據針對實例170/步驟5之製備所闡述之程序且使用外消旋-5-((1R,2S)-2-氟環丙基)-2-(甲醯胺基甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯(1965 mg)作為起始材料，獲得1810 mg呈橙色粉末之外消旋-2-((1R,2S)-2-氟環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.58$ ； $[M+H]^+ = 255.28$ 。

【0345】

步驟6：外消旋-(2-((1R,2S)-2-氟環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇之製備

根據針對實例170/步驟6之製備所闡述之程序且使用外消旋-2-((1R,2S)-2-氟環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯(1810 mg, 7.12 mmol)作為起始材料，獲得940 mg呈白色粉末之外消旋-(2-((1R,2S)-2-氟

環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇，且不經純化即用於下一步驟中。

LC-MS (鹼性)： $t_R = 0.42$ ； $[M+H]^+ = 213.00$ 。

【0346】

步驟7：外消旋-2-((1R,2S)-2-氟環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛之製備

根據針對實例170/步驟7之製備所闡述之程序且使用外消旋-(2-((1R,2S)-2-氟環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇(940 mg)作為起始材料，獲得1655 mg呈黃色膠狀物之外消旋-2-((1R,2S)-2-氟環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.44$ ； $[M+H]^+ = 211.01$ 。 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 10.08 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 5.25 (m, 1 H), 2.95-3.02 (m, 1 H), 1.61-1.71 (m, 1 H), 1.48 (dtd, $J_1 = 3.2$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz, $J_3 = 23.9$ Hz, 1 H)。

【0347】

步驟8：環己基-[2-(順式-2-氟-環丙基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇(實例186)之製備

根據針對實例3/步驟8之製備所闡述之程序，但使用來自步驟7之產物外消旋-2-((1R,2S)-2-氟環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛及環己基溴化鎂作為起始材料，獲得4 mg環己基-[2-(順式-2-氟-環丙基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇。LC-MS (QC)： $t_R = 0.620$ ； $[M+H]^+ = 295.2$ 。

【0348】

實例187：環己基-[2-(反式-2-氟-環丙基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇

步驟1：外消旋-2-重氨基-3-((1S,2R)-2-氟-環丙基)-3-側氧基-丙酸乙

基酯之製備

根據針對實例170/步驟1之製備所闡述之程序且使用外消旋-3-((1S,2R)-2-氟環丙基)-3-側氧基丙酸乙基酯(2000 mg; 10.9 mmol)作為起始材料，獲得2190 mg呈黃色油狀物之外消旋-2-重氨基-3-((1S,2R)-2-氟環丙基)-3-側氧基-丙酸乙基酯，且不經任何進一步純化即使用。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.81$ ； $[M+H]^+$ = 未觀察到。

【0349】

步驟2：反式-2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-3-(2-氟環丙基)-3-側氧基丙酸乙基酯之製備

根據針對實例170/步驟2之製備所闡述之程序且使用外消旋-乙基2-重氨基-3-((1S,2R)-2-氟環丙基)-3-側氧基-丙酸(2195 mg; 11 mmol)作為起始材料。在此情形中，將反應混合物在45°C下攪拌2天且獲得3816 mg呈棕色油狀物之反式-2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-3-(2-氟環丙基)-3-側氧基丙酸乙基酯，且不經進一步純化即使用。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.81$ ； $[M+H]^+ = 347.05$ 。

【0350】

步驟3：外消旋-2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-((1R,2R)-2-氟環丙基)噻唑-4-甲酸乙基酯之製備

根據針對實例170/步驟3之製備所闡述之程序且使用反式-2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-3-(2-氟環丙基)-3-側氧基丙酸乙基酯(3816 mg, 11 mmol)作為起始材料，獲得3956 mg呈棕色黏性油狀物之外消旋-2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-((1R,2R)-2-氟環丙基)噻唑-4-甲酸乙基酯，且不經純化即用於下一步驟中。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.91$ ；

$[M+H]^+ = 345.07$ 。

【0351】

步驟4：外消旋-5-((1R,2R)-2-氟環丙基)-2-(甲醯胺基甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯之製備

根據針對實例170/步驟4之製備所闡述之程序且使用外消旋-2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-((1R,2R)-2-氟環丙基)噻唑-4-甲酸乙基酯(3956 mg)作為起始材料，在急速層析(矽膠，Hept / EtOAc)之後獲得1210 mg呈棕色黏性膠狀物之外消旋-5-((1R,2R)-2-氟環丙基)-2-(甲醯胺基甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.67$ ； $[M+H]^+ = 273.04$ 。

【0352】

步驟5：外消旋-2-((1R,2R)-2-氟環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯之製備

根據針對實例170/步驟5之製備所闡述之程序且使用外消旋-5-((1R,2R)-2-氟環丙基)-2-(甲醯胺基甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯(1210 mg)作為起始材料，獲得950 mg呈黃色粉末之外消旋-2-((1R,2R)-2-氟環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.60$ ； $[M+H]^+ = 254.98$ 。

【0353】

步驟6：外消旋-(2-((1R,2R)-2-氟環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇之製備

根據針對實例170/步驟6之製備所闡述之程序且使用外消旋-2-((1R,2R)-2-氟環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯(950 mg, 3.74

mmol)作為起始材料，獲得810 mg呈黃色粉末之外消旋-2-((1R,2R)-2-氟環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇，且不經純化即用於下一步驟中。

LC-MS (鹼性)： $t_R = 0.42$ ； $[M+H]^+ = 213.02$ 。

【0354】

步驟7：外消旋-2-((1R,2R)-2-氟環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛之製備

根據針對實例170/步驟7之製備所闡述之程序且使用外消旋-2-((1R,2R)-2-氟環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇(810 mg)作為起始材料，獲得1210 mg呈黃色粉末之外消旋-2-((1R,2R)-2-氟環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.42$ ； $[M+H]^+ = 211.02$ 。 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 10.13 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 5.11-5.29 (m), 3.43-3.44 (m, 1H), 1.92 (m, 1 H), 1.40 (dd, $J_1 = 6.8$ Hz, $J_2 = 11.6$ Hz, 1 H)。

【0355】

步驟8：環己基(2-(反式-2-氟環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇(實例187)之製備

根據針對實例3/步驟8之製備所闡述之程序，但使用來自步驟7之產物外消旋-2-((1R,2R)-2-氟環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛及環己基溴化鎂作為起始材料，獲得20 mg環己基-[2-(反式-2-氟-環丙基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇。LC-MS (QC)： $t_R = 0.671$ ； $[M+H]^+ = 295.2$ 。

【0356】

實例184：外消旋-環己基-[2-(1-氟-環丙基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇

步驟1：2-重氨基-3-(1-氟環丙基)-3-側氧基丙酸乙基酯之製備

根據針對實例170/步驟1之製備所闡述之程序且使用1-氟環丙烷-1-甲酸(2014 mg; 18.8 mmol)作為起始材料，獲得3092 mg 3-(1-氟環丙基)-3-側氧基丙酸乙基酯，且不經進一步純化即使用。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.71$ ； $[M+H]^+$ = 未觀察到。然後獲得呈棕色油狀物之2-重氨基-3-(1-氟環丙基)-3-側氧基丙酸乙基酯，且不經任何進一步純化即使用。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.75$ ； $[M+H]^+ = 201.03$ 。

【0357】

步驟2：外消旋-2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-3-(1-氟環丙基)-3-側氧基丙酸乙基酯之製備

根據針對實例170/步驟2之製備所闡述之程序且使用2-重氨基-3-(1-氟環丙基)-3-側氧基丙酸乙基酯(2124 mg; 10.6 mmol)作為起始材料。在此情形中，將反應混合物在45°C下攪拌5天且獲得3223 mg呈棕色固體之外消旋-2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-3-(1-氟環丙基)-3-側氧基丙酸乙基酯，且不經進一步純化即使用。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.81$ ； $[M+H]^+ = 347.01$ 。

【0358】

步驟3：外消旋-2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-((1R,2R)-2-氟環丙基)噻唑-4-甲酸乙基酯之製備

根據針對實例170/步驟3之製備所闡述之程序且使用外消旋-2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-3-(1-氟環丙基)-3-側氧基丙酸乙基酯(3223 mg, 9.31 mmol)作為起始材料，獲得2727 mg呈淺黃色黏性油狀物之2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-(1-氟環丙基)噻唑-4-甲酸乙基酯。LC-

MS (酸性) : $t_R = 0.92$; $[M+H]^+ = 344.99$ 。

【0359】

步驟4 : 2-(甲醯胺基甲基)-5-(1-氟環丙基)噻唑-4-甲酸乙基酯之製備
根據針對實例170/步驟4之製備所闡述之程序且使用2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-(1-氟環丙基)噻唑-4-甲酸乙基酯(2727 mg)作為起始材料，獲得2129 mg呈紅色油狀物之2-(甲醯胺基甲基)-5-(1-氟環丙基)噻唑-4-甲酸乙基酯，其不經進一步純化即使用。LC-MS (酸性) : $t_R = 0.66$; $[M+H]^+ = 272.99$ 。

【0360】

步驟5 : 2-(1-氟環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯之製備
根據針對實例170/步驟5之製備所闡述之程序且使用2-(甲醯胺基甲基)-5-(1-氟環丙基)噻唑-4-甲酸酯(2129 mg)作為起始材料，獲得1790 mg呈黃色粉末之2-(1-氟環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯。LC-MS (酸性) : $t_R = 0.63$; $[M+H]^+ = 255.00$ 。

【0361】

步驟6 : (2-(1-氟環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇之製備
根據針對實例170/步驟6之製備所闡述之程序且使用2-(1-氟環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯(1582 mg, 6.22 mmol)作為起始材料，獲得782 mg呈黃色粉末之(2-(1-氟環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇，且不經純化即用於下一步驟中。LC-MS (鹼性) : $t_R = 0.45$; $[M+H]^+ = 213.04$ 。

【0362】

步驟7 : 2-(1-氟環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛之製備

根據針對實例170/步驟7之製備所闡述之程序且使用(2-(1-氟環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇(782 mg)作為起始材料，獲得687 mg呈黃色粉末之2-(1-氟環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.47$ ； $[M+H]^+ = 211.00$ 。 1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ : 10.16 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 1.75 (m, 2 H), 1.46 (m, 2 H)。

【0363】

外消旋-環己基-[2-(1-氟-環丙基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇(實例184)

