202229249

(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 202229249 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：110135689 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 09 月 24 日

(51)Int. Cl.：

C07D285/12	*(2006.01)*	*C07D417/04*	*(2006.01)*
C07D417/10	*(2006.01)*	*C07D207/04*	*(2006.01)*
C07D263/48	*(2006.01)*	*C07D277/22*	*(2006.01)*
C07D401/04	*(2006.01)*	*C07D261/06*	*(2006.01)*
C07D413/04	*(2006.01)*	*C07D271/10*	*(2006.01)*
C07D207/24	*(2006.01)*	*C07D401/14*	*(2006.01)*
C07D403/10	*(2006.01)*	*C07D495/04*	*(2006.01)*
A61K31/454	*(2006.01)*	*A61K31/426*	*(2006.01)*
A61K31/496	*(2006.01)*	*A61K31/40*	*(2006.01)*
A61K31/421	*(2006.01)*	*A61K31/433*	*(2006.01)*
A61K31/4439	*(2006.01)*	*A61K31/4245*	*(2006.01)*
A61K31/4545	*(2006.01)*	*A61K31/4365*	*(2006.01)*
A61K31/497	*(2006.01)*	*A61K31/501*	*(2006.01)*
A61K31/5377	*(2006.01)*	*A61K31/55*	*(2006.01)*
A61K31/553	*(2006.01)*	*A61K31/506*	*(2006.01)*
A61P25/00	*(2006.01)*	*A61P29/00*	*(2006.01)*

(30)優先權：2020/09/25 美國 63/083,685

(71)申請人：美商神經孔療法股份有限公司 (美國) NEUROPORE THERAPIES, INC. (US)
美國

(72)發明人：納塔拉 斯里妮瓦沙 雷迪 NATALA, SRINIVASA REDDY (US)；雷西洛 沃剛 J WRASIDLO, WOLFGANG J. (US)；斯托金 艾米麗 M STOCKING, EMILY M. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：60 項 圖式數：0 共 220 頁

(54)名稱

作為ＴＬＲ傳訊調節劑之化合物及組成物

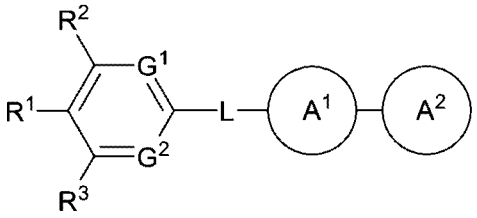
(57)摘要

本揭示案係關於化合物、包含該等化合物之醫藥組成物，以及該等化合物在治療方法中或在用於治療炎性疾病及與炎性傳訊過程有關之某些神經病症之藥物中的用途，該等炎性傳訊過程包括但不限於錯誤摺疊之蛋白。

The present disclosure relates to compounds, pharmaceutical compositions comprising such compounds, and use of such compounds in methods of treatment or in medicaments for treatment of inflammatory diseases and certain neurological disorders that are related to inflammatory signaling processes, including but not limited to misfolded proteins.

特徵化學式：

TW 202229249 A



(I)

【發明摘要】

【中文發明名稱】作為 TLR 傳訊調節劑之化合物及組成物

【英文發明名稱】COMPOUNDS AND COMPOSITIONS AS MODULATORS OF TLR SIGNALING

【中文】

本揭示案係關於化合物、包含該等化合物之醫藥組成物，以及該等化合物在治療方法中或在用於治療炎性疾病及與炎性傳訊過程有關之某些神經病症之藥物中的用途，該等炎性傳訊過程包括但不限於錯誤摺疊之蛋白。

【英文】

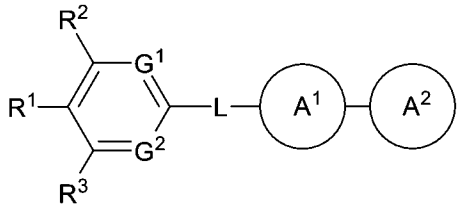
The present disclosure relates to compounds, pharmaceutical compositions comprising such compounds, and use of such compounds in methods of treatment or in medicaments for treatment of inflammatory diseases and certain neurological disorders that are related to inflammatory signaling processes, including but not limited to misfolded proteins.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】作為 TLR 傳訊調節劑之化合物及組成物

【英文發明名稱】COMPOUNDS AND COMPOSITIONS AS MODULATORS OF TLR SIGNALING

【技術領域】

【0001】 本揭示案係關於化合物、包含該等化合物之醫藥組成物，以及該等化合物在治療方法中或在用於治療炎性疾病及與炎性傳訊過程有關之某些神經病症之藥物中的用途，該等炎性傳訊過程包括但不限於錯誤摺疊之蛋白。

【先前技術】

【0002】 Toll 樣受體(TLR)係免疫系統之前哨受體。當該等受體在細胞表面上活化時，其起始含有 TIR 結構域之轉接蛋白家族之募集，此誘導傳訊級聯，最終導致細胞類型特異性炎性反應，從而導致諸如 IL1、IL6、IL8 及 TNFα 等促炎介質之升高。在哺乳動物細胞上表現之不同 TLR 受體中，TLR2 與 TLR1 或 TLR6 形成異二聚物，以起始各種微生物來源配位體之炎性反應。各種細菌配位體包括脂多糖(LPS)、醯化脂肽、脂聚糖、肽聚糖、孔蛋白、糖基磷脂醯肌醇錨(glycosylphosphatidyl-inosol anchor)及其他細菌細胞壁組分，諸如來自肺炎鏈球菌(streptococous pneumonia)之脂磷壁酸(LTA)。除了 TLR2 之微生物活化外，亦已發現神經元釋放之寡聚蛋白(諸如 α-突觸核蛋白(aSyn))之異常聚集可在神經退化性疾病之動物模型中誘導類似炎性反應，該等神經退化性疾病包括帕金森氏病(Parkinson's disease，PD)、路易氏體失智症(dementia with Lewy bodies)、多系統萎縮(MSA)及阿茲海默氏病(Alzheimer's disease，AD)。參見例如 Kim 等人，Nat. Commun. 2013, 4, 1562。

【0003】 TLR2 經由異二聚物誘導傳訊之能力允許區分各種識別模式，此允許設計具有特定抑制模式之配位體。Kajava 等人，*J. Biol. Chem.* 2010, 285, 6227。

因此，主要與特定病理促效劑(諸如寡聚致病性 α-突觸核蛋白)競爭、但不影響參與細菌或病毒感染之促炎傳訊之其他配位體的抑制劑，或非競爭性 TIR-Myd88 抑制劑(諸如藉助細胞內 TIR-Myd88 抑制間接作為 TLR2 之非競爭性抑制劑發揮作用之化合物)可用作潛在治療劑。

【0004】 已將 Toll 樣受體之功能與各種蛋白摺疊、蛋白二聚化及炎性過程以及諸如以下等有關疾病關聯：阿茲海默氏病(Gambuzza, M.等人，「Toll-like receptors in Alzheimer's disease: a therapeutic perspective」, *CNS Neurol. Disord. Durg Targets* 2014, 13(9), 1542-58)、帕金森氏病及伴失智症之帕金森氏病(Parkinson's disease with dementia) (Beraud, D.等人，「Misfolded α-synuclein and Toll-like receptors: therapuetic targets for Parkinson's disease」, *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012, 18 (增刊 1), S17-20)、額顳失智症、路易氏體失智症(路易氏體病)、多系統萎縮(Vieira, B.等人，「Neuroinflammation in multiple system atrophy: Response to and cause of a-synuclein aggregation」, *Front. Cell Neurosci.* 2015, 9, 437)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(Casula, M.等人，「Toll-like receptor signaling in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord tissue」, *Neuroscience* 2011, 179, 233-43)、杭丁頓氏症(Huntington's disease) (Kalathur, R.K.R.等人，「Huntington's disease and its therapeutic target genes: a global functional profile based on the HD Research Crossroads database」, *BMC Neurology* 2012, 12, 47)、炎性疾病、氣喘及慢性阻塞性肺病(COPD) (Zuo, L.等人，「Molecular regulation of Toll-like receptors in asthma and COPD」, *Front. Physiol.* 2016, 6, 312)、慢性消化性潰瘍(Smith, S.,「Roll of Toll-like receptors in *Helicobacter pylori* infection and immunity」, *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 2014, 5(3), 133-146)、結核病(Harding, C.V.等人，「Regulation of antigen presentation by Mycobacterium tuberculosis: a role for Toll-like receptors」, *Nat. Rev. Microbiol.* 2010, 8(4), 296-307)、類風濕性關節炎(Huang,

Q.-Q.等人，「Roll of Toll like receptors in rheumatoid arthritis」, *Curr. Rheumatol. Rep.* 2009, 11(5), 357-364)、慢性竇炎(Zhang, Q.等人，「Differential expression of Toll-like receptor pathway genes in chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps」, *Acta Otolaryngol.* 2013, 133(2), 165-173)、肝炎(包括 B 型及 C 型肝炎)(Zhang, E.等人，「Toll-like receptor (TLR)-mediated innate immune responses in control of hepatitis B virus (HBV) infection」, *Med. Microbiol. Immunol.* 2015, 204(1), 11-20；Howell, J.等人，「Toll-like receptors in hepatitis C infection: implications for pathogenesis and treatment」, *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013, 28(5), 766-776)、痛風、狼瘡、牛皮癬、牛皮癬性關節炎(Santegoets, K.C.M.等人，「Toll-like receptors in rheumatic diseases: are we paying a high price for our defense against bugs?」*FEBS Letters* 2011, 585(23), 3660-3666)、脈管炎、喉炎、胸膜炎(Chen, X.等人，「Engagement of Toll-like receptor 2 on CD4(+) T cells facilitates local immune responses in patients with tuberculous pleurisy」, *J. Infect. Dis.* 2009, 200(3), 399-408)、濕疹(Miller, L.S.,「Toll-like receptors in skin」, *Adv. Dermatol.* 2008, 24, 71-87)、胃炎(Schmausser, B.等人，「Toll-like receptors TLR4, TLR5 and TLR9 on gastric carcinoma cells: an implication for interaction with Helicobacter pylori」, *Int. J. Med. Microbiol.* 2005, 295(3), 179-85)、脈管炎(Song, G.G.等人，「Toll-like receptor polymorphisms and vasculitis susceptibility: meta-analysis and systematic review」, *Mol. Biol. Rep.* 2013, 40(2), 1315-23)、喉炎(King, S. N.等人，「Characterization of the Leukocyte Response in Acute Vocal Fold Injury」, *PLoS One,* 2015; 10(10): e0139260)、過敏反應(Gangloff, S.C.等人，「Toll-like receptors and immune response in allergic disease」, *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2004, 26(2), 115-25)、多發性硬化症(Miranda-Hernandez, S.等人，「Role of toll-like receptors in multiple sclerosis」, *Am. J. Clin. Exp. Immunol.* 2013, 2(1), 75-93)、克隆氏病(Crohn's disease) (Cario, E.,

「Toll-like receptors in inflammatory bowel diseases: A decade later」, *Inflamm. Bowel Dis.* 2010, 16(9), 1583-1597)及創傷性腦損傷(Hua, F.等人，「Genomic profile of Toll-like receptor pathways in traumatically brain-injured mice: effect of exogenous progesterone」, *J. Neuroinflammation* 2011, 8, 42)。

【0005】 TLR2 之信號轉導路徑可藉助外部結構域(促效劑袋(agonist pocket))或藉由涉及細胞質 TIR 結構域之機制活化，該細胞質 TIR 結構域在傳訊期間介導同型及異型相互作用。蛋白 MyD88 及 TIRAP (Mal)參與該類型之傳訊。

【0006】 重要地，BB 環內 TLR2 中之保守脯胺酸 P681 (Brown V.等人(2006) European Journal of immunology 36, 742-753)參與二聚化機制。該環中 P681H 之突變消除 MyD88 之募集及傳訊。因此，在該環附近結合且在二聚化過程期間限制其運動之化合物可用作 TLR2 活化之抑制劑。

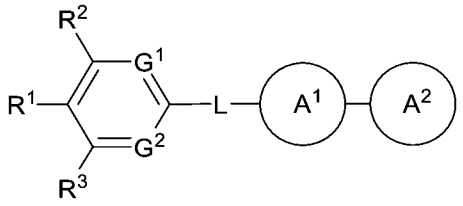
【0007】 TLR9 係參與宿主防禦機制之模式識別受體。TLR9 之持續或不適當活化與許多不同的中樞神經系統(CNS)及周邊病症相關。因此，單獨或與 TLR2 阻斷組合之 TLR9 抑制可提供治療益處。涉及 TLR9 之 CNS 病症包括帕金森氏病(Maatouk 等人，*Nat Commun.* 2018 年 6 月 22 日；9(1):2450)；肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(O'Rourke 等人，*Science.* 2016 年 3 月 18 日；351(6279):1324-9)；格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome) (Wang 等人，*Immunol Invest.* 2011, 2012;41(2):171-82)；脊髓損傷(Li 等人，*Brain Behav Immun.* 2019 年 8 月；80:328-343；Li 等人，*J. Neuroinflammation.* 2020 年 2 月 25 日；17(1):73；David 等人，*Neurobiol Dis.* 2013 年 6 月；54:194-205；Pallottie 等人，*Sci Rep.* 2018 年 6 月 7 日；8(1):8723)；及多發性硬化症(Prinz 等人，*J Clin Invest.* 2006 年 2 月；116(2):456-64)。涉及 TLR9 之周邊病症範圍廣泛，且包括多種形式之組織損傷(mcAlpine 等人，*Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 年 12 月 4 日；115(49):E11523-E11531)、慢性疼痛(David 等人，*Neurobiol Dis.* 2013 年 6 月；54:194-205)及牛皮癬(Balak 等人，

Clin Immunol. 2017 年 1 月；174:63-72)。

【0008】　本文闡述用作具有高效力及選擇性之 TLR2 拮抗劑及/或 TLR9 抑制劑之化合物。

【發明內容】

【0009】　在一個態樣中，提供式(I)化合物：



(I)，

或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，

其中

R^1 係 R^{1A} 且 R^2 係 R^{2A}，或 R^1 係 R^{2A} 且 R^2 係 R^{1A}，

其中 R^{1A} 係-OH、$-OPO_3H_2$、$-OCH_2OPO_3H_2$、$-OC(O)R^{1A1}$、$-OC(O)OR^{1A1}$、$-OC(O)NHR^{1A1}$、$-OC(O)NR^{1A1}R^{1A2}$或$-OR^{1A3}$，

其中 R^{1A1} 及 R^{1A2} 各自獨立地為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或$-O_{0-1}(CH_2)_mO(CH_2)_nOH$，其中 m 及 n 各自獨立地為 1 或 2，且

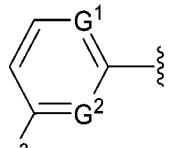
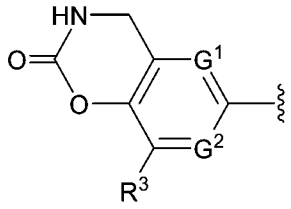
R^{1A3} 係視情況經取代之雜芳基；

R^{2A} 係-CHO 或$-CH=NR^{2A1}$，

其中 R^{2A1} 係視情況經取代之雜環基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、$-NR^{2A1A}C(O)R^{2A1B}$、$-NR^{2A1A}S(O)_2R^{2A1B}$、$-NR^{2A1A}R^{2A1B}$、$-OR^{2A1A}$或$-NR^{2A1A}C(NR^{2A1B})NR^{2A1C}R^{2A1D}$，且

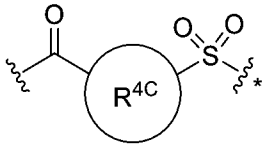
其中 R^{2A1A}、R^{2A1B}、R^{2A1C} 及 R^{2A1D} 各自獨立地為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳基或視情況經取

代之胺基；或

R^{1A} 及 R^{2A} 連同其所連接之  一起形成視情況經取代之  ；

R^3 係鹵基、氫、視情況經取代之烷基或視情況經取代之烷氧基；

G^1 及 G^2 各自獨立地為 CH 或 N；

L 係鍵、-C(O)NH-*、-NHC(O)-*、-$C(R^{4A})(R^{4B})$NHC(O)-*、-C(O)-、-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$NH-* 、  、-C(O)N(R^{4D})$(CH_2)_{2-3}$-*、-C(O)N(CH_3)-*、-(CH_2)OC(O)NH-*、-C(O)NHNH-*、-C(O)NHNHC(O)-*、-CH(R^{4E})NHC(O)O-*或-C(O)NHO-*，

其中 R^{4A}、R^{4B}、R^{4D} 及 R^{4E} 各自獨立地為氫或視情況經取代之烷基，

R^{4C} 係視情況經取代之芳基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基，且

*表示連接至 A^1 之點；且

A^1 及 A^2 各自獨立地為視情況經取代之芳基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基。

【0010】 在一些實施例中，當 R^1 係-OH，R^3 係氟，L 係鍵且 A^1 係視情況經取代之 5 員雜芳基時，則 A^2 不為視情況經取代之苯基、視情況經取代之吡啶基、視情況經取代之吡咔基或 2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基；當 R^1 係-CHO，R^2 係-OH，R^3 係氫且 L 係-C(O)時，則 A^1 不為視情況經取代之吲哚啉基；當 L 係-C(O)NH-*時，則 A^1 不為視情況經取代之苯基、視情況經取代之吡啶基

或嘧啶基；當 R^3 係氫、C_{1-4}烷基、-CHO 或甲氧基時，則 L 不為鍵；且式(I)化合物不為 3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)苯磺醯胺、5-(4-(5-氟吡啶-2-基)六氫吡咔-1-羰基)-2-羥基-3-甲基苯甲醛、5-(3-(1λ⁴,2λ²,4-三唑-1-基)氮雜環丁烷-1-羰基)-2-羥基-3-甲基苯甲醛、(3-(1-(3-甲醯基-4-羥基苯甲醯基)六氫吡啶-4-基)苄基)胺基甲酸第三丁酯、5-(4-環丙基-3-側氧基六氫吡咔-1-羰基)-2-羥基-3-甲基苯甲醛、2-(5-((((4-甲醯基-3-羥基苄基)氧基)羰基)胺基)苯并[d]噻唑-2-基)-4,5-二氫噻唑-4-甲酸、(6-(苯并[d]噁唑-2-基)萘-2-基)胺基甲酸 4-甲醯基-3-羥基苄基酯、5-[2-(3,4-二乙氧基苯基)-4-噻唑基]-3-甲醯基-2-羥基-苯甲酸甲酯或前述中任一者之鹽。

【0011】　在又一態樣中，本文提供醫藥組成物，該等醫藥組成物包含至少一種式(I)化合物(諸如表 1 之化合物)、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，該等醫藥組成物視情況進一步包含醫藥學上可接受之賦形劑。

【0012】　在另一態樣中，本文提供治療與 TLR2 相關之疾病或疾患之方法，該方法包括向需要該治療之個體投與有效量之至少一種式(I)化合物(諸如表 1 之化合物)、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽、及/或包含至少一種式(I)化合物(諸如表 1 之化合物)之醫藥組成物。在本文所述方法中任一種之一些實施例中，疾病或疾患係選自由以下組成之群：阿茲海默氏病、帕金森氏病、額顳失智症、路易氏體失智症(路易氏體病)、伴失智症之帕金森氏病、多系統萎縮、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、杭丁頓氏症、進行性核上性麻痺(PSP)、C 型尼曼-皮克病(Niemann-Pick disease type C)、格林-巴利症候群(GBS)、巴雷特食道(Barrett's esophagus)、炎性疾病、氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性消化性潰瘍、腸易激性疾病、結核病、類風濕性關節炎、骨關節炎、慢性竇炎、肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎、痛風、狼瘡、胸膜炎、濕疹、胃炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、脈管炎、喉炎、過敏反應、多發性硬化症、克隆氏病、創傷性腦損傷、CIDP

(慢性發炎去髓鞘型多發性神經病變)、中風、缺血性心臟病、異位性皮膚炎、尋常痤瘡、酒渣、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎、角膜傷口、角膜病症、角膜 HSV、斯特格病(Stargardt disease) (青少年黃斑退化)、年齡相關性黃斑退化、敗血症、糖尿病傷口、單純疱疹病毒，以及抗真菌、抗細菌、抗病毒及抗腫瘤疾病或疾患。

【0013】 在又一態樣中，本文提供干擾細胞中之 TLR2 異二聚化、或調節、阻止、減緩、逆轉或抑制細胞中之 TLR2 異二聚化之方法，該方法包括使該細胞與有效量之至少一種式(I)化合物(諸如表 1 之化合物)、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽、及/或與至少一種包含至少一種式(I)化合物(諸如表 1 之化合物)之醫藥組成物接觸，其中該接觸係在活體外、離體或活體內。

【0014】 在另一態樣中，本文提供治療與 TLR9 抑制相關之疾病或疾患之方法，該方法包括向需要該治療之個體投與有效量之至少一種式(I)化合物(諸如表 1 之化合物)、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽、及/或包含至少一種式(I)化合物(諸如表 1 之化合物)之醫藥組成物。在本文所述方法中任一種之一些實施例中，疾病或疾患係中樞神經系統(CNS)或周邊病症。在一些實施例中，CNS 病症係帕金森氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、格林-巴利症候群、脊髓損傷或多發性硬化症。在一些實施例中，周邊病症包括多種形式之組織損傷、慢性疼痛及牛皮癬。

【0015】 自以下詳細說明且藉助本揭示案之實踐，本揭示案之附加實施例、特徵及優點將顯而易見。

【0016】 為簡潔起見，本說明書中引用之出版物(包括專利)之揭示內容以引用方式併入本文。

【實施方式】

【0017】 本揭示案係關於化合物、包含該等化合物之醫藥組成物，以及該等

化合物在治療方法中或在用於治療炎性疾病及與炎性傳訊過程有關之某些神經病症之藥物中的用途，該等炎性傳訊過程包括但不限於錯誤摺疊之蛋白。

【0018】　應理解，本揭示案不限於所闡述之具體實施例，因此當然可變化。亦應理解，本文所用之術語僅係出於闡述具體實施例之目的，且不欲具有限制性。

【0019】　除非另有定義，否則本文所用所有技術及科學術語皆具有與熟習本揭示案所屬技術者通常所理解含義相同之含義。本文所提及之所有專利、申請案、公開申請案及其他出版物皆全文以引用方式併入本文。若本部分中所述之定義與以引用方式併入本文之專利、申請案或其他出版物中所述之定義相反或以其他方式不一致，則本部分中所述之定義優先於以引用方式併入本文之定義。

【0020】　除非上下文另有明確指示，否則如本文及隨附申請專利範圍中所用之單數形式「一(a、an)」及「該」包括複數個指示物。應進一步注意，申請專利範圍可起草為排除任何視情況存在之要素。因此，本陳述意欲用作結合申請專利範圍要素之敘述使用諸如「單獨(solely)」、「僅(only)」及諸如此類等排他性術語或使用「負(negative)」限制之先行基礎。

【0021】　如本文所用，術語「包括」、「含有」及「包含」以其開放的非限制性含義使用。

【0022】　為了提供更簡潔之說明，本文所給出之一些定量表述未以術語「約」限定。應理解，無論是否明確使用術語「約」，本文所給出之每一量皆意欲指實際給定值，且其意欲指可基於本領域之普通技術合理推斷出之該給定值之近似值，包括該給定值之歸因於實驗及/或量測條件之等效值及近似值。每當以百分比給出產率時，該產率係指相對於在具體化學計量條件下可獲得之相同實體的最大量給出產率之實體的質量。除非另有說明，否則以百分比給出之濃度係指質量比。

【0023】　除非另有定義，否則本文所用所有技術及科學術語皆具有與熟習本

揭示案所屬技術者通常所理解含義相同之含義。儘管任何類似或等效於彼等本文所述方法及材料之方法及材料亦可用於本揭示案之實踐或測試中。本文所提及之所有出版物皆以引用方式併入本文中以結合所引用出版物揭示及闡述方法及/或材料。

【0024】 除非另有說明，否則本實施例之方法及技術通常係根據此項技術中熟知且如本說明書通篇引用及論述之各種一般且較特定參考文獻中所述之習用方法實施。參見例如 Loudon, Organic Chemistry，第四版，New York: Oxford University Press, 2002，第 360-361 頁，第 1084-1085 頁；Smith 及 March，March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure，第五版，Wiley-Interscience, 2001。

【0025】 在本文實例中闡釋本文用於命名標的化合物之命名法。該命名法通常係使用市售之 ChemBioDraw Ultra 軟體 14.0 版導出。

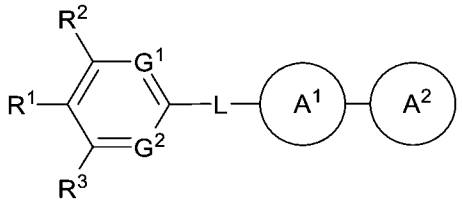
【0026】 應瞭解，為清晰起見，在單獨實施例之上下文中所闡述之本揭示案之某些特徵亦可以單一實施例之組合形式提供。相反地，為了簡潔起見，在單一實施例之上下文中闡述的本揭示案之各種特徵亦可單獨地或以任何適宜子組合提供。關於由變量表示之化學基團之實施例的所有組合皆被本揭示案明確涵蓋且揭示於本文中，就如同在以下程度上個別地且明確地揭示每一組合一般：該等組合涵蓋作為穩定化合物之化合物(亦即，可加以分離、表徵及針對生物活性進行測試之化合物)。此外，在闡述該等變量之實施例中列出之化學基團的所有子組合亦被本揭示案明確涵蓋且揭示於本文中，就如同在本文中個別地且明確地揭示化學基團之每一該子組合一般。

化合物

【0027】 本文中詳述了化合物及其鹽(諸如醫藥學上可接受之鹽)，包括發明內容及隨附申請專利範圍中。亦提供本文所述所有化合物之用途，該等化合物包括

任何及所有立體異構物，包括幾何異構物(例如，順式/反式異構物或 E/Z 異構物)、鏡像異構物、非鏡像異構物及其任何比率之混合物，包括外消旋混合物，本文所述化合物之鹽及溶劑合物；以及製備該等化合物之方法。本文所述之任何化合物亦可稱為藥物。

【0028】　在一個態樣中，提供式(I)化合物：



(I)，

或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，

其中

R^1 係 R^{1A} 且 R^2 係 R^{2A}，或 R^1 係 R^{2A} 且 R^2 係 R^{1A}，

其中 R^{1A} 係-OH、$-OPO_3H_2$、$-OCH_2OPO_3H_2$、$-OC(O)R^{1A1}$、$-OC(O)OR^{1A1}$、$-OC(O)NHR^{1A1}$、$-OC(O)NR^{1A1}R^{1A2}$或$-OR^{1A3}$，

其中 R^{1A1} 及 R^{1A2} 各自獨立地為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或$-O_{0-1}(CH_2)_mO(CH_2)_nOH$，其中 m 及 n 各自獨立地為 1 或 2，且

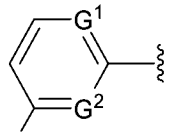
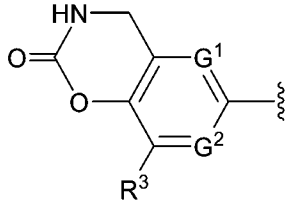
R^{1A3} 係視情況經取代之雜芳基；

R^{2A} 係-CHO 或$-CH=NR^{2A1}$，

其中 R^{2A1} 係視情況經取代之雜環基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、$-NR^{2A1A}C(O)R^{2A1B}$、$-NR^{2A1A}S(O)_2R^{2A1B}$、$-NR^{2A1A}R^{2A1B}$、$-OR^{2A1A}$或$-NR^{2A1A}C(NR^{2A1B})NR^{2A1C}R^{2A1D}$，且

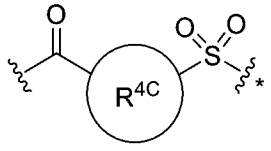
其中 R^{2A1A}、R^{2A1B}、R^{2A1C} 及 R^{2A1D} 各自獨立地為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳基或視情況經取

代之胺基；或

R^{1A} 及 R^{2A} 連同其所連接之  一起形成視情況經取代之  ；

R^3 係鹵基、氫、視情況經取代之烷基或視情況經取代之烷氧基；

G^1 及 G^2 各自獨立地為 CH 或 N；

L 係鍵、-C(O)NH-*、-NHC(O)-*、-$C(R^{4A})(R^{4B})$NHC(O)-*、-C(O)-、-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$NH-* 、  、-C(O)N(R^{4D})$(CH_2)_{2-3}$-*、-C(O)N(CH_3)-*、-(CH_2)OC(O)NH-*、-C(O)NHNH-*、-C(O)NHNHC(O)-*、-CH(R^{4E})NHC(O)O-*或-C(O)NHO-*，

其中 R^{4A}、R^{4B}、R^{4D} 及 R^{4E} 各自獨立地為氫或視情況經取代之烷基，

R^{4C} 係視情況經取代之芳基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基，且

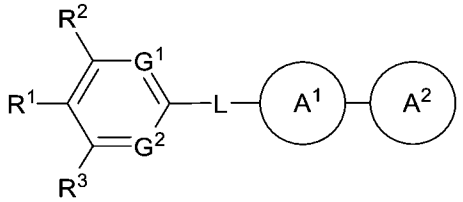
*表示連接至 A^1 之點；且

A^1 及 A^2 各自獨立地為視情況經取代之芳基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基。

【0029】 在一些實施例中，當 R^1 係-OH，R^3 係氟，L 係鍵且 A^1 係視情況經取代之 5 員雜芳基時，則 A^2 不為視情況經取代之苯基、視情況經取代之吡啶基、視情況經取代之吡咔基或 2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基；當 R^1 係-CHO，R^2 係-OH，R^3 係氫且 L 係-C(O)時，則 A^1 不為視情況經取代之吲哚啉基；當 L 係-C(O)NH-*時，則 A^1 不為視情況經取代之苯基、視情況經取代之吡啶基

或嘧啶基；當 R^3 係氫、C_{1-4}烷基、-CHO 或甲氧基時，則 L 不為鍵；且式(I)化合物不為 3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)苯磺醯胺、5-(4-(5-氟吡啶-2-基)六氫吡咔-1-羰基)-2-羥基-3-甲基苯甲醛、5-(3-(1λ⁴,2λ²,4-三唑-1-基)氮雜環丁烷-1-羰基)-2-羥基-3-甲基苯甲醛、(3-(1-(3-甲醯基-4-羥基苯甲醯基)六氫吡啶-4-基)苄基)胺基甲酸第三丁酯、5-(4-環丙基-3-側氧基六氫吡咔-1-羰基)-2-羥基-3-甲基苯甲醛、2-(5-((((4-甲醯基-3-羥基苄基)氧基)羰基)胺基)苯并[d]噻唑-2-基)-4,5-二氫噻唑-4-甲酸、(6-(苯并[d]噁唑-2-基)萘-2-基)胺基甲酸 4-甲醯基-3-羥基苄基酯、5-[2-(3,4-二乙氧基苯基)-4-噻唑基]-3-甲醯基-2-羥基-苯甲酸甲酯或前述中任一者之鹽。

【0030】　在一個態樣中，提供式(I-1)化合物：



(I)，

或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，

其中

R^1 係 R^{1A} 且 R^2 係 R^{2A}，或 R^1 係 R^{2A} 且 R^2 係 R^{1A}，

其中 R^{1A} 係-OH、$-OPO_3H_2$、$-OCH_2OPO_3H_2$、$-OC(O)R^{1A1}$、$-OC(O)OR^{1A1}$、$-OC(O)NHR^{1A1}$ 或 $-OC(O)NR^{1A1}R^{1A2}$，

其中 R^{1A1} 及 R^{1A2} 各自獨立地為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或 $-O_{0-1}(CH_2)_mO(CH_2)_nOH$，

其中 m 及 n 各自獨立地為 1 或 2，且

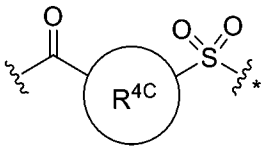
R^{2A} 係-CHO 或 $-CH=NR^{2A1}$，

其中 R^{2A1} 係視情況經取代之雜環基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、$-NR^{2A1A}C(O)R^{2A1B}$、$-NR^{2A1A}S(O)_2R^{2A1B}$、$-NR^{2A1A}R^{2A1B}$、$-OR^{2A1A}$ 或 $-NR^{2A1A}C(NR^{2A1B})NR^{2A1C}R^{2A1D}$，且

其中 R^{2A1A}、R^{2A1B}、R^{2A1C} 及 R^{2A1D} 各自獨立地為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜芳基；

R^3 係鹵基、氫、視情況經取代之烷基或視情況經取代之烷氧基；

G^1 及 G^2 各自獨立地為 CH 或 N；

L 係鍵、$-C(O)NH-*$、$-NHC(O)-*$、$-C(R^{4A})(R^{4B})NHC(O)-*$、$-C(O)-$、$-S(O)_2-$、$-S(O)_2NH-*$ 或  ，

其中 R^{4A} 及 R^{4B} 各自獨立地為氫或視情況經取代之烷基，

R^{4C} 係視情況經取代之芳基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基，且

*表示連接至 A^1 之點；且

A^1 及 A^2 各自獨立地為視情況經取代之芳基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基。

【0031】 在式(I)、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，當 R^1 係-OH，R^3 係氟，L 係鍵且 A^1 係視情況經取代之 5 員雜芳基時，則 A^2 不為視情況經取代之苯基、視情況經取代之吡啶基、視情況經取代之吡咔基或 2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基。在一些變化形式中，當 L 係鍵且 A^1 係吡唑基時，則 A^2 不為視情況經取代之苯基、四氫哌喃基、2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基或吡咔基。在一些變化形式中，當 L 係鍵且 A^1 係視情況經取代之噻唑基時，則 A^2 不為視情況經取代之苯基或視情況經取代之吡啶基。在一些變化形式中，當 L 係鍵且 A^1 係 1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、噻吩

基、噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基或四唑基時，則 A^2 不為視情況經取代之苯基。在一些變化形式中，當 L 係鍵且 A^1 係 5 員雜芳基時，則 A^2 不為視情況經取代之苯基。

【0032】　在式(I)、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，當 L 係-C(O)NH-*時，則 A^1 不為視情況經取代之苯基、視情況經取代之吡啶基或嘧啶基。在一些變化形式中，當 L 係-$S(O)_2$NH-*時，則 A^1 不為苯基。在一些變化形式中，式(I)化合物不為 3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)苯磺醯胺或其鹽。

【0033】　在式(I)、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，當 R^3 係氫、甲基、異丁基或甲氧基時，則 L 不為鍵。在一些變化形式中，當 R^3 係氫、視情況經取代之烷基或視情況經取代之烷氧基時，則 L 不為鍵。在一些變化形式中，當 R^3 係氫、$C_{1\text{-}4}$ 烷基、-CHO 或甲氧基時，則 L 不為鍵。在一些變化形式中，R^3 不為-CHO。在一些變化形式中，當 R^3 係經側氧基取代之烷基時，則 L 不為鍵。在一些變化形式中，當 R^3 經側氧基取代時，則 L 不為鍵。在一些變化形式中，R^3 不為經側氧基取代之烷基。在一些變化形式中，R^3 未經側氧基取代。

【0034】　在式(I)、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，式(I)化合物不為 5-(4-(5-氟吡啶-2-基)六氫吡啡-1-羰基)-2-羥基-3-甲基苯甲醛、5-(3-(1λ^4,2λ^2,4-三唑-1-基)氮雜環丁烷-1-羰基)-2-羥基-3-甲基苯甲醛、(3-(1-(3-甲醯基-4-羥基苯甲醯基)六氫吡啶-4-基)苄基)胺基甲酸第三丁酯或 5-(4-環丙基-3-側氧基六氫吡啡-1-羰基)-2-羥基-3-甲基苯甲醛或前述中任一者之鹽。在一些變化形式中，當 R^1 係-OH，R^2 係-CHO，R^3 係氫或甲基且 L 係-C(O)-時，則 A^1 不為氮雜環丁基、六氫吡啶基或視情況經取代之六氫吡啡基。在一些變化形式中，當 R^1 係-OH，R^2 係-CHO，R^3 係氫、烷基或烷氧基且 L 係-C(O)-時，

則 A^1 不為視情況經取代之雜環基。在一些變化形式中，當 L 係-C(O)-時，則 A^1 不為氮雜環丁基、六氫吡啶基或視情況經取代之六氫吡啡基。在一些變化形式中，當 L 係-C(O)-時，則 A^1 不為視情況經取代之雜環基。

【0035】 在式(I)、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，式(I)化合物不為 2-(5-((((4-甲醯基-3-羥基苄基)氧基)羰基)胺基)苯并[d]噻唑-2-基)-4,5-二氫噻唑-4-甲酸、(6-(苯并[d]噁唑-2-基)萘-2-基)胺基甲酸4-甲醯基-3-羥基苄基酯或前述中任一者之鹽。在一些變化形式中，當 R^1 係-CHO 且 R^3 係 H 時，則 L 不為-$CH_2OC(O)NH$-*。在一些變化形式中，當 L 係 $CH_2OC(O)NH$-*時，則 R^1 不為-CHO 或 R^3 不為 H。在一些變化形式中，當 R^1 係-CHO 時，則 L 不為-$CH_2OC(O)NH$-*。在一些變化形式中，當 R^3 係 H 時，則 L 不為-$CH_2OC(O)NH$-*。

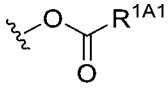
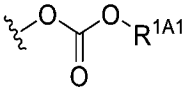
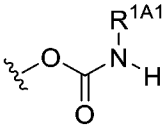
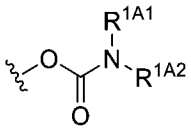
【0036】 在式(I)、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，式(I)化合物不為 5-[2-(3,4-二乙氧基苯基)-4-噻唑基]-3-甲醯基-2-羥基-苯甲酸甲酯或其鹽。在一些變化形式中，當 R^3 係經側氧基取代之烷基時，則 L 不為鍵。在一些變化形式中，當 R^3 經側氧基取代時，則 L 不為鍵。在一些變化形式中，R^3 不為經側氧基取代之烷基。在一些變化形式中，R^3 未經側氧基取代。

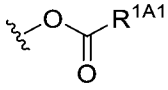
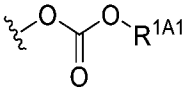
【0037】 在式(I)、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，式(I)化合物不為 3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)苯磺醯胺、5-(4-(5-氟吡啶-2-基)六氫吡啡-1-羰基)-2-羥基-3-甲基苯甲醛、5-(3-(1λ^4,2λ^2,4-三唑-1-基)氮雜環丁烷-1-羰基)-2-羥基-3-甲基苯甲醛、(3-(1-(3-甲醯基-4-羥基苯甲醯基)六氫吡啶-4-基)苄基)胺基甲酸第三丁酯、5-(4-環丙基-3-側氧基六氫吡啡-1-羰基)-2-羥基-3-甲基苯甲醛、2-(5-((((4-甲醯基-3-羥基苄基)氧基)羰基)胺基)苯并[d]噻唑-2-基)-4,5-二氫噻唑-4-甲酸、(6-(苯并[d]噁唑-2-基)萘-2-基)

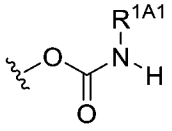
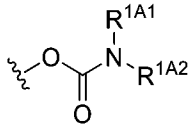
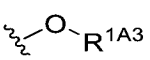
胺基甲酸 4-甲醯基-3-羥基苄基酯、5-[2-(3,4-二乙氧基苯基)-4-噻唑基]-3-甲醯基-2-羥基-苯甲酸甲酯或前述中任一者之鹽。

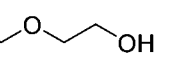
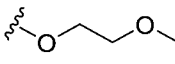
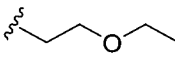
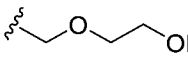
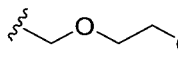
【0038】 在式(I)、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，式(I)化合物不為 4,4'-[(2,2',3,3'-四氫[4,4'-聯-1H-吲哚]-1,1'-二基)二羰基]雙[2-羥基-苯甲醛]、4-[[4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-6-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基]羰基]-2-羥基-苯甲醛或前述中任一者之鹽。在一些變化形式中，當 R^1 係-CHO，R^2 係-OH，R^3 係氫且 L 係-C(O)時，則 A^1 不為視情況經取代之吲哚啉基。

【0039】 在式(I)、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^1 係 R^{1A} 且 R^2 係 R^{2A}。在一些變化形式中，R^1 係 R^{2A} 且 R^2 係 R^{1A}。

【0040】 在式(I)、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^1 係-OH。在一些變化形式中，R^1 係-OPO_3H_2。在一些變化形式中，R^1 係-$OCH_2OPO_3H_2$。在一些變化形式中，R^1 係-$OC(O)R^{1A1}$ 或  。在一些變化形式中，R^1 係-$OC(O)OR^{1A1}$ 或  。在一些變化形式中，R^1 係-$OC(O)NHR^{1A1}$ 或  。在一些變化形式中，R^1 係-$OC(O)NR^{1A1}R^{1A2}$ 或  。在一些變化形式中，R^1 係-OR^{1A3} 或。

【0041】 在式(I)、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^2 係-OH。在一些變化形式中，R^2 係-OPO_3H_2。在一些變化形式中，R^2 係-$OCH_2OPO_3H_2$。在一些變化形式中，R^2 係-$OC(O)R^{1A1}$ 或  。在一些變化形式中，R^2 係-$OC(O)OR^{1A1}$ 或  。在一些變化形式中，R^2 係

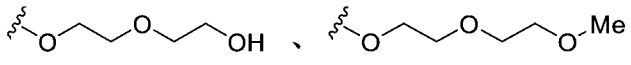
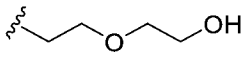
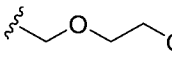
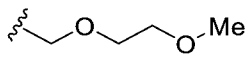
-OC(O)NHR^{1A1} 或  。在一些變化形式中，R^{2} 係-OC(O)NR^{1A1}R^{1A2} 或  。在一些變化形式中，R^{2} 係-OR^{1A3} 或  。

【0042】 在式(I)、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^{1A1} 係氫。在一些變化形式中，R^{1A1} 係視情況經取代之烷基。在一些變化形式中，R^{1A1} 係視情況經取代之 C_1-C_{10} 烷基。在一些變化形式中，R^{1A1} 係甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基，該等基團中之每一者皆視情況經取代。在一些變化形式中，R^{1A1} 係視情況經取代之烯基。在一些變化形式中，R^{1A1} 係視情況經取代之炔基。在一些變化形式中，R^{1A1} 係視情況經取代之環烷基。在一些變化形式中，R^{1A1} 係 C_3-C_{10} 環烷基。在一些變化形式中，R^{1A1} 係環戊基或環己基。在一些變化形式中，R^{1A1} 係視情況經取代之環烯基。在一些變化形式中，R^{1A1} 係視情況經取代之芳基。在一些變化形式中，R^{1A1} 係 C_6-C_{10} 芳基。在一些變化形式中，R^{1A1} 係苯基。在一些變化形式中，R^{1A1} 係視情況經取代之雜環基。在一些變化形式中，R^{1A1} 係視情況經取代之雜芳基。在一些變化形式中，R^{1A1} 係-(視情況經取代之烷基)(視情況經取代之環烷基)。在一些變化形式中，R^{1A1} 係-(視情況經取代之烷基)(視情況經取代之芳基)。在一些變化形式中，R^{1A1} 係-(視情況經取代之烷基)(視情況經取代之雜環基)。在一些變化形式中，R^{1A1} 係-(視情況經取代之烷基)(視情況經取代之雜芳基)。在一些變化形式中，R^{1A1} 係-$O_{0-1}(CH_2)_mO(CH_2)_nOH$，其中 m 及 n 各自獨立地為 1 或 2。在一些變化形式中，R^{1A1} 係  、  、  、  或  。在一些變化形式中，R^{1A1} 係-(C_{1-4}烷基)(視情況經取代之雜環基)。在一些變化形式中，R^{1A1} 係-$(CH_2)_{0-3}O(CH_2)_{0-3}O(CH_2)_{0-3}$。在一些變化形式中，R^{1A1} 係-P(O)(OR^{1a1})(OR^{1a2})。在一些變化形式中，R^{1a1} 及 R^{1a2} 各自獨立地為氫或 C_{1-6}烷

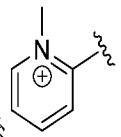
基。

【0043】 在式(I)、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^{1A1} 視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：-OH、鹵基及視情況經取代之 C_{1-6}烷基。在一些變化形式中，R^{1A1} 係 C_{1-6}烷基，其視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：C_{1-6}烷氧基，其視情況經一或多個獨立地選自由-OH 及 C_{1-4} 烷氧基組成之群之取代基取代；-COOH；胺基；-OH；C_{6-14}芳基，其視情況經一或多個-OH 取代；4 至 14 員雜環基，其視情況經一或多個 C_{1-6}烷基取代；-C(O)NH(C_{1-6}烷基)，其視情況經一或多個獨立地選自由-COOH 及胺基組成之群之取代基取代；-NHC(O)(C_{1-6}烷基)，其視情況經一或多個獨立地選自由-COOH 及胺基組成之群之取代基取代；及-P(O)(OC_{1-6}烷基)(OC_{1-6}烷基)。

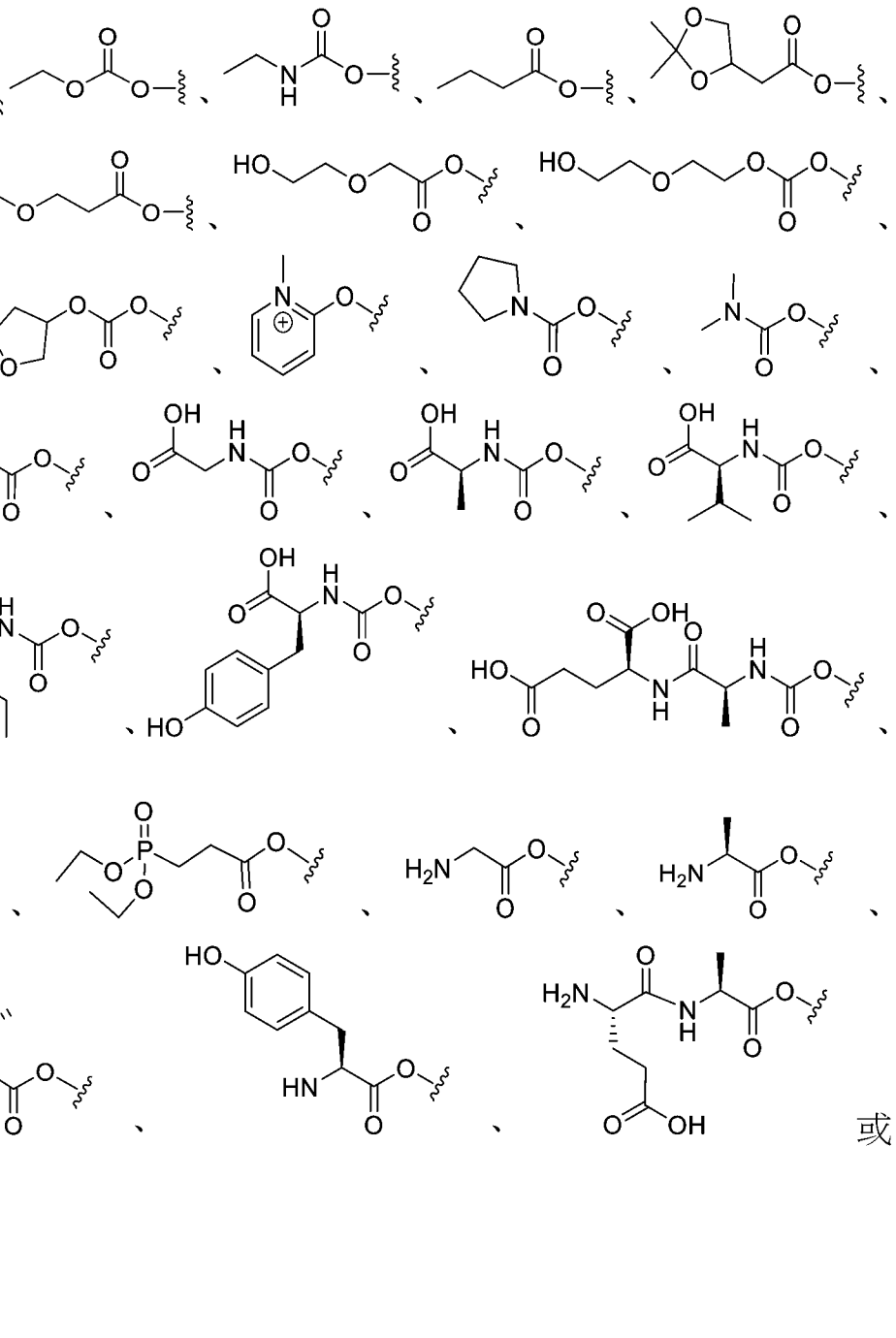
【0044】 在式(I)、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^{1A2} 係氫。在一些變化形式中，R^{1A2} 係視情況經取代之烷基。在一些變化形式中，R^{1A2} 係視情況經取代之 C_1-C_{10} 烷基。在一些變化形式中，R^{1A2} 係甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基，該等基團中之每一者皆視情況經取代。在一些變化形式中，R^{1A2} 係視情況經取代之烯基。在一些變化形式中，R^{1A2} 係視情況經取代之炔基。在一些變化形式中，R^{1A2} 係視情況經取代之環烷基。在一些變化形式中，R^{1A2} 係 C_3-C_{10}環烷基。在一些變化形式中，R^{1A2} 係環戊基或環己基。在一些變化形式中，R^{1A2} 係視情況經取代之環烯基。在一些變化形式中，R^{1A2} 係視情況經取代之芳基。在一些變化形式中，R^{1A2} 係 C_6-C_{10}芳基。在一些變化形式中，R^{1A2} 係苯基。在一些變化形式中，R^{1A2} 係視情況經取代之雜環基。在一些變化形式中，R^{1A2} 係視情況經取代之雜芳基。在一些變化形式中，R^{1B} 係-(視情況經取代之烷基)(視情況經取代之環烷基)。在一些變化形式中，R^{1A2} 係-(視情況經取代之烷基)(視情況經取代之芳基)。在一些變化形式中，R^{1A2} 係-(視情況經