根據針對實例3/步驟8之製備所闡述之程序，但使用來自步驟7之產物2-(1-氟環丙基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛及環己基溴化鎂作為起始材料，獲得18 mg外消旋-環己基-[2-(1-氟-環丙基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇。LC-MS (QC)： $t_R = 0.791$ ； $[M+H]^+ = 295.2$ 。

【0364】

實例94：外消旋-環己基-(2-噻吩-3-基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

步驟1：N-甲氧基-N-甲基-2-(噻吩-3-基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺之製備

根據針對實例128/步驟3之製備所闡述之程序，但使用3-噻吩酰胺作為起始材料，獲得137 mg N-甲氧基-N-甲基-2-(噻吩-3-基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.59$ ； $[M+H]^+ = 294.16$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.18 (s, 1 H), 7.84 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 7.75 (dd, $J_1 = 2.9$ Hz, $J_2 = 5.0$ Hz, 1 H), 7.24-7.26 (m, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.29 (s, 3 H)。

【0365】

步驟2：2-(噻吩-3-基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛之製備

根據針對實例128/步驟4之製備所闡述之程序，但使用N-甲氧基-N-甲基-2-(噻吩-3-基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺作為起始材料，獲得100 mg 2-(噻吩-3-基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.54$ ； $[M+H]^+ = 234.85$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 9.87 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.32-8.32 (m, 1 H), 7.88 (dd, $J_1 = 2.9$ Hz, $J_2 = 5.0$ Hz, 1 H), 7.58-7.60 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H)。

【0366】

步驟3：外消旋-環己基-(2-噻吩-3-基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇 (實例94)之製備

根據針對實例3/步驟8之製備所闡述之程序，但使用來自步驟2之產物2-(噻吩-3-基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛及環己基溴化鎂作為起始材料，獲得32 mg外消旋-環己基-(2-噻吩-3-基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇。LC-MS (QC)： $t_R = 0.792$ ； $[M+H]^+ = 319.1$ 。

【0367】

實例95：外消旋-2-環己基-1-(2-噻吩-3-基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇

實例95係以與實例94之製備說明類似之方式來製備。LC-MS (QC)： $t_R = 0.868$ ； $[M+H]^+ = 333.2$ 。

【0368】

實例153：外消旋-環己基-[2-(5-甲基-噻吩-3-基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇

步驟1：N-甲氧基-N-甲基-2-(5-甲基噻吩-3-基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺之製備

根據針對實例128/步驟3之製備所闡述之程序，但使用(5-甲基噻吩-3-基)醯酸作為起始材料，獲得93 mg N-甲氧基-N-甲基-2-(5-甲基噻吩-3-基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.64$ ； $[M+H]^+ = 307.87$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.16 (d, $J = 0.3$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $J = 0.4$ Hz, 1 H), 6.95 (t, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 3.54-3.59 (m, 3 H), 3.30 (s, 3 H), 2.48 (d, $J = 0.9$ Hz, 3 H)

【0369】

步驟2：2-(5-甲基噻吩-3-基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯之製備

根據針對實例128/步驟4之製備所闡述之程序，但使用N-甲氧基-N-甲基-2-(5-甲基噻吩-3-基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺作為起始材料，獲得41 mg 2-(5-甲基噻吩-3-基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.62$ ； $[M+H]^+ = 248.93$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 9.88 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.06 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 7.23 (d, $J = 0.5$ Hz, 1 H), 2.53 (d, $J = 0.9$ Hz, 3 H)。

【0370】

步驟3：外消旋-環己基-[2-(5-甲基-噻吩-3-基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇(實例153)之製備

根據針對實例3/步驟8之製備所闡述之程序，但使用來自步驟2之產物2-(5-甲基噻吩-3-基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯及環己基溴化鎂作為起始材料，獲得27 mg外消旋-環己基-[2-(5-甲基-噻吩-3-基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇。LC-MS (QC)： $t_R = 0.872$ ； $[M+H]^+ = 333.2$ 。

【0371】

實例155：外消旋-2-環己基-1-[2-(3,3-二氟-環丁基)-咪唑并[5,1-b]噻啉-3-基]-乙醇

步驟1：2-重氮基-3-(3,3-二氟環丁基)-3-側氧基丙酸甲基酯之製備

將3-(3,3-二氟環丁基)-3-側氧基丙酸甲基酯(2.67 g, 13.9 mmol)及4-乙醯胺基苯磺醯疊氮化物(4.123 g, 16.6 mmol)於CH₃CN (60 ml)中之溶液在氬氣氛下攪拌並用冰水浴冷卻至0°C。然後將三乙胺逐滴添加至混合物，將其在0°C下攪拌2 h並在室溫下攪拌過夜。將庚烷/CH₂Cl₂ 9:1添加至混合物以沈澱鹽。然後將其過濾並用庚烷洗滌。將濾液在減壓下濃縮。藉由FC (矽膠, Hept / EtOAc)純化粗製物，得到2.75 g呈黃色油狀物之2-重氮基-3-(3,3-二氟環丁基)-3-側氧基丙酸甲基酯。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.87-3.89 (m, 3 H), 3.75-3.85 (m, 1 H), 2.74-2.98 (m, 4 H)。

【0372】

步驟2：2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-3-(3,3-二氟環丁基)-3-側氧基丙酸甲基酯之製備

根據用於製備實例157/步驟2之程序，但使用2-重氮基-3-(3,3-二氟環丁基)-3-側氧基丙酸甲基酯作為起始材料，獲得4.10 g 2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-3-(3,3-二氟環丁基)-3-側氧基丙酸甲基酯。LC-MS (酸性)：t_R = 0.63；[M+H]⁺ = 364.93。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 5.30-5.42 (m, 1 H), 8.64-8.70 (m, 1 H), 7.05-7.15 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.64 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.40-3.49 (m, 1 H), 2.63-2.85 (m, 4 H), 1.29-1.44 (m, 9 H)。

【0373】

步驟3：2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-(3,3-二氟環丁基)噻唑-4-甲酸甲基酯之製備

根據用於製備實例170/步驟3之程序，但使用2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-3-(3,3-二氟環丁基)-3-側氧基丙酸甲基酯作為起始材料，獲得4.90 g 2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-(3,3-二氟環丁基)噻唑-4-甲酸甲基酯。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.92$ ； $[M+H]^+ = 362.92$ 。

【0374】

步驟4：5-(3,3-二氟環丁基)-2-(甲醯胺基甲基)噻唑-4-甲酸甲基酯之製備

根據用於製備實例170/步驟4之程序，但使用2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-(3,3-二氟環丁基)噻唑-4-甲酸甲基酯作為起始材料，獲得2.55 g 5-(3,3-二氟環丁基)-2-(甲醯胺基甲基)噻唑-4-甲酸甲基酯。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.68$ ； $[M+H]^+ = 290.78$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.88-8.98 (m, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 4.54 (d, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 4.10-4.22 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.09-3.27 (m, 2 H), 2.62-2.76 (m, 2 H)。

【0375】

步驟5：2-(3,3-二氟環丁基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸甲基酯之製備

根據用於製備實例170/步驟5之程序，但使用5-(3,3-二氟環丁基)-2-(甲醯胺基甲基)噻唑-4-甲酸甲基酯作為起始材料，獲得2.33 g 2-(3,3-二氟環丁基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸甲基酯。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.60$ ； $[M+H]^+ = 272.99$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.45 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 4.12-4.27 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.06-3.26 (m, 2 H), 2.69-2.89 (m, 2 H)。

【0376】

步驟6：(2-(3,3-二氟環丁基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇之製備

根據用於製備實例170/步驟6之程序，但使用2-(3,3-二氟環丁基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸甲基酯作為起始材料，獲得879 mg (2-(3,3-二氟環丁基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.50$ ； $[M+H]^+ = 244.97$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.13 (s, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 5.53 (t, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 4.63 (d, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 3.83 (quint d, $J_1 = 2.1$ Hz, $J_2 = 8.7$ Hz, 1 H), 3.03-3.20 (m, 2 H), 2.63-2.81 (m, 2 H)。

【0377】

步驟7：2-(3,3-二氟環丁基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛之製備

根據用於製備實例170/步驟7之程序，但使用(2-(3,3-二氟環丁基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇作為起始材料，獲得362 mg 2-(3,3-二氟環丁基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.50$ ； $[M+H]^+ = 242.79$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 4.32-4.50 (m, 1 H), 10.00 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 3.20-3.30 (m, 2 H), 2.83-3.01 (m, 2 H)。

【0378】

步驟8：外消旋-2-環己基-1-[2-(3,3-二氟-環丁基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-乙醇(實例155)之製備

根據針對實例3/步驟8之製備所闡述之程序，但使用來自步驟7之產物2-(3,3-二氟環丁基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛及(環己基甲基)溴化鎂作為起始材料，獲得6 mg外消旋-2-環己基-1-[2-(3,3-二氟-環丁基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-乙醇。LC-MS (QC)： $t_R = 0.838$ ； $[M+H]^+ = 341.2$ 。

【0379】

實例156：外消旋-環己基-[2-(3,3-二氟-環丁基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇

實例156係以與實例155之製備說明類似之方式來製備。LC-MS (QC) : $t_R = 0.754$; $[M+H]^+ = 327.2$ 。

【0380】

實例124：外消旋-環己基-(2-吡啶-3-基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

步驟1：N-甲氧基-N-甲基-2-(吡啶-3-基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺之製備

根據針對實例128/步驟3之製備所闡述之程序，但使用3-吡啶酮酸作為起始材料，獲得20 mg N-甲氧基-N-甲基-2-(吡啶-3-基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺。LC-MS (酸性) : $t_R = 0.48$; $[M+H]^+ = 288.94$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.68-8.71 (m, 2 H), 8.24 (s, 1 H), 7.94 (dd, $J_1 = 0.9$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, 1 H), 7.55-7.58 (m), 7.19 (s, 1 H), 3.50 (s, 3 H), 3.24 (s, 3 H) 。

【0381】

步驟2：2-(吡啶-3-基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛之製備

根據針對實例128/步驟4之製備所闡述之程序，但使用N-甲氧基-N-甲基-2-(吡啶-3-基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺作為起始材料，獲得15 mg 2-(吡啶-3-基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛。LC-MS (酸性) : $t_R = 0.44$; $[M+H]^+ = 229.95$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 9.70 (s, 1 H), 8.99 (m, 1 H), 8.81 (dd, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 4.9$ Hz, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.25 (m, 1 H), 7.60-7.67 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H) 。

【0382】

步驟3：外消旋-環己基-(2-吡啶-3-基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇
(實例124)之製備

根據針對實例3/步驟8之製備所闡述之程序，但使用來自步驟2之產物2-(吡啶-3-基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛及環己基溴化鎂作為起始材料，獲得3 mg外消旋-環己基-(2-吡啶-3-基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇。LC-MS (QC)： $t_R = 0.615$ ； $[M+H]^+ = 314.0$ 。

【0383】

實例125：外消旋-環己基-[2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇

步驟1：N-甲氧基-N-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺之製備

根據針對實例128/步驟3之製備所闡述之程序，但使用1-甲基吡啶-4-醯酸頻哪醇酯作為起始材料，獲得71 mg N-甲氧基-N-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.49$ ； $[M+H]^+ = 291.94$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.12 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.54 (s, 3 H), 3.32 (s, 3 H)。

【0384】

步驟2：2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛之製備

根據針對實例128/步驟4之製備所闡述之程序，但使用N-甲氧基-N-甲基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺作為起始材料，獲得45 mg 2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛。LC-

MS (酸性) : $t_R = 0.46$; $[M+H]^+ = 232.96$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 9.93 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.21 (d, $J = 0.4$ Hz, 1 H), 3.94 (s, 3 H) 。

【0385】

步驟3：外消旋-環己基-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇(實例125)之製備

根據針對實例3/步驟8之製備所闡述之程序，但使用來自步驟2之產物2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛及環己基溴化鎂作為起始材料，獲得39 mg外消旋-環己基-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇。LC-MS (QC) : $t_R = 0.582$; $[M+H]^+ = 317.2$ 。

【0386】

實例182：外消旋-環己基-[2-(2-氟-苯基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇

步驟1：3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-2-(2-氟苯基)咪唑并[5,1-b]噻唑之製備

根據針對實例181/步驟6之製備所闡述之程序，但使用2-氟苯基硼烷二醇作為起始材料，獲得17.5 mg 3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-2-(2-氟苯基)咪唑并[5,1-b]噻唑。LC-MS (酸性) : $t_R = 0.93$; $[M+H]^+ = 362.98$ 。

【0387】

步驟2：(2-(2-氟苯基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇之製備

根據針對實例181/步驟7之製備所闡述之程序，但使用3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-2-(2-氟苯基)咪唑并[5,1-b]噻唑作為起始材料，獲

得11.4 mg (2-(2-氟苯基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇。LC-MS (酸性)：
 $t_R = 0.56$ ； $[M+H]^+ = 248.99$ 。

【0388】

步驟3：2-(2-氟苯基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛之製備

根據針對實例181/步驟8之製備所闡述之程序，但使用(2-(2-氟苯基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇作為起始材料，獲得9.1 mg 2-(2-氟苯基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.60$ ； $[M+H]^+ = 246.95$ 。

【0389】

步驟3：外消旋-環己基-[2-(2-氟-苯基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇(實例182)之製備

根據針對實例3/步驟8之製備所闡述之程序，但使用來自步驟3之產物2-(2-氟苯基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛及環己基溴化鎂作為起始材料，獲得23 mg外消旋-環己基-[2-(2-氟-苯基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇。LC-MS (QC)： $t_R = 0.835$ ； $[M+H]^+ = 331.2$ 。

【0390】

實例154：外消旋-(2-苄基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-環己基-甲醇

步驟1：2-苄基乙酸酐之製備

向苄基乙酸(3.86 ml, 30 mmol)於甲苯(200 ml)中之溶液逐份添加DCC (6.252 g, 30 mmol)。將所得懸浮液在室溫下攪拌20 min，然後過濾出。將濾液在減壓下濃縮，得到7.32 g呈白色固體之2-苄基乙酸酐。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.99$ ； $[M+H]^+ =$ 未檢測到質量。 1H NMR (500 MHz, CDC13) δ : 7.32-7.43 (m, 6 H), 7.23-7.27 (m, 4 H), 3.76 (s, 4 H)。

【0391】

步驟2：2-胺基-3-側氧基-4-苯基丁酸乙基酯鹽酸鹽之製備

根據針對實例96/步驟1之製備所闡述之程序，但使用來自步驟1之產物2-苯基乙酸酐作為起始材料，獲得276 mg 2-胺基-3-側氧基-4-苯基丁酸乙基酯鹽酸鹽。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.55$ ； $[M+H]^+ = 222.23$ 。 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ : 8.92 (d, $J = 0.5$ Hz, 2 H), 7.34-7.37 (m, 2 H), 7.28-7.30 (m, 1 H), 7.19-7.22 (m, 2 H), 5.44 (s, 1 H), 4.30 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 4.17 (s, 2 H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H)。

【0392】

步驟3：2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-3-側氧基-4-苯基丁酸乙基酯之製備

根據針對實例1/步驟2之製備所闡述之程序，但使用2-胺基-3-側氧基-4-苯基丁酸乙基酯鹽酸鹽作為起始材料，獲得426 mg 2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-3-側氧基-4-苯基丁酸乙基酯。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.91$ ； $[M+H]^+ = 379.16$ 。

【0393】

步驟4：5-苄基-2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯之製備

根據針對實例1/步驟3之製備所闡述之程序，但使用2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-3-側氧基-4-苯基丁酸乙基酯作為起始材料，獲得255 mg 5-苄基-2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.99$ ； $[M+H]^+ = 377.10$ 。

【0394】

步驟5：5-苄基-2-(甲醯胺基甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯之製備

向來自步驟4之產物5-苄基-2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯(250 mg, 0.664 mmol)於CH₂Cl₂ (2.5 ml)中之溶液添加於二噁烷中之4 N HCl (0.65 ml, 2.6 mmol)。將混合物在室溫下攪拌24 h。添加更多之4 N HCl (0.65 ml, 2.6 mmol)並在室溫下攪拌混合物直至反應完成為止。然後將混合物在減壓下濃縮。向殘餘物添加甲酸乙酯(1.63 ml, 19.9 mmol)及DIPEA (0.455 ml, 2.66 mmol)。將混合物在70°C下攪拌3 h。將甲酸乙酯(0.545 ml, 6.64 mmol)及DIPEA (0.227 ml, 1.33 mmol)添加至混合物且在70°C下攪拌1 h。然後將混合物在減壓下濃縮。用飽和NaHCO₃水溶液及CH₂Cl₂稀釋殘餘物。分離各層且用CH₂Cl₂ (3 ×)萃取水相。使合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到170 mg呈米色固體之5-苄基-2-(甲醯胺基甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯。LC-MS (酸性)：t_R = 0.78；[M+H]⁺ = 305.03。

【0395】

步驟6：2-苄基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯之製備

根據針對實例1/步驟5之製備所闡述之程序，但使用5-苄基-2-(甲醯胺基甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯作為起始材料，獲得113 mg 2-苄基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯。LC-MS (酸性)：t_R = 0.71；[M+H]⁺ = 287.08。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ: 8.42 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.34-7.43 (m, 4 H), 7.09 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 4.44 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)。

【0396】

步驟7：2-苄基-N-甲氧基-N-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺之製備

根據針對實例96/步驟6.1及6.2之製備所闡述之程序，但使用2苄基咪

唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯作為起始材料，獲得117 mg 2-苄基-N-甲氧基-N-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.64$ ； $[M+H]^+ = 302.09$ 。

【0397】

步驟8：2-苄基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛之製備

根據針對實例96/步驟7之製備所闡述之程序，但使用2-苄基-N-甲氧基-N-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺作為起始材料，獲得68 mg 2-苄基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.60$ ； $[M+H]^+ = 243.01$ 。

【0398】

步驟9：外消旋-(2-苄基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-環己基-甲醇(實例154)之製備

根據針對實例3/步驟8之製備所闡述之程序，但使用來自步驟8之產物2-苄基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛及環己基氯化鎂作為起始材料，獲得11 mg外消旋-(2-苄基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-環己基-甲醇。LC-MS (QC)： $t_R = 0.811$ ； $[M+H]^+ = 327.0$ 。

【0399】

實例126：外消旋-環己基-(2-對甲苯基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

步驟1：N-甲氧基-N-甲基-2-(對甲苯基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺之製備

根據針對實例128/步驟3之製備所闡述之程序，但使用4-甲基苯基酰胺作為起始材料，獲得141 mg N-甲氧基-N-甲基-2-(對甲苯基)咪唑并

[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺。LC-MS (酸性) : $t_R = 0.65$; $[M+H]^+ = 301.91$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.17 (s, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 7.33 (m, 2 H), 7.14 (s, 1 H), 3.49 (s, 3 H), 3.15-3.27 (m, 3 H), 3.21 (s), 2.36 (s, 3 H) 。

【0400】

步驟2：2-(對甲苯基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺之製備

根據針對實例128/步驟4之製備所闡述之程序，但使用N-甲氧基-N-甲基-2-(對甲苯基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺作為起始材料，獲得71 mg 2-(對甲苯基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺。LC-MS (酸性) : $t_R = 0.65$; $[M+H]^+ = 242.85$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 9.71 (s, 1 H), 8.68 (d, 1 H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.26 (d, J = 0.6 Hz, 1 H), 2.42 (s, 3 H) 。

【0401】

步驟3：外消旋-環己基-(2-對甲苯基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇 (實例126)之製備

根據針對實例3/步驟8之製備所闡述之程序，但使用來自步驟2之產物2-(對甲苯基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺及環己基溴化鎂作為起始材料，獲得28 mg外消旋-環己基-(2-對甲苯基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇。LC-MS (QC) : $t_R = 0.892$; $[M+H]^+ = 327.0$ 。

【0402】

實例127：外消旋-環己基-[2-(4-甲氧基-苯基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇

步驟1：N-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-N-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺之製備

根據針對實例128/步驟3之製備所闡述之程序，但使用4-甲氧基苯基
醯酸作為起始材料，獲得104 mg N-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)-N-甲基咪唑
并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺。LC-MS (酸性)： $t_R = 0.62$ ； $[M+H]^+ = 317.94$ 。
 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.15 (s, 1 H), 7.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H),
7.07-7.13 (m, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.50 (s, 3 H), 3.18-3.20 (m, 3 H)。