取代之烷基)(視情況經取代之雜環基)。在一些變化形式中，R^{1A2}係-(視情況經取代之烷基)(視情況經取代之雜芳基)。在一些變化形式中，R^{1A2}係$-O_{0-1}(CH_2)_mO(CH_2)_nOH$，其中 m 及 n 各自獨立地為 1 或 2。在一些變化形式中，R^{1A2}係  、、  、  或  。在一些變化形式中，R^{1A1}係-(C_{1-4}烷基)(視情況經取代之雜環基)。在一些變化形式中，R^{1A1}係$-(CH_2)_{0-3}O(CH_2)_{0-3}O(CH_2)_{0-3}$。在一些變化形式中，$R^{1A1}$係$-P(O)(OR^{1a1})(OR^{1a2})$。在一些變化形式中，$R^{1a1}$及$R^{1a2}$各自獨立地為氫或$C_{1-6}$烷基。

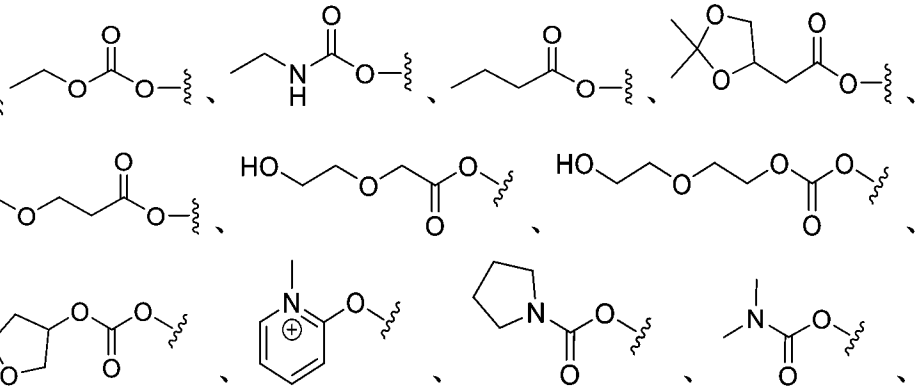
【0045】　在式(I)、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^{1A2}視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：-OH、鹵基及視情況經取代之C_{1-6}烷基。在一些變化形式中，R^{1A2}係C_{1-6}烷基，其視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：C_{1-6}烷氧基，其視情況經一或多個獨立地選自由-OH 及 C_{1-4}烷氧基組成之群之取代基取代；-COOH；胺基；-OH；C_{6-14}芳基，其視情況經一或多個-OH 取代；$-C(O)NH(C_{1-6}$烷基)，其視情況經一或多個獨立地選自由-COOH 及胺基組成之群之取代基取代；$-NHC(O)(C_{1-6}$烷基)，其視情況經一或多個獨立地選自由-COOH 及胺基組成之群之取代基取代；及$-P(O)(OC_{1-6}$烷基)(OC_{1-6}烷基)。

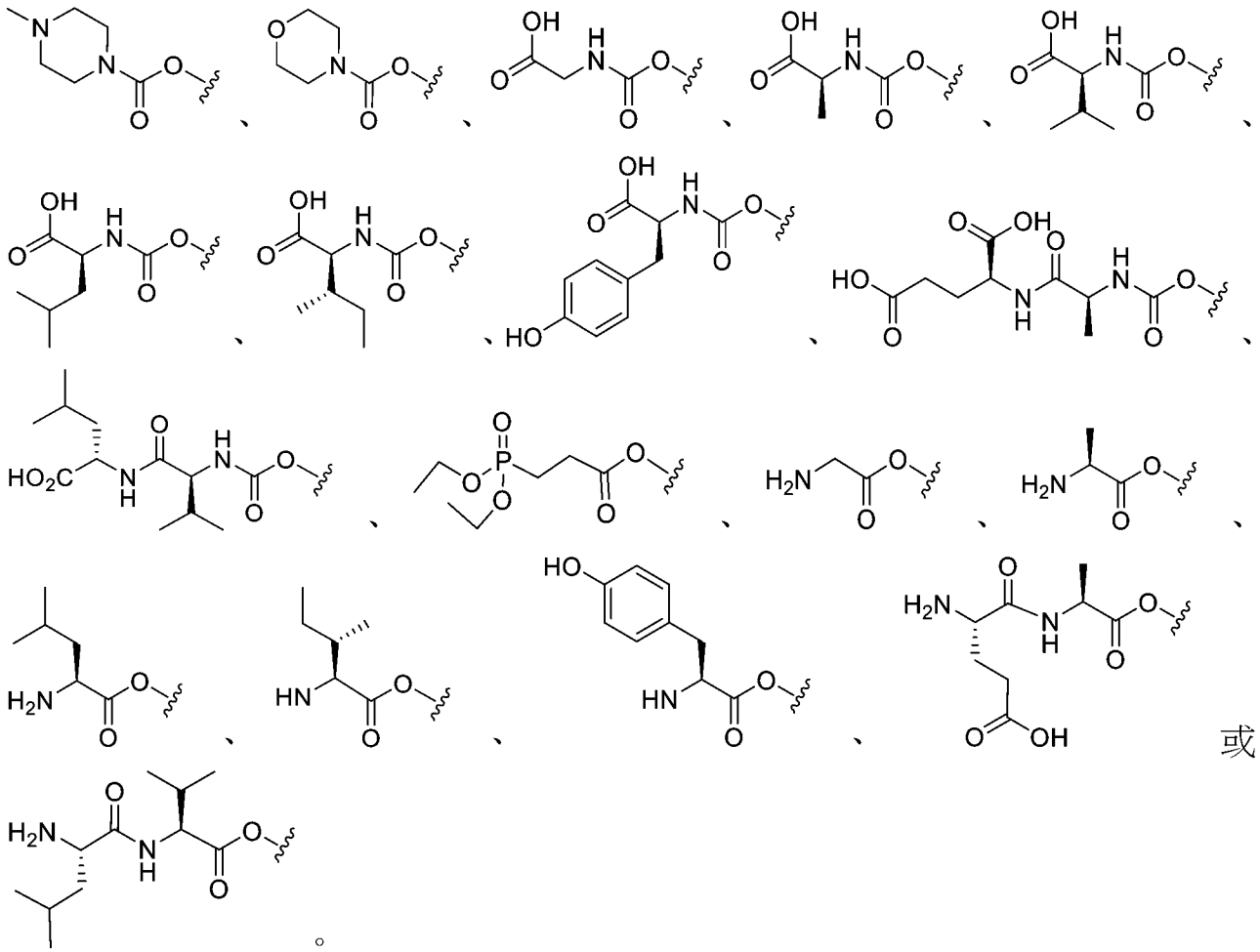
【0046】　在式(I)、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^{1A3}係視情況經取代之雜芳基。在一些變化形式中，R^{1A3}係視情況經C_{1-6}烷基取代之雜芳基。在一些變化形式中，R^{1A3}係  。在一些變化形式中，R^{1A3}係$-PO_3H_2$、$-P(O)H(OC_{1-6}$烷基)或$-P(O)(OC_{1-6}$烷基)(OC_{1-6}烷基)。

【0047】　在式(I)、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽

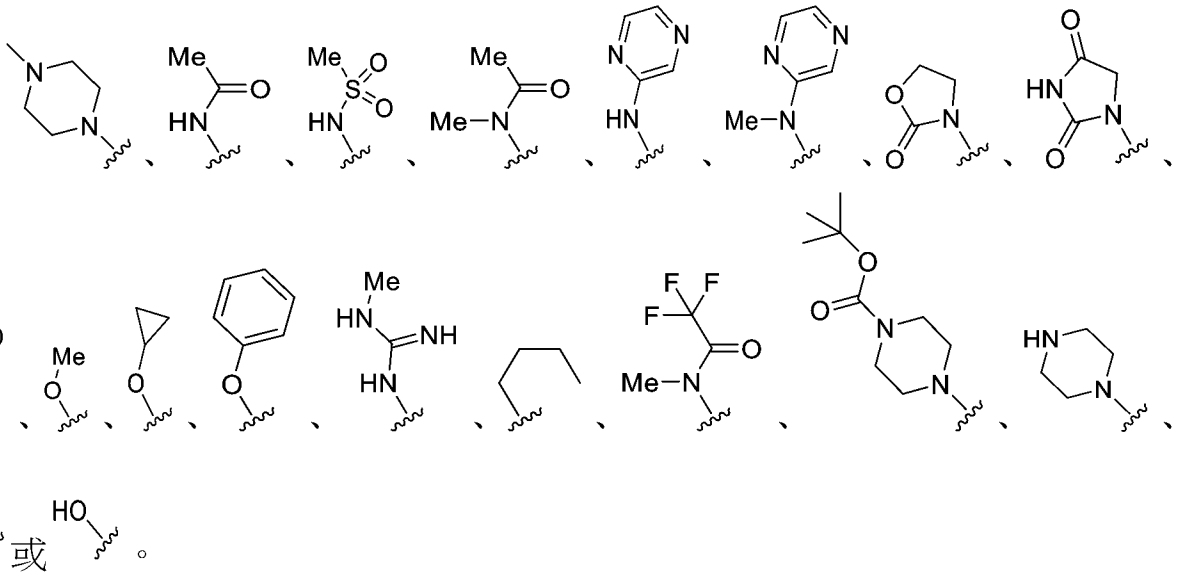
之一些實施例中，R^1係  或

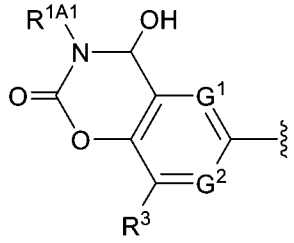
。

【0048】　在式(I)、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^2係 



【0049】 在式(I)、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^2 係-CHO。在一些變化形式中，R^1 係-CHO。在一些變化形式中，R^2 係-CH=NR^{2A1}。在一些變化形式中，R^1 係-CH=NR^{2A1}。在一些變化形式中，R^{2A1} 係視情況經取代之雜環基。在一些變化形式中，R^{2A1} 係視情況經取代之烷基。在一些變化形式中，R^{2A1} 係視情況經取代之烯基。在一些變化形式中，R^{2A1} 係視情況經取代之炔基。在一些變化形式中，R^{2A1} 係-$NR^{2A1A}C(O)R^{2A1B}$。在一些變化形式中，R^{2A1} 係-$NR^{2A1A}S(O)_2R^{2A1B}$。在一些變化形式中，R^{2A1} 係-$NR^{2A1A}R^{2A1B}$。在一些變化形式中，R^{2A1} 係-OR^{2A1A}。在一些變化形式中，R^{2A1} 係-$NR^{2A1A}C(NR^{2A1B})NR^{2A1C}R^{2A1D}$。在一些變化形式中，$R^{2A1A}$、$R^{2A1B}$、$R^{2A1C}$ 及 R^{2A1D} 各自獨立地為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之胺基。在一些變化形式中，

R^{2A1}係 



。

【0053】　在式(I)、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^3 係鹵基。在一些變化形式中，R^3 係氟。在一些變化形式中，R^3 係氯。在一些變化形式中，R^3 係溴。在一些變化形式中，R^3 係碘。在一些變化形式中，R^3 係氫。在一些變化形式中，R^3 係視情況經取代之烷基。在一些變化形式中，R^3 係甲基。在一些變化形式中，R^3 係視情況經取代之烷氧基。在一些變化形式中，R^3 係甲氧基。在一些變化形式中，R^3 係鹵基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或視情況經取代之 C_{1-6} 烷氧基。

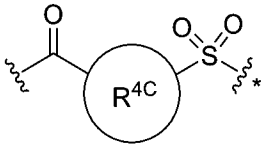
【0054】　在式(I)、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，G^1 及 G^2 二者皆為 CH。在一些變化形式中，G^1 及 G^2 二者皆為 N。在一些變化形式中，G^1 及 G^2 中之一者係 CH 且另一者係 N。在一些變化形式中，G^1 係 CH 且 G^2 係 N。在一些變化形式中，G^1 係 N 且 G^2 係 CH。

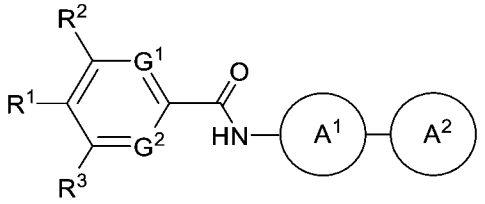
【0055】　在式(I)、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，L 係鍵。在一些變化形式中，L 係-C(O)NH-*。在一些變化形式中，L 係-NHC(O)-*。在一些變化形式中，L 係-$C(R^{4A})(R^{4B})$NHC(O)-*。在一些變化形式中，L 係-$C(O)N(R^{4D})(CH_2)_{2-3}$-*。在一些變化形式中，L 係-$C(O)N(R^{4D})(CH_2)_{0-3}$-*。在一些變化形式中，L 係-$C(O)N(CH_3)$-*。在一些變化形式中，L 係-$(CH_2)OC(O)NH$-*。在一些變化形式中，L 係-C(O)NHNH-*。在一些變化形式中，L 係-C(O)NHNHC(O)-*。在一些變化形式中，L 係-$CH(R^{4E})$NHC(O)O-*。在一些變化形式中，L 係-C(O)NHO-*。

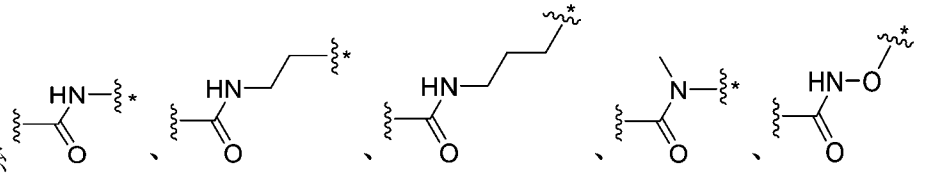
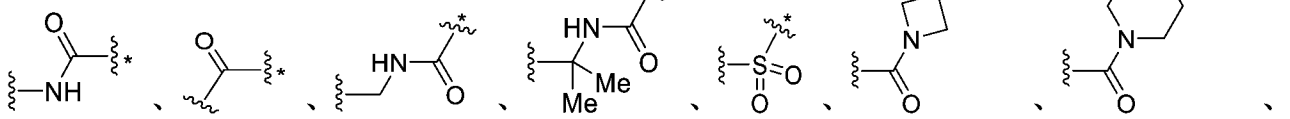
【0056】　在一些實施例中，R^{4A}、R^{4B}、R^{4D} 及 R^{4E} 各自獨立地為氫或視情況經取代之烷基。在一些變化形式中，R^{4A}、R^{4B}、R^{4D} 及 R^{4E} 各自獨立地為氫或視情

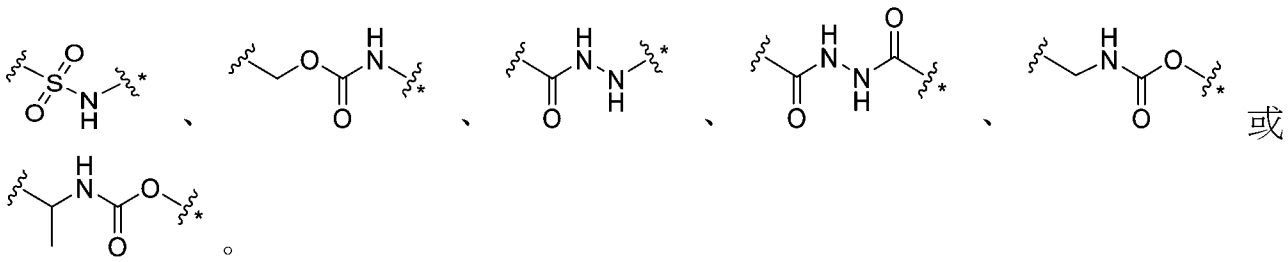
況經取代之 C_{1-6}烷基。在一些變化形式中，R^{4A}及 R^{4B}二者皆為氫。在一些變化形式中，R^{4A}及 R^{4B}二者皆為視情況經取代之 C_1-C_{10}烷基。在一些變化形式中，R^{4A}及 R^{4B}二者皆為甲基。在一些變化形式中，R^{4A}及 R^{4B}中之一者係氫且另一者係視情況經取代之 C_1-C_{10}烷基。

【0057】　在式(I)、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，L 係-CH(R^{4F})OC(O)NH-*，其中 R^{4F}係氫、C_{1-6}烷基或 C_{1-6}鹵代烷基。

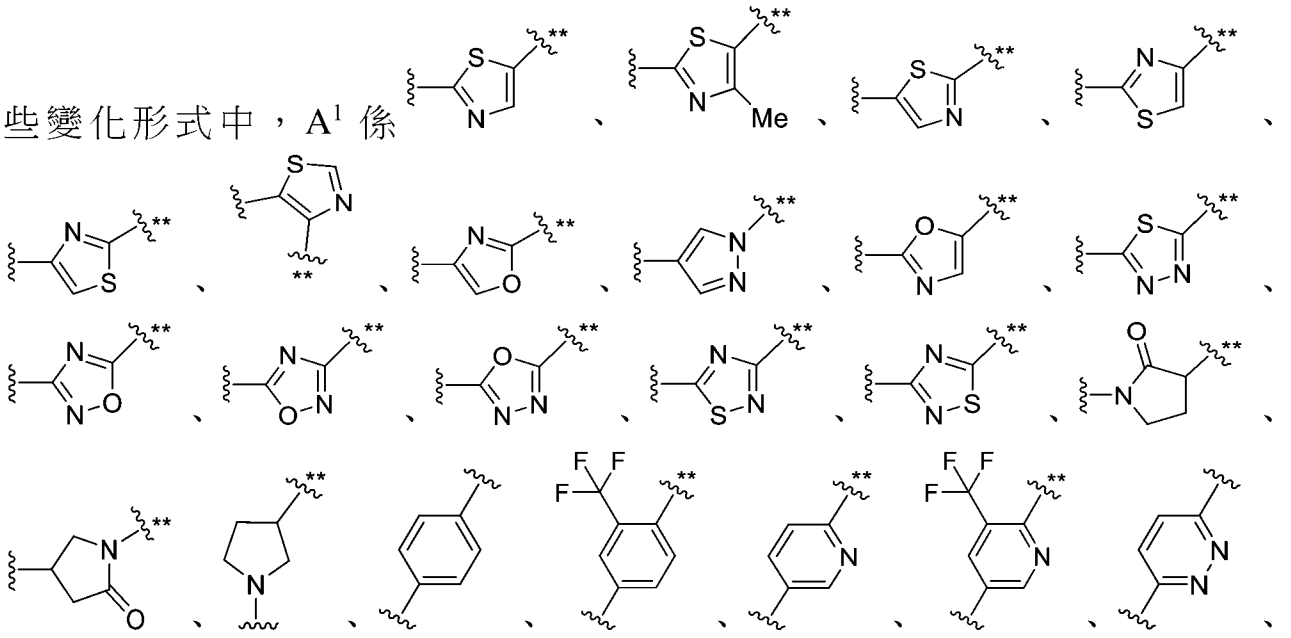
【0058】　在一些變化形式中，L 係-C(O)-。在一些變化形式中，L 係-$S(O)_2$-。在一些變化形式中，L 係-$S(O)_2$NH-*。在一些變化形式中，L 係  。在一些變化形式中，R^{4C}係視情況經取代之芳基。在一些變化形式中，R^{4C}係視情況經取代之環烷基。在一些變化形式中，R^{4C}係視情況經取代之環烯基。在一些變化形式中，R^{4C}係視情況經取代之雜芳基。在一些變化形式中，R^{4C}係視情況經取代之雜環基。在一些變化形式中，R^{4C}係氮雜環丁基或六氫吡啶基。

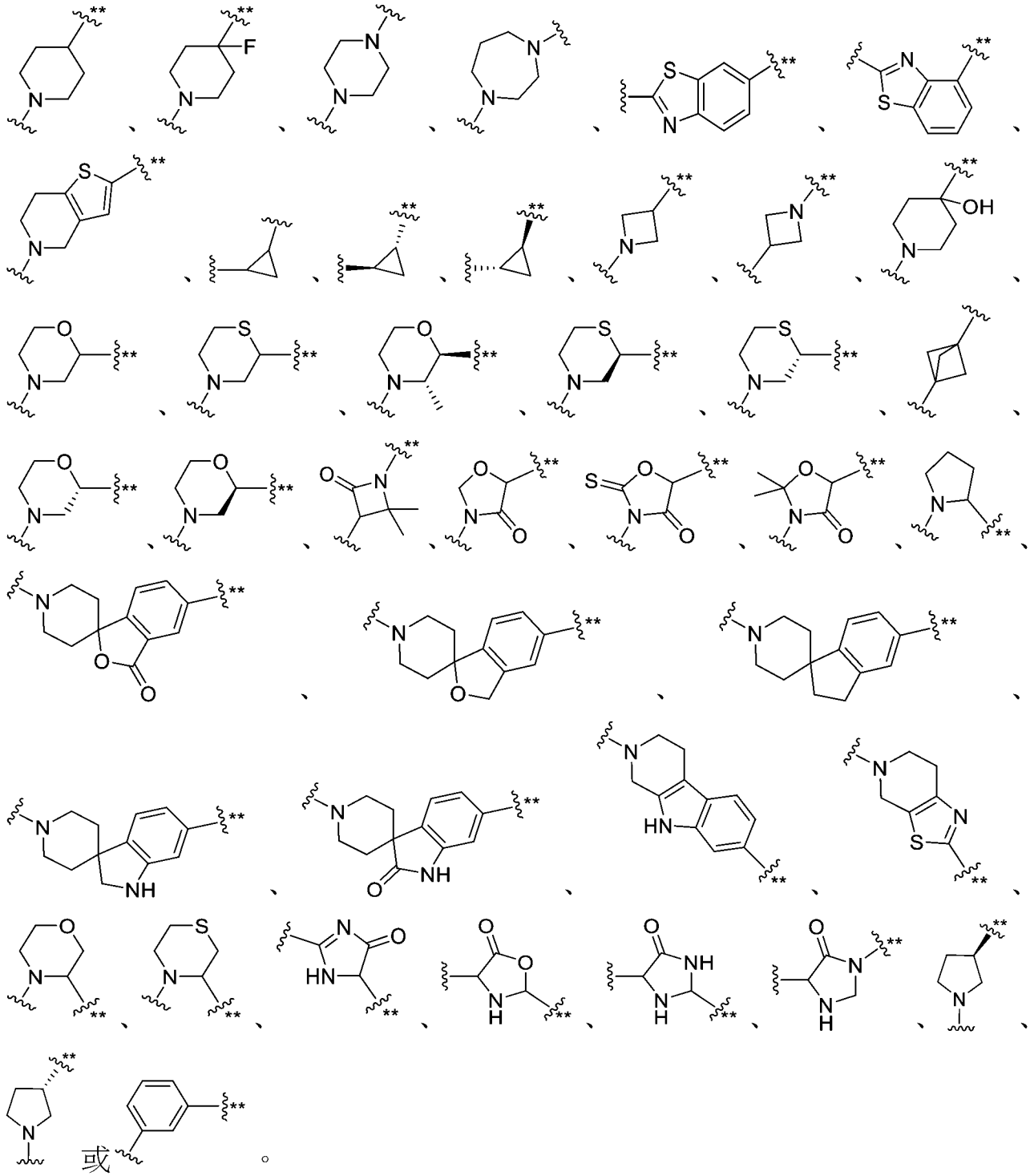
【0059】　應當理解，在 L 之變化形式中所用之*表示連接至 A^1之點。舉例而言，當 L 係-C(O)NH-*時，則式(I)之對應結構係  。

【0060】　在式(I)、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，L 係  、  、



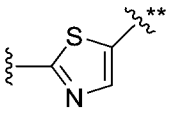
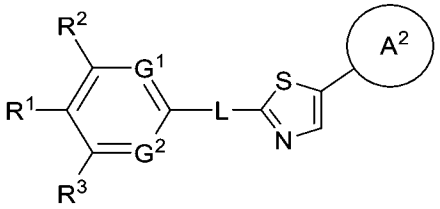
【0061】 在式(I)、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，A^1 係視情況經取代之芳基。在一些變化形式中，A^1 係視情況經取代之苯基。在一些變化形式中，A^1 係視情況經取代之環烷基。在一些變化形式中，A^1 係環丁基。在一些變化形式中，A^1 係視情況經取代之環烯基。在一些變化形式中，A^1 係視情況經取代之雜芳基。在一些變化形式中，A^1 係噻唑基、噁唑基、吡唑基、噻二唑基、噁二唑基、吡啶基、嗒吩基、嘧啶基、吡吩基或苯并噻唑基，該等基團中之每一者皆視情況經取代。在一些變化形式中，A^1 係視情況經取代之雜環基。在一些變化形式中，A^1 係氮雜環丁基、吡咯啶基、六氫吡啶基、六氫吡吩基、二氮雜環庚烷基或四氫噻吩并吡啶基，該等基團中之每一者皆視情況經取代。在一些變化形式中，A^1 係視情況經取代之噻唑基。在一些變化形式中，A^1 係視情況經取代之噻二唑基。在一些變化形式中，A^1 係視情況經取代之吡唑基。在一些變化形式中，A^1 係視情況經取代之六氫吡啶基。在一些變化形式中，A^1 係

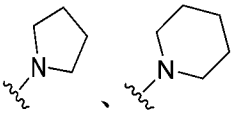
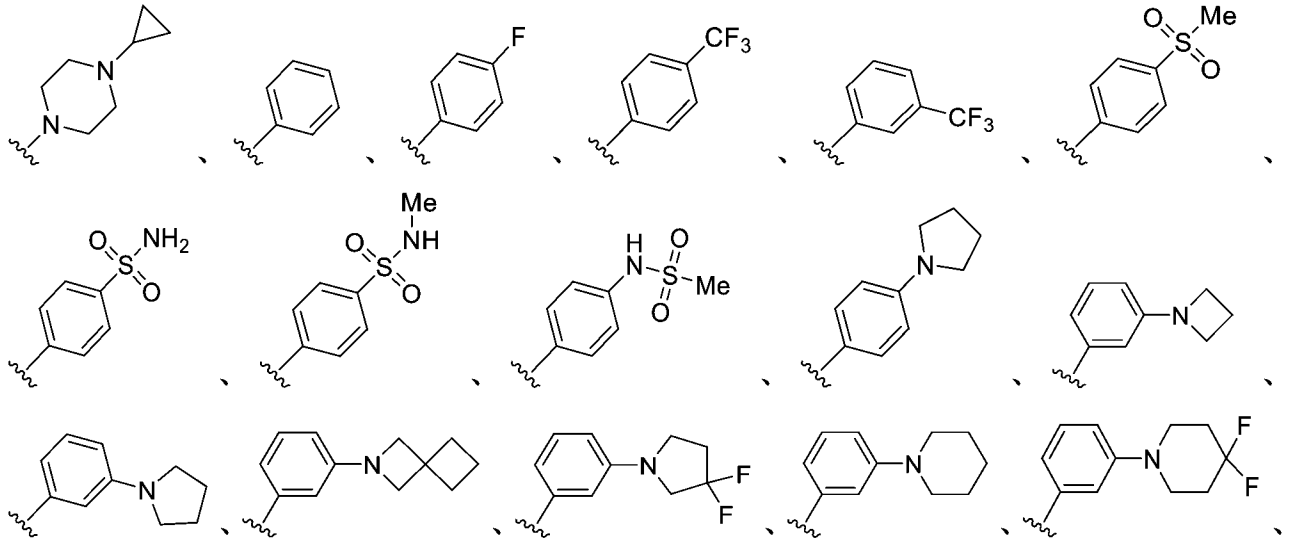


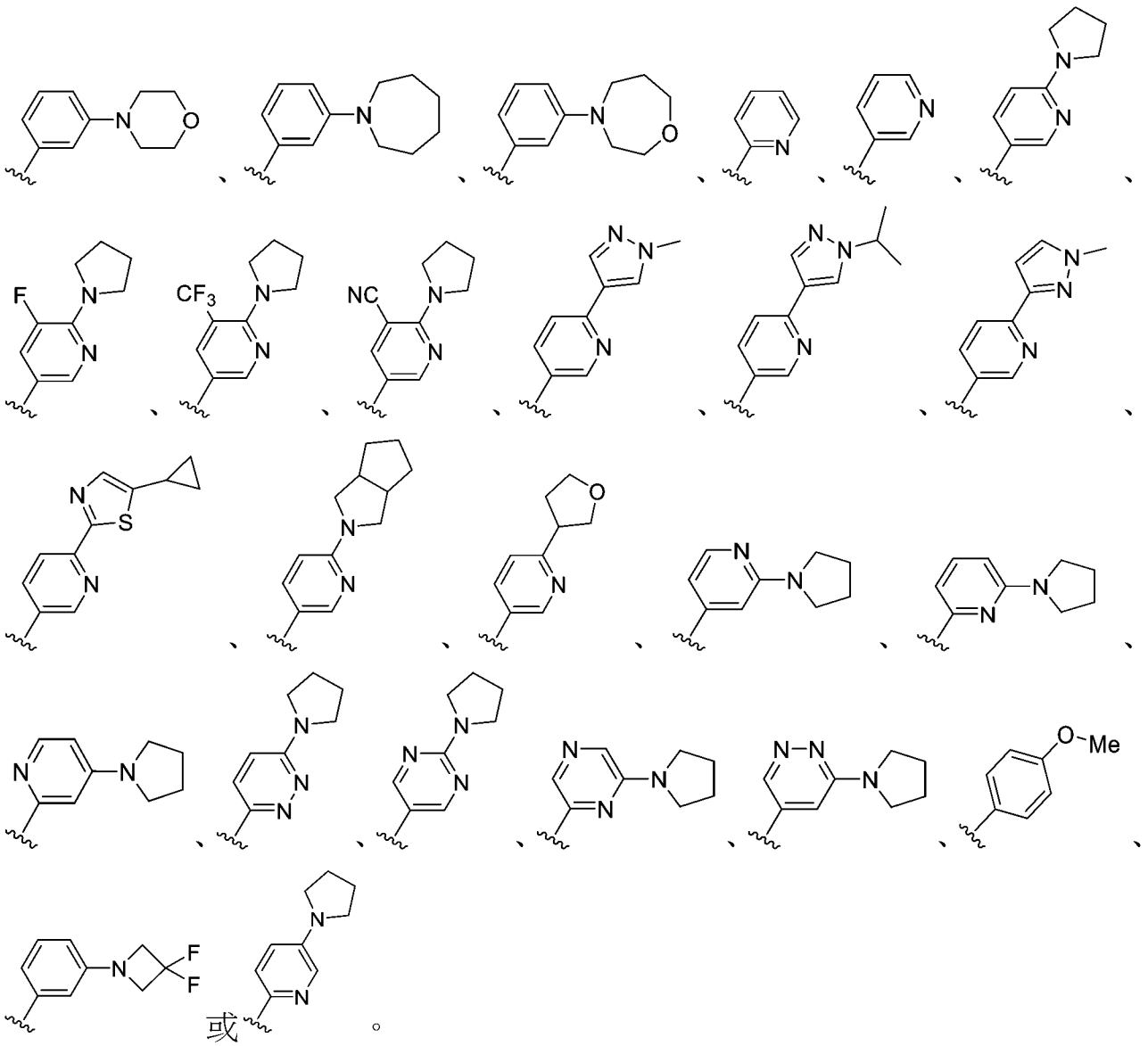


【0062】 在一些實施例中，A^1 視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵基、側氧基、=S、氰基、-OH、$-SO_2(C_{1-6}$烷基)、$-SO_2NH(C_{1-6}$烷基)、$-SO_2NH_2$、$-NHSO_2(C_{1-6}$烷基)、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷氧基、視情況經一或多個鹵基取代之 C_{1-6}烷基、視情況經一或多個鹵基取代之 4 至 14 員雜環基、視情況經一或多個 C_{1-6}烷基取代之 4 至 14 員雜芳基或 C_{3-10}環烷基。在一些變化形

式中，A^1 視情況經 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{3-10} 環烷基、C_{6-14} 芳基、4 至 14 員雜環基或 4 至 14 員雜芳基取代，該等取代基各自視情況經取代。

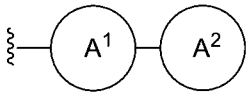
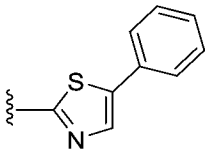
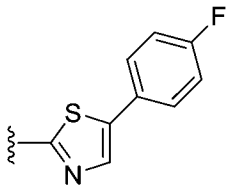
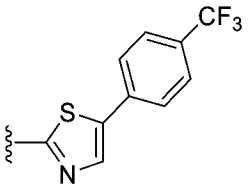
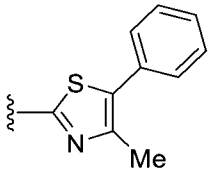
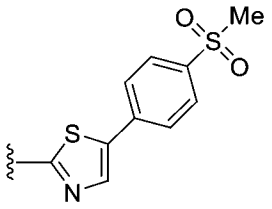
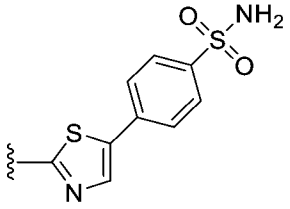
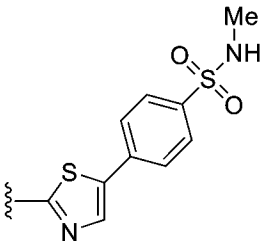
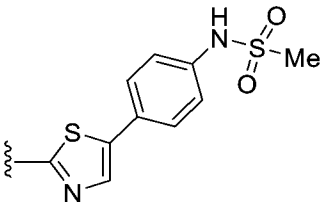
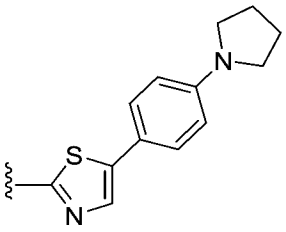
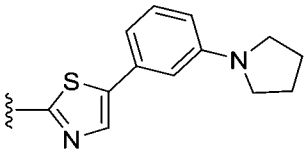
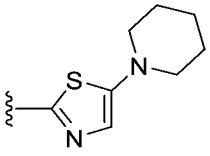
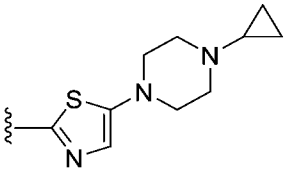
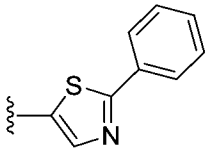
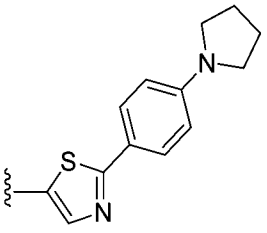
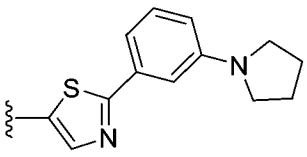
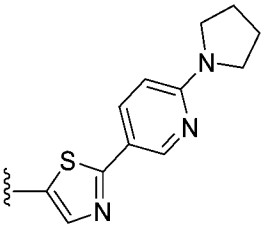
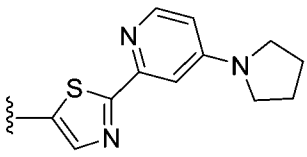
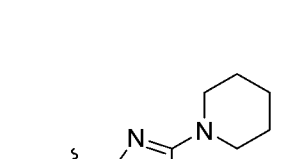
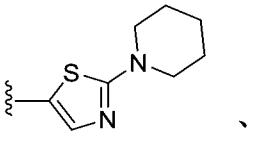
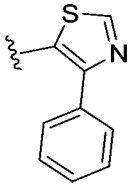
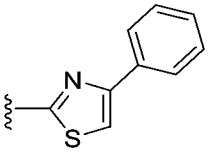
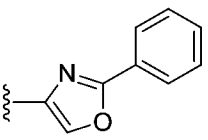
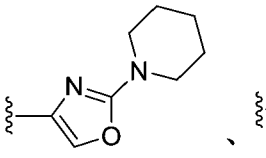
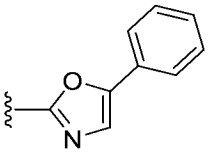
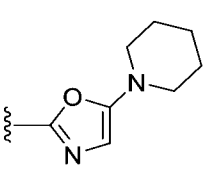
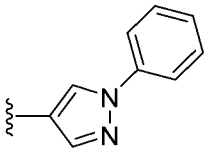
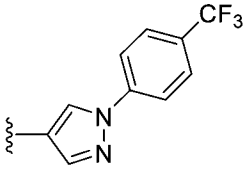
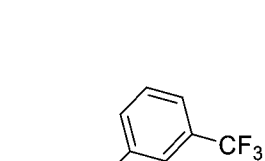
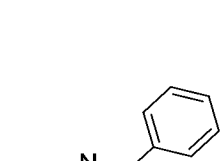
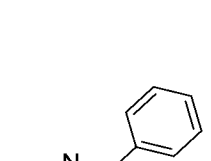
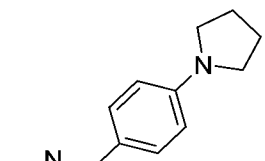
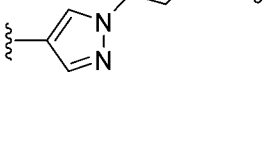
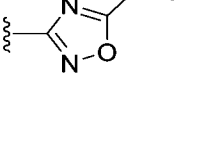
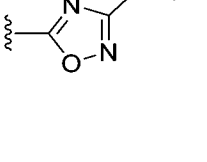
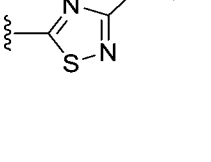
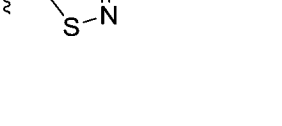
【0063】　應當理解，在 A^1 之變化形式中所用之**表示連接至 A^2 之點。舉例而言，當 A^1 係  時，則式(I)之對應結構係  。

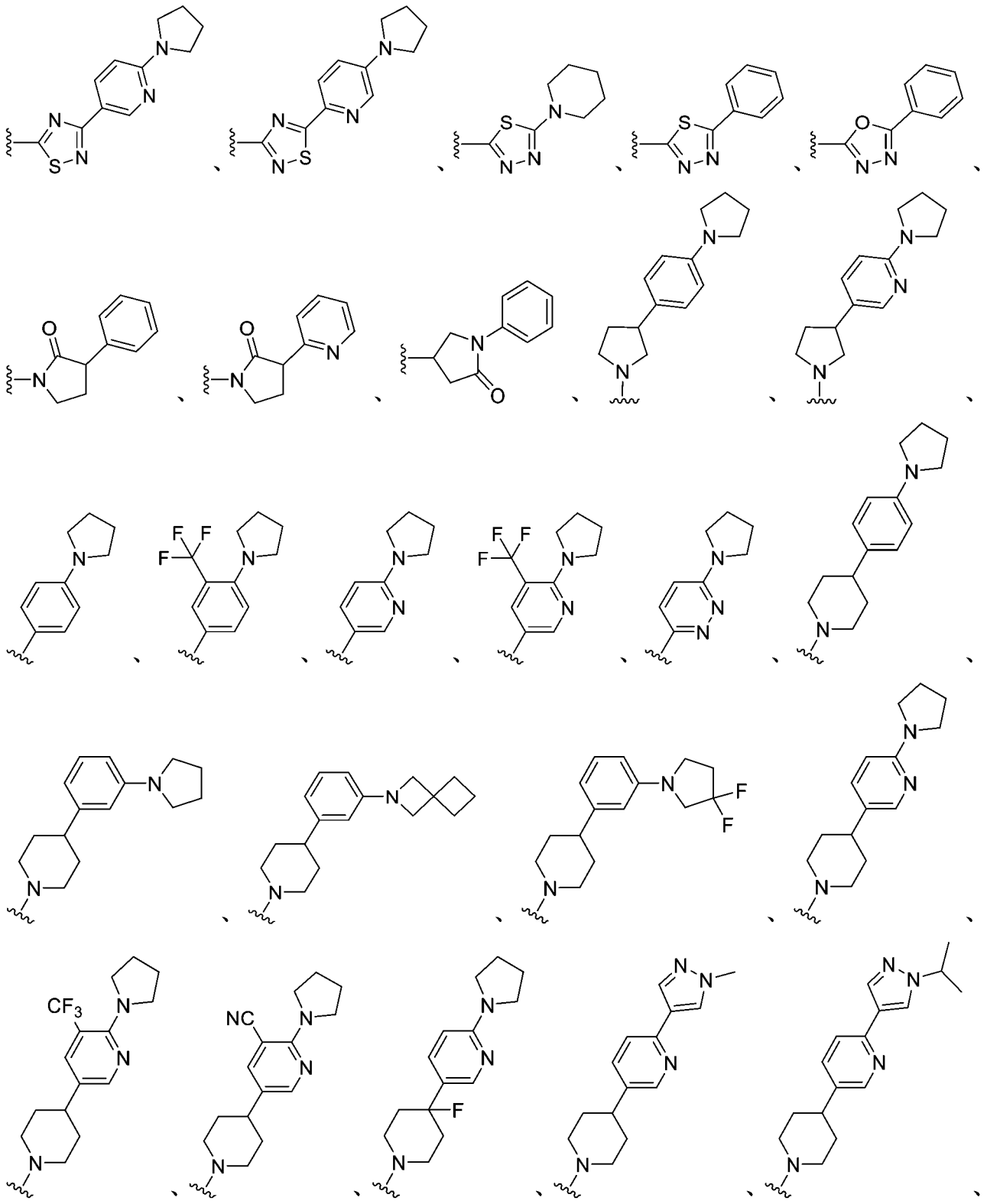
【0064】　在一些變化形式中，A^2 係視情況經取代之芳基。在一些變化形式中，A^2 係視情況經取代之環烷基。在一些變化形式中，A^2 係視情況經取代之環烯基。在一些變化形式中，A^2 係視情況經取代之雜芳基。在一些變化形式中，A^2 係視情況經取代之雜環基。在一些變化形式中，A^2 係吡咯啶基、六氫吡啶基、六氫吡咔基、苯基、吡啶基、嗒咔基、嘧啶基或吡咔基，該等基團中之每一者皆視情況經取代。在一些變化形式中，A^2 係視情況經取代之六氫吡啶基。在一些變化形式中，A^2 係視情況經取代之苯基。在一些變化形式中，A^2 係視情況經取代之六氫吡咔基。在一些變化形式中，A^2 係視情況經取代之吡咯啶基。在一些變化形式中，A^2 係視情況經取代之吡啶基。在一些變化形式中，A^2 係  、 

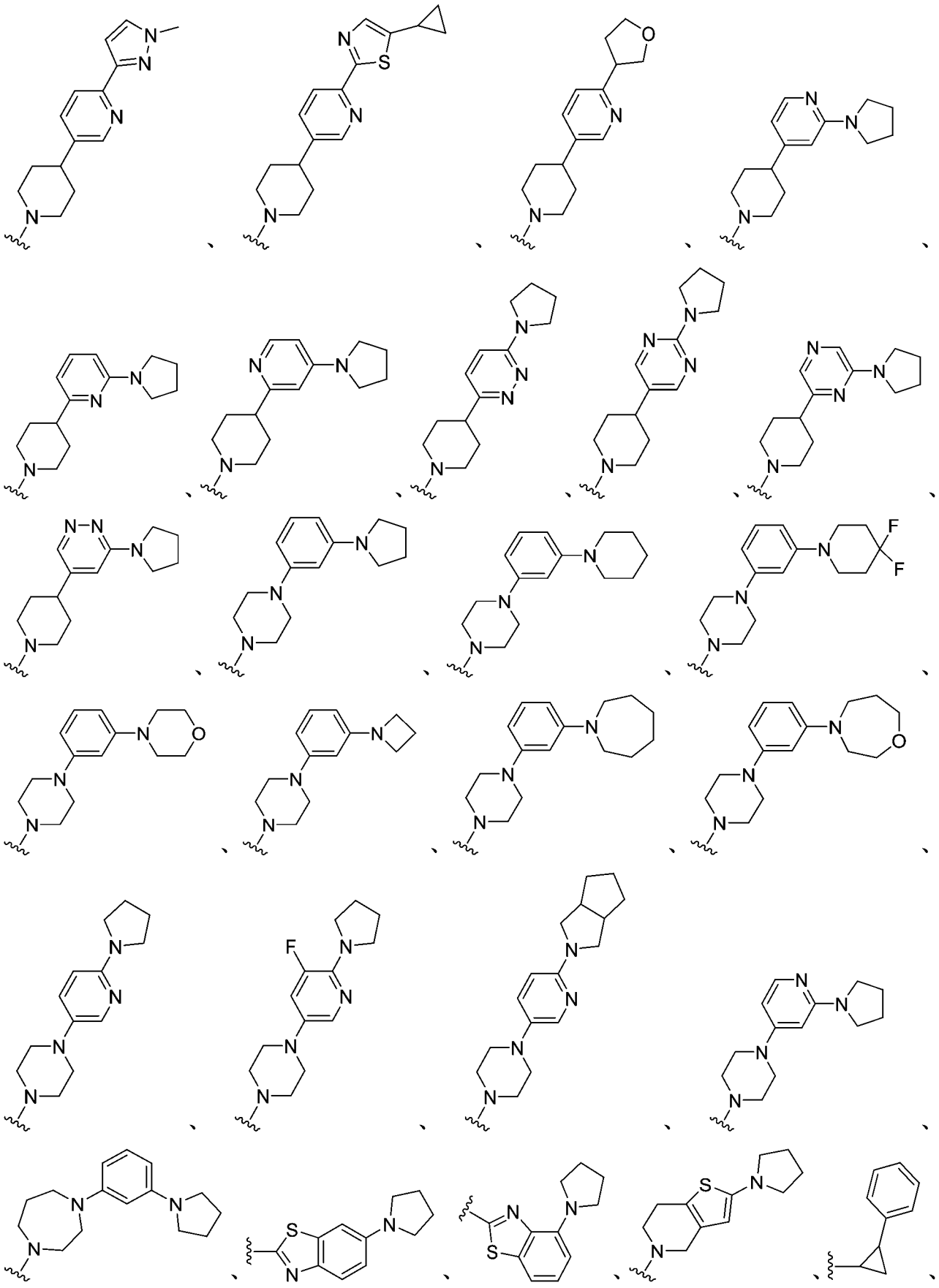


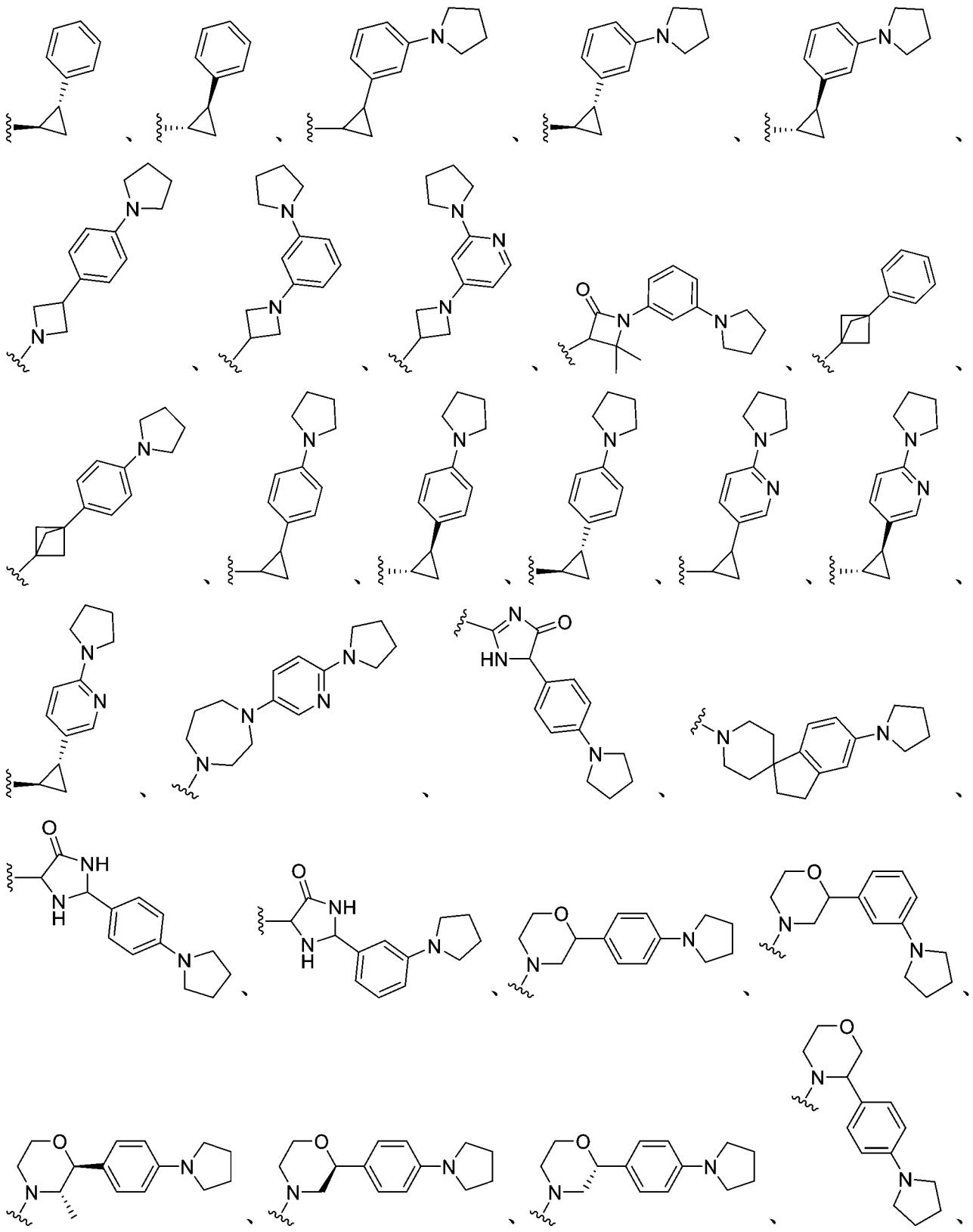
【0065】　在一些實施例中，A^2 視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵基、側氧基、=S、氰基、-OH、$-SO_2(C_{1-6}$烷基)、$-SO_2NH(C_{1-6}$烷基)、$-SO_2NH_2$、$-NHSO_2(C_{1-6}$烷基)、C_{3-10}環烷基、C_{1-6}烷氧基、視情況經一或多個鹵基取代之 C_{1-6}烷基、視情況經一或多個鹵基取代之 4 至 14 員雜環基、視情況經一或多個 C_{1-6}烷基取代之 4 至 14 員雜芳基或 C_{3-10}環烷基。在一些變化形式中，A^2 視情況經 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-10}環烷基、C_{6-14}芳基、4 至 14 員雜環基或 4 至 14 員雜芳基取代，該等取代基各自視情況經取代。

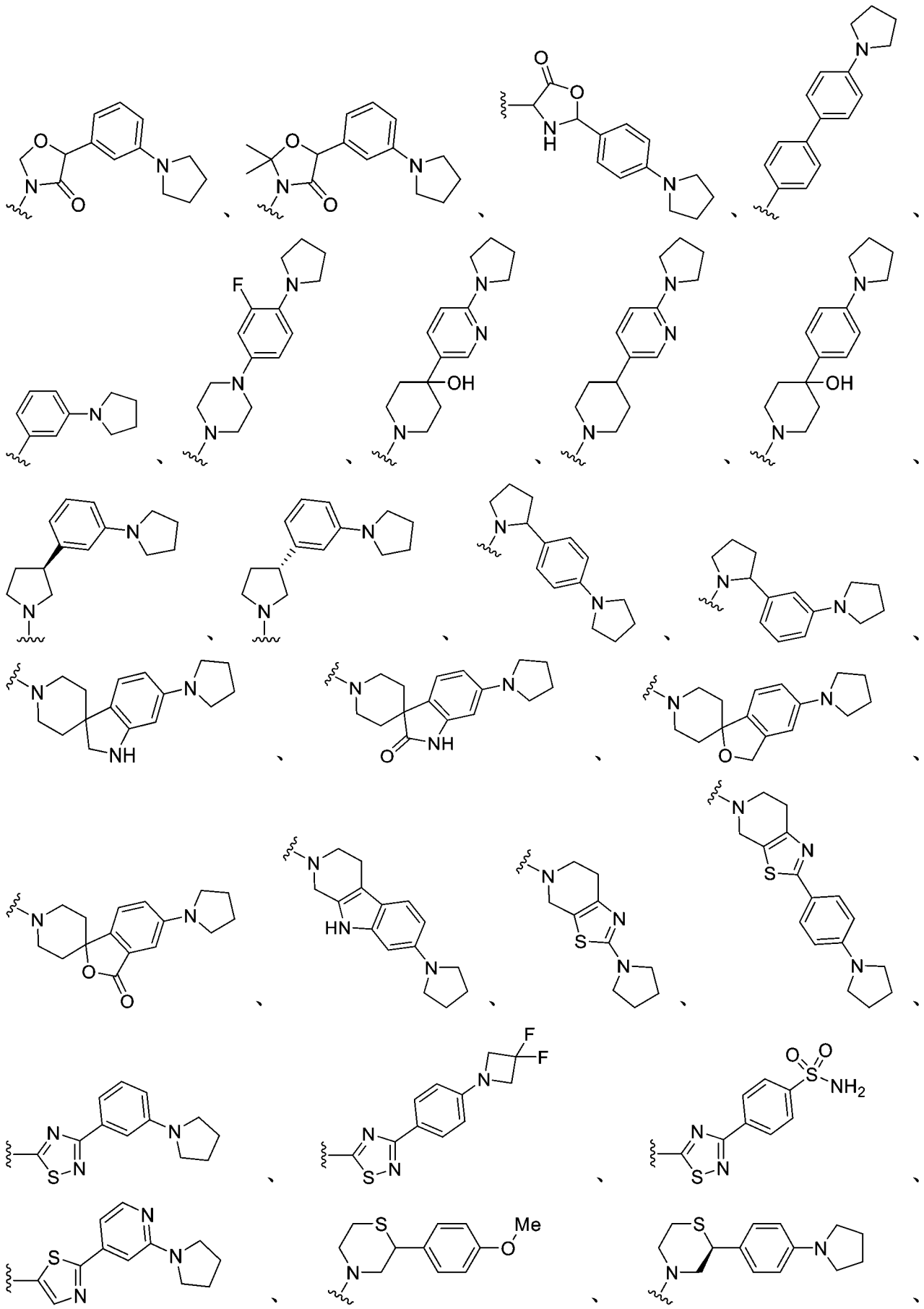
【0066】　在式(I)、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽

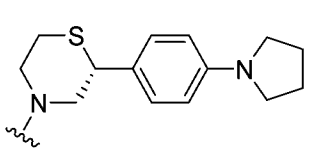
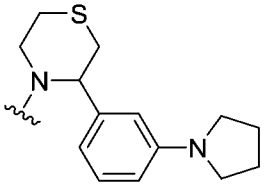
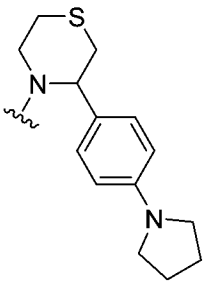
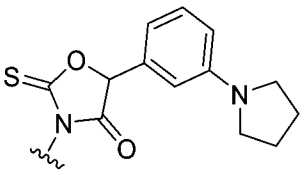
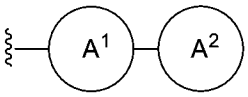
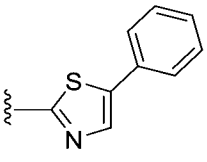
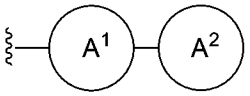
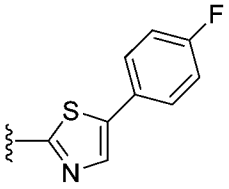
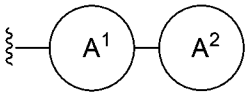
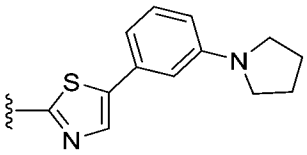
之一些實施例中，  係  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、

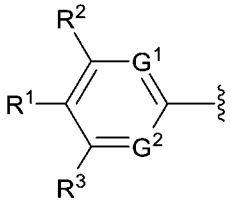
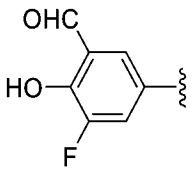
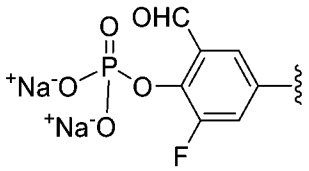
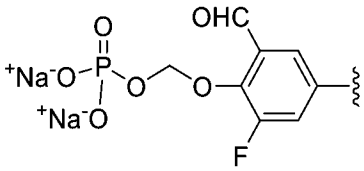
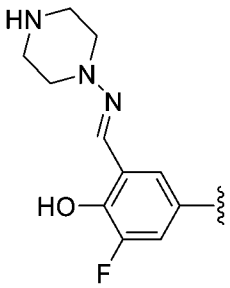
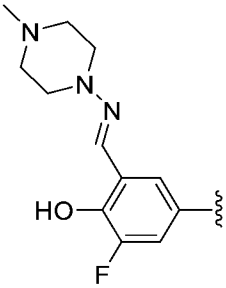
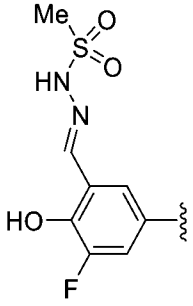
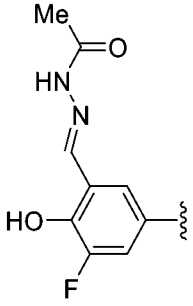
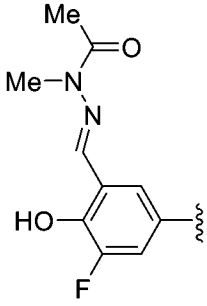
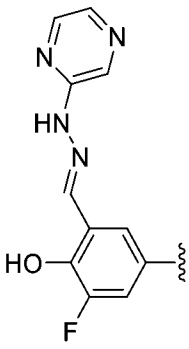
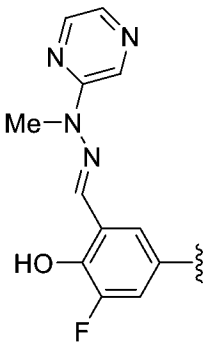


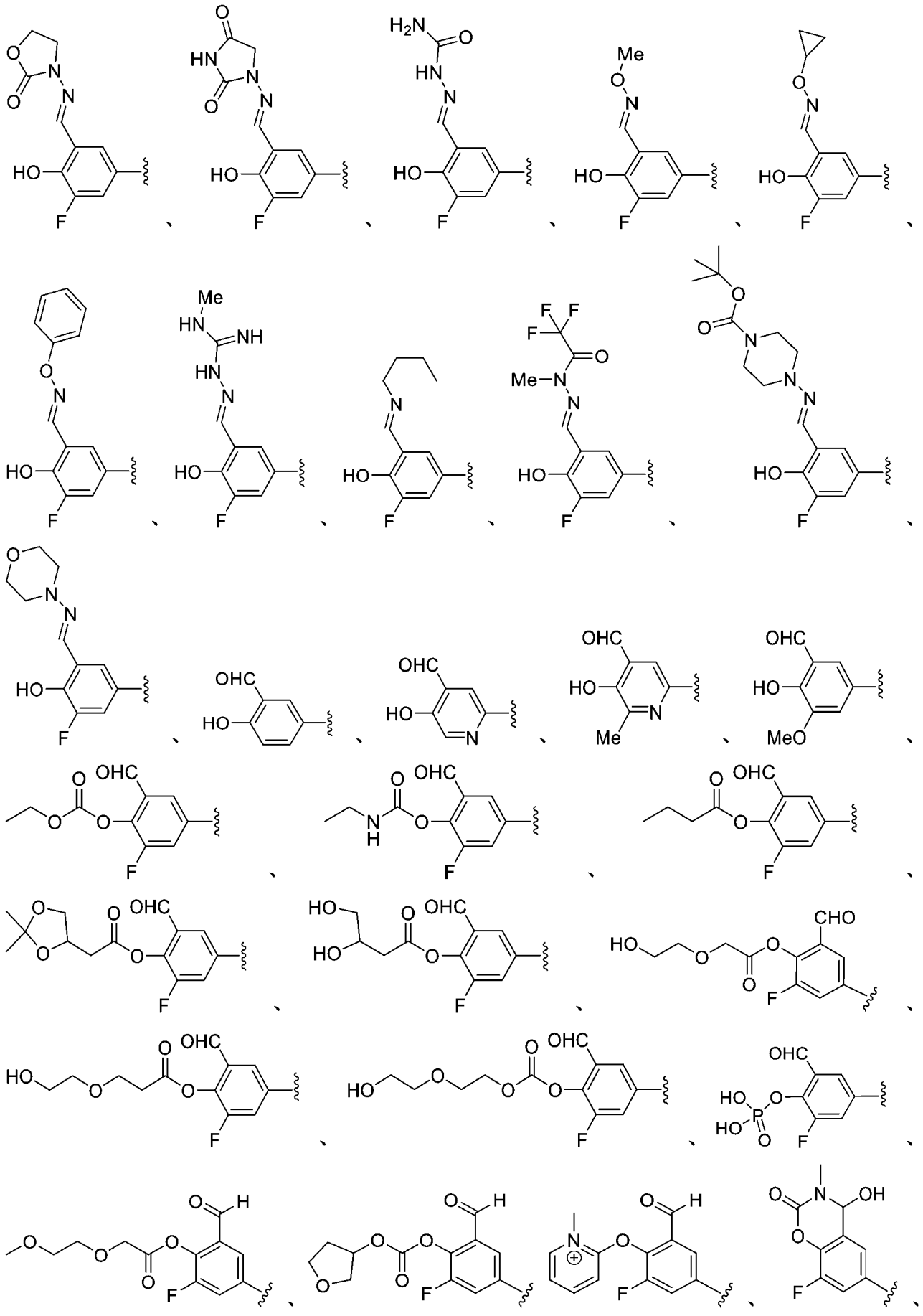


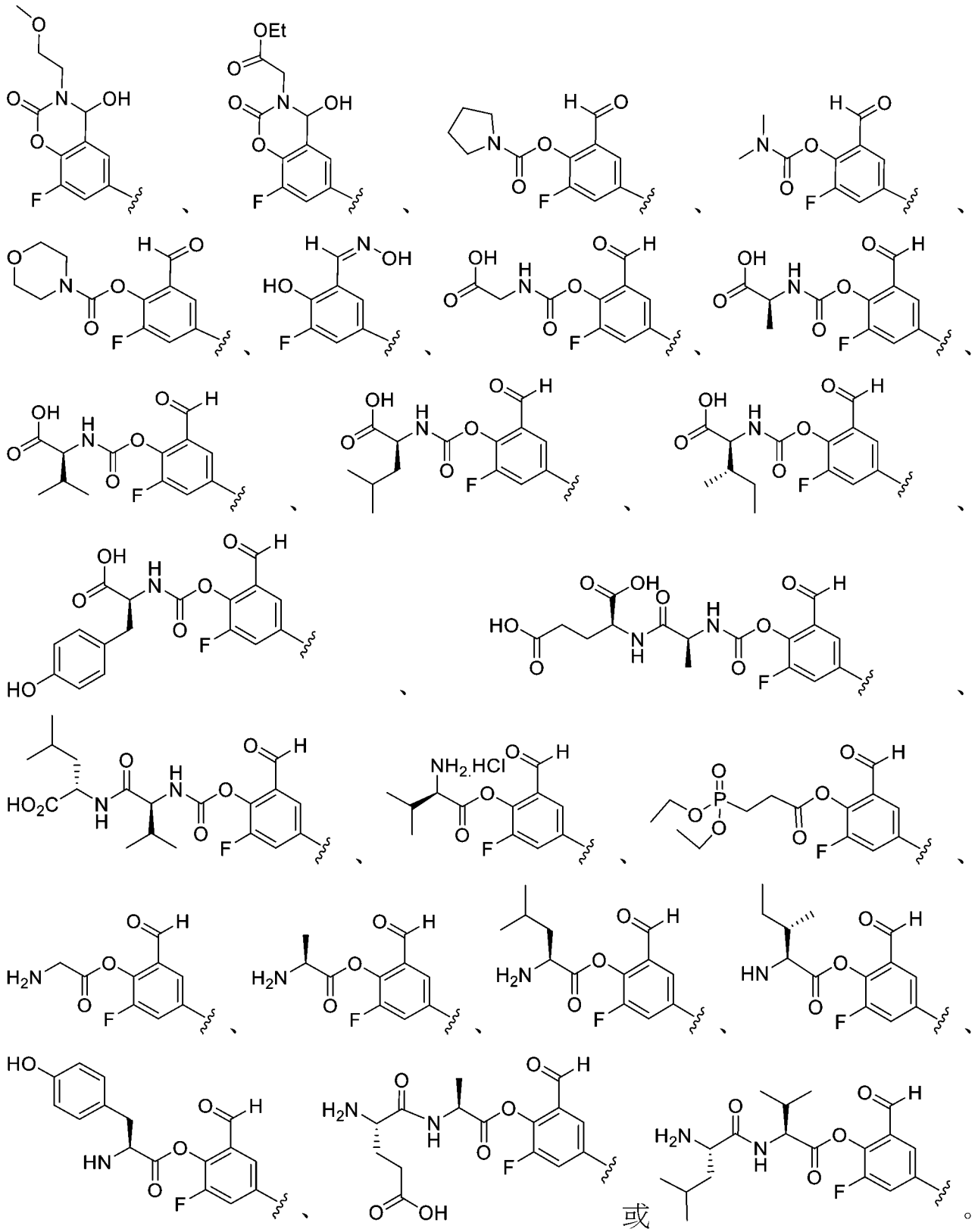


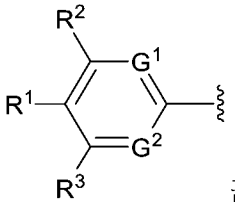
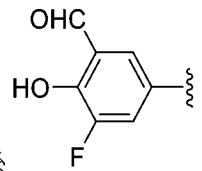



、 
、 
或 
。在一些變化形式中，  係  。在一些變化形式中，  係  。在一些變化形式中，  係  。

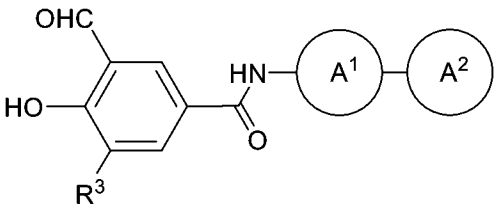
【0067】　在式(I)、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，化合物之  部分係  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、





在一些變化形式中，化合物之  部分係  。

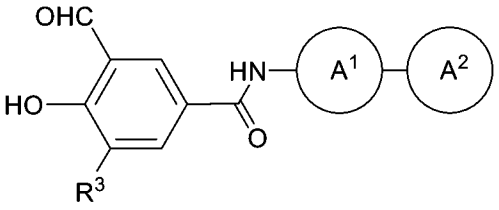
【0068】 在一些實施例中，式(I)化合物係式(Ia-1)化合物：



(Ia-1)，

或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3、A^1 及 A^2 係如針對式(I)所定義。

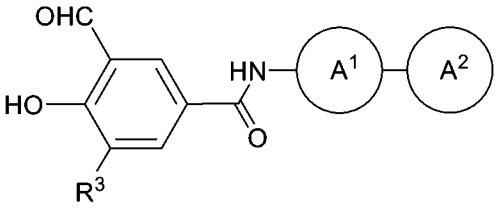
【0069】　在一些實施例中，式(I)化合物係式(Ia-2)化合物：



(Ia-2)，

或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 及 A^2 係如針對式(I)所定義；且 A^1 係 5 員雜芳基。

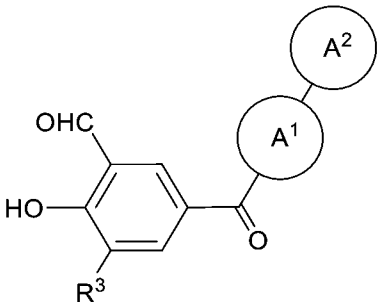
【0070】　在一些實施例中，式(I)化合物係式(Ia-3)化合物：



(Ia-3)，

或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 A^2 係如針對式(I)所定義；A^1 係 5 員雜芳基；且 R^3 係鹵基。

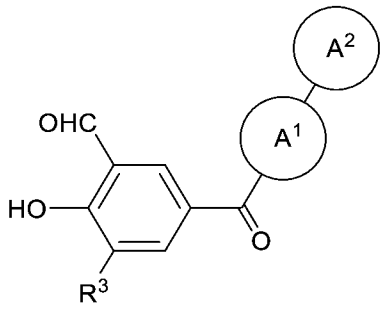
【0071】　在一些實施例中，式(I)化合物係式(Ib-1)化合物：



(Ib-1)，

或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3、A^1 及 A^2 係如針對式(I)所定義。

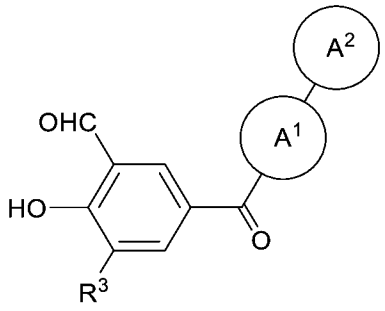
【0072】　在一些實施例中，式(I)化合物係式(Ib-2)化合物：



(Ib-2)，

或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 A^1 及 A^2 係如針對式(I)所定義；且 R^3 係鹵基。

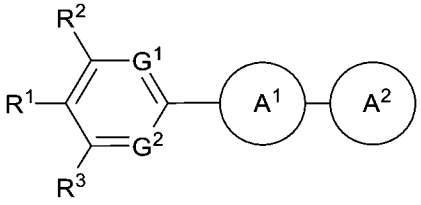
【0073】　在一些實施例中，式(I)化合物係式(Ib-3)化合物：



(Ib-3)，

或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 A^1 係視情況經取代之雜環基；A^2 係經雜環基取代之苯基；且 R^3 係鹵基。在一些變化形式中，A^1 係六氫吡啶基。在一些變化形式中，A^2 係經吡咯啶基取代之苯基。在一些變化形式中，R^3 係氟。

【0074】　在一些實施例中，式(I)化合物係式(Ic-1)化合物：

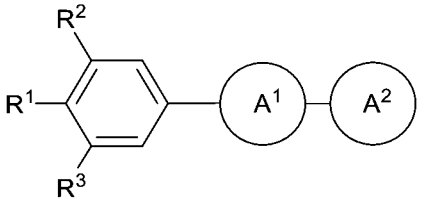


(Ic-1)，

或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2、R^3、G^1、G^2、A^1 及 A^2 係如針對式(I)所定義；且 R^1 係-OPO_3H_2、-$OCH_2OPO_3H_2$、-$OC(O)R^{1A1}$、-$OC(O)OR^{1A1}$ 或-$OC(O)NR^{1A1}R^{1A2}$，其中 R^{1A1} 及 R^{1A2} 各自獨立地為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷

基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或-$O_{0-1}(CH_2)_mO(CH_2)_nOH$，且其中 m 及 n 各自獨立地為 1 或 2。

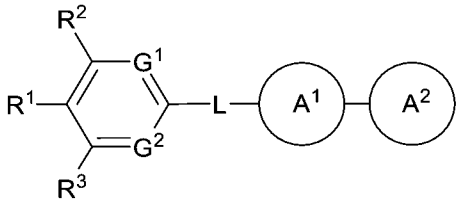
【0075】　在一些實施例中，式(I)化合物係式(Ic-2)化合物：



(Ic-2)，

或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 係-$OC(O)R^{1A1}$ 或-$OC(O)NR^{1A1}R^{1A2}$；R^2 係-CHO；R^3 係鹵基；A^1 係視情況經取代之 5 員雜芳基；A^2 係經雜環基取代之苯基；且 R^{1A1} 及 R^{1A2} 係如針對式(I)所定義。在一些變化形式中，A^1 係 1,2,4-噻二唑基。在一些變化形式中，A^2 係經吡咯啶基取代之苯基。在一些變化形式中，R^3 係氟。

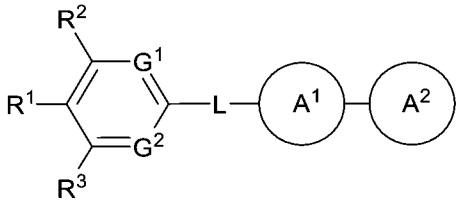
【0076】　在一些實施例中，式(I)化合物係式(Id-1)化合物：



(Id-1)，

或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 係 R^{1A}；R^2 係 R^{2A}；且 R^{1A}、R^{2A}、R^3、G^1、G^2、L、A^1 及 A^2 係如針對式(I)所定義。

【0077】　在一些實施例中，式(I)化合物係式(Id-1)化合物：



(Id-2)，

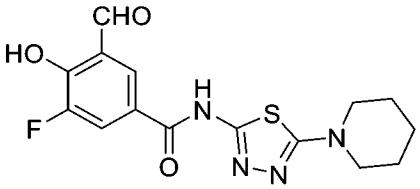
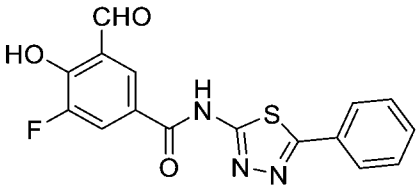
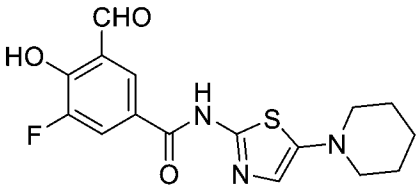
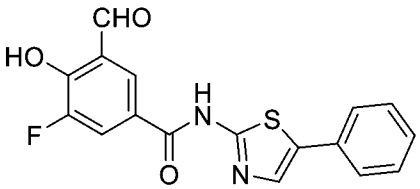
或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 係 R^{2A}；R^2 係 R^{1A}；且 R^{1A}、R^{2A}、R^3、G^1、G^2、L、A^1 及 A^2 係如針對式(I)所定義。

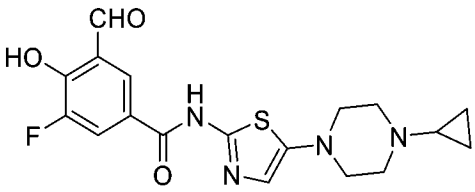
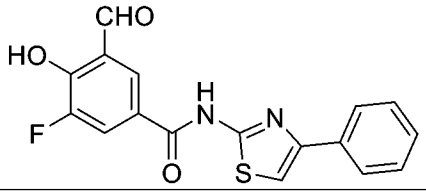
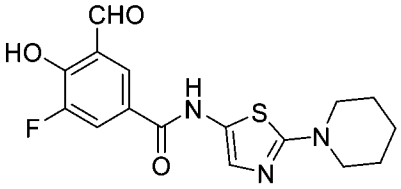
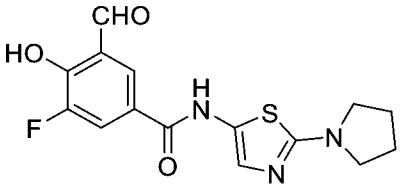
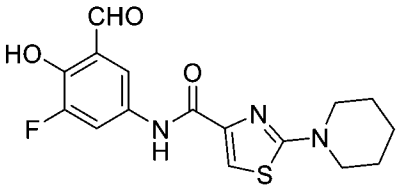
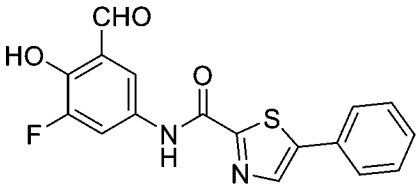
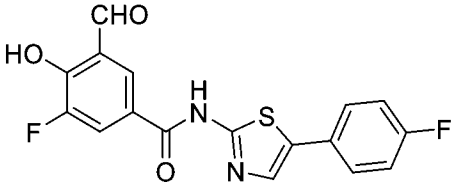
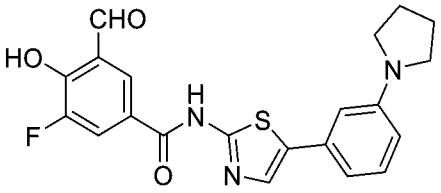
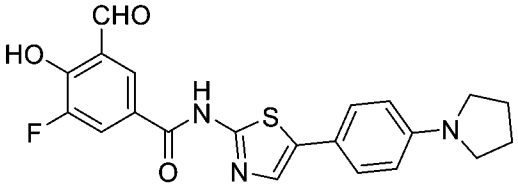
【0078】 在一些實施例中，當任一具體基團經取代時，所指示基團經一或多個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：側氧基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、鹵素、-CN、-OR^{A1}、-SR^{A1}、-$NR^{A2}R^{A3}$、-NO_2、-C=NH(OR^{A1})、-C(O)R^{A1}、-OC(O)R^{A1}、-C(O)OR^{A1}、-C(O)$NR^{A2}R^{A3}$、-OC(O)$NR^{A2}R^{A3}$、-NR^{A1}C(O)R^{A2}、-NR^{A1}C(O)OR^{A2}、-NR^{A1}C(O)$NR^{A2}R^{A3}$、-S(O)R^{A1}、-$S(O)_2R^{A1}$、-NR^{A1}S(O)R^{A2}、-C(O)NR^{A1}S(O)R^{A2}、-$NR^{A1}S(O)_2R^{A2}$、-C(O)$NR^{A1}S(O)_2R^{A2}$、-S(O)$NR^{A2}R^{A3}$、-$S(O)_2NR^{A2}R^{A3}$、-P(O)(OR^{A2})(OR^{A3})、C_3-C_8環烷基、3 至 12 員雜環基、5 至 10 員雜芳基、C_6-C_{14}芳基、-(C_1-C_3伸烷基)CN、-(C_1-C_3伸烷基)OR^{A1}、-(C_1-C_3伸烷基)SR^{A1}、-(C_1-C_3伸烷基)$NR^{A2}R^{A3}$、-(C_1-C_3伸烷基)CF_3、-(C_1-C_3伸烷基)NO_2、-C=NH(OR^{A1})、-(C_1-C_3伸烷基)C(O)R^{A1}、-(C_1-C_3伸烷基)OC(O)R^{A1}、-(C_1-C_3伸烷基)C(O)OR^{A1}、-(C_1-C_3伸烷基)C(O)$NR^{A2}R^{A3}$、-(C_1-C_3伸烷基)OC(O)$NR^{A2}R^{A3}$、-(C_1-C_3伸烷基)NR^{A1}C(O)R^{A2}、-(C_1-C_3伸烷基)NR^{A1}C(O)OR^{A2}、-(C_1-C_3伸烷基)NR^{A1}C(O)$NR^{A2}R^{A3}$、-(C_1-C_3伸烷基)S(O)R^{A1}、-(C_1-C_3伸烷基)$S(O)_2R^{A1}$、-(C_1-C_3伸烷基)NR^{A1}S(O)R^{A2}、-C(O)(C_1-C_3伸烷基)NR^{A1}S(O)R^{A2}、-(C_1-C_3伸烷基)$NR^{A1}S(O)_2R^{A2}$、-(C_1-C_3伸烷基)C(O)$NR^{A1}S(O)_2R^{A2}$、-(C_1-C_3伸烷基)S(O)$NR^{A2}R^{A3}$、-(C_1-C_3伸烷基)$S(O)_2NR^{A2}R^{A3}$、-(C_1-C_3伸烷基)P(O)(OR^{A2})(OR^{A3})、-(C_1-C_3伸烷基)(C_3-C_8環烷基)、-(C_1-C_3伸烷基)(3 至 12 員雜環基)、-(C_1-C_3伸烷基)(5 至 10 員雜芳基)及-(C_1-C_3伸烷基)(C_6-C_{14}芳基)，其中一或多個取代基各自獨立地未經取代或經一或多個獨立地選自由以下組成之群之其他取代基取代：鹵素、側氧基、-OR^{A4}、-$NR^{A4}R^{A5}$、-C(O)R^{A4}、-CN、-S(O)R^{A4}、-$S(O)_2R^{A4}$、-P(O)(OR^{A4})(OR^{A5})、-(C_1-C_3伸烷基)OR^{A4}、-(C_1-C_3伸烷基)$NR^{A4}R^{A5}$、-(C_1-C_3伸烷基)C(O)R^{A4}、-(C_1-C_3伸烷基)S(O)R^{A4}、-(C_1-C_3伸烷基)$S(O)_2R^{A4}$、-(C_1-C_3伸烷基)P(O)(OR^{A4})(OR^{A5})、C_3-C_8環烷基、C_1-C_6烷基及經側氧基、-OH 或鹵素取代之 C_1-C_6烷基；其中每一 R^{A1} 皆獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8環烷基、C_6-C_{14}芳基、5 至 6 員雜芳基或 3 至 6 員

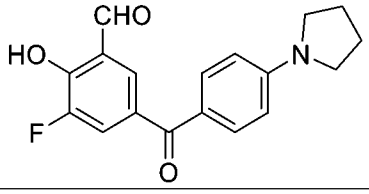
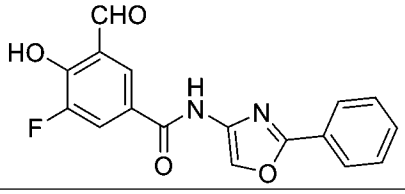
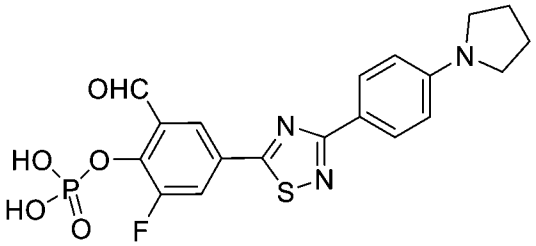
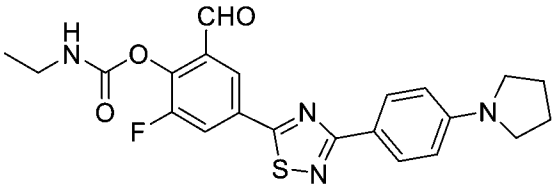
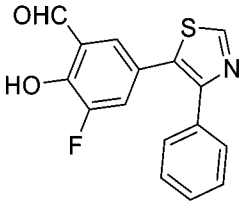
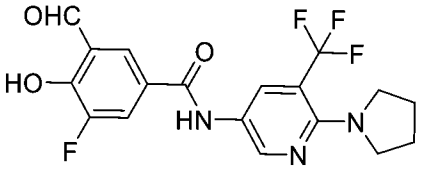
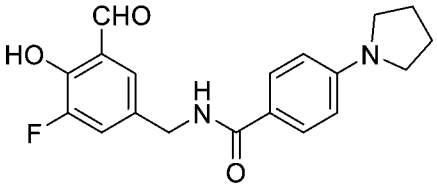
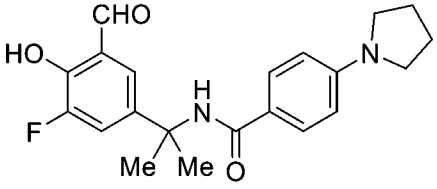
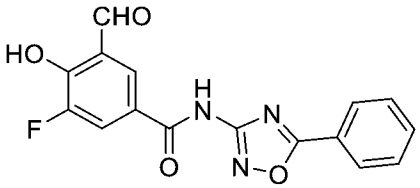
雜環基，其中 C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8環烷基、C_6-C_{14}芳基、5 至 6 員雜芳基及 3 至 6 員雜環基獨立地未經取代或經以下取代：鹵素、側氧基、-CN、-OR^{A6}、-$NR^{A6}R^{A7}$、-P(O)(OR^{A6})(OR^{A6})、苯基、經鹵素取代之苯基、C_1-C_6烷基或經鹵素、-OH 或側氧基取代之 C_1-C_6烷基；R^{A2} 及 R^{A3} 各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8環烷基、C_6-C_{14}芳基、5 至 6 員雜芳基或 3 至 6 員雜環基，其中 C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8環烷基、C_6-C_{14}芳基、5 至 6 員雜芳基及 3 至 6 員雜環基各自獨立地未經取代或經鹵素、側氧基、-CN、-OR^{A6}、-$NR^{A6}R^{A7}$、C_1-C_6烷基或經鹵素、-OH 或側氧基取代之 C_1-C_6烷基取代；且 R^{A4}、R^{A5}、R^{A6}及 R^{A7}各自獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、經一或多個鹵素取代之 C_1-C_6烷基、經一或多個鹵素取代之 C_2-C_6烯基或經一或多個鹵素取代之 C_2-C_6炔基。

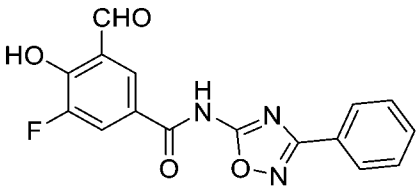
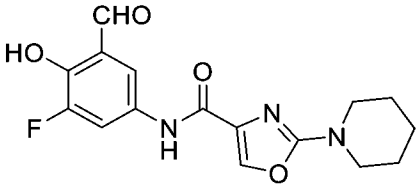
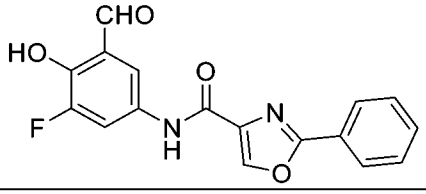
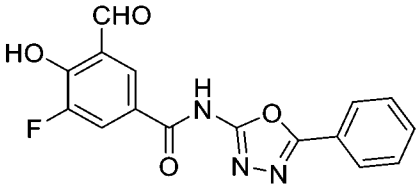
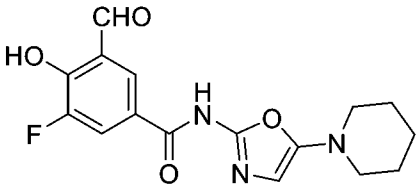
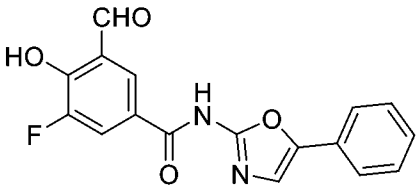
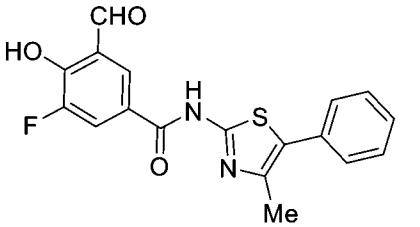
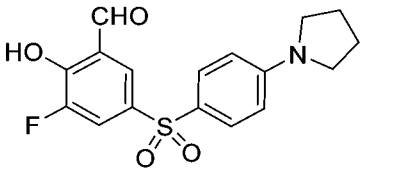
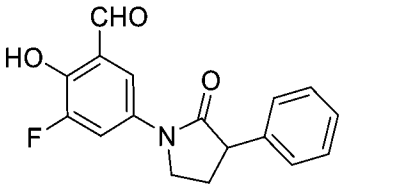
【0079】　在一些實施例中，本文提供表 1 中所述之化合物及其鹽。

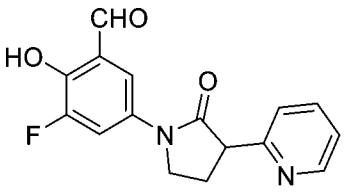
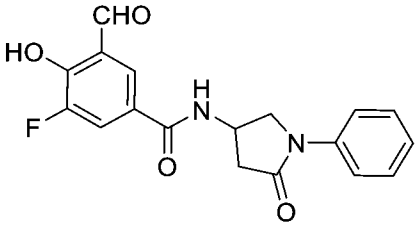
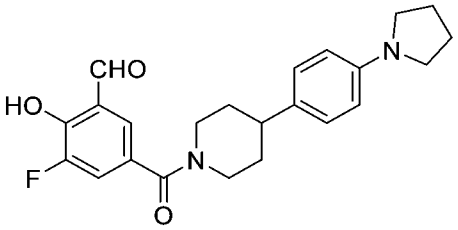
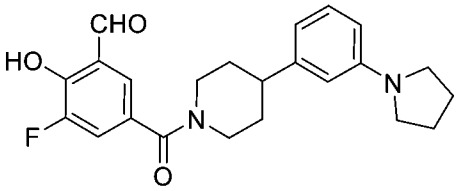
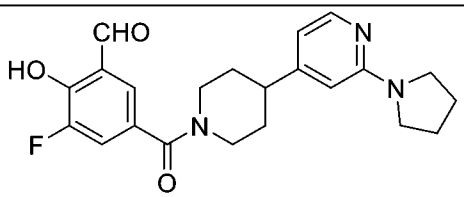
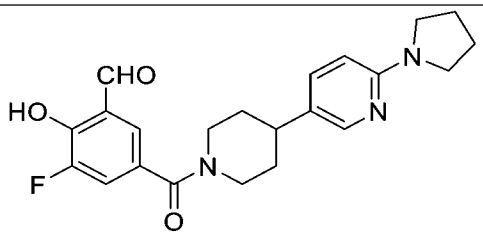
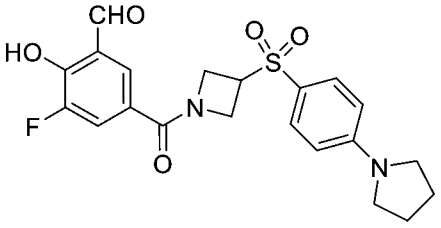
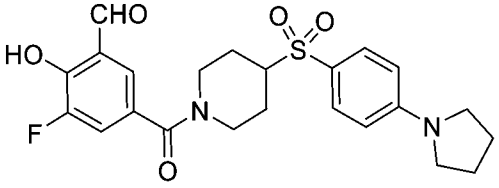
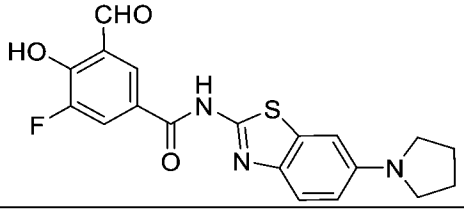
表 1.

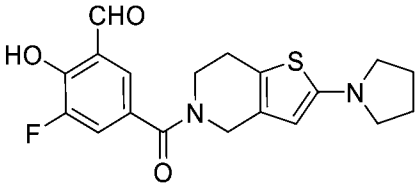
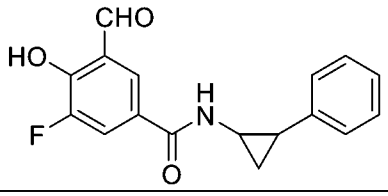
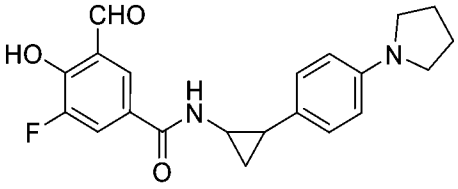
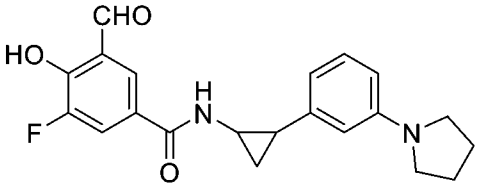
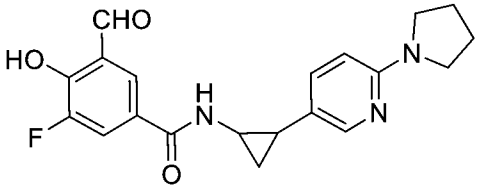
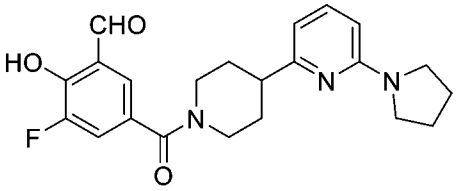
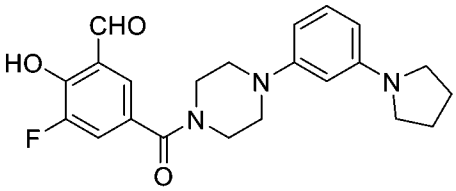
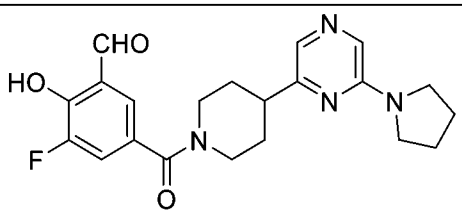
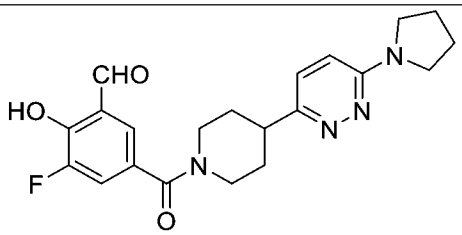
化合物編號	化學結構	化學名稱
1		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(5-(六氫吡啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲醯胺
2		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲醯胺
3		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(5-(六氫吡啶-1-基)噻唑-2-基)苯甲醯胺
4		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(5-苯基噻唑-2-基)苯甲醯胺

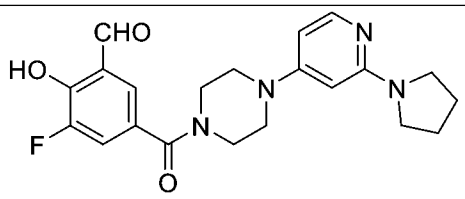
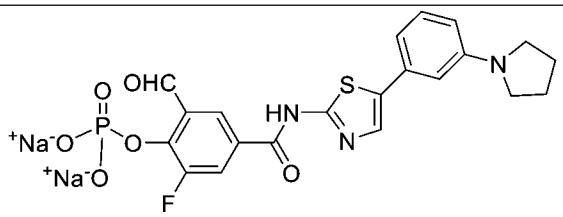
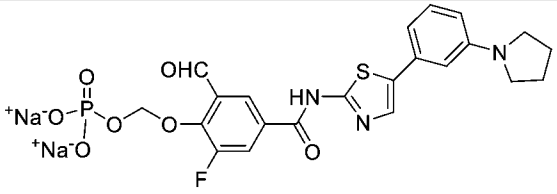
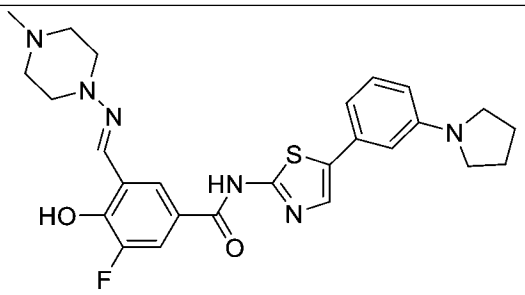
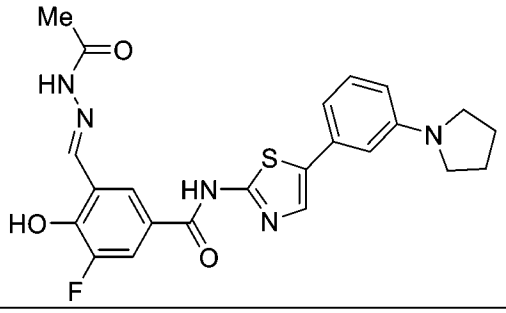
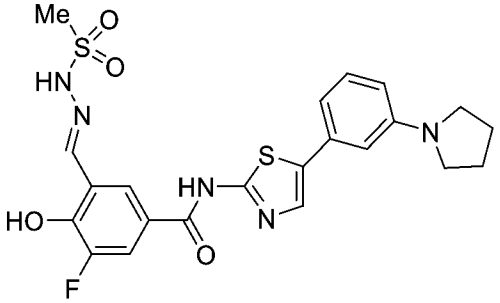
5		N-(5-(4-環丙基六氫吡啡-1-基)噻唑-2-基)-3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯甲醯胺
6		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(4-苯基噻唑-2-基)苯甲醯胺
7		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(2-(六氫吡啶-1-基)噻唑-5-基)苯甲醯胺
8		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(2-(吡咯啶-1-基)噻唑-5-基)苯甲醯胺
9		N-(3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯基)-2-(六氫吡啶-1-基)噻唑-4-甲醯胺
10		N-(3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯基)-5-苯基噻唑-2-甲醯胺
11		3-氟-N-(5-(4-氟苯基)噻唑-2-基)-5-甲醯基-4-羥基苯甲醯胺
12		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺
13		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(5-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺

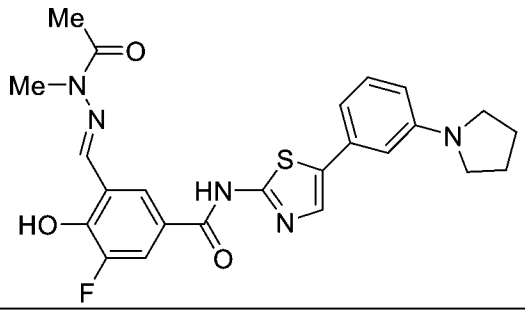
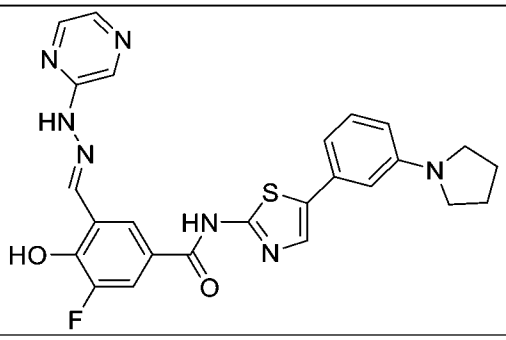
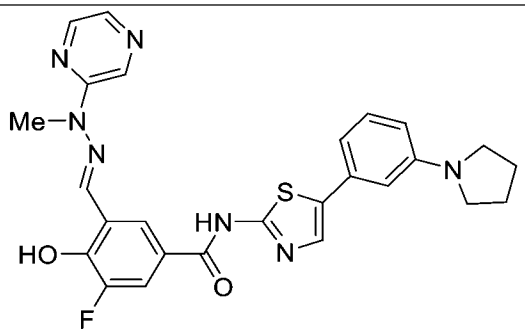
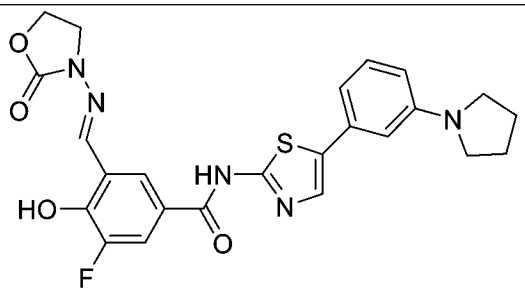
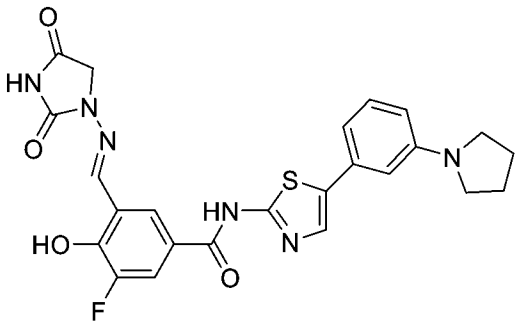
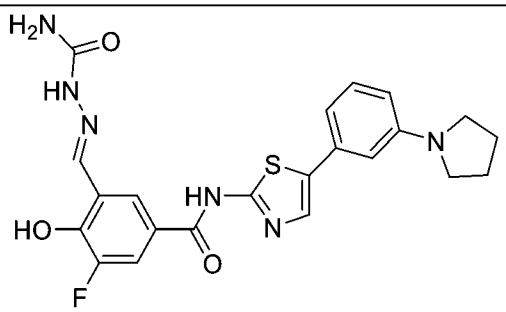
14		3-氟-2-羥基-5-(4-(吡咯啶-1-基)苯甲醯基)苯甲醛
15		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(2-苯基噁唑-4-基)苯甲醯胺
16		磷酸二氫 2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
17		乙基胺基甲酸 2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
18		3-氟-2-羥基-5-(4-苯基噻唑-5-基)苯甲醛
19		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(6-(吡咯啶-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯甲醯胺
20		N-(3-氟-5-甲醯基-4-羥基苄基)-4-(吡咯啶-1-基)苯甲醯胺
21		N-(2-(3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯基)丙-2-基)-4-(吡咯啶-1-基)苯甲醯胺
22		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醯胺