【0403】

步驟2：2-(4-甲氧基苯基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛之製備

根據針對實例128/步驟4之製備所闡述之程序，但使用N-甲氧基-2-
(4-甲氧基苯基)-N-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醯胺作為起始材料，獲得
82 mg 2-(4-甲氧基苯基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛。LC-MS (酸性)： $t_R =$
0.62； $[M+H]^+ = 268.83$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 9.70 (s, 1 H),
8.67 (d, $J = 0.3$ Hz, 1 H), 7.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.25 (d, $J = 0.4$ Hz,
1 H), 7.16 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H)。

【0404】

步驟3：外消旋-環己基-[2-(4-甲氧基-苯基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-
基]-甲醇(實例127)之製備

根據針對實例3/步驟8之製備所闡述之程序，但使用來自步驟2之產
物2-(4-甲氧基苯基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛及環己基溴化鎂作為起始材
料，獲得39 mg外消旋-環己基-[2-(4-甲氧基-苯基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-
基]-甲醇。LC-MS (QC)： $t_R = 0.818$ ； $[M+H]^+ = 343.2$ 。

【0405】

實例108：(3,3-二甲基-環戊基)-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-
基)-甲醇

步驟1：4,4,4-三氟-2-(羥基亞胺基)-3-側氧基丁酸乙基酯之製備

向亞硝酸鈉水溶液(40 ml; 312 mmol)添加4,4,4-三氟-3-側氧基丁酸乙基酯(50.0 g; 272 mmol)於冰乙酸(90 ml)中之溶液，同時將溫度維持在0-5°C。於冰水浴中將反應混合物攪拌30 min，且在室溫下再攪拌5 h。將溶液在減壓下濃縮，得到54 g 4,4,4-三氟-2-(羥基亞胺基)-3-側氧基丁酸乙基酯。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.40-9.55 (br s, 1 H), 4.42 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3 H)。

【0406】

步驟2：2-胺基-4,4,4-三氟-3-側氧基丁酸乙基酯鹽酸鹽之製備

將4,4,4-三氟-2-(羥基亞胺基)-3-側氧基丁酸乙基酯(54.0 g; 253 mmol)及活性碳載鈀於乙醇(150 ml)及4 N HCl (100 ml)之混合物中之懸浮液在0.3-0.5 MPa氫氣下在室溫下攪拌2.5 h。然後將反應混合物過濾，且將濾液在減壓下濃縮，得到42.0 g呈黃色固體之2-胺基-4,4,4-三氟-3-側氧基丁酸乙基酯鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.40-9.55 (br s, 1 H), 4.31 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.10 (s, 1 H), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3 H)。

【0407】

步驟3：2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-4,4,4-三氟-3-側氧基丁酸乙基酯之製備

將Boc-Gly-OH (24.98 g; 143 mmol)溶解於THF (250 ml)中並冷卻至-20°C。添加Et₃N (19.8 ml; 143 mmol)，之後添加氯甲酸異丁基酯(19.48 g; 143 mmol)。將反應混合物在-20°C下攪拌30分鐘，之後緩慢添加2-胺基-4,4,4-三氟-3-側氧基丁酸乙基酯鹽酸鹽(42.0 g; 178.7 mmol)於THF (250 ml)中之溶液。然後將第二份Et₃N (19.8 ml; 143 mmol)緩慢添

加至反應混合物，且使反應混合物升溫至室溫並繼續攪拌2 h。添加水及EtOAc，分離各層且用飽和NaHCO₃水溶液洗滌有機層，經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由FC (矽膠；己烷/ EtOAc)純化殘餘物，得到46.5 g呈黃色濃稠油狀物之2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-4,4,4-三氟-3-側氧基丁酸乙基酯(酮及烯醇互變異構物之混合物)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.05-7.47 (m, 1.5 H), 4.92-5.00 (m, 1 H), 4.33-4.45 (m, 2 H), 4.10 (s, 0.5 H), 3.77-3.89 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.25-1.33 (m, 3 H)。

【0408】

步驟4：2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-(三氟甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯之製備

將2-(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙醯胺基)-4,4,4-三氟-3-側氧基丁酸乙基酯(46.5 g; 131 mmol)溶解於THF (800 ml)中，之後添加勞氏試劑(79.0 g; 195 mmol)。將混合物在回流下攪拌8小時。然後將THF在減壓下去除。將殘餘物溶解於EtOAc中，用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌兩次，經MgSO₄乾燥，過濾並將溶劑在減壓下蒸發，得到24.8 g 2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-(三氟甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯。

【0409】

步驟5：2-(甲醯胺基甲基)-5-(三氟甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯之製備

步驟5.1：Boc裂解：將來自步驟4之產物2-(((第三丁氧基羰基)胺基)甲基)-5-(三氟甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯(24.8 g; 70 mmol)溶解於TFA (96 g; 840 mmol)中。將混合物在室溫下攪拌1 h。將反應混合物在減壓下蒸發至乾燥。

【0410】 步驟5.2：將來自步驟5.1之殘餘物溶解於甲酸乙酯(150 ml)中，且將混合物在回流下攪拌5 h。然後將溶液在減壓下濃縮，得到14.1 g 2-(甲醯胺基甲基)-5-(三氟甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.22-8.33 (m, 1 H), 4.20-4.48 (m, 2 H), 3.95-4.05 (m, 2 H), 1.15-1.44 (m, 3 H)。

【0411】

步驟6：2-(三氟甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯之製備

在室溫下將磷(V)醯氯(POCl₃) (7 ml; 74.9 mmol)添加至2-(甲醯胺基甲基)-5-(三氟甲基)噻唑-4-甲酸乙基酯(14.1 g; 50.0 mmol)於甲苯(150 ml)中之溶液。將反應混合物在回流下攪拌2 h。將甲苯及POCl₃在減壓下去除，向殘餘物添加水且藉由添加固體NaHCO₃將pH調整至pH 8。用CH₂Cl₂ (2×)萃取水層，乾燥(MgSO₄)，過濾並在減壓下濃縮，得到10.5 g呈黃色固體之2-(三氟甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯。

【0412】

步驟7：(2-(三氟甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇之製備

將NaBH₄ (4.76 g; 119 mmol)添加至2-(三氟甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲酸乙基酯(10.5 g; 39.7 mmol)於甲醇(50 ml)中之溶液，且在50°C下繼續攪拌5 h。將溶劑在減壓下去除，添加水並用EtOAc (5×)萃取混合物。使合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到7.0 g呈黃色固體之(2-(三氟甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.22 (s, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 4.98 (s, 2 H)。

【0413】

步驟8：2-(三氟甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛之製備

將戴斯-馬丁過碘烷(14.7 g; 34.7 mmol)添加至(2-(三氟甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇(7.0 g; 0.541 mmol)於二氯甲烷(250 ml)中之溶液，且在室溫下繼續攪拌2小時。然後將反應混合物在減壓下濃縮，用1 N NaOH稀釋，且用EtOAc (3×)萃取。使合併之有機萃取物經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到3.0 g 2-(三氟甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.06 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H)。

【0414】

步驟9：(3,3-二甲基-環戊基)-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇(實例108)之製備

根據針對實例3/步驟8之製備所闡述之程序，但使用來自步驟8之產物2-(三氟甲基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛及(3,3-二甲基環戊基)氯化鎂作為起始材料。LC-MS (QC)：t_R = 1.142；[M+H]⁺ = 319.2。

【0415】 實例110至112、115至119、121至122、132、137及161係以與實例108之製備說明類似之方式來製備：

實例110：外消旋-(3,3-二甲基-環丁基)-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

LC-MS (QC)：t_R = 1.078；[M+H]⁺ = 305.2。

實例111：外消旋-2-環戊基-1-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇

LC-MS (QC)：t_R = 1.100；[M+H]⁺ = 305.3。

實例112：2-(3-苯基-環戊基)-1-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 1.264$; $[M+H]^+ = 381.4$ 。

實例115 : 外消旋-(4-甲基-環己基)-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 1.174$; $[M+H]^+ = 319.2$ 。

實例116 : (3-甲基-環戊基)-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 1.082$; $[M+H]^+ = 305.2$ 。

實例117 : 2-(2-甲基-環己基)-1-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 1.246$; $[M+H]^+ = 333.2$ 。

實例118 : 外消旋-2-(4,4-二甲基-環己基)-1-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 1.324$; $[M+H]^+ = 347.2$ 。

實例119 : (2-甲基-環戊基)-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 1.080$; $[M+H]^+ = 305.2$ 。

實例121 : 2-(3,3-二甲基-環戊基)-1-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 1.249$; $[M+H]^+ = 333.2$ 。

實例122 : 2-(3-甲基-環己基)-1-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇

LC-MS (QC) : $t_R = 1.256$; $[M+H]^+ = 333.2$ 。

實例132 : 外消旋-環戊基-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲

醇

LC-MS (QC) : $t_R = 0.985$; $[M+H]^+ = 291.1$ 。

實例137：外消旋-(1-甲基-環戊基)-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 1.064$; $[M+H]^+ = 305.2$ 。

實例161：外消旋-(4,4-二甲基-環己基)-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

LC-MS (QC) : $t_R = 1.223$; $[M+H]^+ = 333.2$ 。

【0416】

實例192：外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-甲醇

步驟1：外消旋-1-(2-環丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)丙-2-炔-1-醇之製備

向來自實例66/步驟1之產物2-環丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛(1000 mg; 5.20 mmol)於THF (20 ml)中之冰冷溶液以逐滴方式添加乙炔基溴化鎂溶液(0.5 M於THF中，31.2 ml，15.6 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌1 h。藉由小心地添加氯化銨水溶液使反應淬滅。用EtOAc (3 × 20 ml)萃取產物且使合併之有機萃取物經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC (鹼性條件)純化殘餘物，得到689 mg外消旋-1-(2-環丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)丙-2-炔-1-醇。LC-MS (鹼性) : $t_R = 0.66$; $[M+H]^+ = 219.01$ 。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ : 8.14 (d, J = 0.6 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 0.6 Hz, 1 H), 6.54 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 5.91 (dd, J₁ = 2.3 Hz, J₂ = 4.5 Hz, 1 H), 3.64 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 2.25 (m, 1 H),

1.05 (m, 2 H), 0.65-0.74 (m, 2 H)。

【0417】

步驟2：外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-甲醇(實例192)之製備

於小瓶中在氬氣下將來自步驟1之產物外消旋-1-(2-環丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)丙-2-炔-1-醇(22 mg; 0.10 mmol)、疊氮基甲烷(藉由使碘甲烷(28 mg; 0.20 mmol)與疊氮化鈉(13.1 mg; 0.20 mmol)於DMF (0.6 ml)中反應，之後過濾來製備)、硫酸銅(II)(1.25 mg, 0.005 mmol)及L-(+)-抗壞血酸鈉鹽(2 mg, 0.01 mmol)在室溫下攪拌16 h。經由Whatman 0.45 μ M玻璃微纖維過濾器過濾混合物，在減壓下濃縮且藉由製備型HPLC (鹼性條件)進行純化，得到20 mg外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-甲醇。LC-MS (QC)： $t_R = 0.314$ ； $[M+H]^+ = 276.1$ 。

【0418】

實例193：外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-乙基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-甲醇

實例193係以與實例192之製備說明類似之方式來製備。LC-MS (QC)： $t_R = 0.364$ ； $[M+H]^+ = 290.1$ 。

【0419】

實例194：外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-異丙基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-甲醇

【0420】

實例194係以與實例192之製備說明類似之方式來製備。LC-MS

(QC) : $t_R = 0.416$; $[M+H]^+ = 304.1$ 。

【0421】

實例195：外消旋-(1-環戊基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

實例195係以與實例192之製備說明類似之方式來製備。LC-MS (QC) : $t_R = 0.509$; $[M+H]^+ = 330.2$ 。

【0422】

實例196：外消旋-(1-環丁基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

【0423】

實例196係以與實例192之製備說明類似之方式來製備。LC-MS (QC) : $t_R = 0.463$; $[M+H]^+ = 316.2$ 。

【0424】

實例197：外消旋-(1-環己基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

【0425】

實例197係以與實例192之製備說明類似之方式來製備。LC-MS (鹼性) : $t_R = 0.567$; $[M+H]^+ = 344.2$ 。

【0426】

實例200：外消旋-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1H-[1,2,3]三唑-4-基)-甲醇

【0427】

實例200係以與實例192之製備說明類似之方式來製備(在步驟2中使

用疊氮化鈉作為疊氮化物來源)。LC-MS (QC) : $t_R = 0.314$; $[M+H]^+ = 262.2$ 。

【0428】

實例198：外消旋-(1-環戊基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

步驟1：外消旋-1-(2-乙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)丙-2-炔-1-醇之製備

向來自實例96/步驟7之產物2-乙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛(324 mg; 1.80 mmol)於THF (7.2 ml)中之冰冷溶液以逐滴方式添加乙炔基溴化鎂溶液(0.5 M於THF中，10.8 ml，5.40 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌1 h。藉由小心地添加氯化銨水溶液使反應淬滅。用EtOAc (3 × 20 ml)萃取產物且使合併之有機萃取物經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到375 mg外消旋-1-(2-乙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)丙-2-炔-1-醇。LC-MS (酸性) : $t_R = 0.47$; $[M+H]^+ = 207.26$ 。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ : 8.17 (s, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.47 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 5.82 (dd, J₁ = 2.3 Hz, J₂ = 4.5 Hz, 1 H), 3.63 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 2.79 (m, 2 H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 4 H) 。

【0429】

步驟2：外消旋-(1-環戊基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇(實例198)之製備

於小瓶中在氬氣下，將來自步驟1之產物外消旋-1-(2-乙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)丙-2-炔-1-醇(30.9 mg; 0.15 mmol)、疊氮基環戊烷(藉由使溴環戊烷(34.2 mg; 0.225 mmol)與疊氮化鈉(14.7 mg; 0.225 mmol)

於DMF (0.6 ml)中反應，之後過濾來製備)、硫酸銅(II)(1.87 mg, 0.0075 mmol)及L-(+)-抗壞血酸鈉鹽(3 mg, 0.015 mmol)在室溫下攪拌16 h。經由Whatman 0.45 μ M玻璃微纖維過濾器過濾混合物，在減壓下濃縮且藉由製備型HPLC (鹼性條件)進行純化，得到27 mg外消旋-(1-環戊基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇。LC-MS (QC) : $t_R = 0.486$; $[M+H]^+ = 318.2$ 。

【0430】

實例199：外消旋-(1-環戊基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇

步驟1：外消旋-1-(2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)丙-2-炔-1-醇之製備

向來自實例5/步驟7之產物2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-甲醛(249 mg; 1.50 mmol)於THF (6 ml)中之冰冷溶液以逐滴方式添加乙炔基溴化鎂溶液(0.5 M於THF中，9.0 ml，4.50 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌1.5 h。藉由小心地添加氯化銨水溶液使反應淬滅。用EtOAc (3 \times 20 ml)萃取產物且使合併之有機萃取物經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物與CH₂Cl₂ / Et₂O一起研磨，然後過濾，得到233 mg外消旋-1-(2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)丙-2-炔-1-醇。LC-MS (酸性) : $t_R = 0.41$; $[M+H]^+ = 193.16$ 。 ¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ : 8.16 (d, J = 0.2 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 0.2 Hz, 1 H), 6.46 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 5.81 (dd, J₁ = 2.3 Hz, J₂ = 4.5 Hz, 1 H), 3.63 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 2.37 (s, 3 H)。

【0431】

步驟2：外消旋-(1-環戊基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-(2-甲基-咪唑并

[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇(實例199)之製備

於小瓶中在氬氣下，將來自步驟1之產物外消旋-1-(2-甲基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)丙-2-炔-1-醇(28.8 mg; 0.15 mmol)、疊氮基環戊烷(藉由使溴環戊烷(34.2 mg; 0.225 mmol)與疊氮化鈉(14.7 mg; 0.225 mmol)於DMF (0.6 ml)中反應，之後過濾來製備)、硫酸銅(II)(1.87 mg, 0.0075 mmol)及L-(+)-抗壞血酸鈉鹽(3 mg, 0.015 mmol)在室溫下攪拌16 h。經由Whatman 0.45 μ M玻璃微纖維過濾器過濾混合物，在減壓下濃縮且藉由製備型HPLC (鹼性條件)進行純化，得到24 mg外消旋-(1-環戊基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇。LC-MS (QC) : $t_R = 0.414$; $[M+H]^+ = 304.1$ 。

【0432】 實例9a之化合物之絕對手性及結合模式係藉由相應化合物-酶共晶體之X射線繞射分析使用以下實驗程序來測定：

1. 蛋白質純化及共結晶：

遵循文獻(Biochem et Biophysica Acta 1814 (2011) 1947-1954)中所闡述之程序來表現並純化IDO1蛋白。於含有10 mM MES (2-(N-嗎啉基)乙磺酸) pH 6.50、100 mM NaCl及2 mM TCEP (參(2-羧基乙基)膦鹽酸鹽)之緩衝液中將IDO1蛋白濃縮至29 mg/ml。將蛋白質溶液與最終濃度為2 mM之實例9a之化合物在277 K下一起培育3小時。然後使用Eppendorf 5424R臺式離心機將溶液在277 K下以15,000 rpm離心5分鐘。使離心溶液與含有以下之儲存溶液混合：100 mM精胺酸鹽酸鹽、100 mM蘇胺酸、100 mM組胺酸單鹽酸鹽一水合物、100 mM 5-羥基離胺酸鹽酸鹽、100 mM反式-4-羥基-L-脯胺酸、100 mM BES (N,N-雙(2-羥基乙基)-2-胺基乙磺酸、N,N-雙(2-羥基乙基)牛磺酸)-三乙醇胺pH 7.5、2% (w/v) 3-(N-苯

基甲基-N,N-二甲基鉍基)丙磺酸鹽、10% (w/v) PEG 8000及20% (w/v) 1,5-戊二醇。藉由在293 K下自坐滴蒸氣擴散最終獲得IDO1與實例9a之化合物之共晶體。

2. X射線數據收集及結構測定：

使用耐綸環收穫上文所提及之共晶體且直接置於液氮中。使用Pilatus 2M-F檢測器在Paul Scherrer Institute, Villigen, Switzerland之Swiss Light Source之光束線X06DA處收集同步加速器數據。使用程式XDS (Acta Cryst. (2010) D66, 125-132)處理繞射影像。使用程式Phaser (J. Appl. Cryst. (2007) 40, 658-674)解出初步結構。分別使用程式Refmac5 (Acta Cryst. (2004) D60, 2284-2295)及Coot (Acta Cryst. (2010) D66, 486-501)實施結構之精修及重塑。使用來自所觀察到的反射之隨機選擇之5%的總數據來計算R-free。基於所量測之電子密度，明確確立實例9a之化合物為(S)-鏡像異構物。

【0433】

數據收集及精修統計

最終解析度(Å)	1.95
空間群	P 21 21 21
單位晶胞尺寸(Å)	a=84.6 , b=92.0 , c=132.3
波長(Å)	1.0000
觀察/獨特反射	692692/102271
解析度範圍(Å) ^a	46.00 - 1.76 (1.87-1.76)
完全度(%)	99.2 (97.2)
Rmerge (%) ^b	10.0 (449.0)
I/σ(I)	10.8 (0.33)
精修	

Rwork (%)	20.5
Rfree (%)	24.3
RMSD	
鍵長(Å)	0.018
鍵角(°)	2.0
Ramachandran 離群 值	0

^a括號中所示之值對應於最高解析度殼

$$R = \frac{\sum_{hkl} \sum_j |I_{hkl,j} - \langle I_{hkl} \rangle|}{\sum_{hkl} \sum_j I_{hkl,j}}$$

^b

基於更具活性鏡像異構物之結合模式與實例9a之化合物的結合模式相同之假設，將(S)-組態指派給實例1a、2a、3a、4a、5a、6a、7a、8a、10a、13a、16a、24a、28a、34a、36a、47a、47b、48a、50a、63a、68a、73a、92a、96a、100a、140a之化合物。