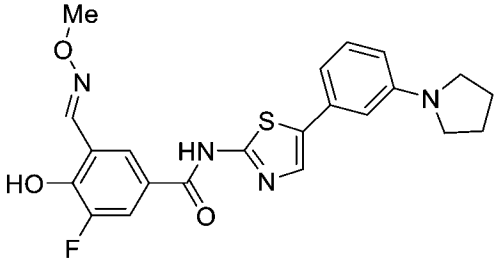
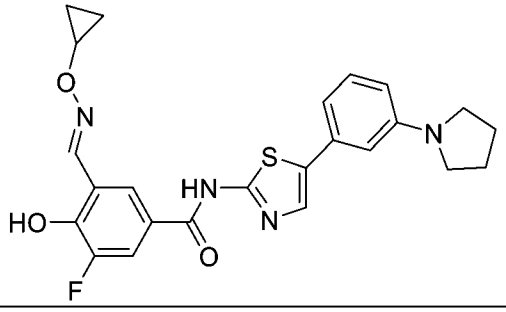
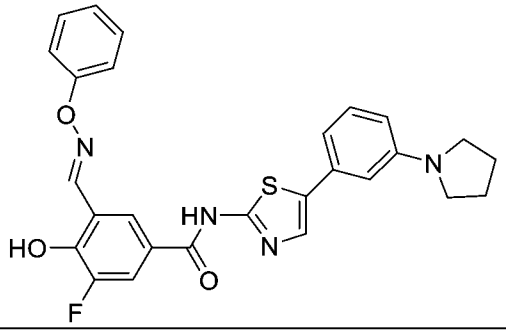
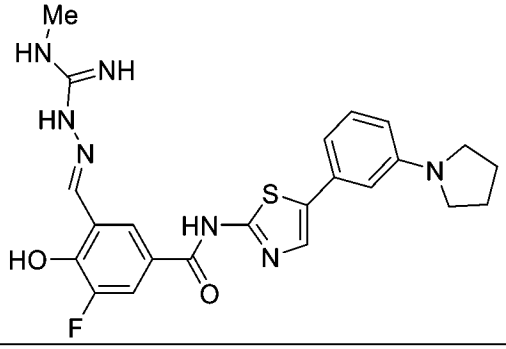
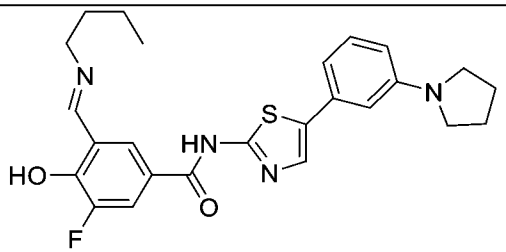
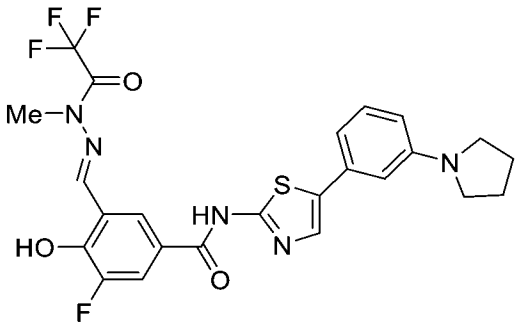
23		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲醯胺
24		N-(3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯基)-2-(六氫吡啶-1-基)噁唑-4-甲醯胺
25		N-(3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯基)-2-苯基噁唑-4-甲醯胺
26		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲醯胺
27		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(5-(六氫吡啶-1-基)噁唑-2-基)苯甲醯胺
28		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(5-苯基噁唑-2-基)苯甲醯胺
29		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(4-甲基-5-苯基噻唑-2-基)苯甲醯胺
30		3-氟-2-羥基-5-((4-(吡咯啶-1-基)苯基)磺醯基)苯甲醛
31		3-氟-2-羥基-5-(2-側氧基-3-苯基吡咯啶-1-基)苯甲醛

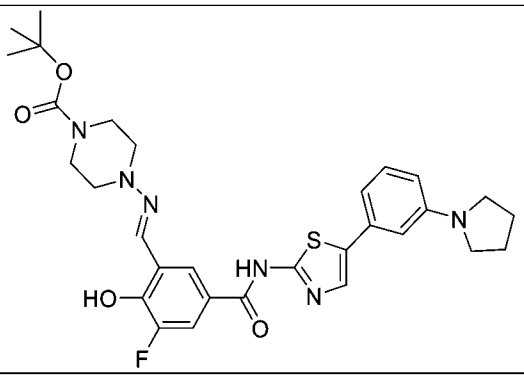
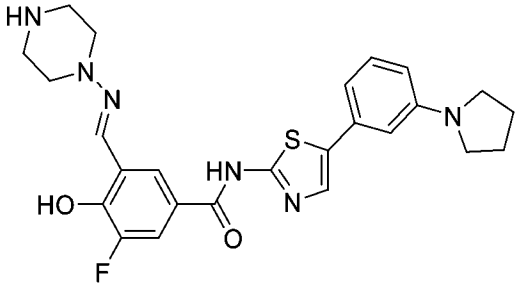
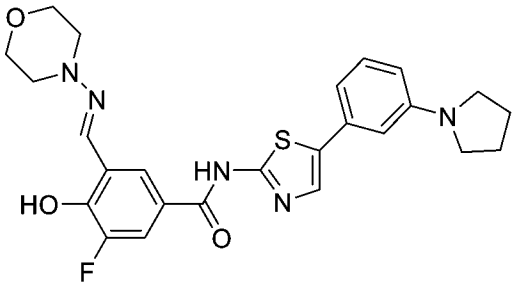
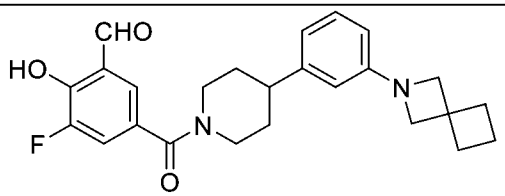
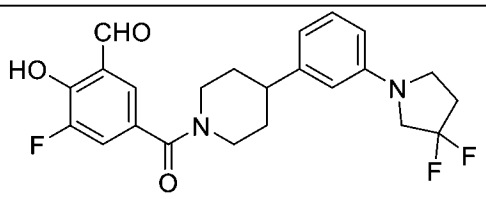
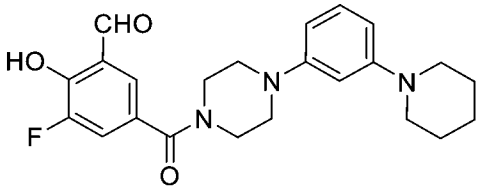
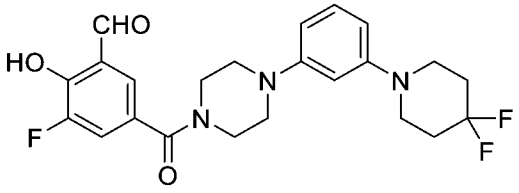
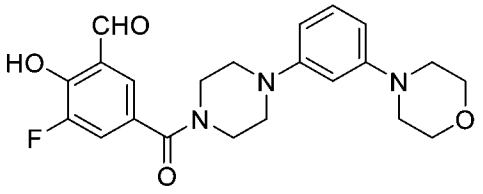
32		3-氟-2-羥基-5-(2-側氧基-3-(吡啶-2-基)吡咯啶-1-基)苯甲醛
33		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(5-側氧基-1-苯基吡咯啶-3-基)苯甲醯胺
34		3-氟-2-羥基-5-(4-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)六氫吡啶-1-羰基)苯甲醛
35		3-氟-2-羥基-5-(4-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)六氫吡啶-1-羰基)苯甲醛
36		3-氟-2-羥基-5-(4-(2-(吡咯啶-1-基)吡啶-4-基)六氫吡啶-1-羰基)苯甲醛
37		3-氟-2-羥基-5-(4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-羰基)苯甲醛
38		3-氟-2-羥基-5-(3-((4-(吡咯啶-1-基)苯基)磺醯基)氮雜環丁烷-1-羰基)苯甲醛
39		3-氟-2-羥基-5-(4-((4-(吡咯啶-1-基)苯基)磺醯基)六氫吡啶-1-羰基)苯甲醛
40		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(6-(吡咯啶-1-基)苯并[d]噻唑-2-基)苯甲醯胺

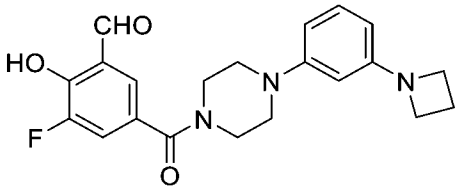
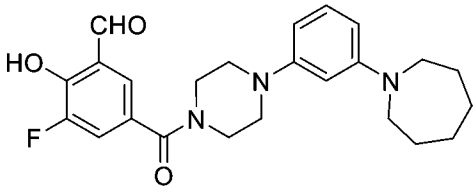
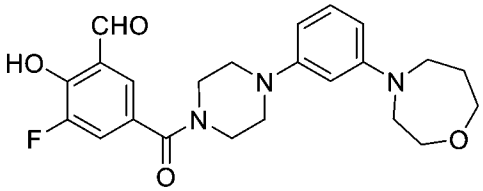
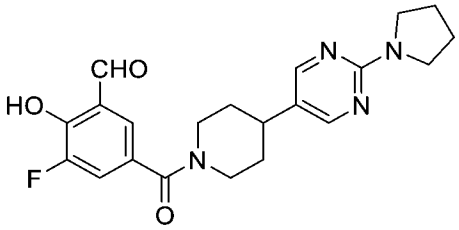
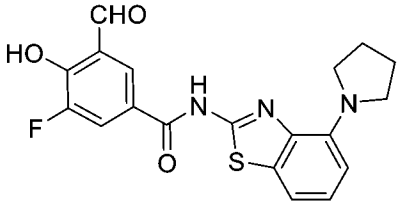
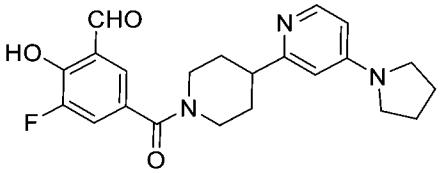
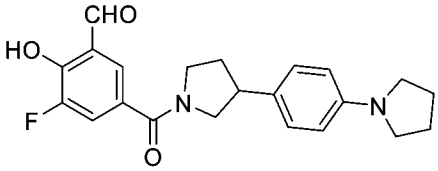
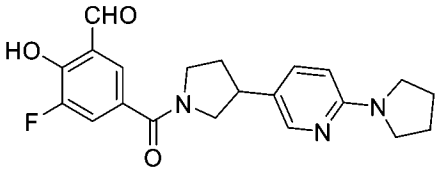
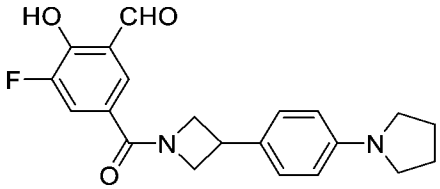
41		3-氟-2-羥基-5-(2-(吡咯啶-1-基)-4,5,6,7-四氫噻吩并[3,2-c]吡啶-5-羰基)苯甲醛
42		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(2-苯基環丙基)苯甲醯胺
43		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)環丙基)苯甲醯胺
44		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(2-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)環丙基)苯甲醯胺
45		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(2-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)環丙基)苯甲醯胺
46		3-氟-2-羥基-5-(4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羰基)苯甲醛
47		3-氟-2-羥基-5-(4-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)六氫吡啉-1-羰基)苯甲醛
48		3-氟-2-羥基-5-(4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啉-2-基)六氫吡啶-1-羰基)苯甲醛
49		3-氟-2-羥基-5-(4-(6-(吡咯啶-1-基)嗒啉-3-基)六氫吡啶-1-羰基)苯甲醛

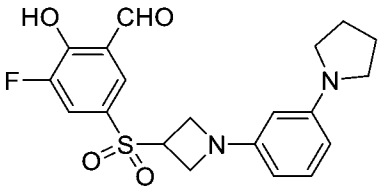
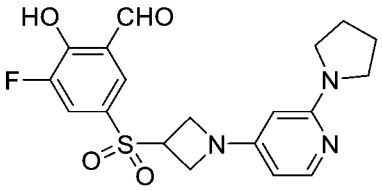
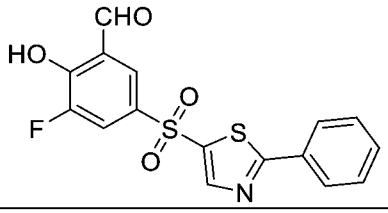
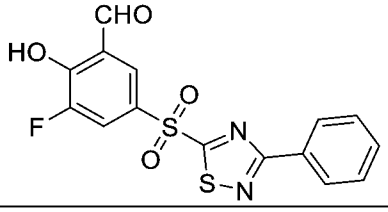
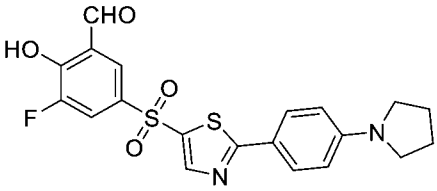
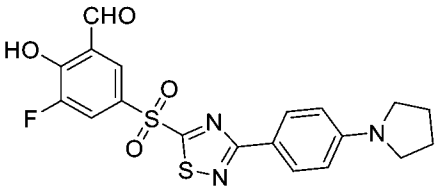
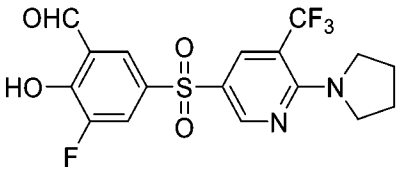
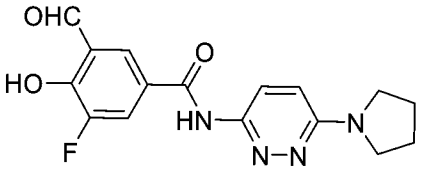
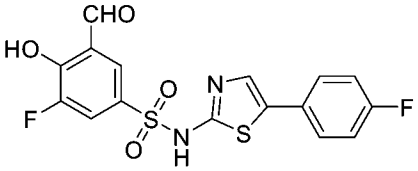
50		3-氟-2-羥基-5-(4-(2-(吡咯啶-1-基)吡啶-4-基)六氫吡啡-1-羰基)苯甲醛
51		磷酸 2-((11-氧烷基(oxidanyl))-l3-甲基)-6-氟-4-((5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)胺基甲醯基)苯酯鈉
52		磷酸(2-氟-6-甲醯基-4-((5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)胺基甲醯基)苯氧基)甲酯鈉
53		(E)-3-氟-4-羥基-5-(((4-甲基六氫吡啡-1-基)亞胺基)甲基)-N-(5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺
54		(E)-3-((2-乙醯基亞肼基)甲基)-5-氟-4-羥基-N-(5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺
55		(E)-3-氟-4-羥基-5-((2-(甲基磺醯基)亞肼基)甲基)-N-(5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺

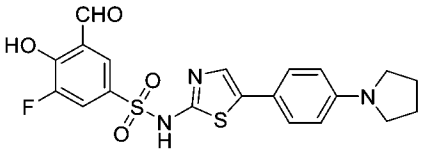
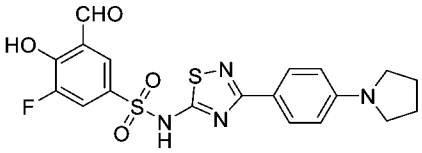
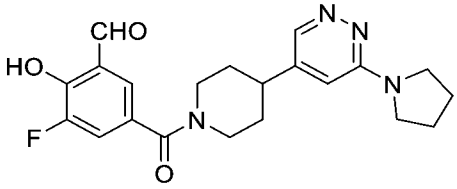
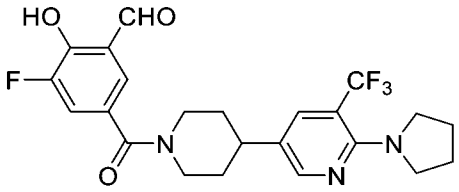
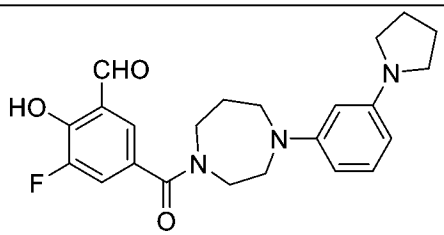
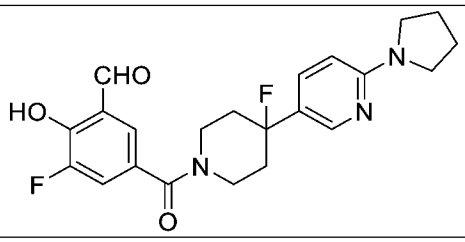
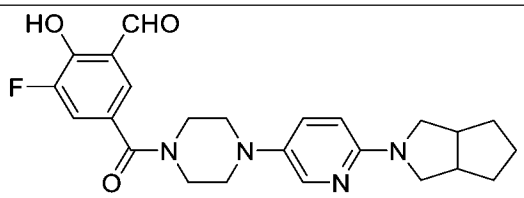
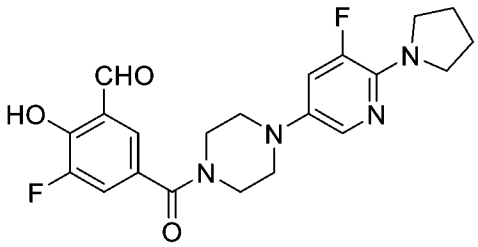
56		(E)-3-((2-乙醯基-2-甲基亞肼基)甲基)-5-氟-4-羥基-N-(5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺
57		(E)-3-氟-4-羥基-5-((2-(吡啡-2-基)亞肼基)甲基)-N-(5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺
58		(E)-3-氟-4-羥基-5-((2-甲基-2-(吡啡-2-基)亞肼基)甲基)-N-(5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺
59		(E)-3-氟-4-羥基-5-(((2-側氧基噁唑啶-3-基)亞胺基)甲基)-N-(5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺
60		(E)-3-(((2,4-二側氧基咪唑啶-1-基)亞胺基)甲基)-5-氟-4-羥基-N-(5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺
61		(E)-2-(3-氟-2-羥基-5-((5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)胺基甲醯基)亞苄基)肼-1-甲醯胺

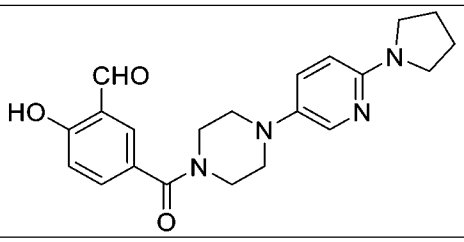
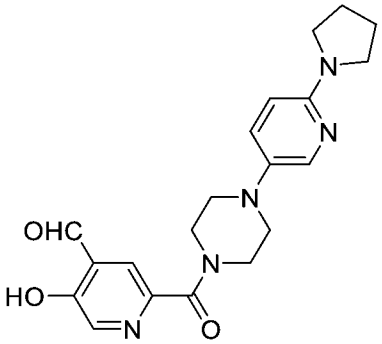
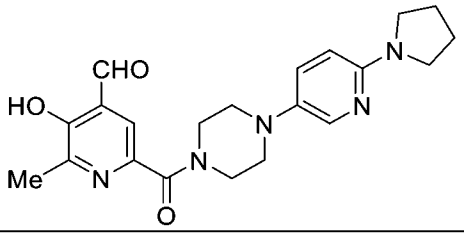
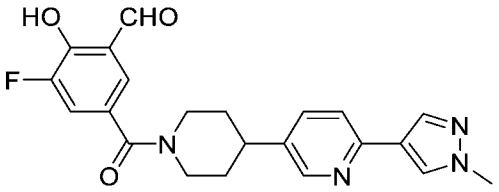
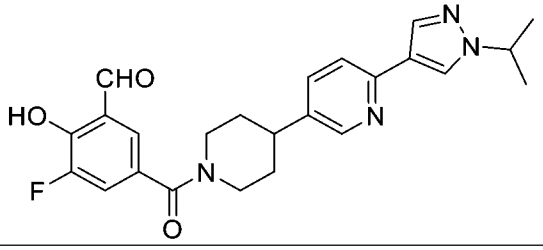
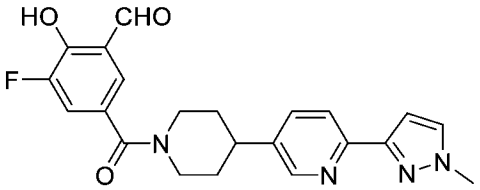
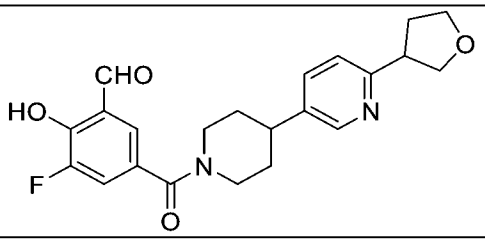
62		(E)-3-氟-4-羥基-5-((甲氧基亞胺基)甲基)-N-(5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺
63		(E)-3-((環丙氧基亞胺基)甲基)-5-氟-4-羥基-N-(5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺
64		(E)-3-氟-4-羥基-5-((苯氧基亞胺基)甲基)-N-(5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺
65		(E)-3-氟-4-羥基-5-((2-(N-甲基甲脒基(carbamimidoyl))亞肼基)甲基)-N-(5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺
66		(E)-3-((丁基亞胺基)甲基)-5-氟-4-羥基-N-(5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺
67		(E)-3-氟-4-羥基-5-((2-甲基-2-(2,2,2-三氟乙醯基)亞肼基)甲基)-N-(5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺

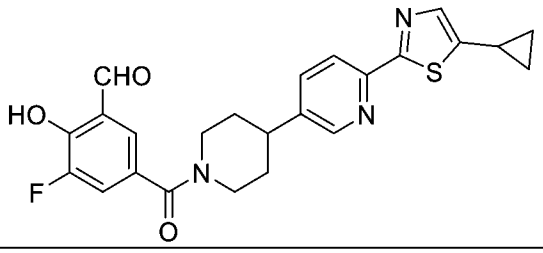
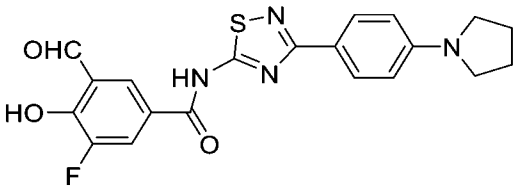
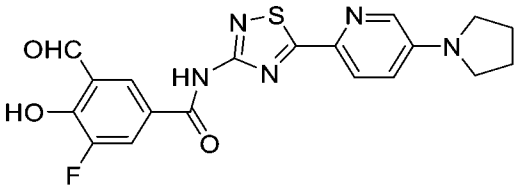
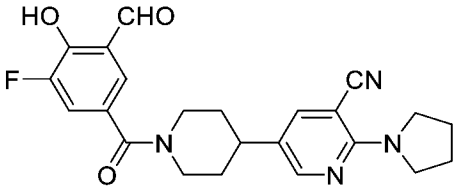
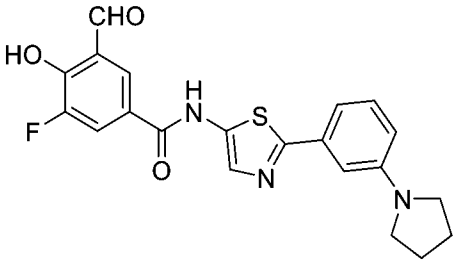
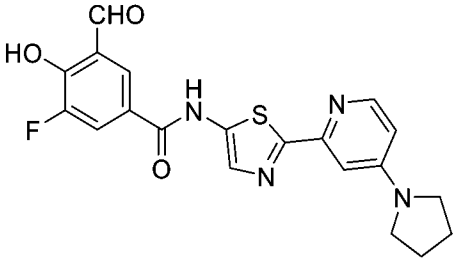
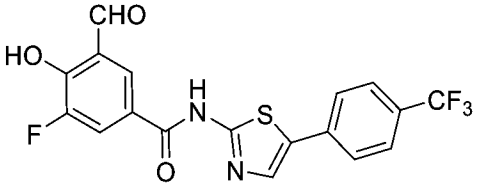
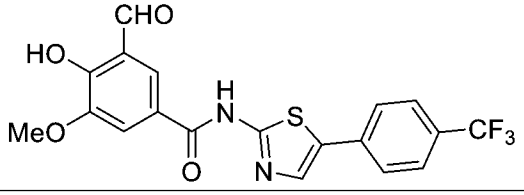
68		(E)-4-((3-氟-2-羥基-5-((5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)胺基甲醯基)亞苄基)胺基)六氫吡啡-1-甲酸第三丁酯
69		(E)-3-氟-4-羥基-5-((六氫吡啡-1-基亞胺基)甲基)-N-(5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺
70		(E)-3-氟-4-羥基-5-((嗎啉代亞胺基)甲基)-N-(5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺
71		5-(4-(3-(2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)苯基)六氫吡啶-1-羰基)-3-氟-2-羥基苯甲醛
72		5-(4-(3-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)苯基)六氫吡啶-1-羰基)-3-氟-2-羥基苯甲醛
73		3-氟-2-羥基-5-(4-(3-(六氫吡啶-1-基)苯基)六氫吡啡-1-羰基)苯甲醛
74		5-(4-(3-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)苯基)六氫吡啡-1-羰基)-3-氟-2-羥基苯甲醛
75		3-氟-2-羥基-5-(4-(3-嗎啉代苯基)六氫吡啡-1-羰基)苯甲醛

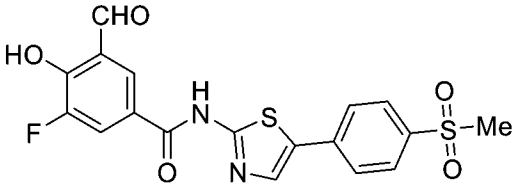
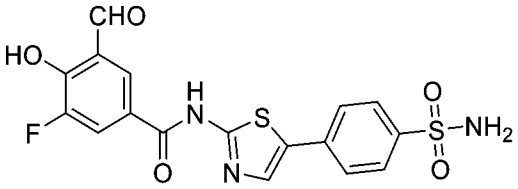
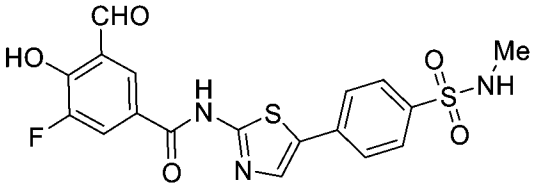
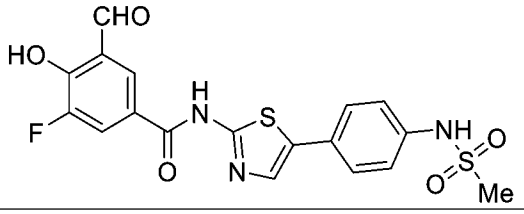
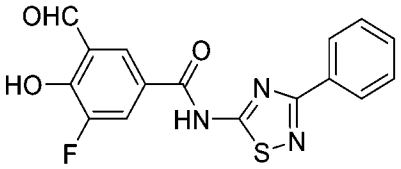
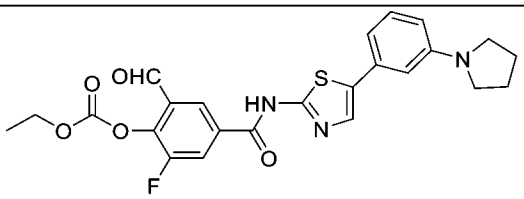
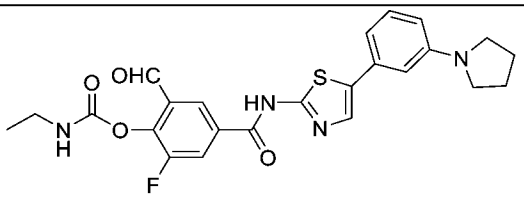
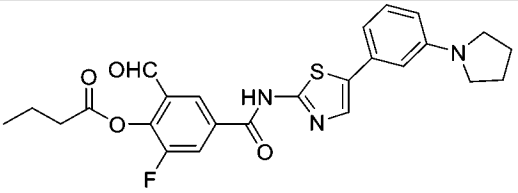
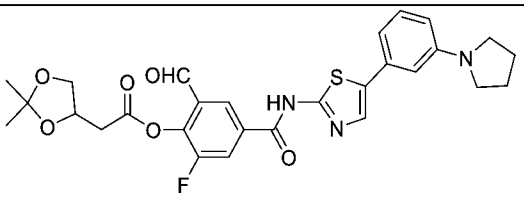
76		5-(4-(3-(氮雜環丁烷-1-基)苯基)六氫吡啡-1-羰基)-3-氟-2-羥基苯甲醛
77		5-(4-(3-(氮雜環庚烷-1-基)苯基)六氫吡啡-1-羰基)-3-氟-2-羥基苯甲醛
78		5-(4-(3-(1,4-氧氮雜環庚烷-4-基)苯基)六氫吡啡-1-羰基)-3-氟-2-羥基苯甲醛
79		3-氟-2-羥基-5-(4-(2-(吡咯啶-1-基)嘧啶-5-基)六氫吡啶-1-羰基)苯甲醛
80		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(4-(吡咯啶-1-基)苯并[d]噻唑-2-基)苯甲醯胺
81		3-氟-2-羥基-5-(4-(4-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羰基)苯甲醛
82		3-氟-2-羥基-5-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)吡咯啶-1-羰基)苯甲醛
83		3-氟-2-羥基-5-(3-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)吡咯啶-1-羰基)苯甲醛
84		3-氟-2-羥基-5-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)氮雜環丁烷-1-羰基)苯甲醛

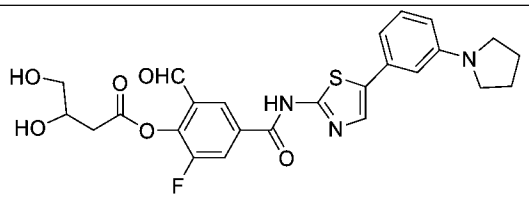
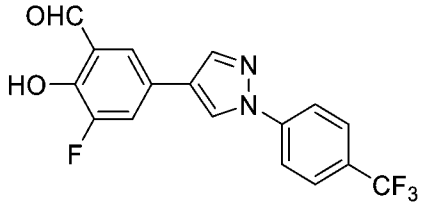
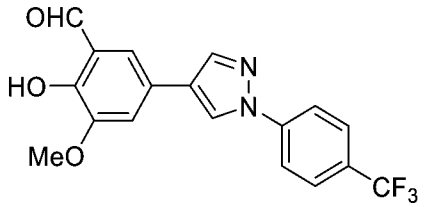
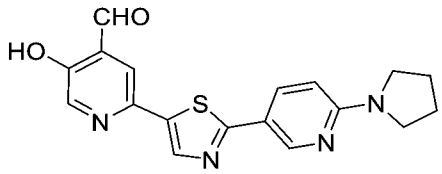
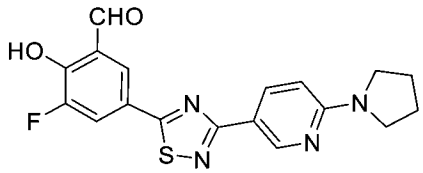
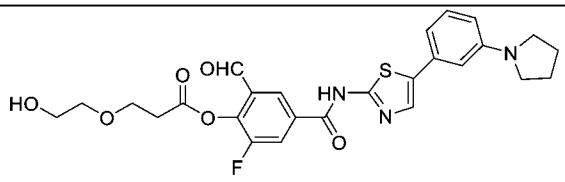
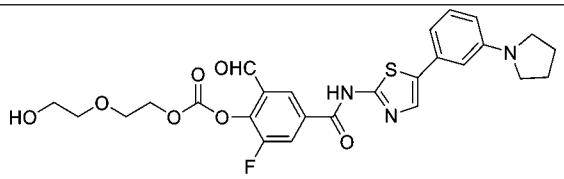
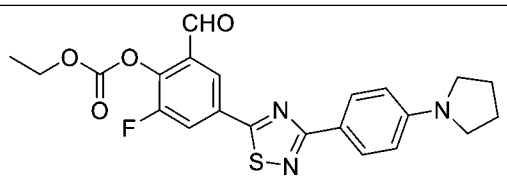
85		3-氟-2-羥基-5-((1-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)氮雜環丁烷-3-基)磺醯基)苯甲醛
86		3-氟-2-羥基-5-((1-(2-(吡咯啶-1-基)吡啶-4-基)氮雜環丁烷-3-基)磺醯基)苯甲醛
87		3-氟-2-羥基-5-((2-苯基噻唑-5-基)磺醯基)苯甲醛
88		-氟-2-羥基-5-((3-苯基-1,2,4-噻二唑-5-基)磺醯基)苯甲醛
89		3-氟-2-羥基-5-((2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-5-基)磺醯基)苯甲醛
90		3-氟-2-羥基-5-((3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)磺醯基)苯甲醛
91		3-氟-2-羥基-5-((6-(吡咯啶-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)磺醯基)苯甲醛
92		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(6-(吡咯啶-1-基)嗒吡-3-基)苯甲醯胺
93		3-氟-N-(5-(4-氟苯基)噻唑-2-基)-5-甲醯基-4-羥基苯磺醯胺

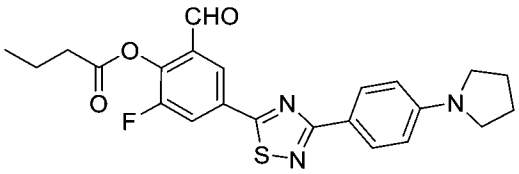
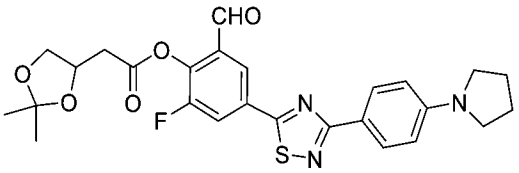
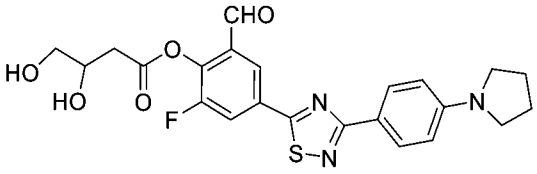
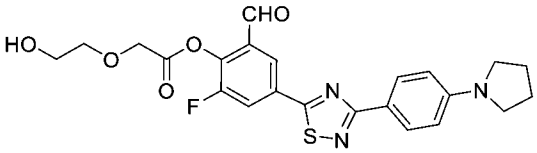
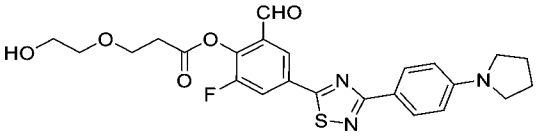
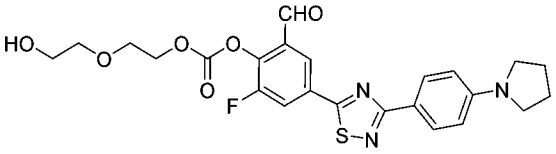
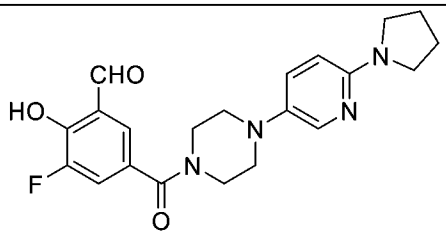
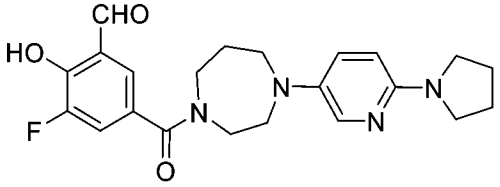
94		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(5-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯磺醯胺
95		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺醯胺
96		3-氟-2-羥基-5-(4-(6-(吡咯啶-1-基)嗒吡-4-基)六氫吡啶-1-羰基)苯甲醛
97		3-氟-2-羥基-5-(4-(6-(吡咯啶-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-羰基)苯甲醛
98		3-氟-2-羥基-5-(4-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-羰基)苯甲醛
99		3-氟-5-(4-氟-4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-羰基)-2-羥基苯甲醛
100		3-氟-5-(4-(6-(六氫環戊并[c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-3-基)六氫吡啉-1-羰基)-2-羥基苯甲醛
101		3-氟-5-(4-(5-氟-6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)六氫吡啉-1-羰基)-2-羥基苯甲醛

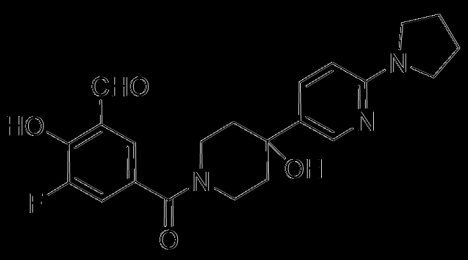
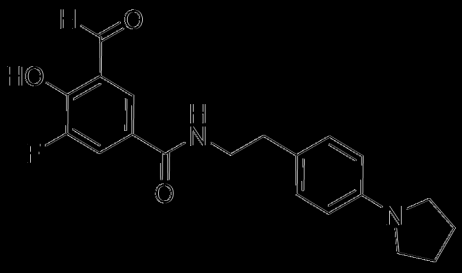
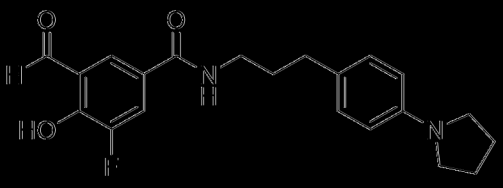
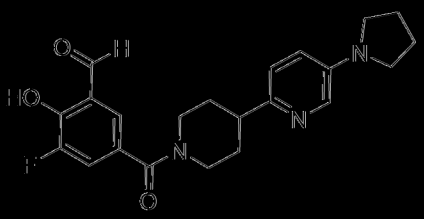
102		2-羥基-5-(4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)六氫吡啡-1-羰基)苯甲醛
103		5-羥基-2-(4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)六氫吡啡-1-羰基)異菸鹼醛
104		3-羥基-2-甲基-6-(4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)六氫吡啡-1-羰基)異菸鹼醛
105		3-氟-2-羥基-5-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-羰基)苯甲醛
106		3-氟-2-羥基-5-(4-(6-(1-異丙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-羰基)苯甲醛
107		3-氟-2-羥基-5-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-羰基)苯甲醛
108		3-氟-2-羥基-5-(4-(6-(四氫呋喃-3-基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-羰基)苯甲醛

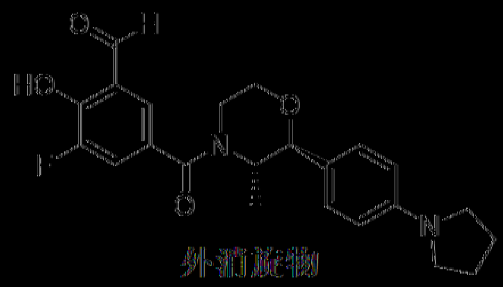
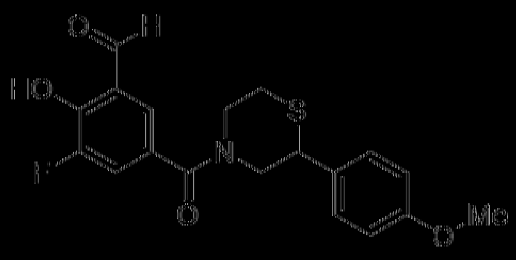
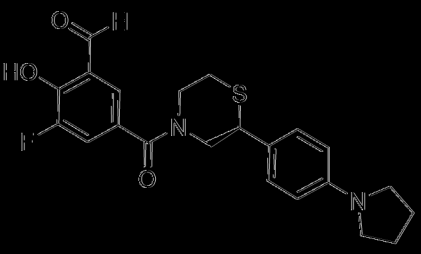
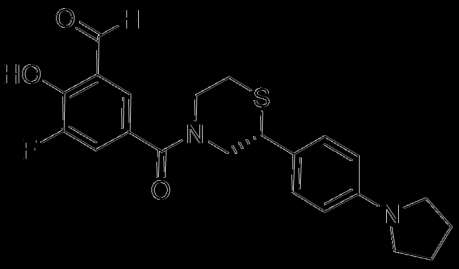
109		5-(4-(6-(5-環丙基噻唑-2-基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-羰基)-3-氟-2-羥基苯甲醛
110		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醯胺
111		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(5-(5-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基)-1,2,4-噻二唑-3-基)苯甲醯胺
112		5-(1-(3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯甲醯基)六氫吡啶-4-基)-2-(吡咯啶-1-基)菸鹼甲腈
113		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(2-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-5-基)苯甲醯胺
114		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(2-(4-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基)噻唑-5-基)苯甲醯胺
115		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(5-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺
116		3-甲醯基-4-羥基-5-甲氧基-N-(5-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺

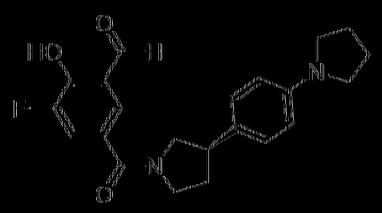
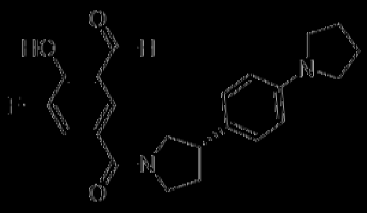
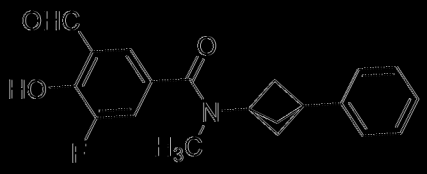
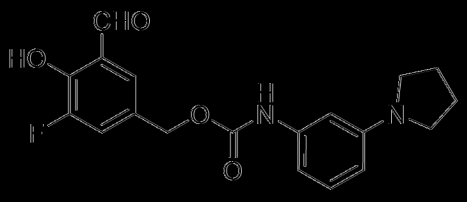
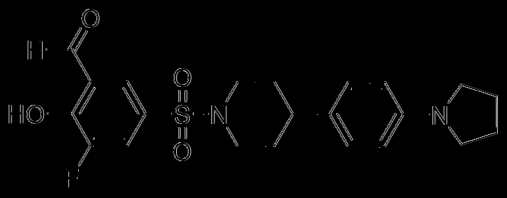
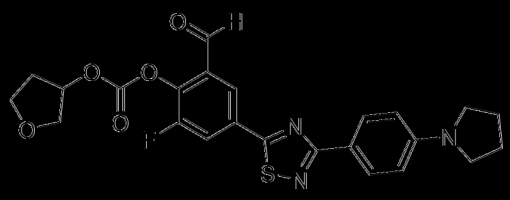
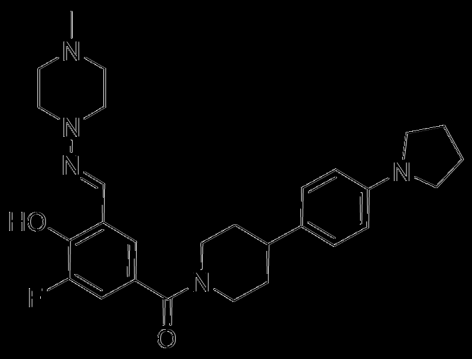
117		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(5-(4-(甲基磺醯基)苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺
118		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(5-(4-胺磺醯基苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺
119		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(5-(4-(N-甲基胺磺醯基)苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺
120		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(5-(4-(甲基磺醯胺基)苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺
121		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(3-苯基-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醯胺
122		碳酸乙酯(2-氟-6-甲醯基-4-((5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)胺基甲醯基)苯基)酯
123		乙基胺基甲酸 2-氟-6-甲醯基-4-((5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)胺基甲醯基)苯基酯
124		丁酸 2-氟-6-甲醯基-4-((5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)胺基甲醯基)苯基酯
125		2-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)乙酸 2-氟-6-甲醯基-4-((5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)

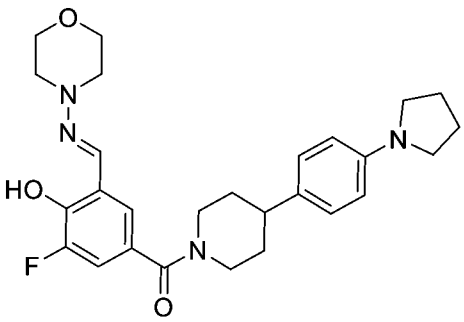
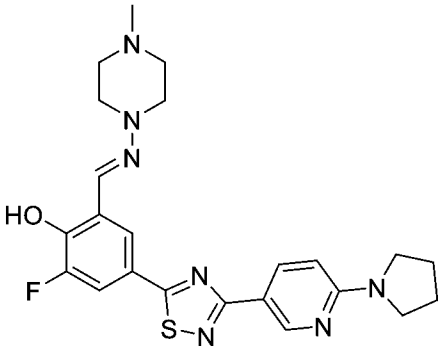
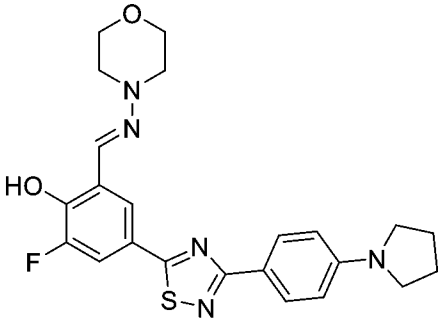
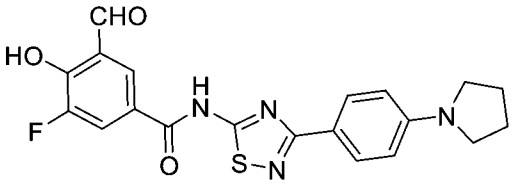
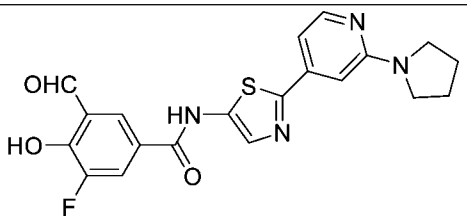
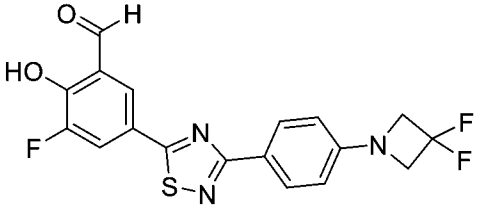
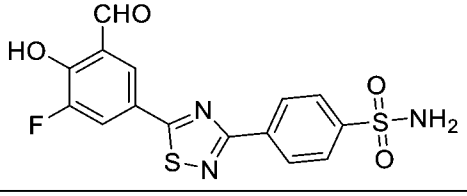
		胺基甲醯基)苯基酯
126		3,4-二羥基丁酸 2-氟-6-甲醯基-4-((5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)胺基甲醯基)苯基酯
127		3-氟-2-羥基-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)苯甲醛
128		2-羥基-3-甲氧基-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)苯甲醛
129		5-羥基-2-(2-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)噻唑-5-基)異菸鹼醛
130		3-氟-2-羥基-5-(3-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醛
131		3-(2-羥基乙氧基)丙酸 2-氟-6-甲醯基-4-((5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)胺基甲醯基)苯基酯
132		碳酸 2-氟-6-甲醯基-4-((5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)胺基甲醯基)苯基酯(2-(2-羥基乙氧基)乙基)酯
133		碳酸乙酯(2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基)酯