【0434】

生物學測試

1) 在IDO1酶分析中測試化合物之IDO抑制活性：

將表現於大腸桿菌(E.coli)中且純化至均質性之具有N-末端六組胺酸標籤之重組全長人類IDO1以2 nM之最終濃度於分析緩衝液中培育，該分析緩衝液係由補充有10 mM L-抗壞血酸鈉、0.45 μM亞甲基藍、50 U/ml 過氧化氫酶、0.01% BSA及0.01% Tween 20之37.5 mM磷酸鹽緩衝液(pH 6.5)組成(修改自Seegers等人，JBS 2014之方案)。將實例化合物於DMSO中連續稀釋，進一步於磷酸鹽緩衝液中稀釋，且以10 μM至0.5 nM範圍內之最終濃度添加至酶。最終DMSO濃度係0.6%。在室溫下預培育30分鐘

後，藉由添加於分析緩衝液中之最終濃度為5 μM 之L-色胺酸開始反應。在室溫下培育30分鐘後，將3 μL 反應混合物轉移至含有25 μL 去離子水之深的384孔板。添加100 μl 於冷的100%甲醇中之200 nM L-色胺酸-(吡啶-d5)，之後在4°C下以4'000 rpm離心10分鐘。然後再添加75 μL 之去離子水，且之後在4°C下以4'000 rpm離心10分鐘。藉由LCMS量化反應產物N'-甲醯基犬尿胺酸(NFK)且正規化至L-色胺酸-(吡啶-d5)信號。將具有0.6% DMSO (0%效應)及TDO/IDO抑制劑(100%效應)之樣品用作對照樣品以設定用於測定每一化合物之半最大抑制性濃度(IC50)所需非線性回歸之參數。對於每一化合物濃度，將與0%及100%效應相比之活性百分比計算為平均值 \pm STDEV (每一濃度係以一式兩份量測)。使用劑量-反應單點模型203 (四參數邏輯曲線模型)用XLfit軟體(IDBS)生成IC50值及曲線。當多次量測化合物時，給出平均值。

【0435】

2)在TDO2酶分析中測試化合物之TDO抑制活性：

將表現於大腸桿菌中且純化至均質性之具有N-末端六組胺酸標籤之包含胺基酸19-407之重組人類TDO以15 nM之最終濃度於分析緩衝液中培育，該分析緩衝液係由補充有100 μM 抗壞血酸、50 U/ml過氧化氫酶、0.01% BSA及0.01% Tween 20之75 mM磷酸鹽緩衝液(pH 7)組成(修改自Seegers等人，JBS 2014之方案)。將實例化合物於DMSO中連續稀釋，進一步於磷酸鹽緩衝液中稀釋，且以10 μM 至0.5 nM範圍內之最終濃度添加至反應混合物。最終DMSO濃度係0.6%。在室溫下預培育30分鐘後，藉由添加於分析緩衝液中之最終濃度為200 μM 之L-色胺酸開始反應。在室溫下培育30分鐘後，將3 μL 反應混合物轉移至含有25 μL 去離子水之深的

384孔板。添加100 μ l於冷的100%甲醇中之200 nM L-色胺酸-(吲哚-d5)，之後在4°C下以4'000 rpm離心10分鐘。然後再添加75 μ L之去離子水，且之後在4°C下以4'000 rpm離心10分鐘。藉由LCMS量化反應產物N'-甲醯基犬尿胺酸(NFK)且正規化至L-色胺酸-(吲哚-d5)信號。將具有0.6% DMSO (0%效應)及TDO/IDO抑制劑(100%效應)之樣品用作對照樣品以設定用於測定每一化合物之半最大抑制性濃度(IC50)所需非線性回歸之參數。對於每一化合物濃度，將與0%及100%效應相比之活性百分比計算為平均值 \pm STDEV (每一濃度係以一式兩份量測)。使用劑量-反應單點模型203 (四參數邏輯曲線模型)用XLfit軟體(IDBS)生成IC50值及曲線。當多次量測化合物時，給出平均值。

【0436】 實例1至200之化合物所獲得之生物學測試1及2之結果匯總於下表1中：

實例編號	hIDO活性 (IC ₅₀ , 以 nM計)	hTDO活性 (IC ₅₀ , 以 nM計)	26	25.2	387	62	3150	7160
1	15.1	288.2	27	17.2	384	63	27.0	564
1a	7.5	115	28	24.3	470	64	69.0	3180
2	22.4	585	28a	22.2	358	65	124	931
2a	10.3	268	29	21.4	509	47a	15.0	328
3a	11.7	603	30	12.1	454	47b	5.99	190
4a	15.5	386	31	45.2	411	48a	4.37	42.5
5a	16.5	375	32	63.4	643	50a	20.0	494
6	134	143	33	55.7	1410	63a	20.9	341
6a	37.3	60.4	34	39.4	321	66	1570	>10200
7	94.2	324	34a	19.5	262	67	325	3510
7a	39.7	138	35	114	1570	68	14.4	29.3
8	122	256	36	5.38	269	68a	4.63	11.6
8a	72.3	129	36a	5.03	246	69	40.0	255
9	237	193	37	353	2460	70	72.1	746
9a	131	131	38	22.6	191	71	28.5	263
10	384	277	39	41.7	300	72	102	1470
10a	190	164	40	44.9	697	73	43.7	3110
11	895	2050	41	93.4	2340	73a	6.45	2300
12	895	2130	42	92.2	520	74	950	4330
13	110	172	43	25.1	907	75	1040	9460
13a	93	162	44	15.8	383	76	147	295
14	28	218	45	35.7	583	77	91.2	3900
15	333	690	46	11.4	473	78	72.3	2010
16	159	1210	47	18.8	287	79	109	1850
16a	35.6	658	48	8.4	70.6	80	34.2	1810
17	170	301	49	50.3	638	81	43.3	772
18	168	228	50	50.5	989	82	87.3	822
19	1040	2660	51	48.4	1460	83	296	5200
20	16.1	190	52	64.8	22.30	84	74.0	133
21	113	470	53	60.1	1530	85	511	2830
22	33.7	177	54	120	1850	86	511	2780
23	40.5	204	55	86.9	2270	87	820	3100
24	25.6	394	56	251	3310	88	76.7	1280
24a	20.5	356	57	433	829	89	528	2130
25	75.2	775	58	1430	>10200	90	133	1080
			59	249	881	91	288	1640
			60	287	455	92	382	246
			61	431	578	92a	242	171

93	296	496	129	36.8	595	167	338	>10200
94	144	181	130	49.5	153	168	123	2710
95	313	386	131	11.3	1330	169	537	3960
96	10.5	39.9	132	44.3	591	170	415	2260
96a	5.32	20.0	133	7.07	259	171	90.3	1580
97	10.5	62.6	134	757	2800	172	4.97	28.7
98	435	583	135	139	3770	173	77.3	1770
99	837	1070	136	33.2	579	174	32.4	37.9
100	6.63	299	137	16.3	54.7	175	7.04	66.8
100a	7.82	202	138	24.3	467	176	59.3	195
100b	1190	9950	139	18.7	151	177	199	1950
101	485	1790	140	30.0	19.9	178	118	1290
102	87.6	818	140a	23.9	15.8	179	28.9	203
103	70.1	1780	141	81.2	412	180	6.65	72.9
104	75.7	1080	142	85.8	2000	181	965	885
105	10.6	104	143	587	765	182	441	239
106	85.1	546	144	32.8	475	183	190	573
107	167	1890	145	33.1	449	184	115	1760
108	56.7	922	146	63.9	1090	185	172	962
109	13.6	190	147	1110	6800	186	21.8	491
110	9.81	912	148	1160	2530	187	18.5	2260
111	101	2430	149	65.1	1820	188	111	>10200
112	666	>10200	150	687	3230	189	112	>10200
113	149	206	151	102	2640	190	61.2	891
114	40.5	1830	152	18.4	1130	191	28.6	1270
115	84.1	1960	153	766	854	192	590	>10200
116	45.5	701	154	7110	4270	193	498	>10200
117	165	2680	155	485	1910	194	304	>10200
118	447	7280	156	1070	1780	195	96.1	>10200
119	191	187	157	744	327	196	183	>10200
120	172	247	158	459	>10200	197	287	>10200
121	313	8490	159	305	2700	198	116.5	>10200
122	205	3810	160	2370	>10200	199	835	>10200
123	29.4	228	161	58.3	2770	200	1950	>10200
124	341.5	880.5	162	561	1000			
125	209	>10200	163	56.7	1290			
126	3100	1010	164	1120	3020			
127	3090	1990	165	14.2	382			
128	537	420	166	32.1	310			



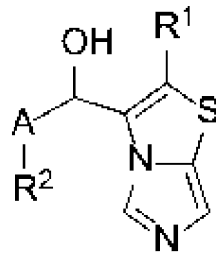
201920202

【發明摘要】**【中文發明名稱】**

吲哚胺2,3-二氧酶及/或色胺酸2,3-二氧酶的抑制劑

【英文發明名稱】INHIBITORS OF INDOLEAMINE 2,3-DIOXYGENASE AND/OR
TRYPTOPHAN 2,3-DIOXYGENASE**【中文】**

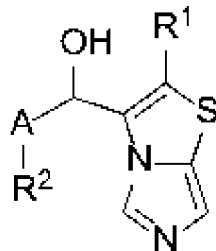
本發明係關於抑制吲哚胺2,3-二氧酶(IDO)及/或色胺酸2,3-二氧酶(TDO)之式(I)化合物。此外，揭示其合成及其在尤其癌症中作為藥劑之用途。



式(I)

【英文】

The present invention relates to compounds of Formula (I) inhibiting indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) and/or tryptophan 2,3-dioxygenase (TDO) enzymes. Further, their synthesis and their use as medicaments in inter alia cancer is disclosed.