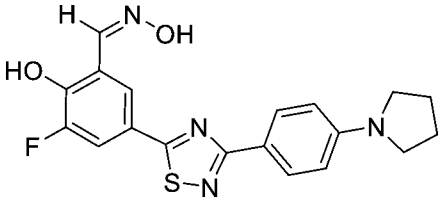
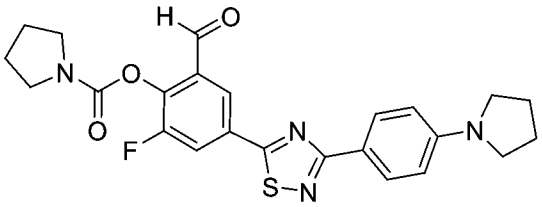
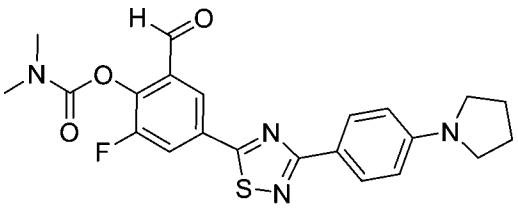
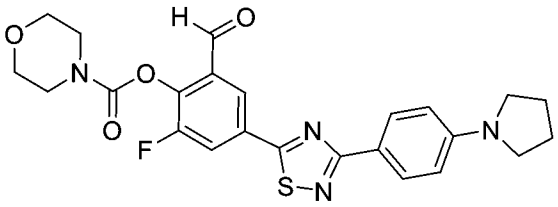
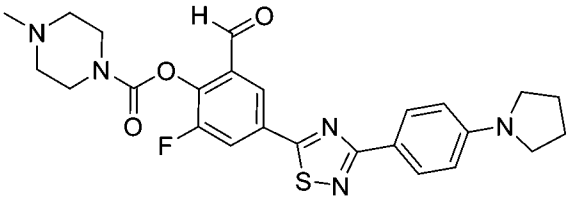
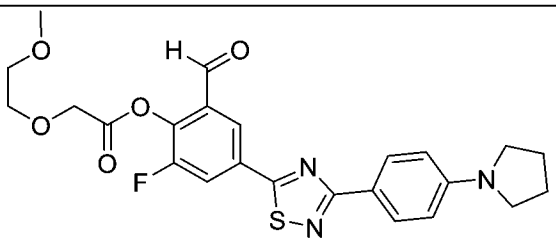
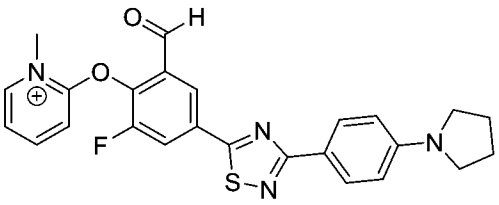
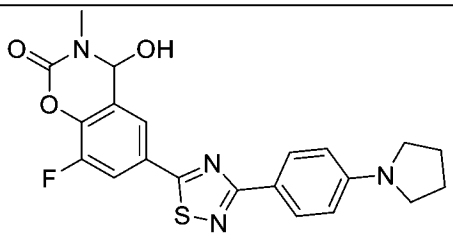
134		丁酸 2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
135		2-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)乙酸 2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
136		3,4-二羥基丁酸 2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
137		2-(2-羥基乙氧基)乙酸 2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
138		3-(2-羥基乙氧基)丙酸 2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
139		碳酸 2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯(2-(2-羥基乙氧基)乙基)酯
140		3-氟-2-羥基-5-(4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)六氫吡啡-1-羰基)苯甲醛
141		3-氟-2-羥基-5-(4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)-1,4-二氮

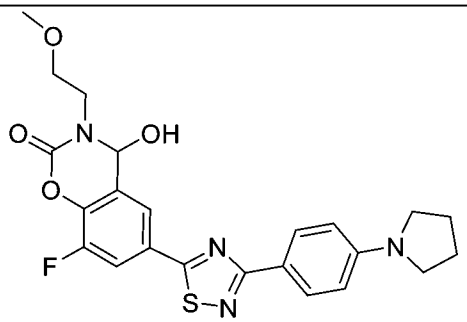
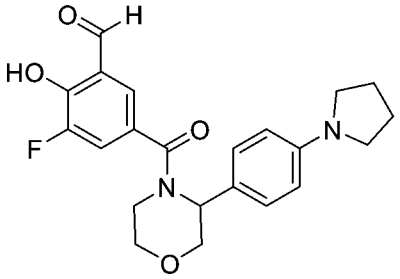
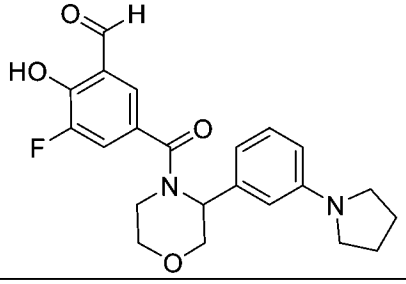
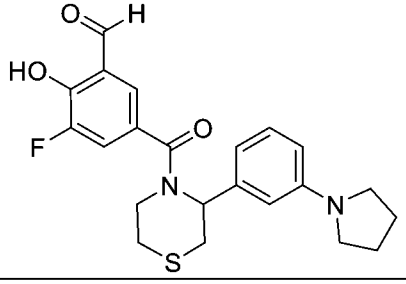
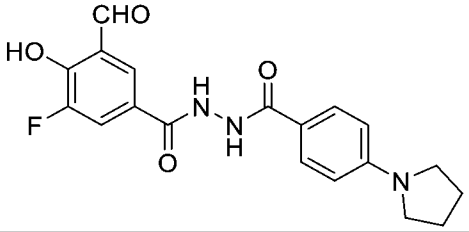
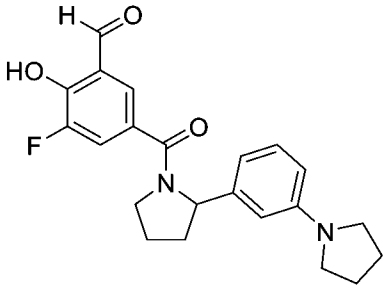
		雜環烷烴-1-羰基)苯甲醛 3-氟乙酸鹽
142		3-氟-2-羥基-5-(4-羥基-4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-羰基)苯甲醛
143		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(4-(吡咯啶-1-基)苯乙基)苯甲醯胺
144		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)丙基)苯甲醯胺
145		3-氟-2-羥基-5-(4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羰基)苯甲醛
146		3-氟-2-羥基-5-(4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羰基)苯甲醛
147		外消旋-3-氟-2-羥基-5-(2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)嗎啉-4-羰基)苯甲醛
148		相對-(S)-3-氟-2-羥基-5-(2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)嗎啉-4-羰基)苯甲醛

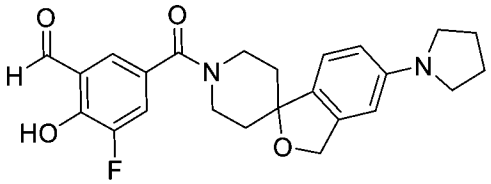
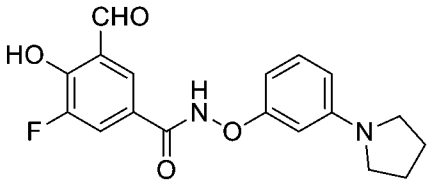
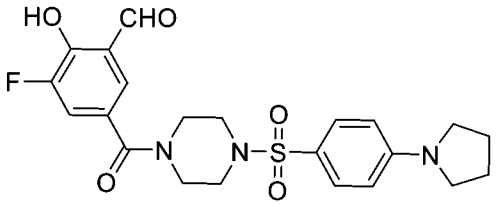
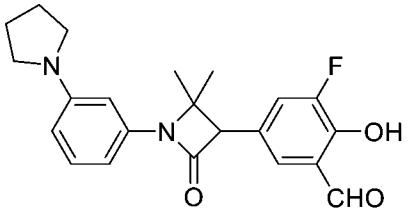
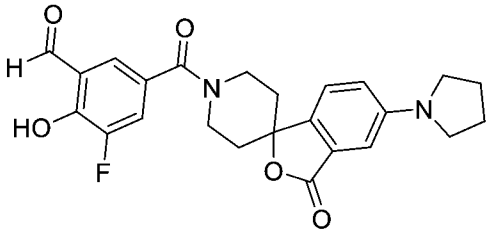
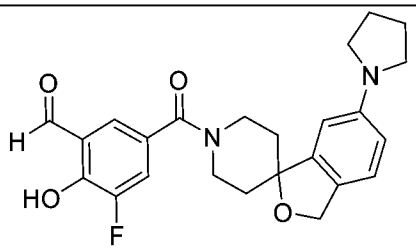
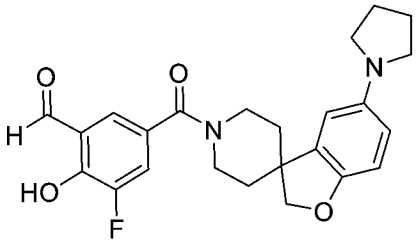
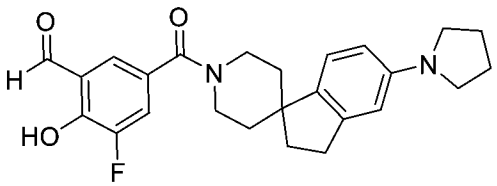
149	 相對立體化學	相對-(R)-3-氟-2-羥基-5-(2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)嗎啉-4-羰基)苯甲醛
150	 外消旋物	外消旋-3-氟-2-羥基-5-(2-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)嗎啉-4-羰基)苯甲醛
151	 外消旋物	外消旋-3-氟-2-羥基-5-((2S,3S)-3-甲基-2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)嗎啉-4-羰基)苯甲醛
152		外消旋-3-氟-2-羥基-5-(2-(4-甲氧基苯基)硫代嗎啉-4-羰基)苯甲醛
153		相對-(S)-3-氟-2-羥基-5-(2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)硫代嗎啉-4-羰基)苯甲醛
154		相對-(R)-3-氟-2-羥基-5-(2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)硫代嗎啉-4-羰基)苯甲醛
155		3-氟-2-羥基-5-(2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)吡咯啶-1-羰基)苯甲醛

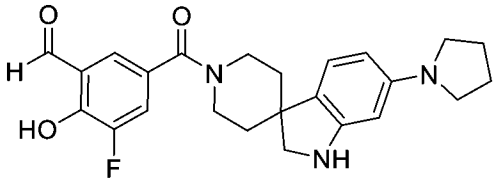
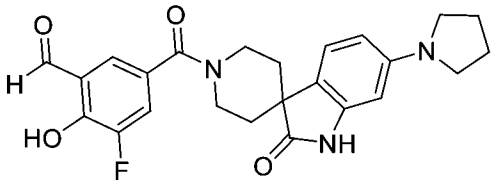
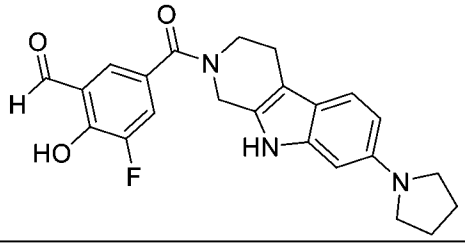
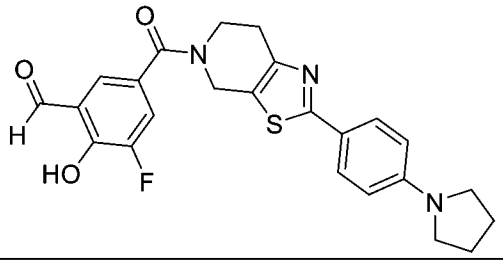
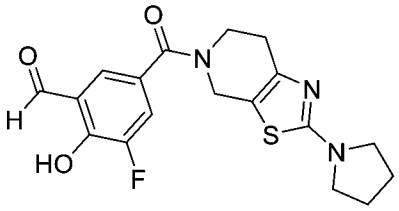
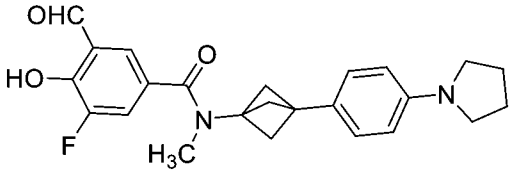
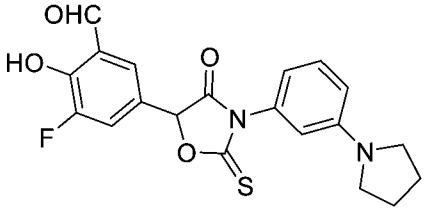
156	 相對立體化學	相對-(R)-3-氟-2-羥基-5-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)吡咯啶-1-羰基)苯甲醛
157	 相對立體化學	相對-(S)-3-氟-2-羥基-5-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)吡咯啶-1-羰基)苯甲醛
158		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-甲基-N-(3-苯基雙環[1.1.1]戊-1-基)苯甲醯胺
159		(3-(吡咯啶-1-基)苯基)胺基甲酸3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯酯
160		N'-(3-溴苯基)-3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯甲醯肼
161		3-氟-2-羥基-5-((4-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)六氫吡啶-1-基)磺醯基)苯甲醛
162		碳酸2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯(四氫呋喃-3-基)酯
163		(3-氟-4-羥基-5-(((4-甲基六氫吡啉-1-基)亞胺基)甲基)苯基)(4-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)六氫吡啶-1-基)甲酮

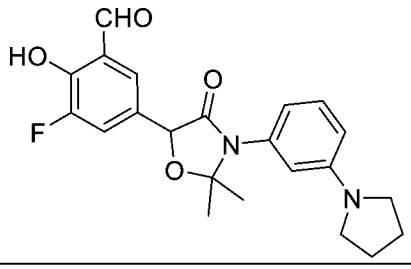
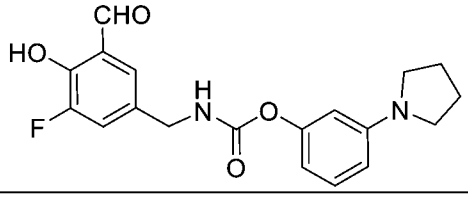
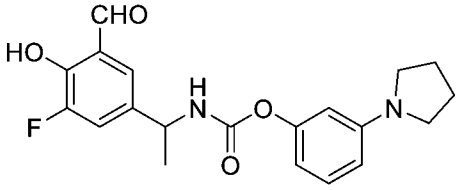
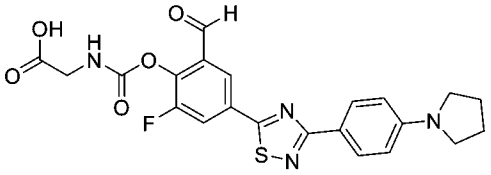
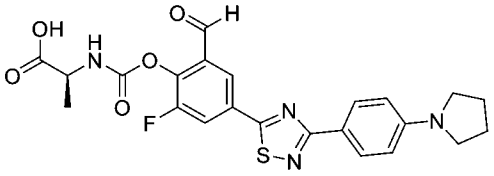
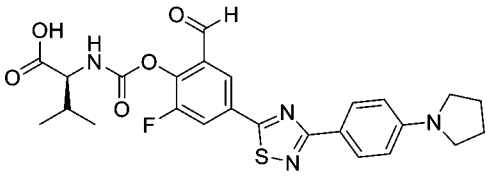
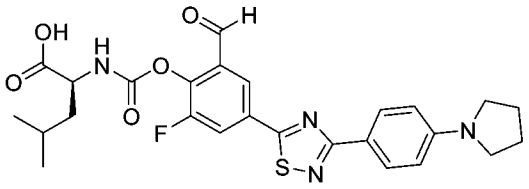
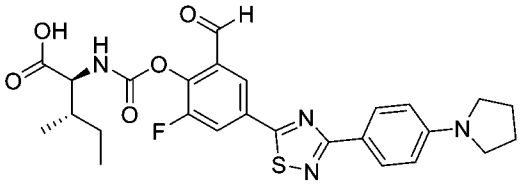
164		(3-氟-4-羥基-5-((嗎啉代亞胺基)甲基)苯基)(4-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)六氫吡啶-1-基)甲酮
165		(E)-2-氟-6-(((4-甲基六氫吡啡-1-基)亞胺基)甲基)-4-(3-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯酚
166		2-氟-6-((嗎啉代亞胺基)甲基)-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯酚
167		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醯胺
168		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(2-(2-(吡咯啶-1-基)吡啶-4-基)噻唑-5-基)苯甲醯胺
169		5-(3-(4-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-3-氟-2-羥基苯甲醛
170		4-(5-(3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯基)-1,2,4-噻二唑-3-基)苯磺醯胺

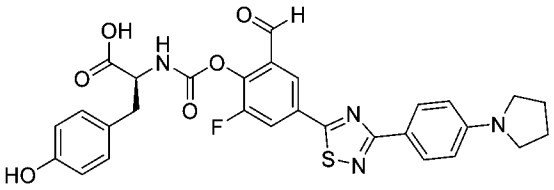
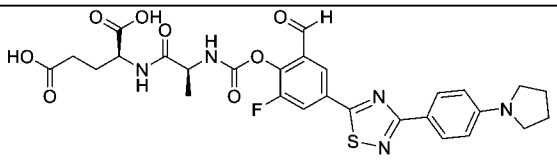
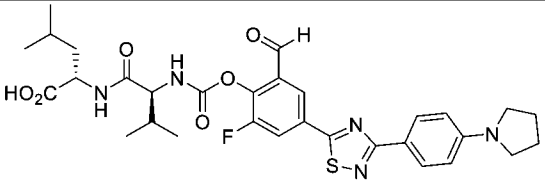
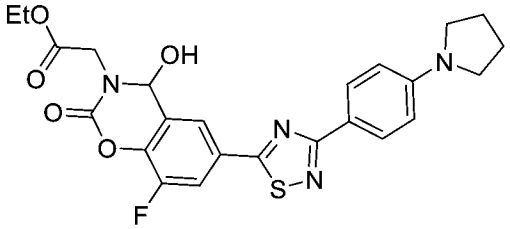
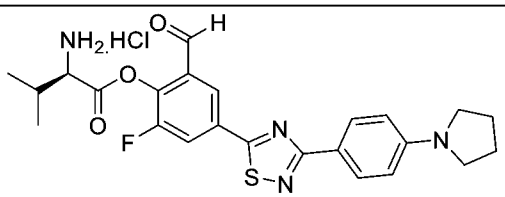
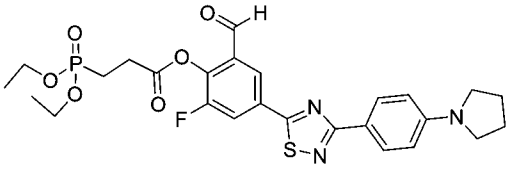
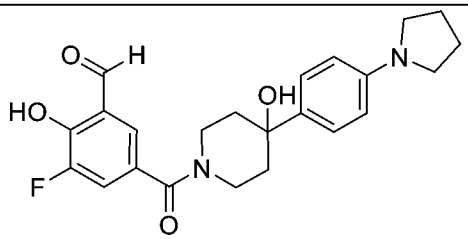
171		(Z)-3-氟-2-羥基-5-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醛肟
172		吡咯啶-1-甲酸 2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
173		二甲基胺基甲酸 2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
174		嗎啉-4-甲酸 2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
175		4-甲基六氫吡啡-1-甲酸 2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
176		2-(2-甲氧基乙氧基)乙酸 2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
177		2-(2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯氧基)-1-甲基吡啶-1-鎓
178		8-氟-4-羥基-3-甲基-6-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,3]噁

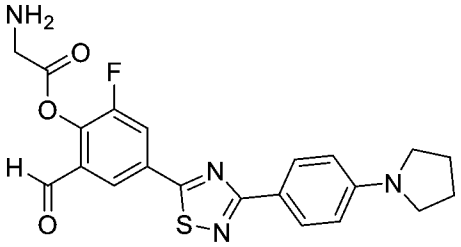
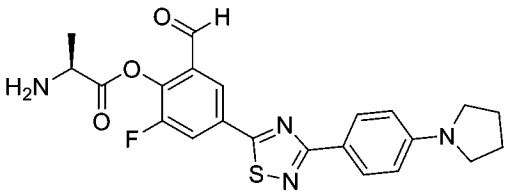
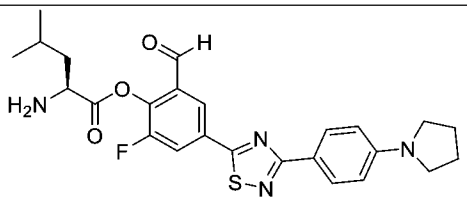
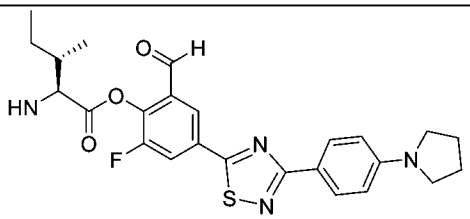
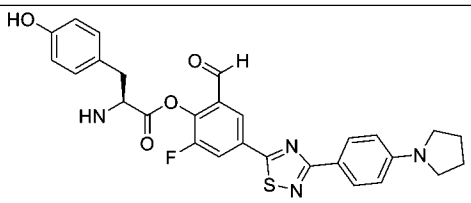
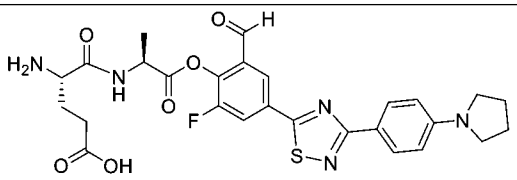
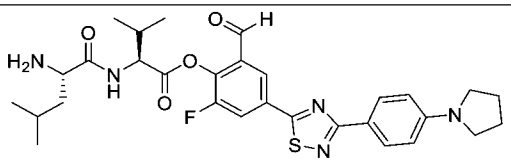
		咁-2-酮
179		8-氟-4-羥基-3-(2-甲氧基乙基)-6-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,3]噁咁-2-酮
180		3-氟-2-羥基-5-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)嗎啉-4-羰基)苯甲醛
181		3-氟-2-羥基-5-(3-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)嗎啉-4-羰基)苯甲醛
182		3-氟-2-羥基-5-(3-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)硫代嗎啉-4-羰基)苯甲醛
183		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N'-(4-(吡咯啶-1-基)苯甲醯基)苯甲醯肼
184		3-氟-2-羥基-5-(2-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)吡咯啶-1-羰基)苯甲醛

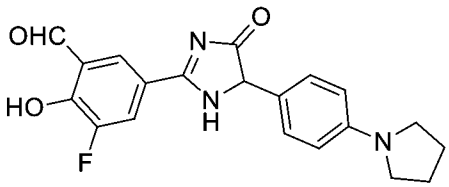
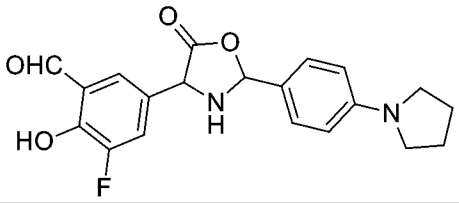
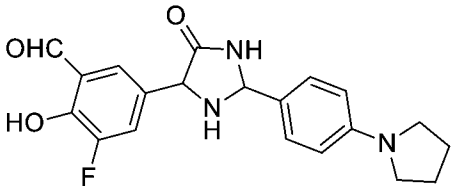
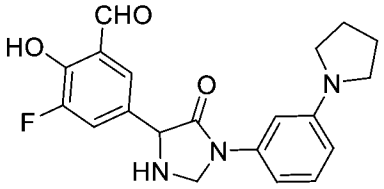
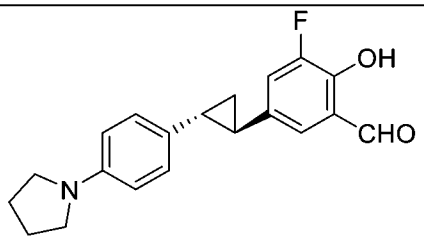
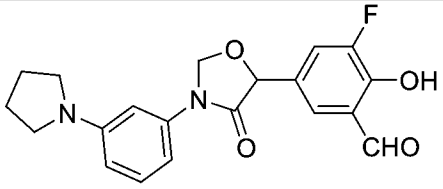
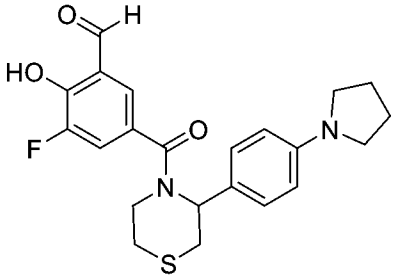
185		3-氟-2-羥基-5-(5-(吡咯啶-1-基)-3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-六氫吡啶]-1'-羰基)苯甲醛
186		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(3-(吡咯啶-1-基)苯氧基)苯甲醯胺
187		3-氟-2-羥基-5-(4-((4-(吡咯啶-1-基)苯基)磺醯基)六氫吡咔-1-羰基)苯甲醛
188		5-(2,2-二甲基-4-側氧基-1-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)氮雜環丁烷-3-基)-3-氟-2-羥基苯甲醛
189		3-氟-2-羥基-5-(3-側氧基-5-(吡咯啶-1-基)-3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-六氫吡啶]-1'-羰基)苯甲醛
190		3-氟-2-羥基-5-(6-(吡咯啶-1-基)-3H-螺[異苯并呋喃-1,4'-六氫吡啶]-1'-羰基)苯甲醛
191		3-氟-2-羥基-5-(5-(吡咯啶-1-基)-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-六氫吡啶]-1'-羰基)苯甲醛
192		3-氟-2-羥基-5-(5-(吡咯啶-1-基)-2,3-二氫螺[茚-1,4'-六氫吡啶]-1'-羰基)苯甲醛

193		3-氟-2-羥基-5-(6-(吡咯啶-1-基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-羰基)苯甲醛
194		3-氟-2-羥基-5-(2-側氧基-6-(吡咯啶-1-基)螺[吲哚啉-3,4'-六氫吡啶]-1'-羰基)苯甲醛
195		3-氟-2-羥基-5-(7-(吡咯啶-1-基)-2,3,4,9-四氫-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-羰基)苯甲醛
196		3-氟-2-羥基-5-(2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氫噻唑并[5,4-c]吡啶-5-羰基)苯甲醛
197		3-氟-2-羥基-5-(2-(吡咯啶-1-基)-4,5,6,7-四氫噻唑并[5,4-c]吡啶-5-羰基)苯甲醛
198		3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-甲基-N-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)二環[1.1.1]戊-1-基)苯甲醯胺
199		3-氟-2-羥基-5-(4-側氧基-3-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)-2-硫代噁唑啶-5-基)苯甲醛

200		5-(2,2-二甲基-4-側氧基-3-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噁唑啶-5-基)-3-氟-2-羥基苯甲醛
201		(3-氟-5-甲醯基-4-羥基苄基)胺基甲酸3-(吡咯啶-1-基)苯基酯
202		(1-(3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯基)乙基)胺基甲酸 3-(吡咯啶-1-基)苯基酯
203		((2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯氧基)羰基)甘胺酸
204		((2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯氧基)羰基)-L-丙胺酸
205		((2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯氧基)羰基)-L-纈胺酸
206		((2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯氧基)羰基)-L-白胺酸
207		((2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯氧基)羰基)-L-異白胺酸

208		((2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯氧基)羰基)-L-酪胺酸
209		((2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯氧基)羰基)-L-酪胺酸
210		((2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯氧基)羰基)-L-纈胺醯基-L-白胺酸
211		2-(8-氟-4-羥基-2-側氧基-6-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-2H-苯并[e][1,3]噁啡-3(4H)-基)乙酸乙酯
212		D-纈胺酸 2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯鹽酸鹽
213		3-(二乙氧基磷醯基)丙酸 2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
214		3-氟-2-羥基-5-(4-羥基-4-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)六氫吡啶-1-羰基)苯甲醛

215		甘胺酸 2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
216		L-丙胺酸 2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
217		L-白胺酸 2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
218		(2S,3S)-2-(l2-氮烷基)-3-甲基戊酸 2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
219		(S)-2-(l2-氮烷基)-3-(4-羥基苯基)丙酸 2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
220		(S)-4-胺基-5-(((S)-1-(2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯氧基)-1-側氧基丙-2-基)胺基)-5-側氧基戊酸
221		L-白胺醯基-L-纈胺酸 2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯

222		3-氟-2-羥基-5-(4-側氧基-5-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)苯甲醛
223		3-氟-2-羥基-5-(5-側氧基-2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)噁唑啶-4-基)苯甲醛
224		3-氟-2-羥基-5-(5-側氧基-2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)咪唑啶-4-基)苯甲醛
225		3-氟-2-羥基-5-(5-側氧基-1-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)咪唑啶-4-基)苯甲醛
226		3-氟-2-羥基-5-((1R,2R)-2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)環丙基)苯甲醛
227		3-氟-2-羥基-5-(4-側氧基-3-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噁唑啶-5-基)苯甲醛
228		3-氟-2-羥基-5-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)硫代嗎啉-4-羰基)苯甲醛

【0080】 本文所給出之任何式或化合物(諸如式(I)或表 1 之化合物)皆意欲表示具有由結構式繪示之結構之化合物，以及某些變化形式或形式。具體而言，本文所給出之任何式之化合物可含有旋轉受限之鍵，且因此以不同的幾何組態存在。另外，本文所提供之任何式之化合物可具有不對稱中心，且因此以不同的鏡

像異構物或非鏡像異構物形式存在。通式化合物之所有光學異構物及立體異構物以及其以任何比率之混合物皆視為在該式之範圍內。因此，本文所給出之任何式皆意欲表示外消旋物、一或多種鏡像異構物形式、一或多種非鏡像異構物形式、一或多種阻轉異構物形式(例如，區域異構物(geoisomeric)形式)及其任何比率之混合物。在用具體立體化學組態繪示表 1 之化合物之情況下，本文亦提供該化合物之任何替代立體化學組態，以及該化合物之任何比率之立體異構物之混合物。表 1 之任何化合物皆意欲表示外消旋物、一或多種鏡像異構物形式、一或多種非鏡像異構物形式、一或多種阻轉異構物形式(例如，區域異構物形式)及其任何比率之混合物。此外，某些結構可以互變異構物或阻轉異構物之形式存在。另外，本文所給出之任何式皆意欲指該等化合物之水合物、溶劑合物及非晶型形式，以及其混合物，即使該等形式未明確列出。在一些實施例中，溶劑係水且溶劑合物係水合物。

【0081】　可將式(I)或表 1 之化合物製備及/或調配為醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽包括酸加成鹽，其係由諸如以下等無機酸形成：鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及諸如此類；或由諸如以下等有機酸形成：乙酸、草酸、丙酸、琥珀酸、馬來酸、酒石酸及諸如此類。該等鹽可衍生自無機酸或有機酸。醫藥學上可接受之鹽之非限制性實例包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、磷酸鹽、磷酸一氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸鹽、甲酸鹽、異丁酸鹽、己酸鹽、庚酸鹽、丙炔酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、苯二甲酸鹽、磺酸鹽、甲基磺酸鹽、丙基磺酸鹽、苯磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、苯基乙酸鹽、苯基丙酸鹽、

苯基丁酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、γ-羥基丁酸鹽、甘醇酸鹽、酒石酸鹽及苦杏仁酸鹽。在一些實施例中，當存在於母體化合物中之酸性質子由金屬離子(例如鹼金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子)替代或與有機鹼配位時，形成醫藥學上可接受之鹽。衍生自醫藥學上可接受之有機無毒鹼之鹽包括以下之鹽：一級、二級及三級胺、經取代胺(包括天然存在之經取代胺)、環胺及鹼性離子交換樹脂，諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二乙基胺基乙醇、胺丁三醇(tromethamine/trimetharnine)、二環己基胺、咖啡因(caffeine)、普魯卡因(procaine)、哈胺(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、葡糖胺、N-乙基葡糖胺、N-甲基葡糖胺、可可鹼(theobromine)、嘌呤、六氫吡啡、六氫吡啶、N-乙基六氫吡啶、多胺樹脂、胺基酸(諸如離胺酸、精胺酸、組胺酸)及諸如此類。醫藥學上可接受之鹼加成鹽之實例包括彼等衍生自無機鹼者，諸如鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽及諸如此類。在一些實施例中，有機無毒鹼係 L-胺基酸(諸如 L-離胺酸及 L-精胺酸)、胺丁三醇、N-乙基葡糖胺及 N-甲基葡糖胺。可接受之無機鹼包括氫氧化鋁、氫氧化鈣、氫氧化鉀、碳酸鈉、氫氧化鈉及諸如此類。其他適宜的醫藥學上可接受之鹽之列表參見 Remington's Pharmaceutical Sciences，第 17 版，Mack Publishing 公司，Easton, Pa., 1985。

【0082】　對於本文所述含有鹼性氮之化合物，醫藥學上可接受之鹽可藉由此項技術中可用之任何適宜方法製備，例如用以下酸處理游離鹼：無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺基磺酸、硝酸、硼酸、磷酸及諸如此類；或有機酸，諸如乙酸、苯基乙酸、丙酸、硬脂酸、乳酸、抗壞血酸、馬來酸、羥基馬來酸、2-羥乙磺酸(isethionic acid)、琥珀酸、戊酸、富馬酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水楊酸、油酸、棕櫚酸、月桂酸、哌喃糖苷酸(pyranosidyl acid) (諸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸)、α-羥基酸(諸如苦杏仁酸、檸檬酸或酒石酸)、胺基酸(諸如

天冬胺酸或麩胺酸)、芳香酸(諸如苯甲酸、2-乙醯氧基苯甲酸、萘甲酸或肉桂酸)、磺酸(諸如月桂基磺酸、對甲苯磺酸、甲磺酸、苯磺酸或乙磺酸)或酸(諸如本文作為實例給出之彼等)之任何相容混合物，以及鑒於該技術中之普通技術水準視為等效物或可接受之取代物之任何其他酸及其混合物。

【0083】 本文所繪示化合物可以鹽形式存在，即使未繪示鹽，且應理解，本文所提供之組成物及方法涵蓋本文所繪示化合物之所有鹽及溶劑合物以及該化合物之非鹽及非溶劑合物形式，如熟習此項技術者所充分理解。在一些實施例中，本文所提供之化合物之鹽係醫藥學上可接受之鹽。

【0084】 本文所詳述化合物之代表性實例(包括中間體及最終化合物)繪示於本文之表中及別處。應理解，在一個態樣中，該等化合物中之任一者皆可用於本文所詳述之方法中，包括(適當時)可分離且投與個體之中間體化合物。

【0085】 在一種變化形式中，本文之化合物係經製備用於向個體投與之合成化合物。在另一變化形式中，提供含有呈實質上純之形式之化合物之組成物。在另一變化形式中，提供包含本文所詳述之化合物及醫藥學上可接受之載劑之醫藥組成物。在另一變化形式中，提供投與化合物之方法。化合物之純化形式、醫藥組成物及投與方法適於本文所詳述之任何化合物或其形式。

【0086】 本文所提供之 R^1、R^{1A}、R^2、R^{2A}、R^{1A1}、R^{1A2}、R^{1A3}、m、n、R^{2A1}、R^{2A1A}、R^{2A1B}、R^{2A1C}、R^{2A1D}、R^3、G^1、G^2、L、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{4E}、R^{4F}、A^1、A^2、R^{1a1}、R^{1a2}、Y^1、Y^2、n^1、n^2、X、R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、R^{A5}、R^{A6}及R^{A7}之任何變化形式或實施例皆可與 R^1、R^{1A}、R^2、R^{2A}、R^{1A1}、R^{1A2}、R^{1A3}、m、n、R^{2A1}、R^{2A1A}、R^{2A1B}、R^{2A1C}、R^{2A1D}、R^3、G^1、G^2、L、R^{4A}、R^{4B}、R^{4C}、R^{4D}、R^{4E}、R^{4F}、A^1、A^2、R^{1a1}、R^{1a2}、Y^1、Y^2、n^1、n^2、X、R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、R^{A5}、R^{A6}及 R^{A7}之每一其他變化形式或實施例組合，如同已個別地且明確地闡述每一組合一般。

【0087】　實施例亦係關於本文所述化合物之醫藥學上可接受之前藥，以及採用該等醫藥學上可接受之前藥之治療方法。術語「前藥」意指指定化合物之前驅物，其在投與個體後，經由化學或生理過程(諸如溶劑分解或酶促裂解)或在生理條件下在活體內產生該化合物(例如，前藥在達到生理 pH 後轉化為式(I)化合物)。「醫藥學上可接受之前藥」係無毒、生物學上可耐受且其他方面在生物學上適於投與於個體之前藥。用於選擇及製備適宜前藥衍生物之說明性程序闡述於例如「Design of Prodrugs」，H. Bundgaard 編輯, Elsevier, 1985 中。

【0088】　實施例亦係關於本文所述化合物之醫藥活性代謝物，以及該等代謝物在本文所提供之方法中之用途。「醫藥活性代謝物」意指本文所述化合物或其鹽在體內代謝之藥理活性產物。化合物之前藥及活性代謝物可使用此項技術中已知或可用之常規技術來確定。參見例如 Bertolini 等人，*J. Med. Chem.* 1997, *40*, 2011-2016；Shan 等人，*J. Pharm. Sci.* 1997, *86 (7)*, 765-767；Bagshawe, *Drug Dev. Res.* 1995, *34*, 220-230; Bodor, *Adv. Drug Res.* 1984, *13*, 255-331；Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985)；及 Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen 等人編輯，Harwood Academic Publishers, 1991)。

化學定義

【0089】　除非另有說明，否則以下術語具有以下含義。任何未定義之術語皆具有其此項技術中公認之含義。

【0090】　術語「烷基」係指具有指定碳原子數(亦即，C_1-C_{10} 意指一至十個碳原子)之直鏈或具支鏈單價飽和烴基或其組合。烷基之實例包括但不限於甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基(tBu)、戊基、異戊基、第三戊基、己基、異己基，以及鑒於本領域之普通技術及本文所提供之教示將視為等效於前述實例中之任一者之基團。

【0091】　術語「烷氧基」係指-O-烷基。烷氧基之實例包括但不限於甲氧基、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。

【0092】　術語「烯基」係指具有指示碳原子數且具有一或多個雙鍵之不飽和直鏈或具支鏈烴基或其組合。烯基之實例包括但不限於乙烯基(ethenyl 或 vinyl)、烯丙基及丁-3-烯-1-基。該術語內包括順式及反式異構物及其混合物。

【0093】　術語「炔基」係指具有指示碳原子數(例如，2 至 8 或 2 至 6 個碳原子)及至少一個碳-碳三鍵之不飽和直鏈或具支鏈烴基。炔基之實例包括但不限於乙炔基(-C≡CH)及炔丙基(-CH2C≡CH)。

【0094】　術語「伸烷基」係指為烷烴基團之二價基團。伸烷基可為直鏈或具支鏈二價烷基。「C_{1-4}伸烷基」係指具有 1 至 4 個碳原子之伸烷基。

【0095】　術語「芳基」係指具有單環(苯基)或多個縮合環(諸如萘基、蒽基或二氫茚基)之 6 至 18 個環碳原子的單價芳族碳環基團，其中縮合環視情況為芳族的，條件係芳基與母體結構之連接點係藉助芳環之原子。如本文所定義之「芳基」涵蓋諸如苯基及茚基等基團。

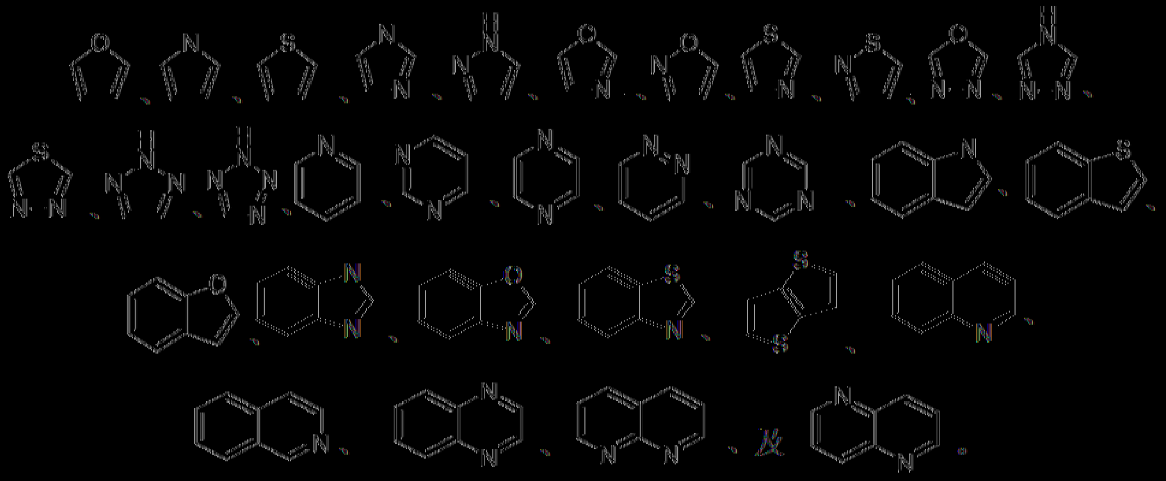
【0096】　術語「環烷基」係指具有單一或多個環(包括稠合環、橋接環及螺環系統)之 3 至 10 個環碳原子之環狀烴基。適宜環烷基之實例包括例如金剛烷基、環丙基、環丁基、環戊基、環辛基及諸如此類。該等環烷基包括例如單環結構，諸如環丙基、環丁基、環戊基、環辛基及諸如此類，或多環結構，諸如金剛烷基及諸如此類。在一些情況下，環烷基係單環。在一些情況下，環烷基係 3 至 6 員環。

【0097】　術語「環烯基」係指具有單一環及至少一個內部不飽和點的 4 至 10 個環碳原子之環狀烯基，其可視情況經 1 至 3 個烷基取代。適宜環烯基之實例包括例如環戊-3-烯基、環己-2-烯基、環辛-3-烯基及諸如此類。

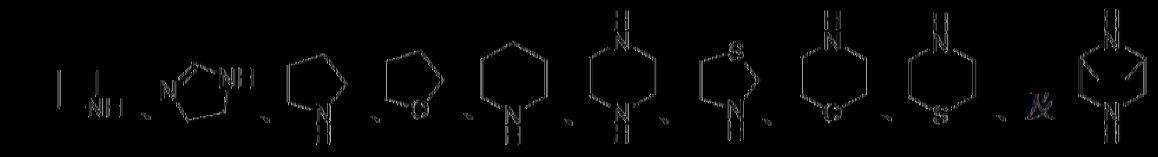
【0098】　術語「鹵代烷基」係指如上文所述之烷基，其中烷基上之一或多個氫

原子已經鹵基替換。該等基團之實例包括但不限於氟烷基，諸如氟乙基、三氟甲基、二氟甲基、三氟乙基及諸如此類。

[0099] 術語「雜芳基」係指有4個雜環具有3至12個環原子之單環、稠合二環或稠合多環芳族雜環(具有選自碳原子及最多四個選自氮、氧及硫之雜原子之環原子之環結構)。雜芳基之說明性實例包括呈適當鍵結之部分之形式的以下實體：



[0100] 術語「雜環基」或「雜環烷基」係指具有單環或多個縮合環(包括稠合環、橋接環或螺環系統)且具有3至20個環原子(包括1至10個雜原子)之飽和或部分不飽和基團。該等環原子係選自由碳、氮、硫或氧組成之群。在某些實施例中，雜環基團之一或多個氮及/或硫原子視情況經氧化以提供N-氧化物、-S(O)-或-SO_2-部分。雜環基團之說明性實例包括呈適當鍵結之部分之形式的以下實體：



[0101] 術語「鹵素」表示氫、氟、溴或碘。術語「鹵基」表示氫、氟、溴或碘。

[0102] 術語「側氧基」表示與其氧。舉例而言，經側氧基取代之環戊基係環戊酮。

【0103】　熟習此項技術者將認識到，上面所列示或說明之種類並非窮盡性的，且亦可選擇該等定義之術語範圍內之額外種類。

【0104】　術語「經取代」意指指定基團或部分帶有一或多個取代基，包括但不限於諸如以下等取代基：烷氧基、醯基、醯基氧基、羰基烷氧基、醯基胺基、胺基、胺基醯基、胺基羰基胺基、胺基羰基氧基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、芳基氧基、氰基、疊氮基、鹵基、羥基、硝基、羧基、磺基、硫代烷基、環烷基、環烯基、烷基、烯基、炔基、雜環基、芳烷基、胺基磺醯基、磺醯基胺基、磺醯基、側氧基、羰基伸烷基烷氧基及諸如此類。術語「未經取代」意指指定基團不帶有取代基。術語「視情況經取代」意指指定基團未經取代或經一或多個取代基取代。在術語「經取代」用於闡述結構系統之情況下，取代意在發生於系統上之任何價態容許位置。當基團或部分帶有超過一個取代基時，應理解該等取代基可彼此相同或不同。在一些實施例中，經取代之基團或部分帶有一至五個取代基。在一些實施例中，經取代之基團或部分帶有一個取代基。在一些實施例中，經取代之基團或部分帶有兩個取代基。在一些實施例中，經取代之基團或部分帶有三個取代基。在一些實施例中，經取代之基團或部分帶有四個取代基。在一些實施例中，經取代之基團或部分帶有五個取代基。

【0105】　本文所繪示之任何式皆意欲表示該結構式之化合物，以及某些變化形式或形式。舉例而言，本文所給出之式意欲包括外消旋形式、或一或多種鏡像異構物、非鏡像異構物或幾何異構物、或其混合物。另外，本文所給出之任何式亦意欲指該化合物之水合物、溶劑合物或多晶型物、或其混合物。

【0106】　本文所給出之任何式亦意欲表示化合物之未經標記形式，以及經同位素標記形式。經同位素標記之化合物具有由本文所給出式繪示之結構，只是由具有選定原子質量或質量數之原子置換一或多個原子。可併入本揭示案之化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯及碘之同位素，分別諸如

^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl 及 ^{125}I。該等經同位素標記之化合物可用於代謝研究(較佳利用 ^{14}C)、反應動力學研究(例如，利用 ^{2}H 或 ^{3}H)、偵測或成像技術([諸如正電子發射斷層掃描術(PET)或單光子發射電腦斷層掃描術(SPECT)]，包括藥物或基質組織分佈分析)或患者之放射性治療。具體而言，^{18}F 或 ^{11}C 標記化合物對於 PET 或 SPECT 研究可能尤佳。PET 及 SPECT 研究可如例如 Brooks, D.J., 「Positron Emission Tomography and Single-Photon Emission Computed Tomography in Central Nervous System Drug Development」, *NeuroRx* 2005, 2(2), 226-236 及其中所引用之參考文獻所述來實施。此外，用諸如氘(亦即 ^{2}H)等較重同位素進行取代因具有更強之代謝穩定性而可提供某些治療優勢，例如活體內半衰期增加或劑量需求減少。本揭示案之經同位素標記之化合物及其前藥通常可藉由實施方案中或下文所述實例及製備中揭示之程序，藉由用易於獲得之經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。

【0107】 當在本文中應用於一類取代基時，命名法「C_{i-j}」 (其中 j > i)意欲指獨立地實現 i 至 j (包括 i 及 j)個碳成員中之每一者的本揭示案之實施例。舉例而言，術語 C_{1-3} 獨立地係指具有一個碳成員之實施例(C_1)、具有兩個碳成員之實施例(C_2)及具有三個碳成員之實施例(C_3)。

【0108】 本揭示案亦包括由式(I)表示之化合物或表 1 之化合物之醫藥學上可接受之鹽，及包含該等鹽之醫藥組成物，以及使用該等鹽之方法。

【0109】 「醫藥學上可接受之鹽」意欲意指本文所表示之化合物之游離酸或游離鹼之鹽，其係無毒、生物學上可耐受或其他方面在生物學上適於投與於個體。一般參見 S.M. Berge 等人，「Pharmaceutical Salts」, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19。特定醫藥學上可接受之鹽係彼等在藥理學上有效且適於與個體組織接觸而不會產生過度的毒性、刺激或過敏反應之鹽。本文所述之化合物可具有足夠酸性

之基團、足夠鹼性之基團、兩種類型之官能基或每種類型中之超過一種，且因此與多種無機鹼或有機鹼以及無機酸及有機酸反應，以形成醫藥學上可接受之鹽。

【0110】 醫藥學上可接受之鹽之實例包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、磷酸鹽、磷酸一氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸鹽、甲酸鹽、異丁酸鹽、己酸鹽、庚酸鹽、丙炔酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、苯二甲酸鹽、磺酸鹽、甲基磺酸鹽、丙基磺酸鹽、苯磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽、苯基乙酸鹽、苯基丙酸鹽、苯基丁酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、γ-羥基丁酸鹽、甘醇酸鹽、酒石酸鹽及苦杏仁酸鹽。其他適宜的醫藥學上可接受之鹽之列表參見 Remington's Pharmaceutical Sciences，第 17 版，Mack Publishing 公司，Easton, Pa., 1985。

【0111】 對於含有鹼性氮之式(I)化合物或表 1 之化合物，醫藥學上可接受之鹽可藉由此項技術中可用之任何適宜方法製備，例如用以下酸處理游離鹼：無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺基磺酸、硝酸、硼酸、磷酸及諸如此類；或有機酸，諸如乙酸、苯基乙酸、丙酸、硬脂酸、乳酸、抗壞血酸、馬來酸、羥基馬來酸、2-羥乙磺酸、琥珀酸、戊酸、富馬酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水楊酸、油酸、棕櫚酸、月桂酸、哌喃糖苷酸(諸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸)、α-羥基酸(諸如苦杏仁酸、檸檬酸或酒石酸)、胺基酸(諸如天冬胺酸或麩胺酸)、芳香酸(諸如苯甲酸、2-乙醯氧基苯甲酸、萘甲酸或肉桂酸)、磺酸(諸如月桂基磺酸、對甲苯磺酸、甲磺酸或乙磺酸)或酸(諸如本文作為實例給出之彼等)之任何相容混合物，以及鑒於該技術中之普通技術水準視為等效物或可接受之取代物之任何其他酸及其混合物。

【0112】　本揭示案亦係關於式(I)化合物或表 1 之化合物之醫藥學上可接受之前藥，以及採用該等醫藥學上可接受之前藥之治療方法。術語「前藥」意指指定化合物之前驅物，其在投與個體後，經由化學或生理過程(諸如溶劑分解或酶促裂解)或在生理條件下在活體內產生該化合物(例如，前藥在達到生理 pH 後轉化為式化合物)。「醫藥學上可接受之前藥」係無毒、生物學上可耐受且其他方面在生物學上適於投與於個體之前藥。用於選擇及製備適宜前藥衍生物之說明性程序闡述於例如「Design of Prodrugs」，H. Bundgaard 編輯, Elsevier, 1985 中。

【0113】　本揭示案亦係關於式(I)化合物或表 1 之化合物之醫藥活性代謝物，以及該等代謝物在本文所提供之方法中之用途。「醫藥活性代謝物」意指式(I)化合物、或表 1 之化合物、或前述中任一者之鹽在體內代謝之藥理活性產物。化合物之前藥及活性代謝物可使用此項技術中已知或可用之常規技術來確定。參見例如 Bertolini 等人，*J. Med. Chem.* 1997, *40*, 2011-2016；Shan 等人，*J. Pharm. Sci.* 1997, *86 (7)*, 765-767；Bagshawe, *Drug Dev. Res.* 1995, *34*, 220-230; Bodor, *Adv. Drug Res.* 1984, *13*, 255-331；Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985)；及 Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen 等人編輯，Harwood Academic Publishers, 1991)。

醫藥組成物

【0114】　出於治療目的，包含本文所述化合物之醫藥組成物可進一步包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。醫藥學上可接受之賦形劑係無毒且其他方面在生物學上適於投與於個體之物質。該等賦形劑有助於本文所述化合物之投與且與活性成分相容。醫藥學上可接受之賦形劑之實例包括穩定劑、潤滑劑、表面活性劑、稀釋劑、抗氧化劑、黏合劑、著色劑、增積劑、乳化劑或味覺修飾劑(taste-modifying agent)。在具體實施例中，根據本揭示案之醫藥組成物係無菌組成物。醫藥組成物可使用熟習此項技術者已知或可用之配混技術來製備。

【0115】　本揭示案亦涵蓋無菌組成物，包括符合管理該等組成物之國家及地方法規之組成物。

【0116】　可根據此項技術中已知用於製備各種劑型之習用方法，將本文所述之醫藥組成物及化合物在適宜醫藥溶劑或載劑中調配成溶液、乳液、懸浮液或分散液，或連同固體載劑調配成丸劑、錠劑、菱形錠劑、栓劑、小藥囊、糖衣錠、顆粒、粉末、重構用粉末或膠囊。本揭示案之醫藥組成物可藉由適宜遞送途徑(諸如經口、非經腸、直腸、鼻、局部或眼部途徑，或藉由吸入)投與。在一些實施例中，組成物經調配用於靜脈內或經口投與。

【0117】　對於經口投與，本揭示案之化合物可以固體形式(諸如錠劑或膠囊)或作為溶液、乳液或懸浮液提供。為了製備經口組成物，可將本揭示案之化合物調配成產生例如每天約 0.01 至約 50 mg/kg、或每天約 0.05 至約 20 mg/kg、或每天約 0.1 至約 10 mg/kg 之劑量。額外劑量包括每天約 0.1 mg 至 1 g、每天約 1 mg 至約 10 mg、每天約 10 mg 至約 50 mg、每天約 50 mg 至約 250 mg 或每天約 250 mg 至 1 g。經口錠劑可包括與相容的醫藥學上可接受之賦形劑(諸如稀釋劑、崩解劑、黏合劑、潤滑劑、甜味劑、矯味劑、著色劑及防腐劑)混合的一或多種活性成分。適宜惰性填充劑包括碳酸鈉及碳酸鈣、磷酸鈉及磷酸鈣、乳糖、澱粉、糖、葡萄糖、甲基纖維素、硬脂酸鎂、甘露糖醇、山梨糖醇及諸如此類。例示性液體經口賦形劑包括乙醇、甘油、水及諸如此類。澱粉、聚乙烯基吡咯啶酮(PVP)、羥乙酸澱粉鈉、微晶纖維素及海藻酸係例示性崩解劑。黏合劑可包括澱粉及明膠。若存在，潤滑劑可為硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。若期望，錠劑可用諸如甘油單硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯之材料包衣以延遲在胃腸道中之吸收，或者可用腸溶包衣來包衣。

【0118】　用於經口投與之膠囊包括硬質明膠膠囊及軟質明膠膠囊。為了製備硬質明膠膠囊，可將一或多種活性成分與固體、半固體或液體稀釋劑混合。軟質

明膠膠囊可藉由將活性成分與水、油(諸如花生油或橄欖油)、液體石蠟、短鏈脂肪酸之單甘油酯及二甘油酯之混合物、聚乙二醇 400 或丙二醇混合來製備。

【0119】　用於經口投與之液體可呈懸浮液、溶液、乳液或糖漿之形式，或者可為凍乾的，或呈現為乾燥產品，以在使用前用水或其他適宜媒劑重構。該等液體組成物可視情況含有：醫藥學上可接受之賦形劑，諸如懸浮劑(例如，山梨糖醇、甲基纖維素、海藻酸鈉、明膠、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、硬脂酸鋁凝膠及諸如此類)；非水性媒劑，例如油(例如，杏仁油或分餾椰子油)、丙二醇、乙醇或水；防腐劑(例如，對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯或山梨酸)；潤濕劑，諸如卵磷脂；以及，若期望，矯味劑或著色劑。

【0120】　可將本發明組成物以栓劑形式調配用於直腸投與。對於非經腸使用，包括靜脈內、肌內、腹膜內、鼻內或皮下途徑，本揭示案之劑可於無菌水溶液或懸浮液(緩衝至適當 pH 及等滲)或於非經腸可接受之油中提供。適宜水性媒劑包括林格氏溶液(Ringer's solution)及等滲氯化鈉。該等形式可呈現為單位劑量形式，諸如安瓿或一次性注射裝置；多劑量形式，諸如可自其中抽取適當劑量之小瓶；或可用於製備可注射調配物之固體形式或預濃縮物。說明性輸注劑量在以下範圍內：在數分鐘至數天範圍內之時段內，約 1 至 1000 μg/kg/分鐘與醫藥載劑混合之劑。

【0121】　對於鼻、吸入或經口投與，可使用例如亦含有適宜載劑之噴霧調配物投與本發明之醫藥組成物。

【0122】　對於局部施加，可將本揭示案之化合物調配成乳膏或軟膏或適於局部投與之類似媒劑。對於局部投與，可將本發明化合物與醫藥載劑以藥物對媒劑之約 0.1%至約 10%之濃度混合。投與本揭示案之劑之另一方式可利用貼劑調配物來實現經皮遞送。

【0123】　如本文所用，「治療(treatment 或 treating)」係用於獲得有益或期望

結果(包括臨床結果)之方法。出於本揭示案之目的，有益或期望之結果包括但不限於：降低疾病、症狀或疾患之嚴重性或抑制其惡化，緩解症狀及/或減少症狀之程度及/或預防與疾患相關之症狀之惡化，阻止疾病、症狀或疾患之發展，減輕疾病、症狀或疾患，引起疾病、病症或症狀之消退(就負性症狀之嚴重性或頻率而言)，或終止疾病或疾患之症狀。有益或期望之結果亦可為減緩、停止或逆轉疾病或疾患之進展過程。舉例而言，有益作用可包括減緩帕金森氏病自較早期(例如，前驅期或第 1、2 或 3 期)至後期(例如，第 4 或 5 期)之進展，或在前驅期或早期停止帕金森氏病。

【0124】　如本文所用，「延遲」疾病或疾患的發展意指推遲、阻礙、減緩、阻止、穩定及/或擱延疾病或疾患之發展。該延遲可具有不同時長，此取決於所治療疾病及/或個體之病史。如熟習此項技術者所顯而易見，充分或顯著延遲實際上可涵蓋預防，此乃因個體不會發生疾病或疾患。舉例而言，「延遲」帕金森氏病(例如，在有前驅症狀之個體中)發展之方法係在與不使用該方法相比時，降低給定時段內疾病發展之概率及/或降低給定時段內疾病之程度之方法。

【0125】　術語「個體」係指需要該治療之哺乳動物患者，諸如人類。「個體」可為人類，或者可為貓、狗、牛、大鼠、小鼠、馬、兔或其他馴養之哺乳動物。

【0126】　以蛋白聚集為特徵之例示性疾病包括阿茲海默氏病、帕金森氏病、額顳失智症、路易氏體失智症(路易氏體病)、伴失智症之帕金森氏病、多系統萎縮、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、杭丁頓氏症、進行性核上性麻痹(PSP)及 C 型尼曼-皮克病、格林-巴利症候群(GBS)、巴雷特食道，以及炎性疾病，諸如氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性消化性潰瘍、腸易激性疾病、結核病、類風濕性關節炎、骨關節炎、慢性竇炎、肝炎(諸如 B 型或 C 型肝炎)、痛風、狼瘡、胸膜炎、濕疹、胃炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、脈管炎、喉炎、過敏反應、多發性硬化症、克隆氏病、創傷性腦損傷、CIDP (慢性發炎去髓鞘型多發性神經病變)、

中風、缺血性心臟病、異位性皮膚炎、尋常痤瘡、酒渣、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎、角膜傷口、角膜病症、角膜 HSV、斯特格病(青少年黃斑退化)、年齡相關性黃斑退化、敗血症、糖尿病傷口、單純疱疹病毒，以及抗真菌、抗細菌、抗病毒及抗腫瘤疾病或疾患。

【0127】　在一個態樣中，本揭示案之化合物及醫藥組成物特異性地靶向 TLR2 蛋白二聚物。因此，該等化合物及醫藥組成物可用於阻止、逆轉、減緩或抑制 TLR2 蛋白與其他天然蛋白配位體之二聚化，且在本揭示案之方法中用於治療與該二聚化有關或由其引起之神經及炎性疾病。在一些實施例中，治療方法靶向帕金森氏病、阿茲海默氏病、路易氏體病、多系統萎縮、異位性皮膚炎、創傷性腦損傷或多發性硬化症。本揭示案之化合物、組成物及方法亦用於減輕繼發於蛋白二聚化及/或錯誤摺疊之有害作用，諸如神經元細胞死亡。在另一態樣中，本揭示案之化合物及醫藥組成物係 TLR9 抑制劑。在一些實施例中，本揭示案之化合物及醫藥組成物用於本揭示案之方法中以治療中樞神經系統(CNS)及周邊病症。在一些實施例中，治療方法靶向帕金森氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、格林-巴利症候群、脊髓損傷、多發性硬化症、多種形式之組織損傷、慢性疼痛或牛皮癬。

【0128】　在一些態樣中，將本揭示案之化合物、組成物及方法用於抑制 TLR2 二聚化。在替代態樣中，將本揭示案之化合物、組成物及方法用於抑制 TLR2 與 TLR1 或與 TLR6 之二聚化或該兩種情形。

【0129】　在本揭示案之抑制方法中，「有效量」意指足以減少 TLR2 二聚化、減緩其進展或逆轉 TLR2 二聚化之量。量測二聚化之量可藉由常規分析方法(諸如下面闡述之彼等)實施。該調節可用於多種場景，包括活體外分析。在該等方法之一些實施例中，細胞係神經細胞或 HEK 或 THP 細胞。

【0130】　在根據本揭示案之治療方法中，「有效量」意指足以在需要該治療之

個體中通常引起期望治療益處之量或劑量。本揭示案之化合物之有效量或劑量可藉由諸如建模、劑量遞增或臨床試驗等常規方法，慮及常規因素(例如，投與或藥物遞送之方式或途徑、劑之藥物動力學、感染之嚴重性及病程、個體之健康狀態、狀況及體重以及治療醫師之判斷)來確定。例示性劑量在每天每公斤個體體重約 1 μg 至 2 mg 之活性劑(諸如約 0.05 至 100 mg/kg/天、或約 1 至 35 mg/kg/天、或約 0.1 至 10 mg/kg/天)之範圍內。在替代實施例中，例示性劑量在每天約 1 mg 至約 1 g、或每天約 1-500、1-250、1-100、1-50、50-500 或 250-500 mg 範圍內。總劑量可以單一或分開之劑量單位(例如，BID、TID、QID)給予。

【0131】 在患者之疾病已發生改良後，可調整劑量以進行預防性或維持性治療。舉例而言，可根據症狀將投與劑量或投與頻率或二者降低至維持期望治療或預防效應之量。當然，若症狀已減輕至適當水準，則可停止治療。然而，在任一症狀復發後，患者可能需要長期間歇治療。患者亦可能需要長期慢性治療。

藥物組合

【0132】 本文所述之本發明化合物可與一或多種額外活性成分在醫藥組成物或方法中組合用於治療神經退化性病症。用於癌症應用之其他額外活性成分包括其他癌症治療劑或減輕癌症化學治療劑之不良作用之劑。該等組合可用於增加功效、改善其他疾病症狀、降低一或多種副作用或降低本發明化合物之所需劑量。額外活性成分可在與本揭示案之化合物分開之醫藥組成物中投與，或者可與本揭示案之化合物包括在單一醫藥組成物中。額外活性成分可與本揭示案之化合物之投與同時、在其之前或之後投與。

【0133】 組合劑包括額外活性成分，該等成分係已知或發現可有效治療本文所論述之疾病、病症、疾患及症狀之彼等，包括針對與疾病、病症或症狀相關之另一靶標有活性之彼等，例如但不限於：a)應對蛋白錯誤摺疊之化合物(諸如減少該等蛋白產生、增加其清除或改變其聚集及/或傳播之藥物)；b)治療該等病症

之症狀之化合物(例如，多巴胺替代療法)；及 c)藉由互補機制用作神經保護劑之藥物(例如，靶向自噬之彼等、為抗氧化劑之彼等以及藉由其他機制發揮作用之彼等，諸如腺苷 A2A 拮抗劑)。

【0134】 舉例而言，本揭示案之組成物及調配物以及治療方法可進一步包含其他藥物或醫藥，例如，可用於治療或緩和與 TLR2 二聚化有關或由 TLR2 二聚化引起之神經或炎性疾病(例如，帕金森氏病、阿茲海默氏病(AD)、路易氏體病(LBD)及多系統萎縮(MSA))或有關症狀或疾患之其他活性劑。舉例而言，本揭示案之醫藥組成物可另外包含該等活性劑中之一或多種，且治療方法可另外包括投與有效量之該等活性劑中之一或多種。在某些實施例中，額外活性劑可為抗生素(例如，抗細菌或抑菌肽或蛋白) (例如，針對革蘭氏陽性或陰性細菌有效之彼等)、流體、細胞介素、免疫調節劑、抗炎劑、補體活化劑(諸如肽或蛋白，其包含膠原樣結構域或纖維蛋白原樣結構域(例如，纖維膠凝蛋白(ficolin))、碳水化合物結合結構域及諸如此類)以及其組合。額外活性劑包括可用於該等組成物及方法中之彼等，包括多巴胺治療藥物、兒茶酚-O-甲基轉移酶(COMT)抑制劑、單胺氧化酶抑制劑、認知增強劑(諸如乙醯膽鹼酯酶抑制劑或美金剛)、腺苷 2A 受體拮抗劑、β-分泌酶抑制劑或 γ-分泌酶抑制劑。在具體實施例中，至少一種本揭示案之化合物可與一或多種選自由以下組成之群之藥物在醫藥組成物或治療方法中組合：他克林(tacrine) (Cognex)、多奈哌齊(donepezil) (Aricept)、卡巴拉汀(rivastigmine) (Exelon)、加蘭他敏(galantamine) (Reminyl)、毒扁豆鹼、新斯的格明(neostigmine)、艾考哌齊(Icopezil) (CP-118954，5,7-二氫-3-[2-[l-(苯基甲基)-4-六氫吡啶基]乙基]-6H-吡咯并-[4,5-f-]-l,2-苯并異噁唑-6-酮馬來酸鹽)、ER-127528 (4-[(5,6-二甲氧基-2-氟-l-二氫茚酮)-2-基]甲基-l-(3-氟苄基)六氫吡啶鹽酸鹽)、紮那哌齊(zanapezil) (TAK-147；3-[l-(苯基甲基)六氫吡啶-4-基]-l-(2,3,4,5-四氫-1H-1-苯并氮雜環庚三烯-8-基)-1-丙烷富馬酸鹽)、美曲膦酯(Metrifonate) (T-588；(-)-

R-.α.-[[2-(二甲基胺基)乙氧基]甲基]苯并[b]噻吩-5-甲醇鹽酸鹽)、FK-960 (N-(4-乙醯基-l-六氫吡啡基)-對氟苯甲醯胺水合物)、TCH-346 (N-甲基-N-2-丙炔基二苯并[b,f] 氧雜環庚三烯-10-甲胺 (N-methyl-N-2-pyropinyldibenz[b,f]oxepine-10-methanamine))、SDZ-220-581 ((S)-α-胺基-5-(膦醯基甲基)-[l,l'-聯苯]-3-丙酸)、美金剛(memantine) (Namenda/Exiba)及 1,3,3,5,5-五甲基環己-l-胺(Neramexane)、他氟比爾(tarenflurbil) (Flurizan)、曲普莫酸鹽(tramiprosate) (Alzhemed)、克清諾(clioquinol)、PBT-2 (8-羥基喹諾酮(8-hydroxyquinilone)衍生物)、l-(2-(2-萘基)乙基)-4-(3-三氟甲基苯基)-l,2,3,6-四氫吡啶、石杉鹼(Huperzine) A、泊替瑞林(posatirelin)、柳培林(leuprolide)或其衍生物、異普尼克林(ispronicline)、(3-胺基丙基)(正丁基)次膦酸(SGS-742)、N-甲基-5-(3-(5-異丙氧基吡啶基))-4-戊烯-2-胺(異普尼克林)、1-癸胺鎓(1-decanaminium), N-(2-羥基-3-磺丙基)-N-甲基-N-辛基-, 內鹽(zt-1)、水楊酸鹽、阿斯匹林(aspirin)、莫西普林(amoxiprin)、貝諾酯(benorilate)、水楊酸膽鹼鎂、二氟尼柳(diflunisal)、法斯拉胺(faislamine)、水楊酸甲酯、水楊酸鎂、雙水楊酸酯(salicyl salicylate)、雙氯芬酸(diclofenac)、醋氯芬酸(aceclofenac)、阿西美辛(acemetacin)、溴芬酸(bromfenac)、依託度酸(etodolac)、吲哚美辛(indometacin)、萘丁美酮(nabumetone)、舒林酸(sulindac)、托美丁(tolmetin)、伊布洛芬(ibuprofen)、卡洛芬(carprofen)、芬布芬(fenbufen)、非諾洛芬(fenoprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、酮咯酸(ketorolac)、洛索洛芬(loxoprofen)、萘普生(naproxen)、噻洛芬酸(tiaprofenic acid)、舒洛芬(suprofen)、甲芬那酸(mefenamic acid)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、丁二苯吡唑二酮(phenylbutazone)、阿紮丙宗(azapropazone)、安乃近(metamizole)、羥布宗(oxyphenbutazone)、苯磺唑酮(sulfinprazone)、吡羅昔康(piroxicam)、氯諾昔康(lornoxicam)、美洛昔康(meloxicam)、替諾昔康(tenoxicam)、塞來昔布(celecoxib)、依託考昔(etoricoxib)、魯米考昔(lumiracoxib)、帕瑞考昔(parecoxib)、羅非昔布

(rofecoxib)、伐地考昔(valdecoxib)、尼美舒利(nimesulide)、芳基烷酸、2-芳基丙酸(洛芬(profen))、N-芳基鄰胺苯甲酸(芬那酸(fenamic acid))、吡唑啶衍生物、昔康(oxicam)、COX-2 抑制劑、磺苯胺、必需脂肪酸及米諾紮(Minozac) (2-(4-(4-甲基-6-苯基-3-基)六氫吡咁-l-基)嘧啶二鹽酸鹽水合物)或其組合。

使用方法

【0135】 本文之化合物及醫藥組成物可用於治療或預防個體之疾病或疾患。在一些實施例中，提供治療與 TLR2 異二聚化相關之疾病或疾患之方法，該等方法包括向有需要之個體投與式(I)化合物、或表 1 之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，提供治療與 TLR2 異二聚化相關之疾病或疾患之方法，該等方法包括向個體投與治療有效量之至少一種如本文所述之化學實體。

【0136】 在一些實施例中，提供含有一或多種式(I)化合物、或表 1 之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽之組成物，其用於治療與 TLR2 異二聚化相關之疾病或疾患。在一些實施例中，提供含有至少一種如本文所述之化學實體之組成物，其用於治療與 TLR2 異二聚化相關之疾病或疾患。

【0137】 本文亦提供式(I)化合物、或表 1 之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療與 TLR2 異二聚化相關之疾病或疾患之藥物。在一些實施例中，提供至少一種如本文所述之化學實體在製造用於治療與 TLR2 異二聚化相關之疾病或疾患之藥物中的用途。

【0138】 在一些實施例中，疾病或疾患係選自阿茲海默氏病、帕金森氏病、額顳失智症、路易氏體失智症(路易氏體病)、伴失智症之帕金森氏病、多系統萎縮、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、杭丁頓氏症、進行性核上性麻痺(PSP)、C 型尼曼-皮克病、格林-巴利症候群(GBS)、巴雷特食道、炎性疾病、氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性消化性潰瘍、腸易激性疾病、結核病、類風濕性關節炎、骨關

節炎、慢性竇炎、肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎、痛風、狼瘡、胸膜炎、濕疹、胃炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、脈管炎、喉炎、過敏反應、多發性硬化症、克隆氏病、創傷性腦損傷、CIDP (慢性發炎去髓鞘型多發性神經病變)、中風、缺血性心臟病、異位性皮膚炎、尋常痤瘡、酒渣、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎、角膜傷口、角膜病症、角膜 HSV、斯特格病(青少年黃斑退化)、年齡相關性黃斑退化、敗血症、糖尿病傷口、單純疱疹病毒，以及抗真菌、抗細菌、抗病毒及抗腫瘤疾病或疾患。在一些實施例中，疾病或疾患係選自阿茲海默氏病、帕金森氏病、額顳失智症、路易氏體失智症(路易氏體病)、伴失智症之帕金森氏病、多系統萎縮、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、杭丁頓氏症、炎性疾病、氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性消化性潰瘍、結核病、類風濕性關節炎、慢性竇炎、肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎、痛風、狼瘡、胸膜炎、濕疹、胃炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、脈管炎、喉炎、過敏反應、多發性硬化症、克隆氏病及創傷性腦損傷。

【0139】　亦提供用於干擾細胞中之 TLR2 異二聚化、或調節、阻止、減緩、逆轉或抑制細胞中之 TLR2 異二聚化之方法，該等方法涉及使該細胞與有效量之至少一種式(I)化合物、或表 1 之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽接觸。在一些實施例中，提供用於干擾細胞中之 TLR2 異二聚化、或調節、阻止、減緩、逆轉或抑制細胞中之 TLR2 異二聚化之方法，該等方法涉及使該細胞與有效量之至少一種如本文所述之化學實體接觸。在一些實施例中，提供抑制細胞中之 TLR2 活化之方法，該等方法包括使該細胞與有效量之至少一種式(I)化合物、或表 1 之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽、或包含前述中任一者之醫藥組成物接觸，其中該接觸係在活體外、離體或活體內。

【0140】　本文亦提供含有一或多種式(I)化合物、或表 1 之化合物、或其互變

異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽之組成物，其用於干擾細胞中之 TLR2 異二聚化、或調節、阻止、減緩、逆轉或抑制細胞中之 TLR2 異二聚化。在一些實施例中，提供包含至少一種如本文所述之化學實體之組成物，其用於干擾細胞中之 TLR2 異二聚化、或調節、阻止、減緩、逆轉或抑制細胞中之 TLR2 異二聚化。

【0141】　本文另外提供至少一種如本文所述之化學實體(諸如式(I)化合物、或表 1 之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽)之用途，其用於製造用以干擾 TLR2 異二聚化、或調節、阻止、減緩、逆轉或抑制 TLR2 異二聚化之藥物。

【0142】　在一些實施例中，提供治療與 TLR9 抑制相關之疾病或疾患之方法，該等方法包括向有需要之個體投與式(I)化合物、或表 1 之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0143】　在一些實施例中，提供含有一或多種式(I)化合物、或表 1 之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽之組成物，其用於治療與 TLR9 抑制相關之疾病或疾患。在一些實施例中，提供含有至少一種如本文所述之化學實體之組成物，其用於治療與 TLR9 抑制相關之疾病或疾患。

【0144】　本文亦提供式(I)化合物、或表 1 之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療與 TLR9 抑制相關之疾病或疾患之藥物。在一些實施例中，提供至少一種如本文所述之化學實體在製造用於治療與 TLR9 抑制相關之疾病或疾患之藥物中的用途。

【0145】　在一些實施例中，疾病或疾患係中樞神經系統(CNS)或周邊病症。在一些實施例中，疾病或疾患係帕金森氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、格林-巴利症候群、脊髓損傷、多發性硬化症、多種形式之組織損傷、慢性疼痛或牛皮癬。

【0146】 亦提供抑制細胞中之 TLR9 之方法，該等方法涉及使該細胞與有效量之至少一種式(I)化合物、或表 1 之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽接觸。在一些實施例中，提供用於抑制細胞中之 TLR9 之方法，該等方法涉及使該細胞與有效量之至少一種如本文所述之化學實體接觸。在一些實施例中，提供抑制細胞中之 TLR9 活化之方法，該等方法包括使該細胞與有效量之至少一種式(I)化合物、或表 1 之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽、或包含前述中任一者之醫藥組成物接觸，其中該接觸係在活體外、離體或活體內。

【0147】 本文亦提供含有一或多種式(I)化合物、或表 1 之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽之組成物，其用於抑制細胞中之 TLR9。在一些實施例中，提供含有至少一種如本文所述之化學實體之組成物，其用於抑制細胞中之 TLR9。

【0148】 本文另外提供至少一種如本文所述之化學實體(諸如式(I)化合物、或表 1 之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽)之用途，其用於製造用以抑制 TLR9 之藥物。

【0149】 在一些實施例中，本文所述化合物(諸如式(I)化合物、或表 1 之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽)抑制 TLR2 及 TLR9 二者。在一些實施例中，提供治療與 TLR2 異二聚化及/或 TLR9 抑制相關之疾病或疾患之方法，該等方法包括向有需要之個體投與式(I)化合物、或表 1 之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，提供治療與 TLR2 異二聚化及/或 TLR9 抑制相關之疾病或疾患之方法，該等方法包括向個體投與治療有效量之至少一種如本文所述之化學實體。

【0150】 在一些實施例中，提供含有一或多種式(I)化合物、或表 1 之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽之組成物，其用於治療

與 TLR2 異二聚化及/或 TLR9 抑制相關之疾病或疾患。在一些實施例中，提供含有至少一種如本文所述之化學實體之組成物，其用於治療與 TLR2 異二聚化及/或 TLR9 抑制相關之疾病或疾患。

【0151】 本文亦提供式(I)化合物、或表 1 之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療與 TLR2 異二聚化及/或 TLR9 抑制相關之疾病或疾患之藥物。在一些實施例中，提供至少一種如本文所述之化學實體在製造用於治療與 TLR2 異二聚化及/或 TLR9 抑制相關之疾病或疾患之藥物中的用途。

套組

【0152】 亦提供含有本文所提供之任何化合物或醫藥組成物之製品及套組。製品可包含帶有標記之容器。適宜容器包括例如瓶、小瓶及試管。容器可由諸如玻璃或塑膠等多種材料形成。容器可容納本文所提供之醫藥組成物。容器上之標記可指示該醫藥組成物用於預防、治療或抑制本文所述之疾患，且亦可指示活體內或活體外使用之指導。

【0153】 在一個態樣中，本文提供含有本文所述之化合物或組成物及使用說明之套組。套組可含有用於治療有需要之個體之與 TLR2 異二聚化相關之疾病或疾患的說明書及/或用於治療有需要之個體之與 TLR9 抑制相關之疾病或疾患的說明書。套組可另外含有可用於投與化合物或組成物之任何材料或設備，諸如小瓶、注射器或 IV 袋。套組亦可含有無菌包裝。

一般合成方法

【0154】 本揭示案之化合物可藉由如下文一般闡述且更特定地在下文實例中(諸如在下文實例中提供之方案)中闡述之多種方法來製備。在以下方法說明中，當在所繪示之式中使用時，符號應理解為表示上文關於本文中之式所述之彼等基團。

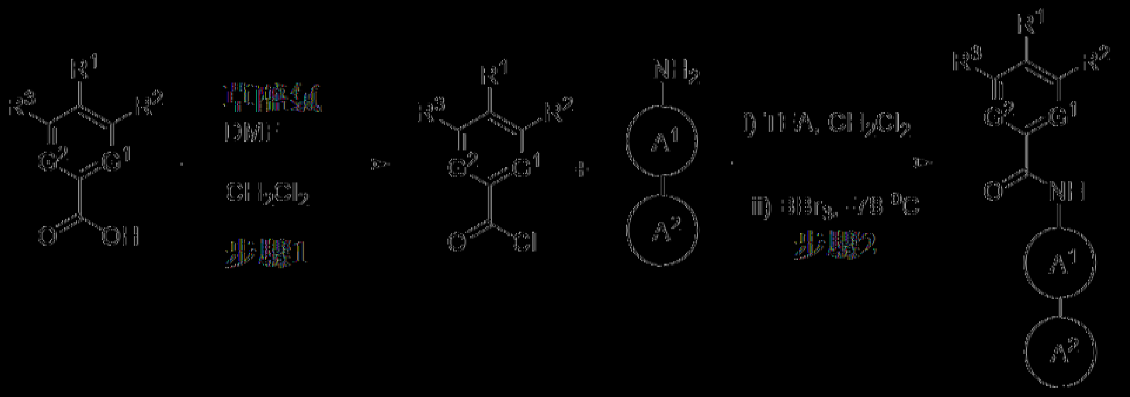
〔0155〕　在期望獲得化合物之具體鏡像異構物之情況下，此可使用用於分離或拆分鏡像異構物之任何適宜常用程序自鏡像異構物之對應混合物來完成。因此，舉例而言，非鏡像異構物衍生物可藉由以下方式來產生：使鏡像異構物之混合物(例如外消旋物)與適當對掌化合物反應。接著可藉由任何便利手段(例如藉由結晶)分離非鏡像異構物，並回收所期望之鏡像異構物。在另一拆分過程中，可使用對掌高效液相分析來分離外消旋物。或者，若期望，可藉由在一種所述方法中使用適當對掌中間體來獲得具體鏡像異構物。

〔0156〕　在期望獲得化合物之具體異構物或以其他方式純化反應產物之情況下，亦可對中間體或最終產物使用分析、再結晶及其他常用分離程序。

〔0157〕　亦涵蓋本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之溶劑合物。溶劑合物含有化學計量或非化學計量之溶劑，且經常在結晶過程期間形成。當溶劑為水時形成水合物，或者當溶劑為醇時形成醇合物。

〔0158〕　在一些實施例中，可根據方案1合成式(I)化合物。

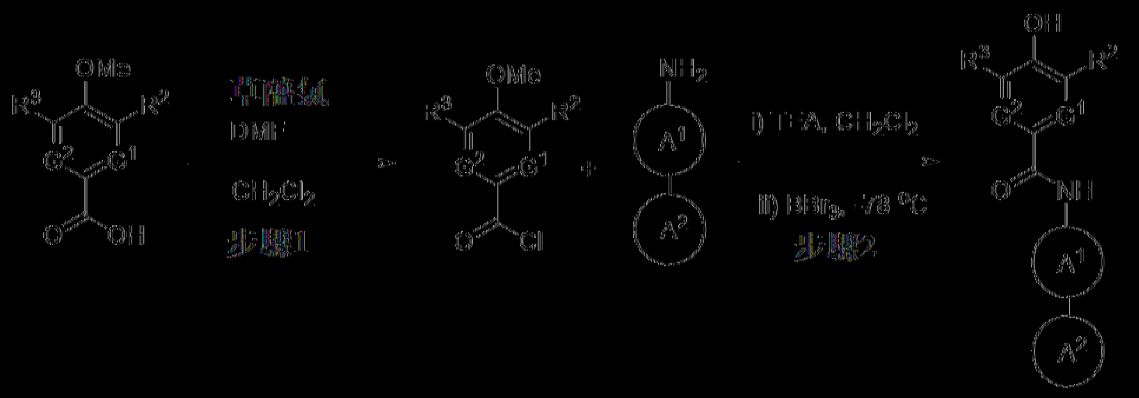
方案1。



其中R^1、R^2、R^3、G^1、G^2、A^1及A^2係如針對式(I)所定義，或其如本文所詳述之任一變化形式。

〔0159〕　在前述方案1之一些實施例中，可根據方案1-1合成式(I)化合物。

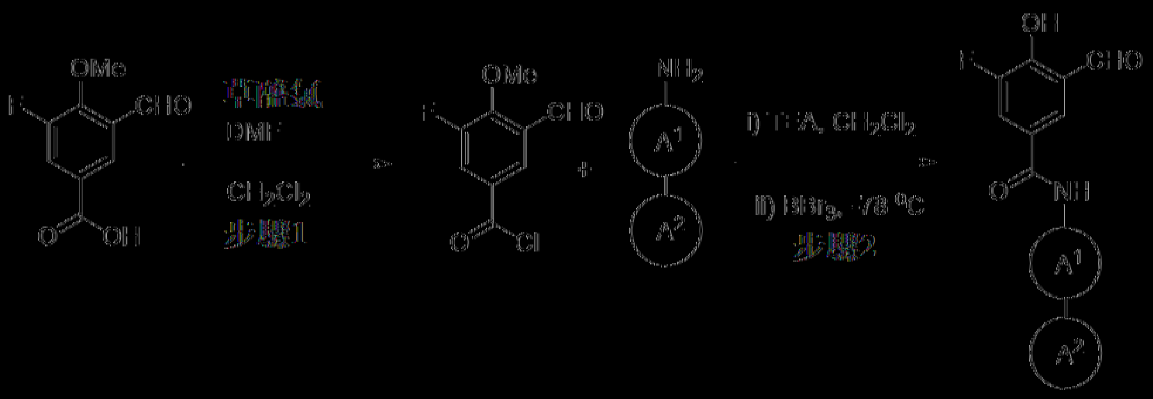
方案1-1。



其中 R^2、R^3、G^1、G^2、A^1 及 A^2 係如針對式(I)所定義，或其如本文所詳述之任一變化形式。

[0160] 在前述方案 1 之一些變化形式中，可根據方案 1-2 合成式(I)化合物。

方案 1-2。



其中 A^1 係視情況經取代之 5 員雜芳基，且 A^2 係視情況經取代之 6 員雜環基或視情況經取代之苯基。

[0161] 在一些實施例中，可根據方案 2 合成式(I)化合物。

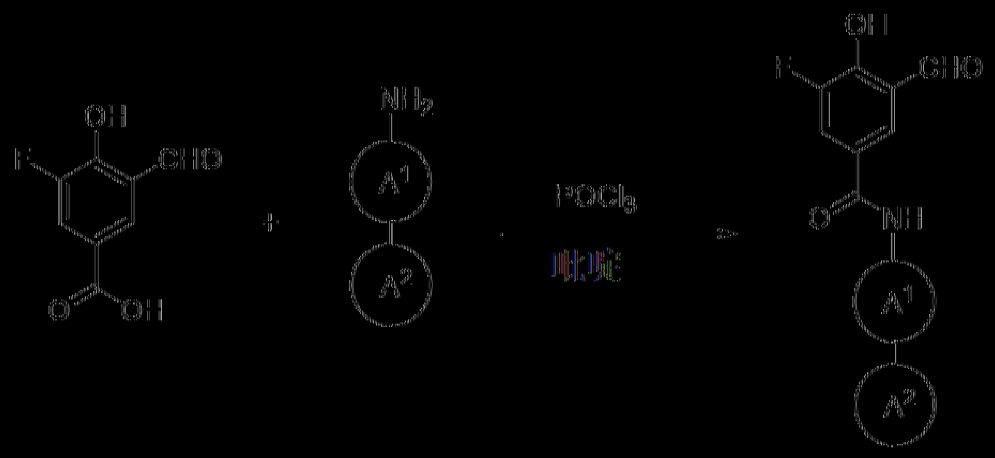
方案 2。



其中 R^1、R^2、R^3、G^1、G^2、A^1及 A^2係如針對式(I)所定義，或其如本文所詳述之任一變化形式。

[0162] 在前述方案 2 之一典變化形式中，可根據方案 2-1 合成式(I)化合物。

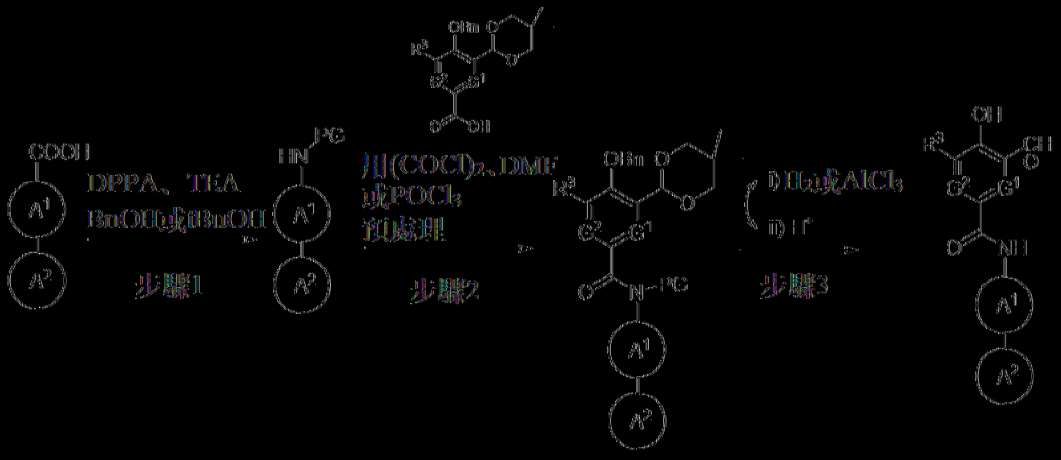
方案 2-1。



其中 A^1係視情況經取代之 5 員雜芳基，且 A^2係視情況經取代之 6 員雜環基或視情況經取代之苯基。

[0163] 在一典實施例中，可根據方案 3 合成式(I)化合物。

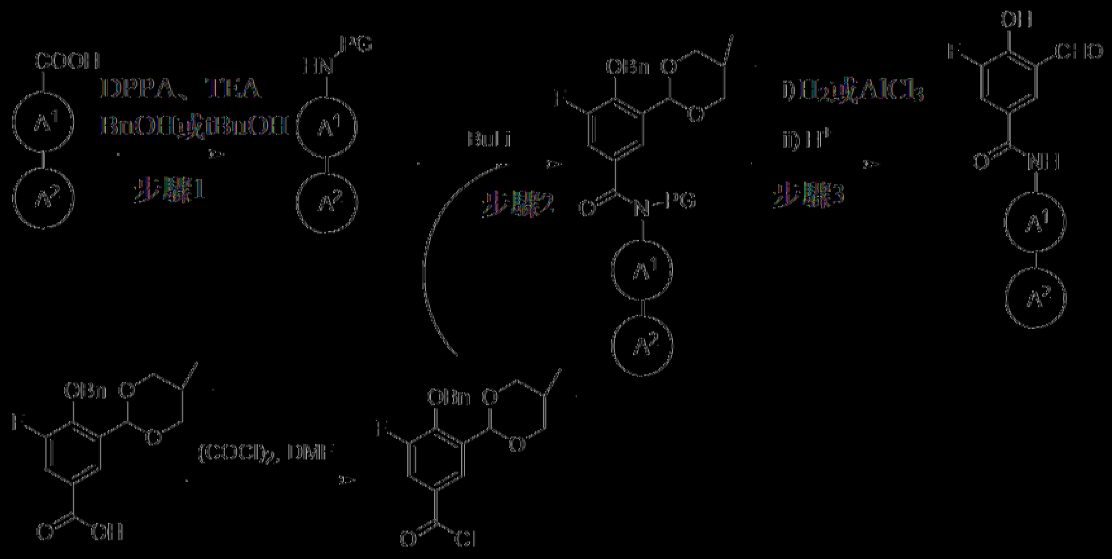
方案 3。



其中 R^3、G^1、G^2、A^1及 A^2係如針對式(I)所定義，或其如本文所詳述之任一變化形式；且 PG 係 Boc (C(O)OtBu)或 CBZ (C(O)OBn)。

[0164] 在前述方案 3 之一典變化形式中，可根據方案 3-1 合成式(I)化合物。

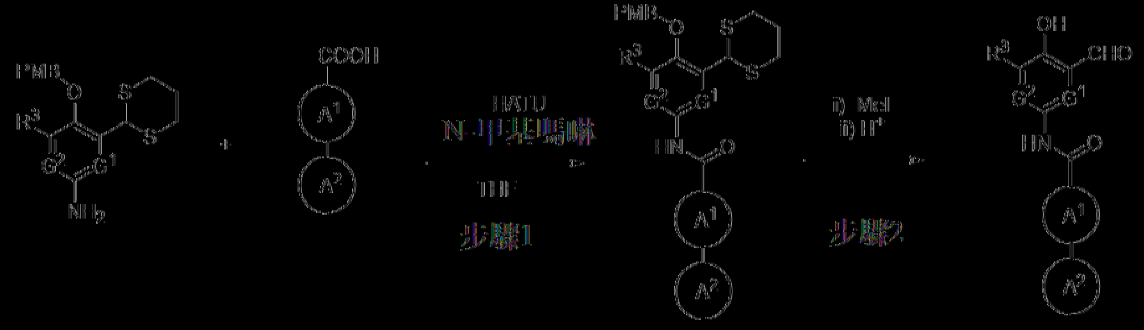
方案 3-1。



其中 A^1 係視情況經取代之 5 員雜芳基，且 A^2 係視情況經取代之雜環基或視情況經取代之芳基。

[0165] 在一些實施例中，可根據方案 4 合成式(I)化合物。

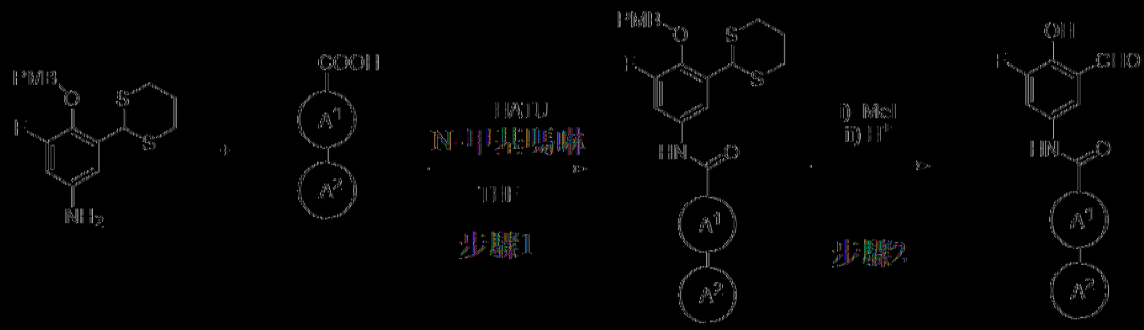
方案 4。



其中 R^3、G^1、G^2、A^1 及 A^2 係如針對式(I)所定義，或其如本文所詳述之任一變化形式。

[0166] 在前述方案 4 之一些變化形式中，可根據方案 4-1 合成式(I)化合物。

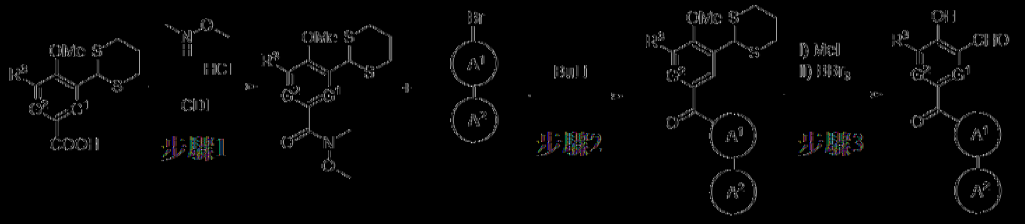
方案 4-1。



其中 A^1 係視情況經取代之 5 員雜芳基，且 A^2 係視情況經取代之 6 員雜環基或視情況經取代之苯基。

[0167] 在一典型實施例中，可根據方案 5 合成式(I)化合物。

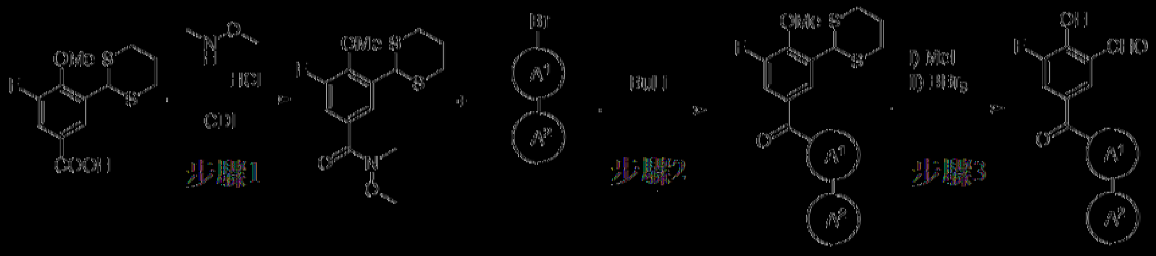
方案 5。



其中 R^3、G^1、G^2、A^1 及 A^2 係如針對式(I)所定義，或其如本文所詳述之任一變化形式。

[0168] 在前述方案 5 之一典型變化形式中，可根據方案 5-1 合成式(I)化合物。

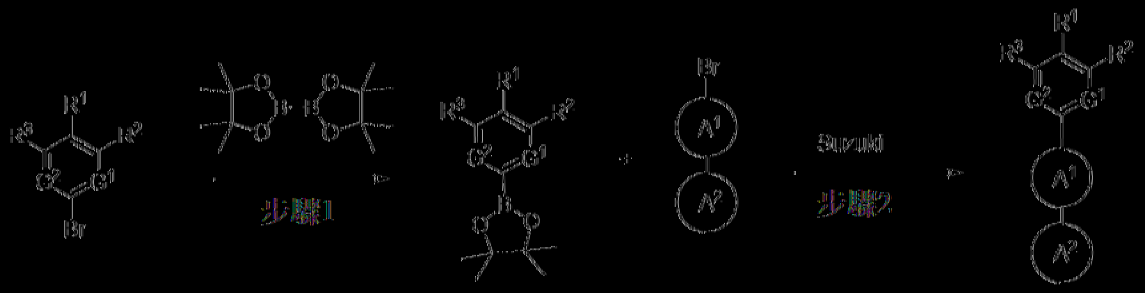
方案 5-1。



其中 A^1 係視情況經取代之苯基，且 A^2 係視情況經取代之雜環基。

[0169] 在一典型實施例中，可根據方案 6 合成式(I)化合物。

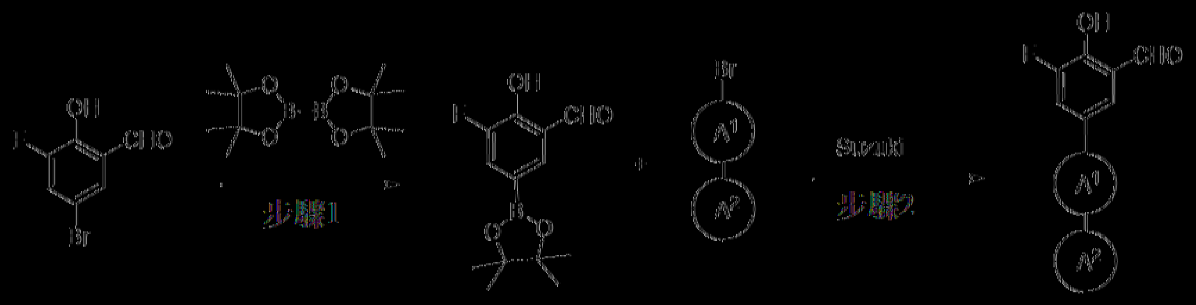
方案 6。



其中 R^1、R^2、R^3、G^1、G^2、A^1 及 A^2 係如針對式(I)所定義，或其如本文所詳述之任一變化形式。

[0170] 在前述方案 6 之一典型變化形式中，可根據方案 6-1 合成式(I)化合物。

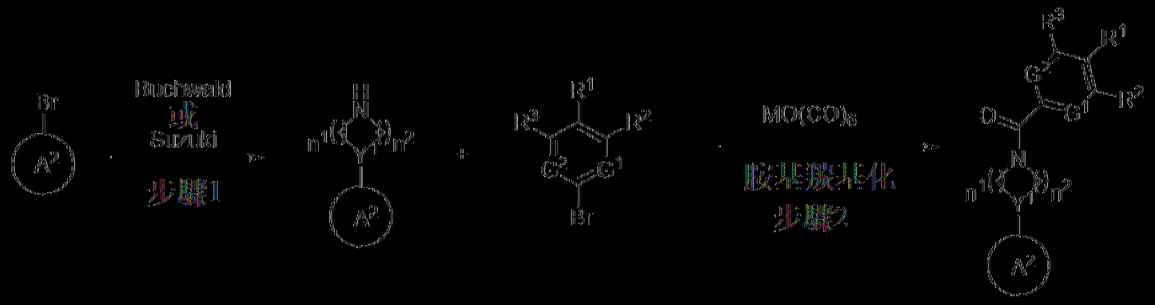
方案 6-1。



其中 A^1 係視情況經取代之 5 員雜芳基，且 A^2 係視情況經取代之 6 員雜環基或視情況經取代之苯基。

〔01171〕　在一些實施例中，可根據方案 7a 合成式(I)化合物。

方案 7a。



其中 R^1、R^2、R^3、G^1、G^2 及 A^2 係如針對式(I)所定義，或其如本文所描述之任一變化形式；Y^1 係 CH 或 N；n^1 及 n^2 各自獨立地為 1 或 2。