Formula (I)

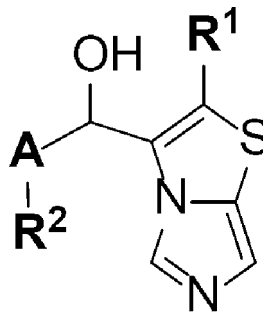
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

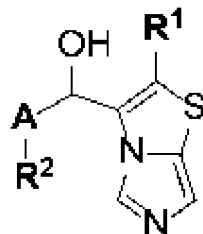


式(I)

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I)化合物，



式(I)，

其中

A表示直接鍵(即R²直接連接至帶有OH基團之碳原子)、C₁₋₃-伸烷基、C₂₋₃-伸烯基或C₂₋₃-伸炔基；

R¹表示：

C₂₋₃-烯基；

C₁₋₄-烷基；

C₁₋₃-氟烷基；

鹵素；

C₃₋₆-環烷基，其獨立地未經取代或經單取代或經二取代，其中取代基獨立地選自C₁₋₄-烷基及氟；

苯基，其獨立地未經取代或經單取代或經二取代，其中取代基獨立地選自C₁₋₄-烷基、鹵素、C₁₋₃-烷氧基、C₁₋₃-氟烷基及C₁₋₃-氟烷氧基；

5員至6員雜芳基，其含有一或兩個獨立地選自氮、氧及硫之環雜原子，其中該5員至6員雜芳基獨立地未經取代或經C₁₋₄-烷基單取代；

C₁₋₃-烷氧基-甲基；或

苄基；

R²表示：

芳基或5員至6員雜芳基，其中該芳基或該5員至6員雜芳基獨立地未經取代或經單取代、經二取代或經三取代，其中取代基獨立地選自C₁₋₄-烷基、C₃₋₆-環烷基、鹵素、C₁₋₃-氟烷基、C₁₋₃-烷氧基、C₁₋₃-氟烷氧基及-NR^{N1}R^{N2}，其中R^{N1}及R^{N2}獨立地表示氫或C₁₋₄-烷基；

5員至6員雜環烷基，其獨立地未經取代或經苯基單取代；

C₃₋₇-環烷基，其中該C₃₋₇-環烷基獨立地未經取代或經單取代、經二取代或經三取代，其中取代基獨立地選自C₁₋₄-烷基；羥基；鹵素；C₁₋₃-烷氧基；C₁₋₃-氟烷氧基；C₁₋₃-氟烷基；C₃₋₆-環烷基；NR^{N3}R^{N4}，其中R^{N3}及R^{N4}獨立地表示氫或C₁₋₄-烷基；及苯基-(CH₂)₀₋₁，其中該苯基獨立地未經取代或經單取代或經二取代，其中取代基獨立地選自C₁₋₄-烷基、鹵素、C₁₋₃-氟烷基、C₁₋₃-烷氧基及C₁₋₃-氟烷氧基；

飽和5員至11員橋接、稠合或螺-二環烴環系；其中該環系獨立地未經取代或經苯基單取代；其中該環系視情況含有一個碳-碳雙鍵；或其中在該環系中視情況一個環碳原子由環氧原子替代；

與苯環稠合之C₅₋₆-環烷基，其中該C₅₋₆-環烷基獨立地未經取代或經單取代或經二取代，其中取代基獨立地選自C₁₋₄-烷基；且其中該稠合苯環獨立地未經取代或經單取代或經二取代，其中取代基獨立地選自C₁₋₄-烷基、鹵素、C₁₋₃-氟烷基、C₁₋₃-烷氧基及C₁₋₃-氟烷氧基；或

具支鏈C₃₋₆-烷基；

或其醫藥上可接受之鹽。

【第2項】

如請求項1之化合物，其中

R²表示：

苯基、噻吩基、三唑基或吡唑基，其中該苯基、噻吩基、三唑基或吡唑基獨立地未經取代或經單取代或經二取代，其中取代基獨立地選自C₁₋₄-烷基、環戊基、三氟甲基、鹵素、甲氧基及二甲基胺基；

C₃₋₇-環烷基，其中該C₃₋₇-環烷基獨立地未經取代或經單取代、經二取代或經三取代，其中取代基獨立地選自C₁₋₄-烷基、C₃₋₆-環烷基、羥基、氟、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙基胺基、苯基及苄基；

二環[1.1.1]戊-1-基、二環[2.1.1]己-1-基、二環[2.2.1]庚-2-基、二環[2.2.1]庚-1-基、4-苯基-二環[2.1.1]己-1-基、3-苯基-二環[1.1.1]戊-1-基、二環[2.2.1]庚-5-烯-2-基或7-氧雜-二環[2.2.1]庚-2-基；

二環[3.3.0]辛-3-基或二環[4.4.0]癸-3-基；

1,2,3,4-四氫萘-2-基；或

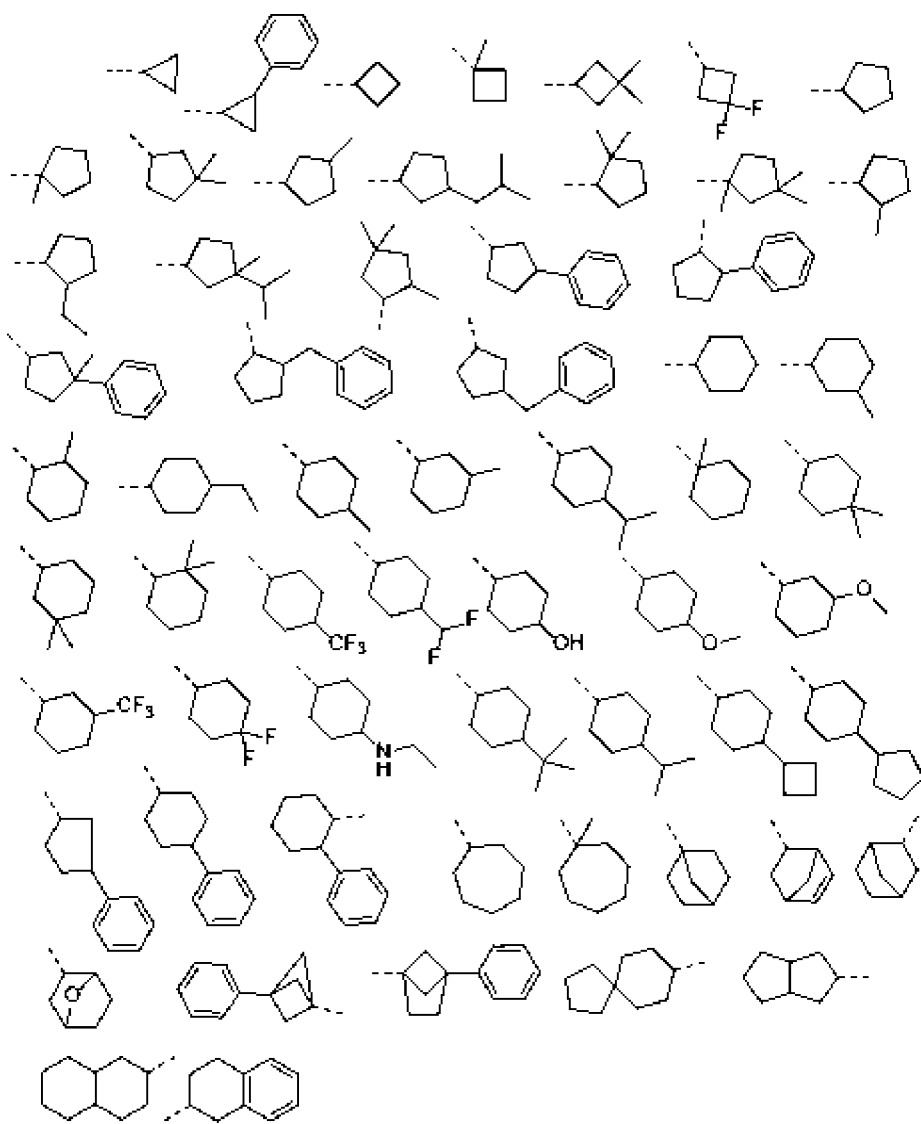
螺[4.5]癸-8-基；

或其醫藥上可接受之鹽。

【第3項】

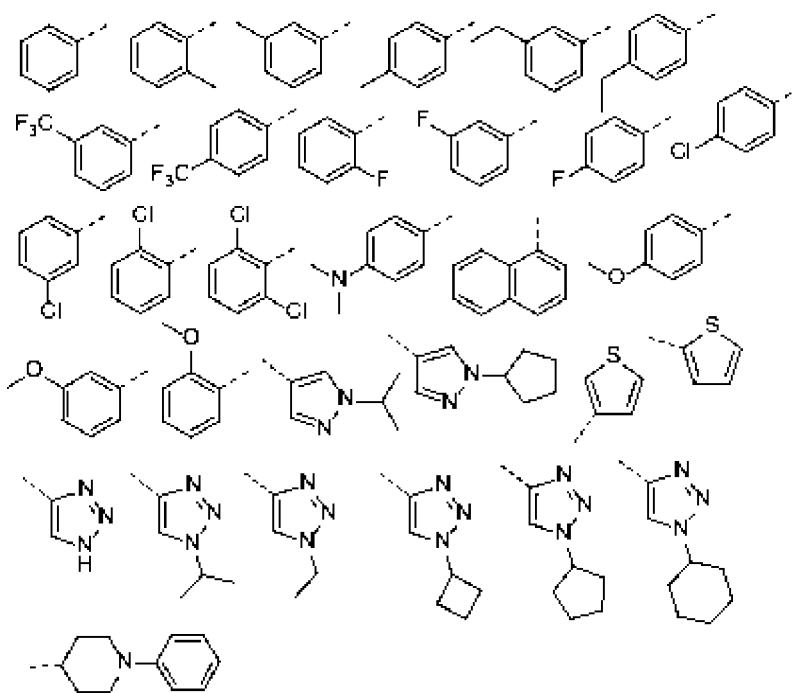
如請求項1之化合物，其中**R²**表示選自群I)或群II)之任一化學基團：

I)



; 或

II)



或其醫藥上可接受之鹽。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中**A**表示直接鍵；或其醫藥上可接受之鹽。

【第5項】

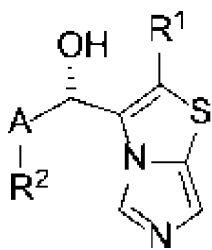
如請求項1至3中任一項之化合物，其中**A**表示 $-CH_2-$ ；或其醫藥上可接受之鹽。

【第6項】

如請求項1至5中任一項之化合物，其中**R¹**表示 C_{1-4} -烷基、氯、溴、 C_1 -氟烷基、 C_{3-6} -環烷基或 C_{2-3} -烯基；或其醫藥上可接受之鹽。