〔01172〕　在前述方案 7a 之一些變化形式中，可根據方案 7a-1 合成式(I)化合物。

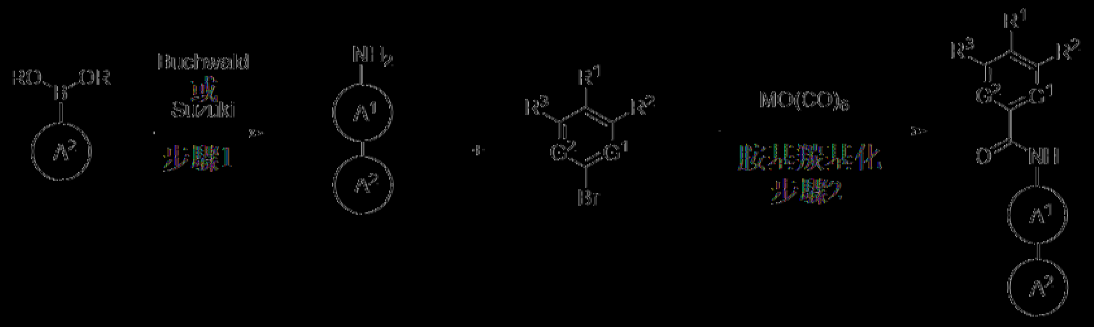
方案 7a-1。



其中 A^2 係視情況經取代之苯基；Y^1 係 CH 或 N；n^1 及 n^2 各自獨立地為 1 或 2。

〔01173〕　在一些實施例中，可根據方案 7b 合成式(I)化合物。

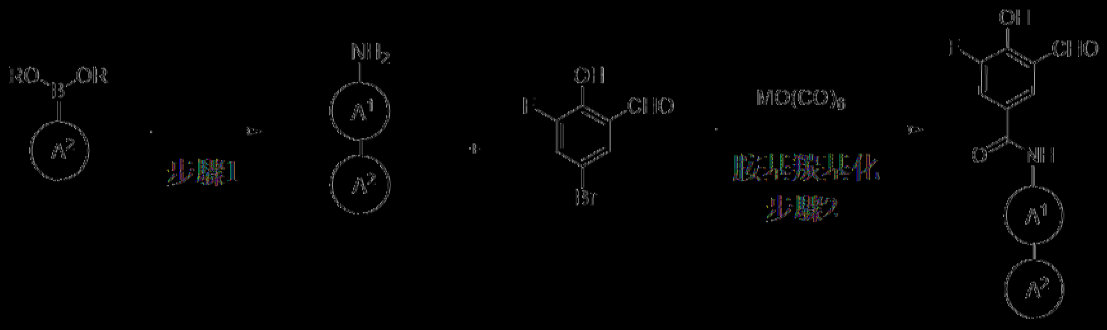
方案 7b。



其中 R^1、R^2、R^3、G^1、G^2、A^1 及 A^2 係如針對式(I)所定義，或其如本文所詳述之任一變化形式。

[0174] 在前述方案 7b 之一些變化形式中，可根據方案 7b-1 合成式(I)化合物。

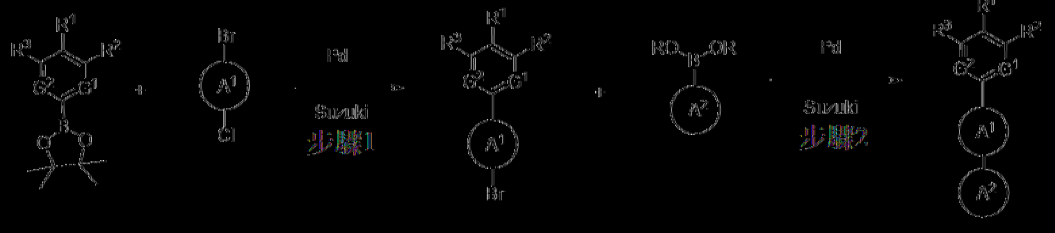
方案 7b-1。



其中 A^1 及 A^2 係如針對式(I)所定義，或其如本文所詳述之任一變化形式。

[0175] 在一些實施例中，可根據方案 8 合成式(I)化合物。

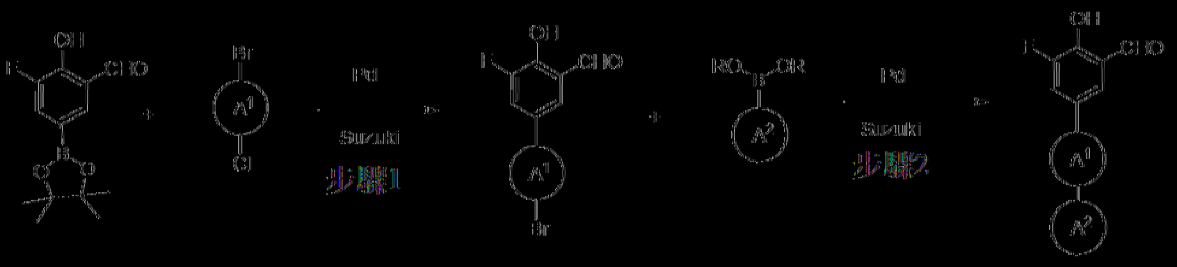
方案 8。



其中 R^1、R^2、R^3、G^1、G^2、A^1 及 A^2 係如針對式(I)所定義，或其如本文所詳述之任一變化形式。

[0176] 在前述方案 8 之一些變化形式中，可根據方案 8-1 合成式(I)化合物。

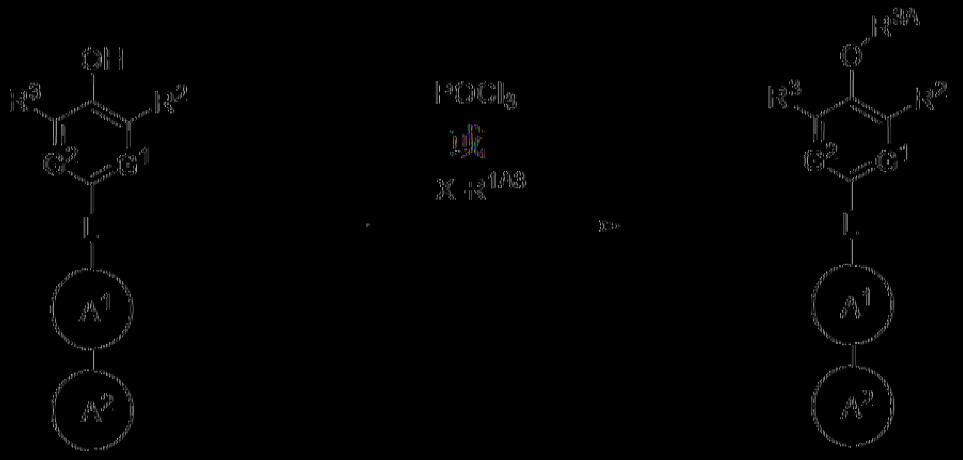
方案 8-1。



其中 A^1 係視情況經取代之 5 員雜芳基；且 A^2 係視情況經取代之 6 員雜環基或視情況經取代之苯基。

[0177] 在一些實施例中，可根據方案 9 合成式(I)化合物。

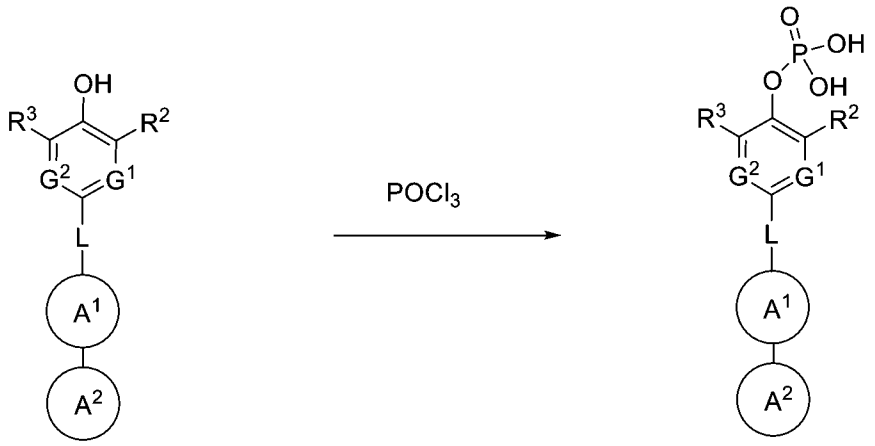
方案 9。



其中 R^2、R^3、G^1、G^2、L、A^1 及 A^2 係如針對式(I)所定義，或其如本文所詳述之任一變化形式；X 係氟、溴、氯、-SMe 或三氟甲磺酸酯基(或 -OTf)；且 R^{1A3} 係視情況經取代之雜芳基、$-PO_3H_2$、-P(O)H(OC1-6烷基)或 -P(O)(OC1-6烷基)(OC1-6烷基)。

[0178] 在前述方案 9 之一些實施例中，可根據方案 9-1 合成式(I)化合物。

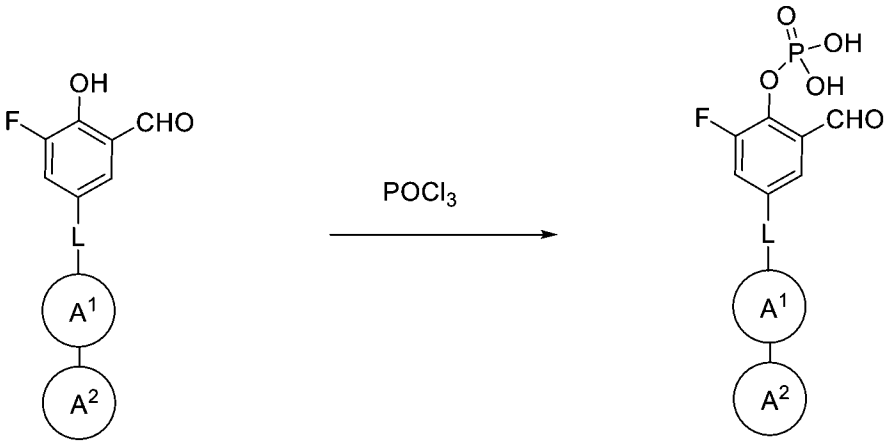
方案 9-1。



其中 R^2、R^3、G^1、G^2、L、A^1 及 A^2 係如針對式(I)所定義，或其如本文所詳述之任一變化形式。

【0179】　在前述方案 9 之一些變化形式中，可根據方案 9-2 合成式(I)化合物。

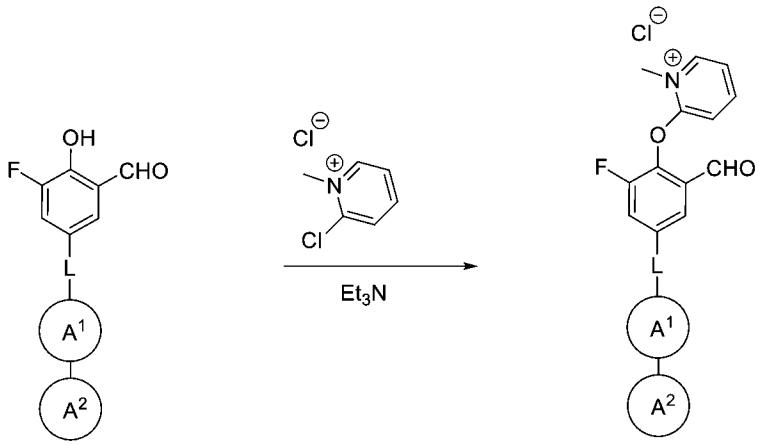
方案 9-2.



其中 L 係如針對式(I)所定義，或其如本文所詳述之任一變化形式；A^1 係視情況經取代之 5 員雜芳基；且 A^2 係視情況經取代之 6 員雜環基或苯基。

【0180】　在前述方案 9 之一些實施例中，可根據方案 9-3 合成式(I)化合物。

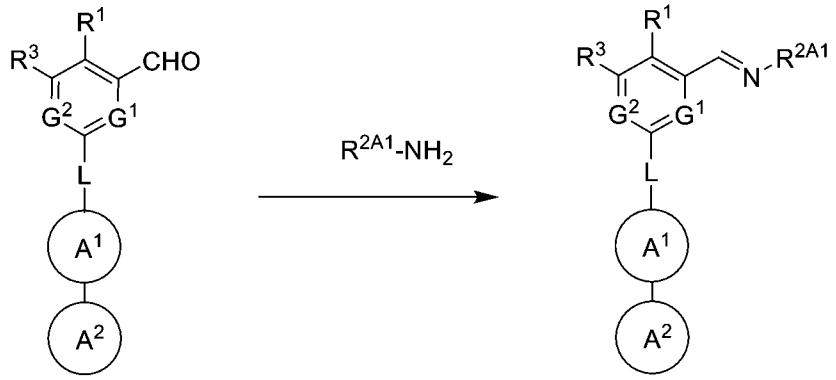
方案 9-3.



其中 L、A^1 及 A^2 係如針對式(I)所定義，或其如本文所詳述之任一變化形式。

【0181】　在一些實施例中，可根據方案 10 合成式(I)化合物。

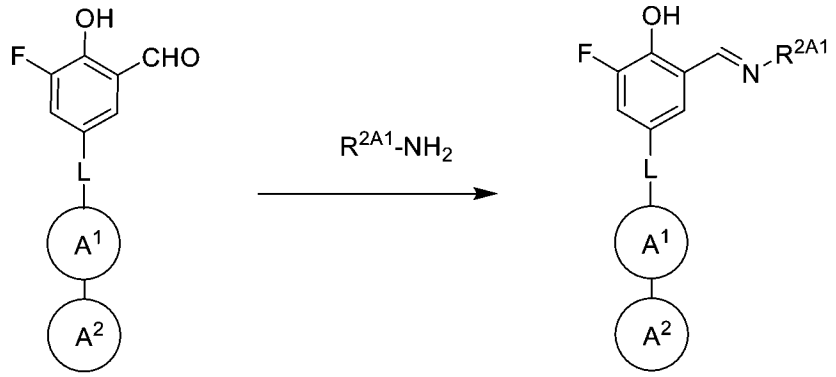
方案 10.



其中 R^1、R^3、G^1、G^2、L、A^1、A^2 及 R^{2A1} 係如針對式(I)所定義，或其如本文所詳述之任一變化形式。

【0182】　在前述方案 10 之一些變化形式中，可根據方案 10-1 合成式(I)化合物。

方案 10-1.

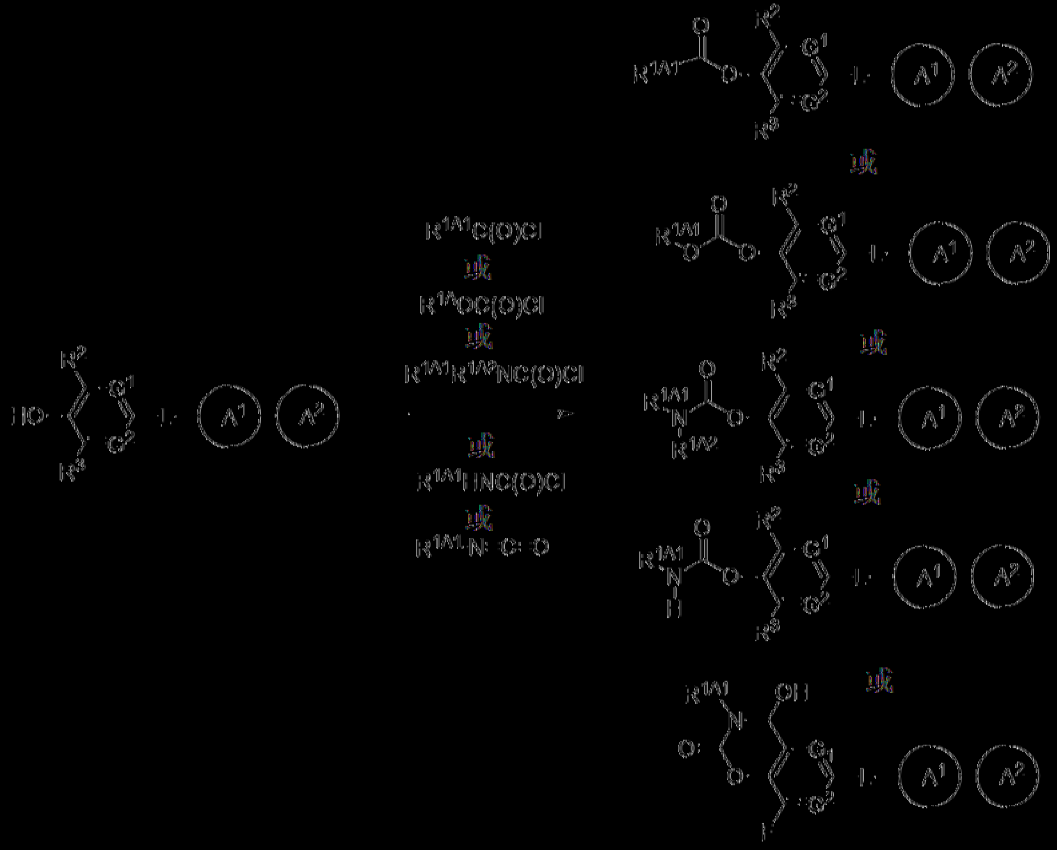


其中 L、A^1、A^2 及 R^{2A1} 係如針對式(I)所定義，或其如本文所詳述之任一變化形

式。

[0183] 在一些實施例中，可根據方案 11 合成式(I)化合物。

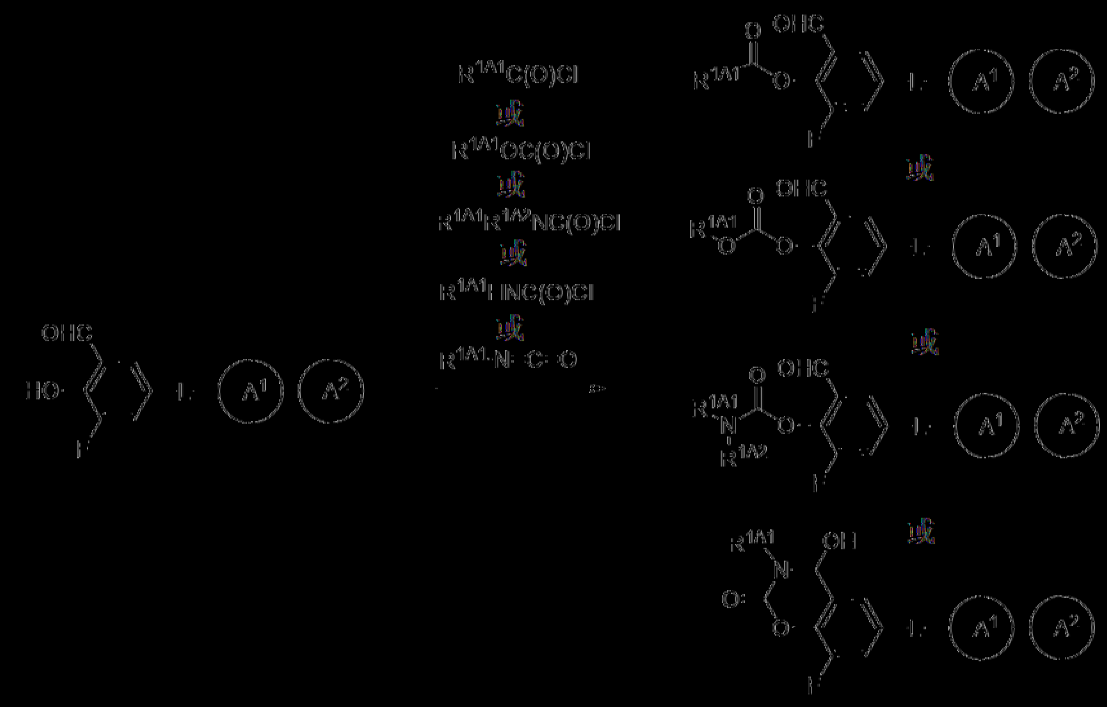
方案 11。



其中 R^2、R^3、G^1、G^2、L、A^1、A^2、R^{1A1} 及 R^{1A2} 係如針對式(I)所定義，或其如本文所詳述之任一變化形式。

[0184] 在前述方案 11 之一些變化形式中，可根據方案 11-1 合成式(I)化合物。

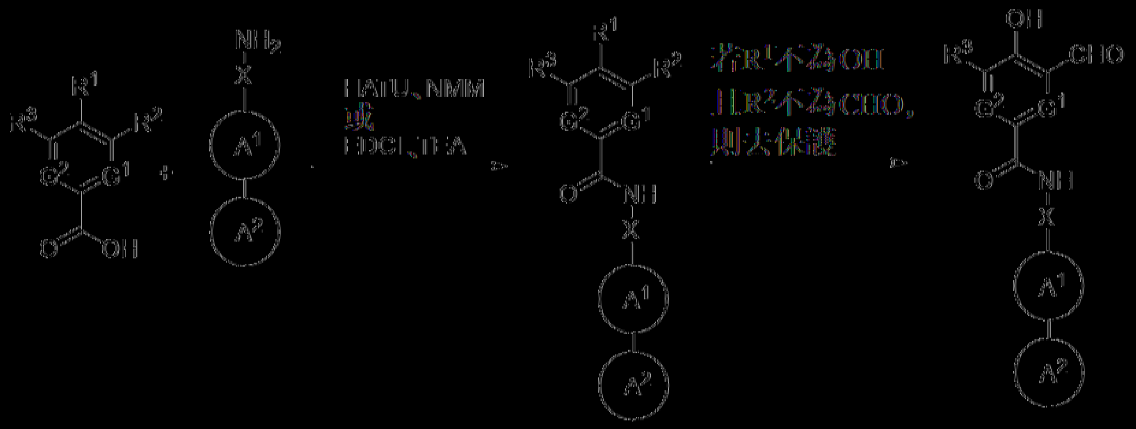
方案 11-1。

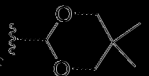


其中 L、A^1、A^2、R^{1A1} 及 R^{1A2} 係如針對式(I)所定義，或其如本文所詳述之任一變化形式。

[0185] 在一些實施例中，可根據方案 12 合成式(I)化合物。

方案 12。

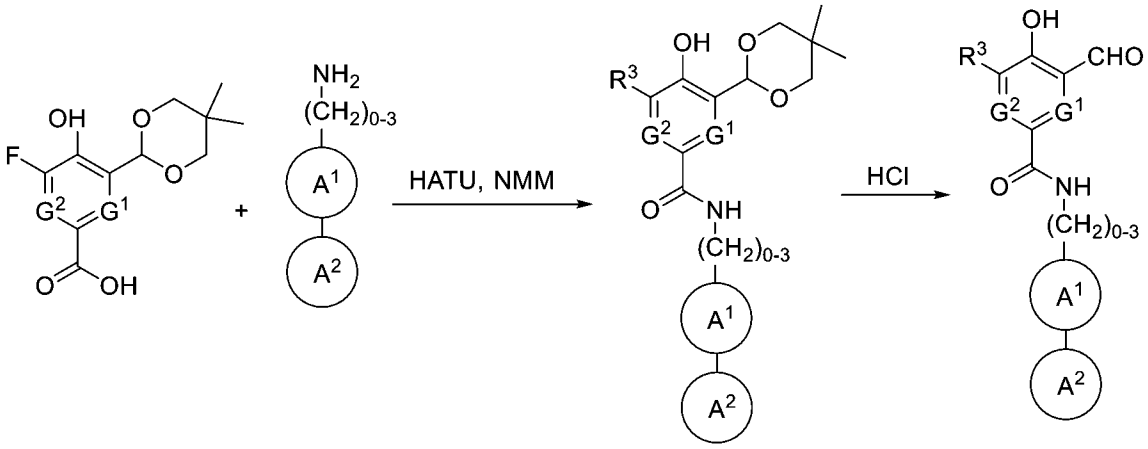


其中 R^3、A^1、A^2、G^1 及 G^2 係如針對式(I)所定義，或其如本文所詳述之任一變化形式；R^1 係 OH、O(對甲氧基苄基) (與 OPMB 相同)、O(苄基) (與 OBn 相同)或 O(甲基) (與 OMe 相同)；R^2 係 CHO 或  ；且 X 係鍵、NH、NHC(O)* 或 $(CH_2)_{1-3}$。

[0186] 在前述方案 12 之一些變化形式中，可根據方案 12-1 合成式(I)化合

物。

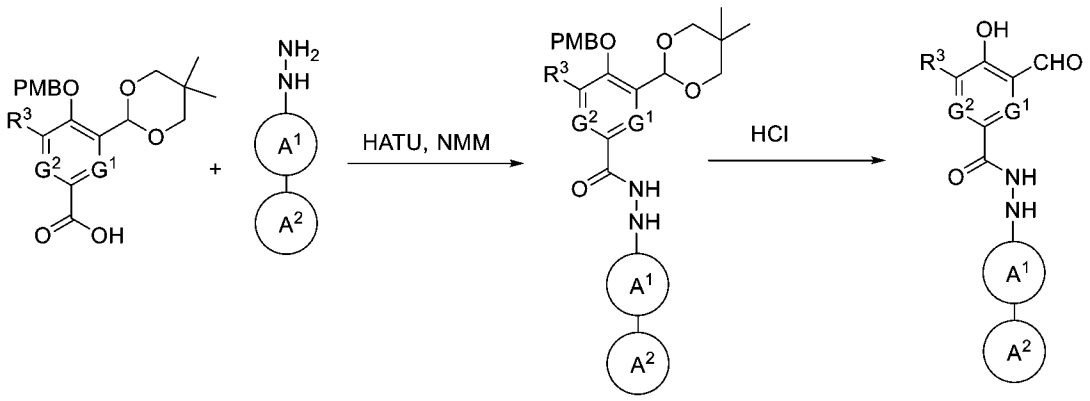
方案 12-1.



其中 G^1、G^2、A^1、A^2 及 R^3 係如針對式(I)所定義，或其如本文所詳述之任一變化形式。

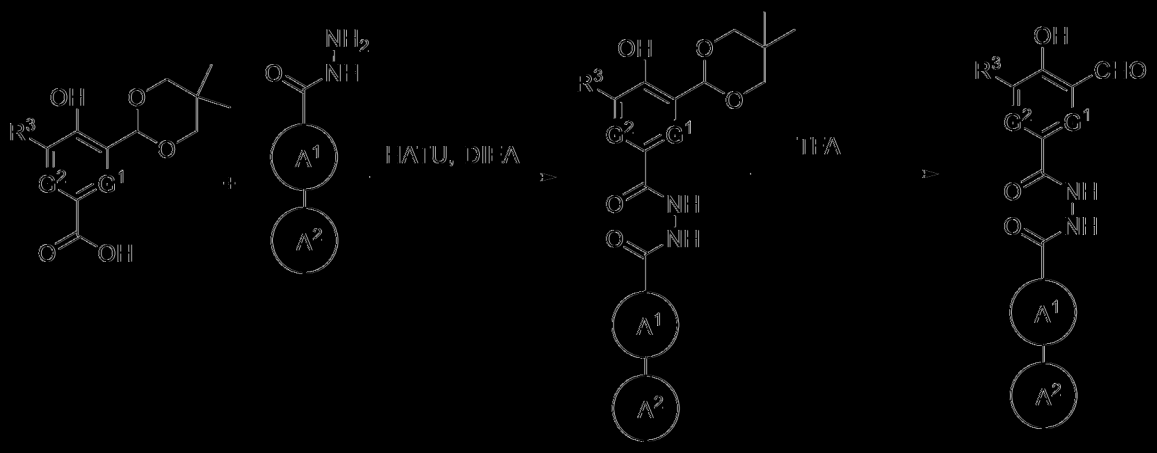
【0187】　在前述方案 12 之一些變化形式中，可根據方案 12-2 合成式(I)化合物。

方案 12-2.



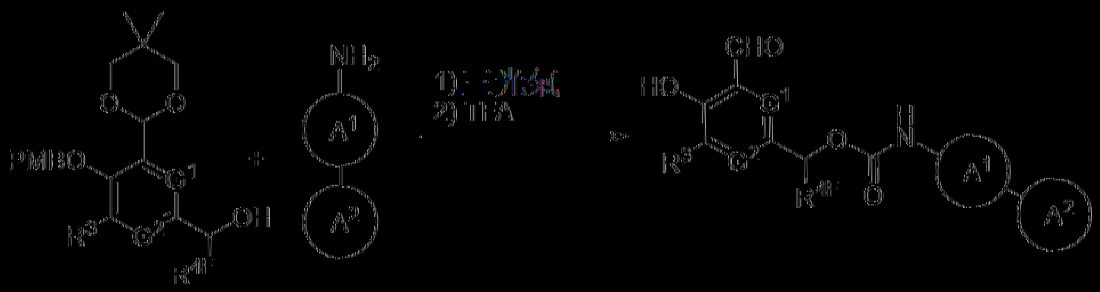
其中 G^1、G^2、A^1、A^2 及 R^3 係如針對式(I)所定義，或其如本文所詳述之任一變化形式。

【0188】　在前述方案 12 之一些變化形式中，可根據方案 12-3 合成式(I)化合物。



其中 G^1、G^2、A^1、A^2 及 R^3 係如針對式(I)所定義，或其如本文所詳述之任一變化形式。

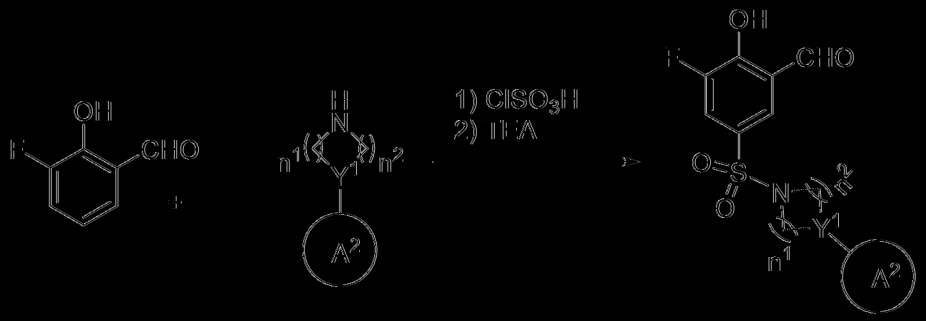
方案 13.



其中 R^3、A^1、A^2、G^1 及 G^2 係如針對式(I)所定義，或其如本文所詳述之任一變化形式；且 R^{4F} 係 H、C_{1-6}烷基或 C_{1-6}鹵代烷基。

[0189] 在一些實施例中，可根據方案 14 合成式(I)化合物。

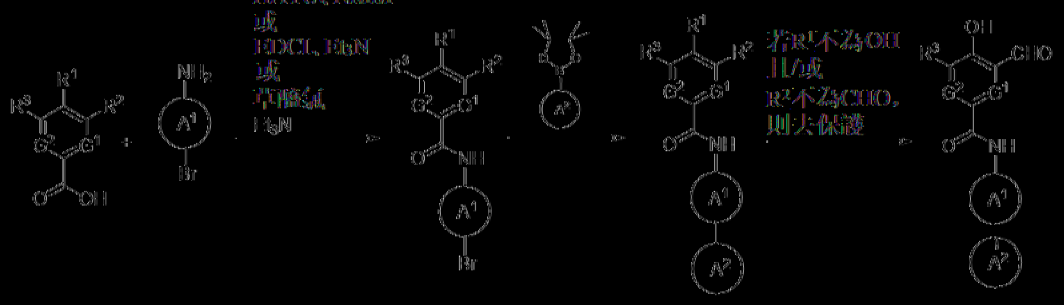
方案 14.



其中 A^2 係如針對式(I)所定義，或其如本文所詳述之任一變化形式；且 n^1 及 n^2 各自獨立地為 0、1、2 或 3；且 Y^1 係 CH 或 N。

[0190] 在一些實施例中，可根據方案 15 合成式(I)化合物。

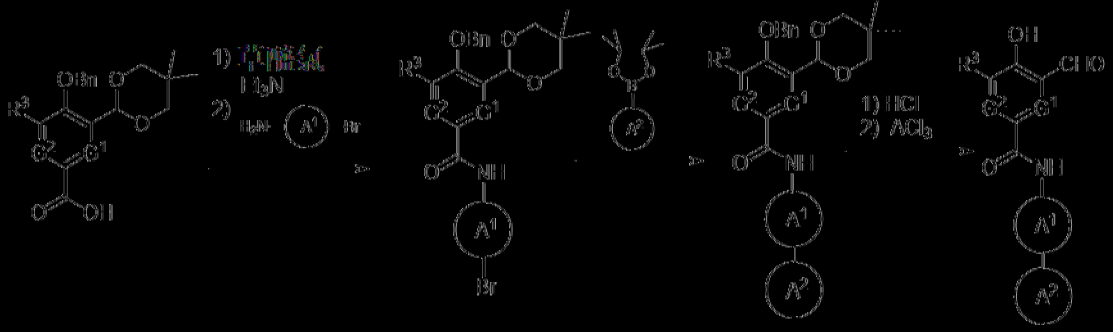
方案 15。



其中 R^1、R^2、R^3、G^1、G^2、A^1 及 A^2 係如針對式(I)所定義，或其如本文所詳述之任一變化形式；且 n^1 及 n^2 各自獨立地為 0、1、2 或 3。在一些變化形式中，R^1 係 OH 或 OBn。在一些變化形式中，R^2 係 CHO 或  。

[0191] 在前述方案 15 之一些變化形式中，可根據方案 15-1 合成式(I)化合物。

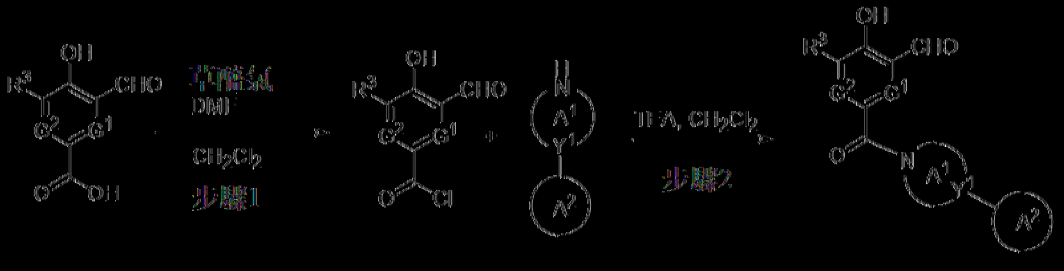
方案 15-1。



其中 R^3、G^1、G^2、A^1 及 A^2 係如針對式(I)所定義，或其如本文所詳述之任一變化形式。

[0192] 在一些實施例中，可根據方案 16 合成式(I)化合物。

方案 16。

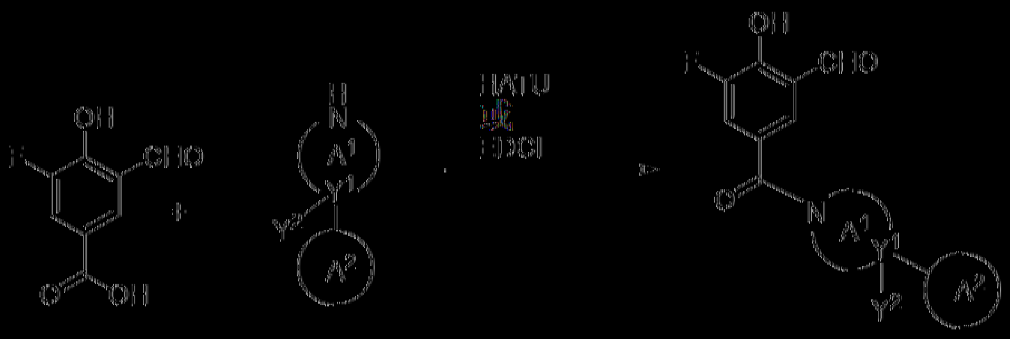


其中 R^3、G^1、G^2 及 A^2 係如針對式(I)所定義，或其如本文所詳述之任一變化形

式；A^1係視情況經取代之含有N及Y^1之雜環基；且Y^1係CH或N。在一典變化形式中，Y^1係CH。

[0193] 在一典實施例中，可根據方案17合成式(I)化合物。

方案17.



其中A^2係如針對式(I)所定義，或其如本文所詳述之任一變化形式；A^1係視情況經取代之含有N及Y^1之雜環基；Y^1係C或N；且Y^2係H或OH。

化學合成

[0194] 現在將參考以下特定實例來闡述可用於本揭示內容之方法中之例示性化學實體。熟習此項技術者將認識到，為了獲得本文中之各種化合物，可適宜地選擇起始材料，使得最終期望之取代其視情況在有或無適當保護之情況下進行反應方案以得到期望產物。或者，可能有必要或期望採用適宜基團代替最終期望之取代基，該適宜基團可進行反應方案且視情況經期望取代基替代。此外，熟習此項技術者將認識到以下方案中所示之轉換可以與具體側基之官能性相容之任何順序實施。一般方案中所給示之每一反應皆可在約0°C至所用有機溶劑之回流溫度之溫度下進行。根據下文所述之方法，使用經適當標記之起始材料，製備如本文所述經同位素標記之化合物。該等材料通常可自放射性標記化學試劑之商業供應商獲得。

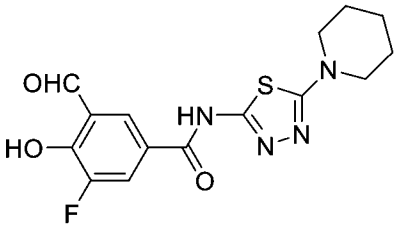
實例

[0195] 提供以下實例以舉例說明而不是限制本揭示案。熟習此項技術者將

認識到，可藉由選擇適宜起始材料及試劑來修改以下合成反應及方案以獲取其他式(I)化合物。使用上述一般方法製備化合物。

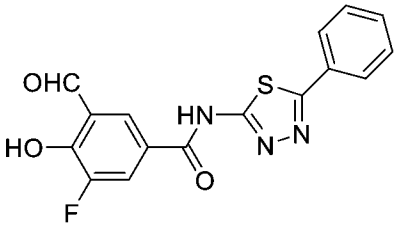
【0196】 在整個實例中使用以下縮寫：ACN 或 MeCN (乙腈)、AIBN (偶氮雙異丁腈)、BINAP (2,2′-雙(二苯基膦基)-1,1′-聯萘)、BuLi (丁基鋰)、BuOH (丁醇)、DBU (1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯)、DCM (二氯甲烷)、DIEA 或 DIPEA (N,N-二異丙基乙胺)、DMF (N,N-二甲基甲醯胺)、DMSO (二甲基亞碸)、DPPA (二苯基磷醯基疊氮化物)、EA 或 EtOAc (乙酸乙酯)、EDCl (1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺)、HATU (1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽)、MeOH (甲醇)、MsCl (甲磺醯氯)、NBS (N-溴琥珀酸亞胺)、NMM (N-甲基嗎啉)、$PdCl_2$(dppf) ((1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵))二氯化鈀(II))、dppf (1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (雙(三苯基膦)二氯化鈀(II))、$Pd(PPh_3)_4$ (四(三苯基膦)鈀(0))、PE (石油醚)、PMB (4-甲氧基苄基)、PPh_3 (三苯基膦)、rt (室溫)、Ruphos (2-二環己基膦基-2′,6′-二異丙氧基聯苯)、RuPhos Pd G3 (甲磺酸(2-二環己基膦基-2′,6′-二異丙氧基-1,1′-聯苯)[2-(2′-胺基-1,1′-聯苯)]鈀(II))、TBAF (四丁基氟化銨)、TEA (三乙胺)、TFA (三氟乙酸)、THF (四氫呋喃)、TMS-重氮甲烷(四甲基甲矽烷基重氮甲烷)、TLC (薄層層析)、XantPhos (4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃)、XantPhos Pd G3 (甲磺酸[(4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃)-2-(2′-胺基-1,1′-聯苯)]鈀(II))、Xphos (2-二環己基膦基-2′,4′,6′-三異丙基聯苯)及 XPhos Pd G3 (甲磺酸(2-二環己基膦基-2′,4′,6′-三異丙基-1,1′-聯苯)[2-(2′-胺基-1,1′-聯苯)]鈀(II))。

實例 1：3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(5-(六氫吡啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲醯胺(化合物 1)



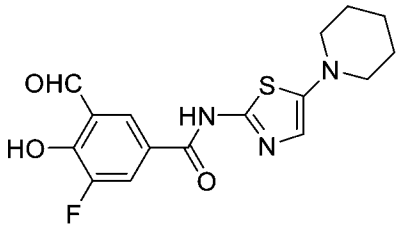
【0197】 在 50 mL 玻璃小瓶中，將草醯氯(256 mg, 2.02 mmol, 2.0 eq.)及 DMF (1 滴)添加至 3-氟-5-甲醯基-4-甲氧基苯甲酸(200 mg, 1.01 mmol, 1.0 eq.)於 CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液中。將反應物於室溫下攪拌 1 小時。於真空中去除溶劑且將殘餘物與 CH_2Cl_2 共蒸發兩次。接著將殘餘物溶解於 CH_2Cl_2 (10 mL)中。添加 5-(六氫吡啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(280 mg, 1.52 mmol, 1.5 eq.)及 TEA (306 mg, 3.03 mmol, 3.0 eq.)。將反應物於室溫下攪拌隔夜。將混合物傾倒至水中且用 CH_2Cl_2 萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，得到呈黃色固體之中間體(158 mg，43%產率)。將中間體(158 mg, 0.43 mmol, 1.0 eq.)溶解於 CH_2Cl_2 (5 mL)中且冷卻至-78°C。逐滴添加 BBr_3 (1.07 g, 4.3 mmol, 10 eq.)。將反應物於室溫下攪拌隔夜。將反應混合物傾倒至冰冷飽和碳酸氫鈉中且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析及製備型 TLC 純化，得到呈灰白色固體之 3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(5-(六氫吡啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲醯胺(33 mg，0.09 mmol，9%產率)。^{1}H NMR (*DMSO-d6*, 400 MHz) δ: 12.00 (br, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J*=11.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.41 (m, 4H), 1.60 (m, 6H)。$C_{15}H_{15}FN_4O_3S$ 之 LC-MS m/z $[M+H]^+$計算值：351；實測值：351。

實例 2：3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲醯胺(化合物 2)



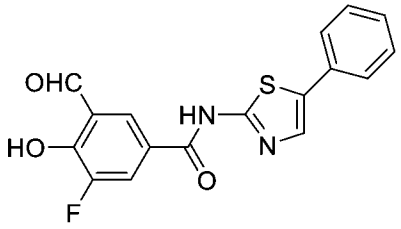
【0198】 使用與如實例 1 中所述之方法類似之方法，自 3-氟-5-甲醯基-4-甲氧基苯甲酸(200 mg, 1.01 mmol, 1.0 eq.)及 5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-胺(268 mg, 1.52 mmol, 1.5 eq.)製備標題化合物，得到呈淺黃色固體之標題化合物(70 mg，0.20 mmol，20%產率)。^{1}H NMR (*DMSO-d6*, 400 MHz) δ: 12.96 (br, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.29 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J*=12.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.55 (m, 3H)。$C_{16}H_{10}FN_3O_3S$ 之 LC-MS m/z $[M+H]^+$計算值：344；實測值：344。

實例 3：3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(5-(六氫吡啶-1-基)噻唑-2-基)苯甲醯胺(化合物 3)



【0199】 使用與如實例 1 中所述之方法類似之方法，自 3-氟-5-甲醯基-4-甲氧基苯甲酸(200 mg, 1.01 mmol, 1.0 eq.)及 5-(六氫吡啶-1-基)噻唑-2-胺(277 mg, 1.52 mmol, 1.5 eq.)製備標題化合物，得到呈黃色固體之標題化合物(8 mg，0.02 mmol，2%產率)。^{1}H NMR (*DMSO-d6*, 400 MHz) δ: 12.26 (br, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J*=13.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.02 (m, 4H), 1.62 (m, 4H), 1.52 (m, 2H)。$C_{16}H_{16}FN_3O_3S$ 之 LC-MS m/z $[M+H]^+$計算值：350；實測值：350。

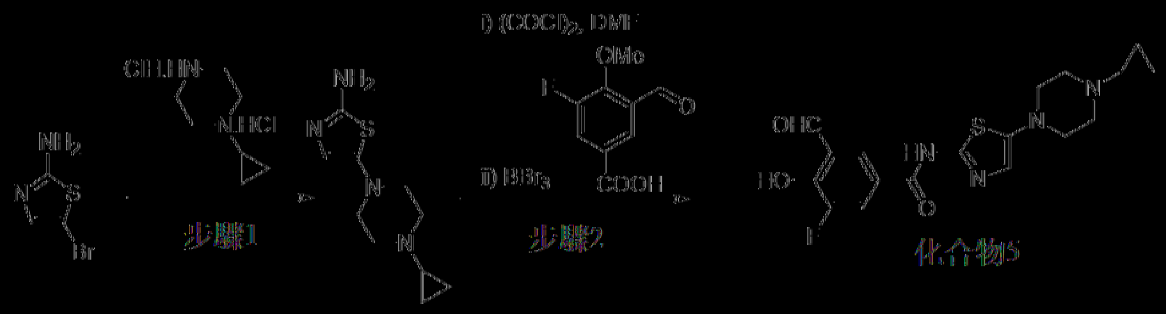
實例 4：3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(5-苯基噻唑-2-基)苯甲醯胺(化合物 4)



【0200】 使用與如實例 1 中所述之方法類似之方法，自 3-氟-5-甲醯基-4-甲氧基苯甲酸(200 mg, 1.01 mmol, 1.0 eq.)及 5-苯基噻唑-2-胺(268 mg, 1.52 mmol, 1.5

eq.)製備標題化合物，得到呈淺黃色固體之標題化合物(38 mg，0.11 mmol，11%產率)。^{1}H NMR (*DMSO-d6*, 400 MHz) δ: 12.82 (br, 1H), 11.86 (br, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 13.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.31 (m, 1H)。$C_{17}H_{11}FN_2O_3S$ 之 LC-MS m/z [M+H]$^+$計算值：343；實測值：343。

實例 5：N-(5-(4-環丙基六氫吡啉-1-基)噻唑-2-基)-3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯甲醯胺(化合物 5)

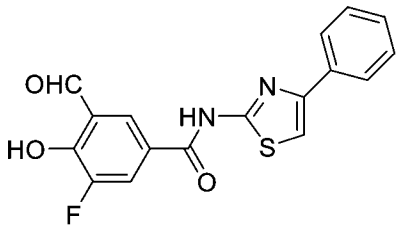


[0201] 步驟 1：5-(4-環丙基六氫吡啉-1-基)噻唑-2-胺之合成：在 50 mL 玻璃小瓶中，將 K_2CO_3 (2.56 g, 18.6 mmol, 3.0 eq.)添加至 5-溴噻唑-2-胺(1.34 g, 7.4 mmol, 1.2 eq.)及 1-環丙基六氫吡啉二鹽酸鹽(1.2 g, 6.2 mmol, 1.0 eq.)於 DMF (10 mL)中之混合物中。將反應物於 80°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物傾倒至水(100 mL)中，用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(CH_2Cl_2/MeOH 200:1 至 150:1)純化，得到 5-(4-環丙基六氫吡啉-1-基)噻唑-2-胺(590 mg，2.63 mmol，42%產率)。^{1}H NMR (*CDCl3*, 400 MHz) δ: 6.44 (s, 1H), 4.64 (br, 2H), 2.93 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.74 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 1.66 (m, 1H), 0.47 (m, 2H), 0.44 (m, 2H)。

[0202] 步驟 2：使用與如實例 1 中所述之方法類似之方法，由 3-氟-5-甲醯基-4-甲氧基苯甲酸(410 mg, 2.07 mmol, 1.0 eq.)及 5-(4-環丙基六氫吡啉-1-基)噻唑-2-胺(510 mg, 2.28 mmol, 1.1 eq.)製備標題化合物，得到呈黃色固體之最終標題化合物(16 mg, 0.04 mmol，14%產率)。^{1}H NMR (*DMSO-d6*, 400 MHz) δ: 12.22 (br,

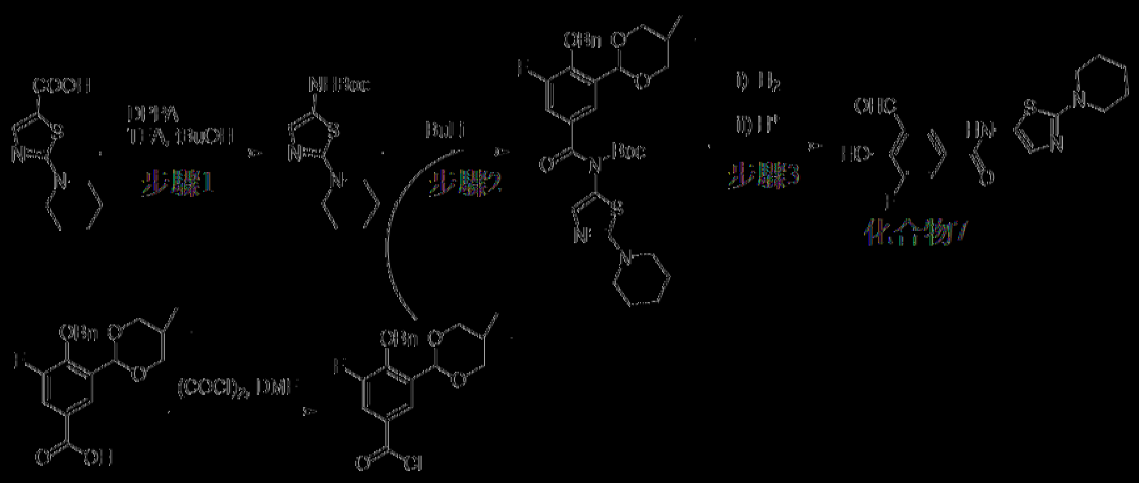
1H), 10.30 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J*=12.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.00 (m, 4H), 2.71 (m, 4H), 1.74 (m, 1H), 0.47 (m, 2H), 0.38 (m, 2H)。$C_{18}H_{19}FN_4O_3S$ 之 LC-MS m/z $[M+H]^+$計算值：391；實測值：391。