【第7項】

如請求項1至6中任一項之化合物，其中片段**R²-A**-連接之不對稱碳原子具有式(II)中所繪示之絕對組態：



式(II)；

或其醫藥上可接受之鹽。

【第8項】

如請求項1之化合物，其係選自由以下組成之群：

- (S)-環己基(2-環丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇；
- (S)-2-環己基-1-(2-環丙基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙-1-醇；
- (S)-環己基-(2-異丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；
- (S)-2-環己基-1-(2-異丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；
- (S)-2-環己基-1-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；
- (S)-環己基-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；
- (S)-(2-環丁基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)(環己基)甲醇；
- (S)-1-(2-環丁基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-環己基乙-1-醇；
- (S)-環己基(2-環戊基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)甲醇；
- (S)-2-環己基-1-(2-環戊基咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)乙-1-醇；
- (2-(第三丁基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)(環己基)甲醇；
- 1-(2-(第三丁基)咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-環己基乙-1-醇；
- (S)-(2-氯咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)(環己基)甲醇；
- (2-溴咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)(環己基)甲醇；
- (2-氯-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-噻吩-2-基-甲醇；
- (S)-1-(2-氯-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-環己基-乙醇；

(2-氯-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-環庚基-甲醇；

(2-氯-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-環戊基-甲醇；

(2-氯-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-環丙基-甲醇；

(1R*,2R*,4S*)-二環[2.2.1]庚-2-基-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(3,3-二氟-環丁基)-乙醇；

2-二環[2.2.1]庚-1-基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(1-甲基-環己基)-乙醇；

(S)-2-環戊基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4,4-二甲基-環己基)-乙醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4,4-二甲基-環己基)-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-甲基-環己基)-甲醇；

(S)-2-環庚基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(3-甲基-環己基)-乙醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-甲基-環戊基)-甲醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(2-甲基-環己基)-乙醇；

(2-溴-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-噻吩-2-基-甲醇；

1-(2-溴-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-環己基-乙醇；

(S)-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(3,3-二甲基-環戊基)-乙醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(3-苯基-環戊基)-乙醇；

(S)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3,3-二甲基-環丁基)-甲醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4-苯基-環己基)-乙醇；

2-二環[2.2.1]庚-5-烯-2-基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(1-甲基-環丁基)-乙醇；

2-環丁基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(7-氧雜-二環[2.2.1]庚-2-基)-乙醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4-三氟甲基-環己基)-乙醇；

環丁基-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4-甲基-環己基)-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4-乙基-環己基)-甲醇；

環戊基-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3,3-二甲基-環戊基)-甲醇；

(S)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-((R)-3,3-二甲基-環戊基)-甲醇；

(S)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-((S)-3,3-二甲基-環戊基)-甲醇；

(S)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-甲基-環戊基)-甲醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4-甲基-環己基)-乙醇；

(S)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-苯基-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-對甲苯基-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-間甲苯基-甲醇；

2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4-乙基-苯基)-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-乙基-苯基)-甲醇；
2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4-甲氧基-苯基)-甲醇；
(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-甲氧基-苯基)-甲醇；
(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-噻吩-2-基-甲醇；
(4-二甲基胺基-苯基)-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；
1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-苯基-乙醇；
1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(2,6-二氯-苯基)-乙醇；
1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-鄰甲苯基-乙醇；
2-(3-甲氧基-苯基)-1-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；
(S)-環己基-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；
2-環己基-1-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；
3-環己基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-丁-1-醇；
2-環己基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-丁-1-醇；
1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-萘-1-基-乙醇；
(S)-環己基-(2-乙炔基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；
(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3,3-二甲基-環己基)-甲醇；
(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-螺[4.5]癸-8-基-甲醇；
1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4,4-二氟-環己基)-乙醇；
(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4-異丙基-環己基)-甲醇；
(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4-苯基-環己基)-甲醇；
(S)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(反式-4-苯基-環己基)-甲
醇；反式2-(4-第三丁基-環己基)-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-
基)-乙醇；

- 1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(2-苯基-環己基)-乙醇；
- 1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(2,2-二甲基-環己基)-乙醇；
- (3-苄基-環戊基)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；
- (2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-異丁基-環戊基)-甲醇；
- (2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-甲氧基-環己基)-甲醇；
- (2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1,2,3,4-四氫-萘-2-基)-甲醇；
- (2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4-三氟甲基-環己基)-甲醇；
- 2-環己基-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-丙-1-醇；
- (2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(2-苯基-環戊基)-甲醇；
- (2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(2,2-二甲基-環戊基)-甲醇；
- 1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4-異丙基-環己基)-乙醇；
- (4-第三丁基-環己基)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；
- 2-(4-環丁基-環己基)-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；
- (2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-甲基-3-苯基-環戊基)-甲醇；
- 1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(十氫-萘-1-基)-乙醇；
- (2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(十氫-萘-2-基)-甲醇；
- (2-苄基-環戊基)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；
- (S)-環己基-(2-苯基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；
- 2-環己基-1-(2-苯基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；
- 環己基-(2-噻吩-3-基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；
- 2-環己基-1-(2-噻吩-3-基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；
- (S)-環己基-(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；
- 2-環己基-1-(2-乙烯基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

環己基-(2-異丁基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

2-環己基-1-(2-異丁基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

(S)-2-環己基-1-(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(十氫-萘-2-基)-乙醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(3-三氟甲基-環己基)-乙醇；

(4-環丁基-環己基)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-三氟甲基-環己基)-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-甲基-環己基)-甲醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(3,3-二甲基-環己基)-乙醇；

1-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(3-苯基-環戊基)-乙醇；

(3,3-二甲基-環戊基)-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

(3,3-二甲基-環丁基)-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

(3,3-二甲基-環丁基)-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

2-環戊基-1-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

2-(3-苯基-環戊基)-1-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(3-甲氧基-環己基)-乙醇；

(4-甲基-環己基)-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

(3-甲基-環戊基)-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

2-(2-甲基-環己基)-1-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

2-(4,4-二甲基-環己基)-1-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

(2-甲基-環戊基)-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(2,4,4-三甲基-環戊基)-甲醇；
2-(3,3-二甲基-環戊基)-1-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；
2-(3-甲基-環己基)-1-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；
(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(2-乙基-環戊基)-甲醇；
環己基-(2-吡啶-3-基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；
環己基-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇；
環己基-(2-對甲苯基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；
環己基-[2-(4-甲氧基-苯基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇；
環己基-[2-(4-甲基-噻吩-3-基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇；
2-環己基-1-(2-丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；
環己基-(2-丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；
1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4-甲氧基-環己基)-乙醇；
環戊基-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；
(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(八氫-并環戊二烯-2-基)-甲醇；
2-(4-環戊基-環己基)-1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；
1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(2-苯基-環戊基)-乙醇；
(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-異丙基-3-甲基-環戊基)-甲醇；
(1-甲基-環戊基)-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；
1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4-二氟甲基-環己基)-乙醇；
(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1,3,3-三甲基-環戊基)-甲醇；

(S)-(1-甲基-環戊基)-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；
(3,3-二甲基-環戊基)-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；
1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4-乙基-環己基)-乙醇；
(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-三氟甲基-苯基)-甲醇；
(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4-氟-苯基)-甲醇；
(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-氟-苯基)-甲醇；
(4-氯-苯基)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；
(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(2-甲氧基-苯基)-甲醇；
(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-鄰甲苯基-甲醇；
(3-氯-苯基)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；
1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4-丙基-環己基)-乙醇；
4-[(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-羥基-甲基]-環己醇；
4-[2-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-羥基-乙基]-環己醇；
環己基-[2-(5-甲基-噻吩-3-基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇；
(2-苄基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-環己基-甲醇；
2-環己基-1-[2-(3,3-二氟-環丁基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-乙醇；
環己基-[2-(3,3-二氟-環丁基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇；
環己基-(2-甲氧基甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；
1-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-3-苯基-丙-2-炔-1-醇；
(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4-三氟甲基-苯基)-甲醇；
1-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-2-(4-乙基胺基-環己基)-乙醇；
(4,4-二甲基-環己基)-(2-三氟甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-苯基-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(2-氟-苯基)-甲醇；

(2-氯-苯基)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

環庚基-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-甲基-環庚基)-甲醇；

(S*)-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-((1S*,2S*)-2-苯基-環丙基)-
甲醇；

(R*)-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-((1S*,2S*)-2-苯基-環丙基)-
甲醇；

(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-苯基-六氫吡啶-4-基)-甲醇；

環己基-[2-(1-甲基-環丙基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-噻吩-2-基-甲醇；

(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-甲基-環戊基)-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-噻吩-3-基-甲醇；

(1-甲基-環己基)-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-甲基-環己基)-甲醇；

(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-苯基-甲醇；

2-(4,4-二甲基-環己基)-1-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

2-(4,4-二甲基-環己基)-1-(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

2-環戊基-1-(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

(3,3-二甲基-環丁基)-(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

環己基-[2-(3-氟-苯基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇；

環己基-[2-(2-氟-苯基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇；

2-環戊基-1-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-乙醇；

環己基-[2-(1-氟-環丙基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇；

[2-((S)-第二丁基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-環己基-甲醇；

環己基-[2-(順式-2-氟-環丙基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇；

環己基-[2-(反式-2-氟-環丙基)-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基]-甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-異丙基-1H-吡唑-4-基)-
醇；

(1-環戊基-1H-吡唑-4-基)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-
醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(4-苯基-二環[2.1.1]己-1-基)-
醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(3-苯基-二環[1.1.1]戊-1-基)-
醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-
甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-乙基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-
甲醇；

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1-異丙基-1H-[1,2,3]三唑-4-
基)-甲醇；

(1-環戊基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-
基)-甲醇；

(1-環丁基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-
基)-甲醇；

(1-環己基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

(1-環戊基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-(2-乙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

環戊基-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；

(1-環戊基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-(2-甲基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-甲醇；及

(2-環丙基-咪唑并[5,1-b]噻唑-3-基)-(1H-[1,2,3]三唑-4-基)-甲醇；

或其醫藥上可接受之鹽。

【第9項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至8中任一項之化合物及至少一種醫藥上可接受之載劑。

【第10項】

如請求項1至8中任一項之化合物或如請求項9之醫藥組合物，其用作藥劑。

【第11項】

如請求項1至8中任一項之化合物或如請求項9之醫藥組合物，其用於治療及/或預防癌症。

【第12項】

如請求項1至8中任一項之化合物或如請求項9之醫藥組合物，其用於治療及/或預防癌症，其中該化合物或該醫藥組合物係與一或多種化學治療劑及/或放射療法及/或靶向療法組合使用。

【第13項】

一種如請求項1至8中任一項之化合物或如請求項9之醫藥組合物之用途，其用於製造用於治療及/或預防癌症之藥劑。