實例 6：3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(4-苯基噻唑-2-基)苯甲醯胺(化合物 6)



【0203】 在 50 mL 玻璃小瓶中，於 0°C下將 $POCl_3$ (840 mg, 5.44 mmol, 2.0 eq.)逐滴添加至 3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯甲酸(500 mg, 2.72 mmol, 1.0 eq.)及 4-苯基噻唑-2-胺(574 mg, 3.26 mmol, 1.2 eq.)於吡啶(10 mL)中之溶液中。接著將反應物於室溫下攪拌隔夜。將溶液傾倒至水中且用 5% $KHSO_4$ 將 pH 調整至 4-5。接著將所得混合物用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析及製備型 TLC 純化若干次，得到呈黃色固體之 3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(4-苯基噻唑-2-基)苯甲醯胺(7 mg，0.02 mmol，0.8%產率)。^{1}H NMR (*DMSO-d6*, 400 MHz) δ: 12.86 (br, 1H), 11.86 (br, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.27 (dd, *J*=11.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.34 (m, 1H)。$C_{17}H_{11}FN_2O_3S$ 之 LC-MS m/z $[M+H]^+$計算值：343；實測值：343。

實例 7：3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(2-(六氫吡啶-1-基)噻唑-5-基)苯甲醯胺(化合物 7)



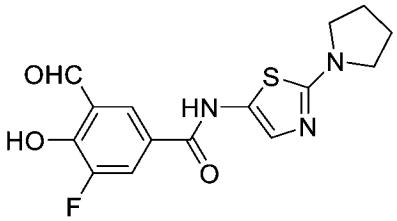
[0204] 步驟 1:2-(六氫吡啶-1-基)噻唑-5-基胺基甲酸第三丁酯之合成:在 100 mL 玻璃小瓶中,將 2-(六氫吡啶-1-基)噻唑-5-甲酸(2.7 g, 12.7 mmol, 1.0 eq.)、DPPA (4.54 g, 16.5 mmol, 1.3 eq.)及 TEA (2.05 g, 20.32 mmol, 1.6 eq.)於 tBuOH (30 mL)中之溶液於 85°C 下加熱 6 h。於真空中去除溶劑且將殘餘物溶解於水/EtOAc 中。接著將混合物用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併,用飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌,經無水硫酸鈉乾燥,且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc/CH_2Cl_2 20:1:1 至 5:1:1)純化,得到呈褐色粉末之 2-(六氫吡啶-1-基)噻唑-5-基胺基甲酸第三丁酯(2.47 g,8.73 mmol,69%產率)。$C_{13}H_{21}N_3O_2S$ 之 LC-MS m/z [M+H]+ 計算值:284;實測值:284。

[0205] 步驟 2:4-(下氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3,2-噁烷-2-基)-5-氟苯甲醛基(2-(六氫吡啶-1-基)噻唑-5-基)胺基甲酸第三丁酯之合成:在 50 mL 玻璃小瓶中,將草醯氯(282 mg, 2.22 mmol, 2.0 eq.)添加至 4-(下氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3,2-噁烷-2-基)-5-氟苯甲酸(400 mg, 1.11 mmol, 1.0 eq.)於 CH_2Cl_2 (10 mL)中之溶液中。添加一滴 DMF 且將反應物於室溫下攪拌 2 小時。於真空中去除溶劑且將殘餘物與 CH_2Cl_2 共蒸發兩次。在 100 mL 三頸玻璃瓶中,於氮氣保護下將 2-(六氫吡啶-1-基)噻唑-5-基胺基甲酸第三丁酯(220 mg, 0.78 mmol, 0.7 eq.)溶解於 THF (10 mL)中。將溶液冷卻至 -78°C 且添加 BuLi (0.98 mL,1.6 M,於 THF/己烷中,1.56 mmol,1.4 eq.)。將反應物於 40°C 下攪拌 1.5 小時。接著逐滴添加小瓶 1 中之中間體於

THF (5 mL)中之溶液。接著將反應物於室溫下攪拌隔夜。將混合物傾倒至飽和 NH_4Cl 中且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=100:1 至 30:1)純化，得到呈黃色油狀物之 4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟苯甲醯基(2-(六氫吡啶-1-基)噻唑-5-基)胺基甲酸第三丁酯(190 mg，39%產率)。$C_{33}H_{40}FN_3O_6S$ 之 LC-MS m/z $[M+H]^+$計算值：626；實測值：626。

【0206】 步驟 3：在 100 mL 玻璃小瓶中，將 4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟苯甲醯基(2-(六氫吡啶-1-基)噻唑-5-基)胺基甲酸第三丁酯(190 mg, 0.30 mmol, 1.0 eq.)及 Pd/C (20 mg)於 MeOH (10 mL)中之混合物於室溫下氫化 2 小時。濾出 Pd/C 且於真空中濃縮濾液。將殘餘物藉由製備型 TLC 純化，得到呈黃色粉末之中間體(62 mg，0.12 mmol，39%產率)。將中間體(62 mg, 0.12 mmol)溶解於 THF (5 mL)中且添加 4N HCl (5 mL)。將反應物於室溫下攪拌隔夜。將混合物用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由製備型 TLC 純化，得到呈黃色固體之 3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(2-(六氫吡啶-1-基)噻唑-5-基)苯甲醯胺(30 mg，0.09 mmol，74%產率)。$C_{16}H_{16}FN_3O_3S$ 之 LC-MS m/z $[M+H]^+$計算值：350；實測值：350。

實例 8：3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(2-(吡咯啶-1-基)噻唑-5-基)苯甲醯胺(化合物 8)



【0207】 使用與如實例 7 中所述之方法類似之方法，自 4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟苯甲醯基(2-(吡咯啶-1-基)噻唑-5-基)胺基甲酸第三丁酯(0.93 g, 1.52 mmol, 1.0 eq.) (如實例 7 中製備)製備標題化合物，得到呈黃色固體之最終標題化合物(45 mg，0.13 mmol，28%產率)。^1H NMR (*DMSO-d6*, 400

MHz) δ: 11.16 (br, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 12.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.34 (m, 4H), 1.97 (m, 4H)。$C_{15}H_{14}FN_3O_3S$ 之 LC-MS m/z [M+H]計算值：336；實測值：336。

實例 9：N-(3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯基)-2-(六氫吡啶-1-基)噻唑-4-甲醯胺(化合物 9)

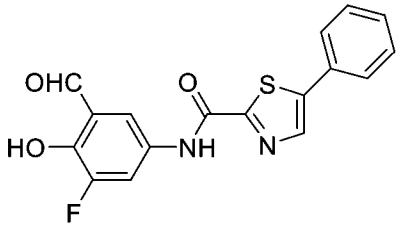


[0208] 步驟 1：N-(3-(1,3-二硫雜環戊烷-2-基)-5-氟-4-(4-甲氧基下氧基)苯基)-2-(六氫吡啶-1-基)噻唑-4-甲醯胺之合成：在 100 mL 玻璃小瓶中，將 HATU (1.04 g, 2.74 mmol, 2.0 eq.)及 N-甲基嗎啉(553 mg, 5.48 mmol, 4.0 eq.)添加至 3-(1,3-二硫雜環戊烷-2-基)-5-氟-4-(4-甲氧基下氧基)苯胺(500 mg, 1.37 mmol, 1.0 eq.)及 2-(六氫吡啶-1-基)噻唑-4-甲酸(436 mg, 2.06 mmol, 1.5 eq.)於 THF (20 mL)中之混合物中。將反應物於 80°C 下加熱 5 小時。將溶液傾倒至水中且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將固體在 CH_2Cl_2 (10 mL)中攪拌 10 min 且過濾。將濾液濃縮，溶解於 CH_2Cl_2 (5 mL)中，且緩慢添加石油醚。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(石油醚/丙酮 40:1 至 10:1)純化，得到 N-(3-(1,3-二硫雜環戊烷-2-基)-5-氟-4-(4-甲氧基下氧基)苯基)-2-(六氫吡啶-1-基)噻唑-4-甲醯胺(610 mg，1.09 mmol，80%產率)。$C_{21}H_{30}FN_3O_3S_3$ 之 LC-MS m/z [M+H]計算值：560；實測值：560。

[0209] 步驟 2：在 100 mL 玻璃小瓶中，將 MeI (15.6 g, 0.11 mol, 100 eq.)添加至 N-(3-(1,3-二硫雜環戊烷-2-基)-5-氟-4-(4-甲氧基下氧基)苯基)-2-(六氫吡啶-1-基)噻唑-4-甲醯胺(610 mg, 1.09 mmol, 1.0 eq.)及 $NaHCO_3$ (1.83 g, 21.82 mmol,

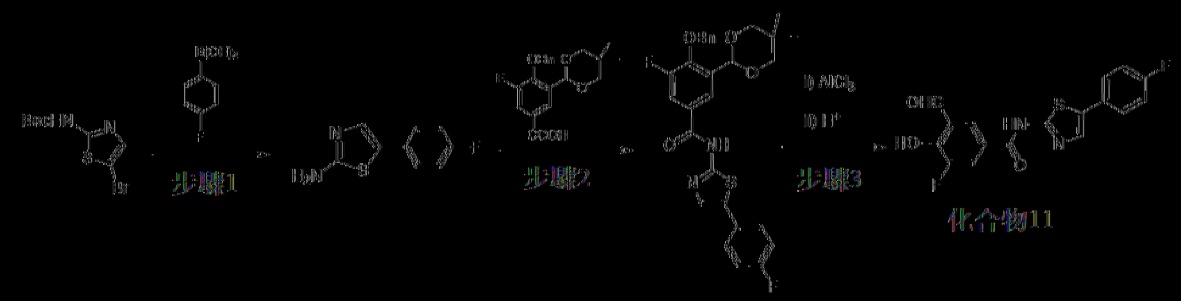
20 eq.)於 CH_3CN/水(30 mL/6 mL)中之混合物中。將反應物於 40°C下加熱 3 小時。將反應混合物冷卻至室溫，傾倒至水中，且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(石油醚/丙酮/CH_2Cl_2=10:1:1 至 20:1:1)純化，得到呈白色固體之中間體(330 mg，0.70 mmol，65%產率)。將中間體(150 mg, 0.32 mmol)溶解於二噁烷(2 mL)中且添加 6 N HCl/二噁烷(3 mL)。將反應物於室溫下攪拌 1 小時。將所得沈澱物藉由過濾收集且於真空中乾燥，得到呈灰白色固體之 N-(3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯基)-2-(六氫吡啶-1-基)噻唑-4-甲醯胺鹽酸鹽(80 mg，0.21 mmol，66%產率)。^{1}H NMR (*DMSO-d6*, 400 MHz) δ: 10.31 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.06 (dd, *J*=13.2 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 3.53 (m, 4H), 1.62 (m, 6H)。$C_{16}H_{16}FN_3O_3S$ 之 LC-MS m/z $[M+H]^+$ 計算值：350；實測值：350。

實例 10：N-(3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯基)-5-苯基噻唑-2-甲醯胺(化合物 10)



【0210】 使用與如實例 9 中所述之方法類似之方法，自 N-(3-(1,3-二硫雜環己烷-2-基)-5-氟-4-(4-甲氧基苄氧基)苯基)-5-苯基噻唑-2-甲醯胺(480 mg, 0.87 mmol, 1.0 eq.) (如實例 9 中製備)製備標題化合物，得到呈淺黃色固體之最終標題化合物鹽酸鹽(90 mg，0.24 mmol，58%產率)。^{1}H NMR (*DMSO-d6*, 400 MHz) δ: 11.03 (s, 1H), 10.87 (br, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.02 (dd, *J*=12.8 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.50 (m, 3H)。$C_{17}H_{11}FN_2O_3S$ 之 LC-MS m/z $[M+H]^+$計算值：343；實測值：343。

實例 11：3-氟-N-(5-(4-氟苯基)噻唑-2-基)-5-甲醯基-4-羥基苯甲醯胺(化合物 11)



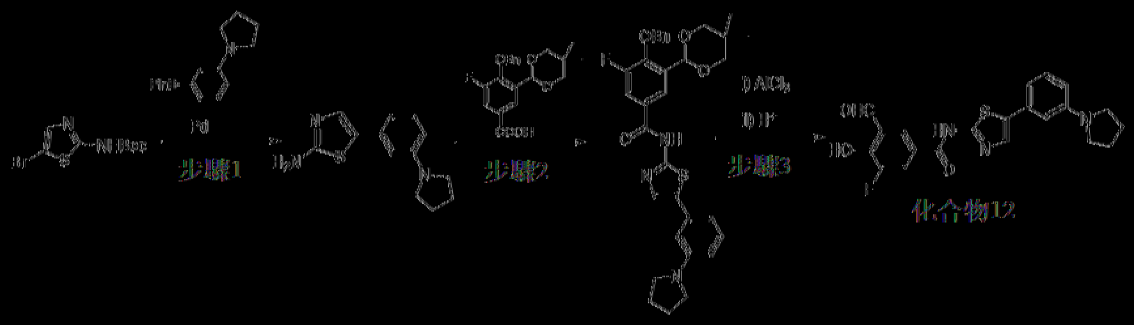
[0211] 步驟 1：5-(4-氟苯基)噻唑-2-胺之合成：將 5-溴噻唑-2-基胺基甲酸第三丁酯(1 g, 3.6 mmol, 1.0 eq.)、4-氟苯基硼酸(550 mg, 3.9 mmol, 1.1 eq.)、碳酸鉀(1.49 g, 10.8 mmol, 3 eq.)、$PdCl_2$(dppf) (292 mg, 0.36 mmol, 0.1 eq.)於二噁烷/水(15 mL/5 mL)中之混合物在 N_2 保護下於 95°C 下加熱 3 小時。將混合物冷卻至室溫並傾倒至水中。將混合物用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc = 10:1 至 2:1)純化，得到 5-(4-氟苯基)噻唑-2-基胺基甲酸第三丁酯(220 mg，0.75 mmol，21%產率)。$C_{14}H_{17}FN_2S$ 之 LC-MS m/z [M-tBu+H]+ 計算值：239；實測值：239。將所得 5-(4-氟苯基)噻唑-2-基胺基甲酸第三丁酯(220 mg, 0.75 mmol, 1.0 eq.)用於二噁烷中之 6 N HCl (氣體)處理 30 min。將所得混合物濃縮，懸浮於飽和碳酸氫鈉中，接著用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮，得到用於下一步驟中之 5-(4-氟苯基)噻唑-2-胺(140 mg，0.72 mmol，97%產率)。

[0212] 步驟 2：4-(下氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3,2-二噁烷-2-基)-5-氟-N-(5-(4-氟苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺之合成：在 50 mL 玻璃小瓶中，將 4-(下氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3,2-二噁烷-2-基)-5-氟苯甲酸(260 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq.)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液冷卻至 0°C。添加草醯氯(183 mg, 1.44 mmol, 2.0 eq.)及 1 滴 DMF。將反應物於室溫下攪拌 2 小時。於真空中去除溶劑且將殘餘物與二氯甲烷共蒸發兩次。將殘餘物再溶解於二氯甲烷(2 mL)中且添加至 5-(4-氟苯基)噻唑-2-胺(140 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq.)於 THF (5 mL)中之溶液中。添加三乙胺(219 mg, 2.16 mmol, 3.0 eq.)且將反應物於室溫下攪拌 2 小時。將溶液傾倒至水中且用乙酸乙酯萃取三次。

將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc 10:1 至 5:1)純化，得到 4-(下氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3,2-噁烷-2-基)-5-氟-N-(5-(4-氟苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺(220 mg，0.41 mmol，57%產率)。未進行LCMS。

[0213] 步驟 3：將 4-(下氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3,2-噁烷-2-基)-5-氟-N-(5-(4-氟苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺(220 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq.)溶解於二氯甲烷(10 mL)中。接著添加 $AlCl_3$ (110 mg, 0.82 mmol, 2.0 eq.)。將反應物於室溫下攪拌 2 小時。將混合物傾倒至水中且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc 10:1 至 2:1)純化，得到中間體(72 mg，0.16 mmol，39%產率)。將中間體溶解於 4 N HCl 水溶液/DMF (10 mL/10 mL)中且將反應物於室溫下攪拌隔夜。接著將系統的 pH 調整至約 7 且將混合物用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc 10:1 至 2:1)純化且在 PE/DCM (5 mL, 10:1)中漿化，得到呈黃色固體之 3-氟-N-(5-(4-氟苯基)噻唑-2-基)-5-(5-甲基-4-羥基-4-苯基-1,3,2-噁烷-2-基)苯甲醯胺(11 mg，0.03 mmol，19%產率)。^{1}H NMR (*DMSO-d6*, 400 MHz) δ: 10.27 (br, 1H), 9.46 (br, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.28 (m, 2H)。$C_{17}H_{10}F_2N_2O_3S$ 之 LC-MS m/z [M+H]$^+$ 計算值：361；實測值：361。

實例 12：3-氟-5-(5-甲基-4-羥基-4-苯基-N-(5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺(化合物 12)



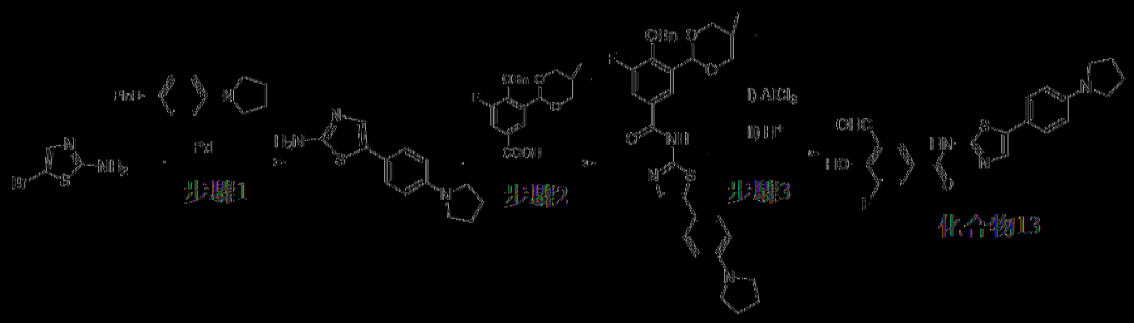
【0214】 步驟 1：5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-胺之合成：將 5-溴噻唑-2-基胺基甲酸第三丁酯(1 g, 3.6 mmol, 1.0 eq.)、1-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)吡咯啶(1.07 g, 3.9 mmol, 1.1 eq.)、碳酸鉀(1.49 g, 10.8 mmol, 3 eq.)、$PdCl_2$(dppf) (584 mg, 0.72 mmol, 0.2 eq.)於二噁烷/水(15 mL/5 mL)中之混合物在 N_2 氛圍下於 95°C下加熱隔夜。將混合物冷卻至室溫並傾倒至水中。將混合物用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=10:1 至 2:1)純化，得到 5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基胺基甲酸第三丁酯(280 mg，0.8 mmol，23%產率)。$C_{18}H_{23}N_3O_2S$ 之 LC-MS m/z $[M\text{-}tBu+H]^+$計算值：290；實測值：290。將所得 5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基胺基甲酸第三丁酯(280 mg, 0.8 mmol, 1.0 eq.)用於二噁烷中之 6 N HCl (氣體)處理 30 min。將所得混合物濃縮，懸浮於飽和碳酸氫鈉中，接著用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮，得到 5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-胺(153 mg，0.62 mmol，77%產率)。

【0215】 步驟 2：4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-N-(5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺之合成：在 50 mL 玻璃小瓶中，將 4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟苯甲酸(352 mg, 0.98 mmol, 3.0 eq.)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液冷卻至 0°C。添加草醯氯(746 mg, 1.96 mmol, 6.0 eq.)及 1 滴 DMF。將反應物於室溫下攪拌 2 小時。於真空中去除溶劑且將殘餘物與二氯甲烷共蒸發兩次。將殘餘物再溶解於二氯甲烷(2 mL)中且添加至 5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-胺(80 mg, 0.32 mmol, 1.0 eq.)於 THF (5 mL)中之溶液中。添加三乙胺(165 mg, 1.63 mmol, 5 eq.)且將反應物於室溫下攪拌 2 小時。將溶液傾倒至水中，酸化至 pH=3，且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物於石油醚/二氯甲烷(5 mL, 10:1)中漿化，得到 4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-N-(5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)

噻唑-2-基)苯甲醯胺(100 mg，0.17 mmol，53%產率)。$C_{33}H_{34}FN_3O_4S$ 之 LC-MS m/z [M-tBu+H]+計算值：588；實測值：588。

[0216] 步驟 3：將 4-(下氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-N-(5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺(90 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq.)溶解於二氯甲烷(10 mL)中。接著添加 $AlCl_3$ (82 mg, 0.61 mmol, 4.0 eq.)。將反應物於室溫下攪拌 2 小時。將混合物傾倒至水中且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物(73 mg)溶解於 4 N HCl 水溶液/THF (10 mL/10 mL)中且將反應物於室溫下攪拌 2 小時。接著將系統的 pH 調整至約 7 且將混合物用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物在矽油融合二氯甲烷(5 mL, 10:1)中槳化，得到呈黃色固體之 3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(5-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺(20 mg，0.05 mmol，32%產率)。^{1}H NMR (*DMSO-d6*, 400 MHz) δ: 12.48 (br, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (d, *J*= 12.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.20 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, *J*= 7.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.50 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 3.28 (m, 4H), 1.97 (m, 4H)。$C_{21}H_{18}FN_3O_3S$ 之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：412；實測值：412。

實例 13：3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(5-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺(化合物 13)



[0217] 步驟 1：5-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-胺之合成：將 5-溴噻唑-2-胺(500 mg, 2.8 mmol, 1.0 eq.)、1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)吡咯啶(837 mg, 3.1 mmol, 1.1 eq.)、碳酸鉀(1.15 g, 8.3 mmol, 3.0 eq.)、

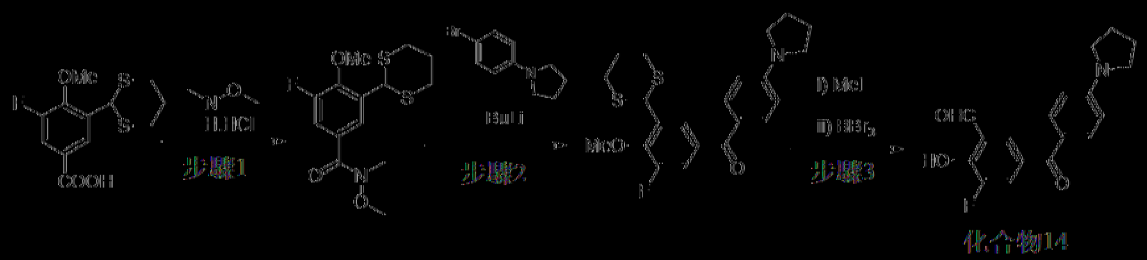
$PdCl_2$(dppf) (205 mg, 0.28 mmol, 0.1 eq.)於二噁烷/水(12 mL/4 mL)中之混合物在 N_2 保護下於 95℃下加熱 1.5 小時。將混合物冷卻至室溫並傾倒至水中。接著將系統之 pH 調整至 4-5 且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=10:1 至 3:1)純化，得到 5-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-胺(310 mg，1.3 mmol，46%產率)。$C_{13}H_{15}N_3S$ 之 LC-MS m/z $[M+H]^+$計算值：246；實測值：246。

【0218】 步驟 2：4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-N-(5-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺之合成：使用與如實例 12 之步驟 2 中所述之方法類似之方法，自 4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟苯甲酸(220 mg，0.6 mmol，3.0 eq.)及 5-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-胺(50 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.)製備標題化合物，得到 4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-N-(5-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺(120 mg，0.2 mmol，定量產率)。$C_{33}H_{34}FN_3O_4S$ 之 LC-MS m/z $[M+H]^+$計算值：588；實測值：588。

【0219】 步驟 3：將 4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-N-(5-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺(330 mg, 0.56 mmol, 1.0 eq.)溶解於二氯甲烷(10 mL)中。接著添加 $AlCl_3$ (742 mg, 5.62 mmol, 10 eq.)。將反應物於室溫下攪拌 2 小時。將混合物傾倒至水中且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物(270 mg)溶解於 4 N HCl 水溶液/THF (10 mL/10 mL)中且將反應物於室溫下攪拌隔夜。將系統的 pH 調整至約 7 且將混合物用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物在乙腈(3 mL)及石油醚/二氯甲烷(5 mL, 10:1)中漿化，得到呈紅色固體之 3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(5-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺(85 mg，0.21 mmol，37%產率)。^{1}H NMR (*DMSO-d6*, 400 MHz) δ: 12.40 (br, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (d, *J*=12.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.43 (d, *J*=8.4 Hz,

2H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.00 (m, 4H)。$C_{21}H_{18}FN_3O_3S$ 之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：412；實測值：412。

實例 14：3-氟-2-羥基-5-(4-(吡咯啶-1-基)苯甲醯基)苯甲醛(化合物 14)



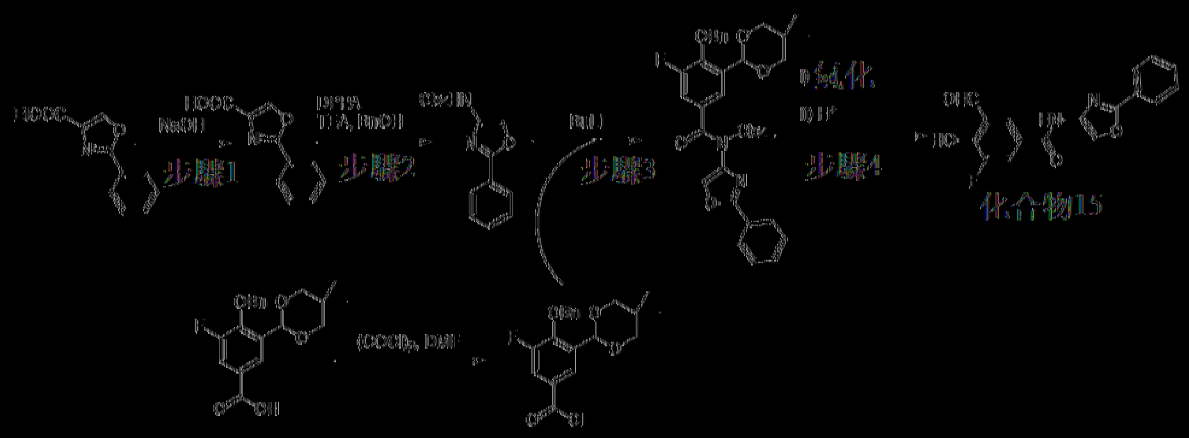
[0220] 步驟 1：3-(1,3-二硫雜環戊烷-2-基)-5-氟-N,4-二甲氧基-N-甲基苯甲醯胺之合成：在 100 mL 玻璃小瓶中，將 CDI (1.88 g, 11.6 mmol, 1.2 eq.)添加至 3-(1,3-二硫雜環戊烷-2-基)-5-氟-4-甲氧基苯甲酸(2.78 g, 9.65 mmol, 1.0 eq.)於 CH_2Cl_2 (20 mL)中之溶液中。將反應物於 0°C 下攪拌 2 小時。接著添加 N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(1.4 g, 14.4 mmol, 1.5 eq.)。將反應物於室溫下攪拌隔夜。將混合物傾倒至水中，且用 CH_2Cl_2 萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc 25:1 至 12:1)純化，得到 3-(1,3-二硫雜環戊烷-2-基)-5-氟-N,4-二甲氧基-N-甲基苯甲醯胺(1.57 g，4.74 mmol，49%產率)。$C_{14}H_{18}FNO_3S_2$ 之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：332；實測值：332。

[0221] 步驟 2：(3-(1,3-二硫雜環戊烷-2-基)-5-氟-4-甲氧基苯基)(4-(吡咯啶-1-基)苯基)甲酮之合成：在 100 mL 三頸玻璃小瓶中，於 -78°C 下將 BuLi (3.96 mL，6.34 mmol，1.6 M，於己烷中，3.0 eq.)添加至 1-(4-溴苯基)吡咯啶(714 mg, 3.17 mmol, 1.5 eq.)於 THF (20 mL)中之溶液中。將反應物於 -78°C 下攪拌 1.5 小時。接著添加 3-(1,3-二硫雜環戊烷-2-基)-5-氟-N,4-二甲氧基-N-甲基苯甲醯胺(700 mg, 2.11 mmol, 1.0 eq.)於 THF (5 mL)中之溶液。將反應物於室溫下攪拌 5 小時。將混合物傾倒至冰冷飽和 NH4Cl 中，且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，

用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=40:1 至 30:1)純化，得到(3-(1,3-二硫雜環己烷-2-基)-5-氟-4-甲氧基苯基)(4-(吡咯啶-1-基)苯基)甲酮(380 mg，0.91 mmol，43%產率)。$C_{22}H_{24}FNO_2S_2$之 LC-MS m/z $[M+H]^+$計算值：418；實測值：418。

【0222】 步驟 3：在 100 mL 玻璃小瓶中，將 MeI (11.9 g, 83.8 mol, 100.0 eq.)添加至(3-(1,3-二硫雜環己烷-2-基)-5-氟-4-甲氧基苯基)(4-(吡咯啶-1-基)苯基)甲酮(350 mg, 0.84 mmol, 1.0 eq.)及 $NaHCO_3$ (1.41 g, 16.8 mmol, 20.0 eq.)於 CH_3CN/水(30 mL/6 mL)中之混合物中。將反應物於 40°C下加熱隔夜。將反應混合物冷卻至室溫，傾倒至水中，且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc/CH_2Cl_2=35:1:1 至 10:1:1)純化，得到中間體(205 mg，0.63 mmol，75%產率)。將中間體(150 mg, 0.46 mmol)溶解於 CH_2Cl_2 (5 mL)中且冷卻至-78°C。接著逐滴添加 BBr_3 (1.15 g, 4.6 mmol, 10 eq.)。將反應物於室溫下攪拌隔夜。將反應混合物傾倒至冰冷飽和碳酸氫鈉中且用 CH_2Cl_2 萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由製備型 TLC 純化，得到呈綠色固體之 3-氟-2-羥基-5-(4-(吡咯啶-1-基)苯甲醯基)苯甲醛(100 mg，0.32 mmol，69%產率)。^{1}H NMR (*DMSO-d6*, 400 MHz) δ: 11.69 (br, 1H), 10.32 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.64 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.63 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 3.34 (m, 4H), 1.99 (m, 4H)。$C_{18}H_{16}FNO_3$之 LC-MS m/z $[M+H]^+$計算值：314；實測值：314。

實例 15：3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(2-苯基噁唑-4-基)苯甲醯胺(化合物 15)



（0223）　步驟 1：2-苯基噁唑-4-甲酸之合成：在 100 mL 玻璃小瓶中，用於水 (10 mL)中之 $LiOH{\cdot}H_2O$ (2.10 g, 50.0 mmol, 5.0 eq.)處理 2-苯基噁唑-4-甲酸乙酯 (2.17 g, 10.0 mmol, 1.0 eq.)於 THF (10 mL)中之溶液。將反應物於 80°C 下加熱 3 小時。接著用 5% $KHSO_4$ 溶液將系統之 pH 調整至 4-5。接著將所得混合物用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮，得到粗製 2-苯基噁唑-4-甲酸(1.93 g，定量產率)，將其不進一步純化即用於下一反應中。$C_{10}H_7NO_3$ 之 LC-MS m/z [M+H]計算值：188；實測值：188。

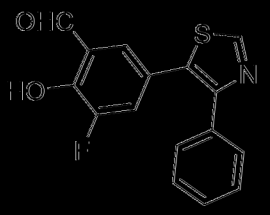
[0224]　步驟 2：2-苯基噁唑-4-基胺基甲酸苄酯之合成：在 100 mL 玻璃小瓶中，將 2-苯基噁唑-4-甲酸(1.8 g, 9.5 mmol, 1.0 eq.)、DPPA (3.41 g, 12.4 mmol, 1.3 eq.)及 TEA (1.53 g, 15.2mmol, 1.6 eq.)於 BnOH (20 mL)中之溶液於 85°C 下加熱 6 小時。於真空中去除溶劑，且將殘餘物溶解於水/EtOAc 中。接著將混合物用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc = 20:1 至 5:1)純化，得到 2-苯基噁唑-4-基胺基甲酸苄酯(2.31 g，8.25 mmol，75%產率)。$C_{17}H_{14}N_2O_3$ 之 LC-MS m/z [M+H]計算值：295；實測值：295。

[0225]　步驟 3：(4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3,2-噁硼烷-2-基)-5-氟苯甲醯基)(2-苯基噁唑-4-基)胺基甲酸苄酯之合成：在 50 mL 玻璃小瓶中，將雷醯氯(441 mg, 3.47 mmol, 2.0 eq.)添加至 4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3,2-噁硼烷-2-基)-5-氟苯甲酸

(625 mg, 1.74 mmol, 1.0 eq.)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液中。添加一滴 DMF 且將反應物於室溫下攪拌 2 小時。於真空中去除溶劑且將殘餘物與二氯甲烷共蒸發兩次。在 100 mL 三頸玻璃瓶中，於氮氣氛圍下將 2-苯基噁唑-4-基胺基甲酸苄酯(340 mg, 1.16 mmol, 0.67 eq.)溶解於 THF (10 mL)中。將溶液冷卻至-78°C且添加 BuLi (1.45 mL，1.6 M，於 THF/己烷中，2.32 mmol，1.33 eq.)。將反應物於-40°C下攪拌 1.5 小時。接著逐滴添加小瓶 1 中之中間體於 THF (5 mL)中之溶液。接著將反應物於室溫下攪拌隔夜。將混合物傾倒至飽和 NH_4Cl 中且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/EA=100:1 至 20:1)純化，得到呈黃色油狀物之 4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟苯甲醯基(2-苯基噁唑-4-基)胺基甲酸苄酯(210 mg，29%產率)。$C_{37}H_{33}FN_2O_7$ 之 LC-MS m/z $[M+H]^+$計算值：637；實測值：637。

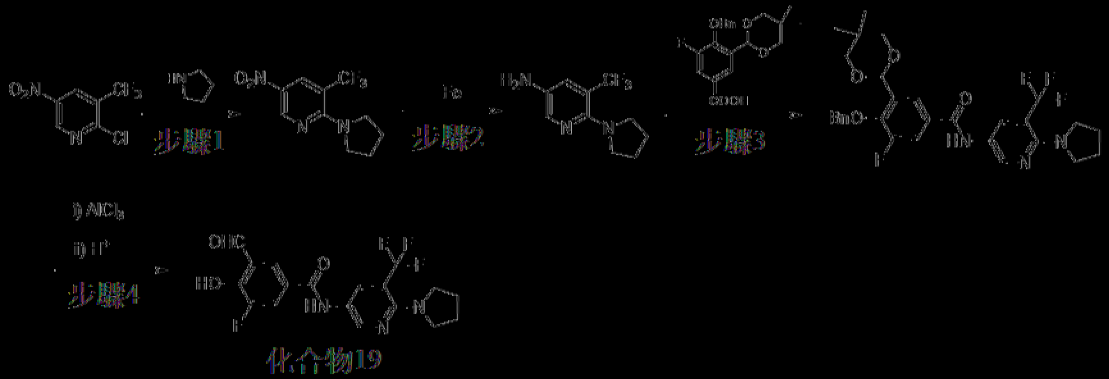
【0226】 步驟 4：在 100 mL 玻璃小瓶中，將 4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟苯甲醯基(2-苯基噁唑-4-基)胺基甲酸苄酯(210 mg, 0.33 mmol, 1.0 eq.)及 Pd/C (100 mg)於 THF (10 mL)中之混合物於室溫下氫化 2 小時。接著濾出 Pd/C 且於真空中濃縮濾液，得到中間體(200 mg，定量產率)。將中間體(粗品，200 mg，0.33 mmol)溶解於 THF (5 mL)中且添加 4 N HCl (5 mL)。將反應物於室溫下攪拌隔夜。將混合物用碳酸氫鈉中和，用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由製備型 TLC 純化且在石油醚/二氯甲烷中漿化，得到呈黃色固體之 3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(2-苯基噁唑-4-基)苯甲醯胺(2 mg，0.006 mmol，2%產率)。^1H NMR (*DMSO-d6*, 400 MHz) δ: 11.42 (br, 1H), 10.32 (br, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J*=7.6 Hz, 2.8 Hz, 2H), 7.57 (m, 3H)。$C_{17}H_{11}FN_2O_4$ 之 LC-MS m/z $[M+H]^+$計算值：327；實測值：327。

實例 16：3-氟-2-羥基-5-(4-苯基噻唑-5-基)苯甲醛(化合物 18)



[0227] 使用與如針對實例 16 所述之方法類似之方法，使用市售 5-溴-4-苯基噻唑製備標題化合物。產率：52%。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.29 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 4H), 7.41 – 7.29 (m, 3H)。$C_{16}H_{10}FNO_2S$ 之 LC-MS m/z [M+H]$^+$ 計算值：300；實測值：300。

實例 17：3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(6-(吡咯啶-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯甲醯胺(化合物 19)



[0228] 步驟 1：5-硝基-2-(吡咯啶-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶之合成：在 100 mL 玻璃小瓶中，將 2-氯-5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶(1.0 g, 4.4 mmol, 1.0 eq.)、吡咯啶(317 mg, 4.4 mmol, 1.0 eq.)及 K_2CO_3 (1.83 g, 13.2 mmol, 3.0 eq.)於 DMF (10 mL)中之混合物於 85°C 下加熱 4 小時。將反應混合物冷卻至室溫，傾倒至水中，且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮，得到粗製 5-硝基-2-(吡咯啶-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶(1.1 g，4.2 mmol，96%產率)，將其不進一步純化即用於下一反應中。該化合物未進行 LCMS。

[0229] 步驟 2：6-(吡咯啶-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺之合成：在 100 mL 玻璃小瓶中，將鐵粉(2.36 g, 42.1 mmol, 10 eq.)添加至 5-硝基-2-(吡咯啶-1-基)-3-

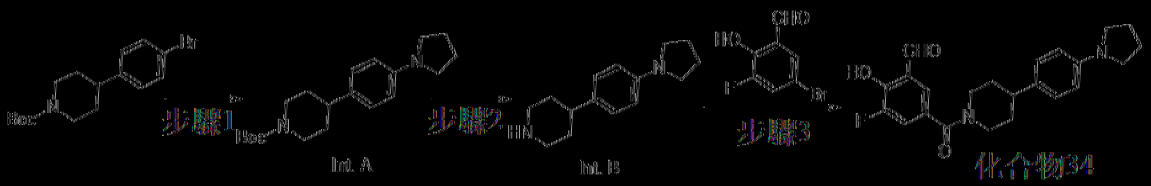
(三氟甲基)吡啶(1.1 g, 4.2 mmol, 1.0 eq.)於 AcOH (30 mL)中之溶液中。將反應物於 60°C下加熱 30 min。將反應混合物冷卻至室溫，傾倒至飽和 $NaHCO_3$ 中且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮，得到粗製 6-(吡咯啶-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺(810 mg，3.5 mmol，83%產率)，將其不進一步純化即用於下一反應中。$C_{10}H_{12}F_3N_3$ 之 LC-MS m/z $[M+H]^+$計算值：232；實測值：232。

【0230】 步驟 3：4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-N-(6-(吡咯啶-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯甲醯胺之合成：在 50 mL 玻璃小瓶中，將 4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟苯甲酸(297 mg, 0.83 mmol, 1.0 eq.)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液冷卻至 0°C。添加草醯氯(210 mg, 1.66 mmol, 2.0 eq.)及 1 滴 DMF。將反應物於室溫下攪拌 2 小時。於真空中去除溶劑且將殘餘物與二氯甲烷共蒸發兩次。將殘餘物再溶解於二氯甲烷(2 mL)中且添加至 6-(吡咯啶-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺(200 mg, 0.83 mmol, 1.0 eq.)於 THF (5 mL)中之溶液中，並且將溶液冷卻至 0°C。添加三乙胺(250 mg, 2.5 mmol, 3 eq.)且將反應物於室溫下攪拌 30 min。將溶液傾倒至水中且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=10:1 至 2:1)純化，得到 4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-N-(6-(吡咯啶-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯甲醯胺(370 mg，0.65 mmol，78%產率)。

【0231】 步驟 4：將 4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-N-(6-(吡咯啶-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯甲醯胺(360 mg, 0.63 mmol, 1.0 eq.)溶解於二氯甲烷(10 mL)中。接著添加 $AlCl_3$ (334 mg, 2.51 mmol, 4 eq.)。將反應物於室溫下攪拌 2 小時。將混合物傾倒至水中且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=10:1

至 2:1)純化，得到中間體(130 mg，0.27 mmol，42%產率)。將中間體(130 mg, 0.27 mmol)溶解於 4 N HCl 水溶液/THF (10 mL/10 mL)中且將反應物於室溫下攪拌隔夜。接著將系統的 pH 調整至約 7 且將混合物用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc 10:1 至 1:1)純化，得到呈黃色固體之 3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(6-(吡咯啶-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯甲醯胺(30 mg，0.08 mmol，28%產率)。^{1}H NMR (*DMSO-d6*, 400 MHz) δ: 11.74 (br, 1H), 10.39 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (dd, *J* = 12.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.54 (m, 4H), 1.89 (m, 4H)。$C_{18}H_{15}F_4N_3O_3$之 LC-MS m/z [M+H]$^+$計算值：398；實測值：398。

實例 18：3-氟-2-羥基-5-(4-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)六氫吡啶-1-羰基)苯甲醛(化合物 34)



[0232] 步驟 1：4-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯之合成：用於製備 4-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯之程序與由 Watanabe 等人(PTC國際申請案 2004085405，2004 年 10 月 7 日)所用者類似。將 4-(4-溴苯基)-六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(255 mg, 0.75 mmol)、乙酸鈀(8.42 mg)、Xphos (35.8 mg)及第三丁醇鈉(126 mg)、吡咯啶(86 mL, 1.05 mmol)於甲苯(5 mL)中之懸浮液於氮氣氛圍下於 90°C 下加熱 4 小時。使所得懸浮液通過矽藻土管柱且在乙酸乙酯與水之間分配。將水層用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且於真空中濃縮。急速管柱層析(0-3% MeOH/ DCM)純化殘餘物得到 4-(4-吡咯啶-1-基-苯基)-六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(100 mg，40%產率)。^{1}H NMR (499 MHz，氯仿-d) δ 7.15 – 6.91 (m, 2H), 6.54 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.26

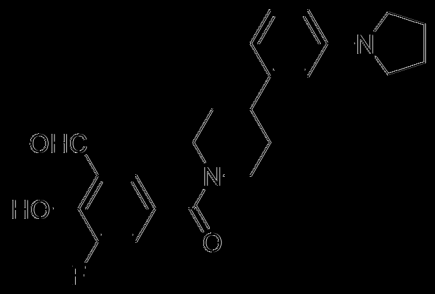
(d, J = 6.2 Hz, 4H), 2.78 (s, 2H), 2.56 - 2.40 (m, 1H), 2.09 - 1.90 (m, 4H), 1.79 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.68 - 1.49 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

【0233】 步驟 2：4-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)六氫吡啶之合成：將 4-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)六氫吡啶-1-甲酸酯(100 mg, 0.3 mmol)溶解於 0.3 mL 二噁烷中且冷卻至 0℃，接著添加 0.6 mL 於二噁烷中之 4 N HCl。使反應混合物達到室溫且攪拌 1 小時，直至藉由 TLC 確定無起始材料可見。將溶劑蒸發且將殘餘物吸收於水中，並且用乙酸乙酯洗滌。丟棄有機層且將水層用 1 M NaOH 鹼化至 pH=10。將水層用 EtOAc 萃取 3 次。將合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。將 4-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)六氫吡啶按原樣用於下一反應中。

【0234】 步驟 3：以由 Nordeman 等人(*J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11393−11398.)所述之相同方式，使用密封 2 室 COware 氣體反應器(Sigma Aldrich)完成胺基羰基化。向室一(C-1)中添加 Mo(CO)6 (47 mg, 0.18 mmol)。向室二(C-2)中添加 5-溴-3-氟-水楊醛(39 mg, 0.18 mmol)、Pd(dppf)Cl2 (8.3 mg)、4-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)六氫吡啶(41 mg, 0.18 mmol)及 DMAP (23 mg)。將二噁烷(各 0.6 mL)添加至 C-1 及 C-2 二者中。將三乙胺(74 μL)添加至 C-2 中，接著將兩個室側封蓋。用氮氣吹掃反應器。將 DBU (80 μL, 0.54 mmol)添加至 C-1 中。將反應器在 90℃之加熱塊中在劇烈攪拌下加熱隔夜。在將室小心地脫氣後，將來自 C2 之粗製混合物用 DCM 稀釋，轉移至分液漏斗，用 10%檸檬酸酸化至 pH 3 且用 DCM 萃取三次。將合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且蒸發至乾燥。藉由管柱層析(0-10% MeOH/DCM)純化殘餘物。一些雜質殘留，因此將產物吸收於 DCM 中且添加己烷，直至沈澱物開始形成。產物保留在上清液中。將混合物離心，將上清液轉移至圓底燒瓶且於真空中去除溶劑，提供 3-氟-2-羥基-5-(4-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)六氫吡啶-1-羰基)苯甲醛(16.5 mg，23%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.32 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 11.1, 2.1 Hz, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 1H), 7.17

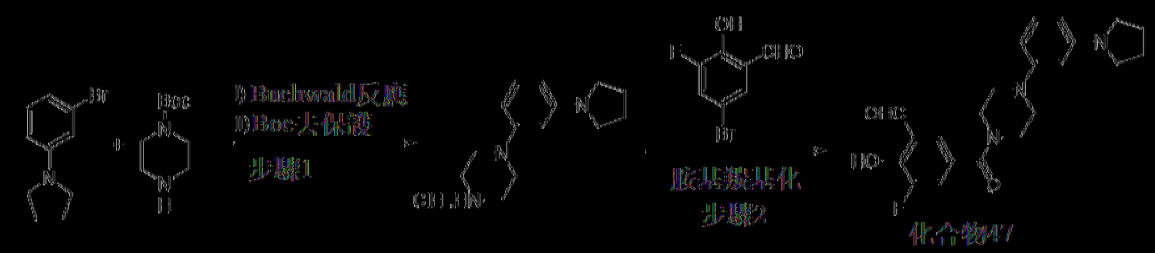
- 7.00 (m, 2H), 6.52 - 6.38 (m, 2H), 3.33 (bs, 2H), 3.20 - 3.09 (m, 4H), 3.00 (bs, 2H), 2.76 - 2.61 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 4H), 1.73 (s, 2H), 1.59 - 1.42 (m, 2H)。$C_{23}H_{25}FN_2O_3$之 LC-MS m/z [M+H]計算值：397；實測值：397。

實例 19：3-氟-2-羥基-5-(4-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)六氫吡啶-1-羰基)苯甲醛(化合物35)



[0235] 使用與如實例 20 中所述方法類似之方法，自 4-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯及 5-溴-3-氟-水楊醛製備 3-氟-2-羥基-5-(4-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)六氫吡啶-1-羰基)苯甲醛，歷經 3 個步驟以 9.5%產率提供 32 mg 期望產物。^{1}H NMR (500 MHz，氯仿-d) δ 11.13 (s, 1H), 9.95 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 6.39 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 3.32 - 3.05 (m, 8H), 2.80 - 2.69 (m, 1H), 2.05 - 1.86 (m, 8H)。$C_{23}H_{25}FN_2O_3$之 LC-MS m/z [M+H]$^+$ 計算值：397；實測值：397。

實例 20：3-氟-2-羥基-5-(4-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)六氫吡啶-1-羰基)苯甲醛(化合物47)

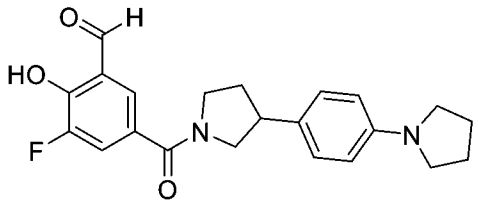


[0236] 步驟 1：1-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)六氫吡啶甲酸酯之合成：在 100 mL 密封管玻璃小瓶中，將 1-(3-溴苯基)吡咯啶(904 mg, 4.0 mmol, 1.0 eq.)、六氫吡啶

-1-甲酸第三丁酯(744 mg, 4.0 mmol, 1.0 eq.)、乙酸鈀(88 mg, 0.4 mmol, 0.1 eq.)、BINAP (496 mg, 0.8 mmol, 0.2 eq.)及 t-BuOK (672 mg, 6.0 mmol, 1.5 eq.)懸浮於甲苯(25 mL)中。接著，於 105°C下攪拌加熱 16 小時。冷卻至室溫且添加水(50 mL)並且使用分液漏斗用 EtOAc (2×60 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且蒸發。將所得粗製混合物藉由矽膠管柱層析，使用石油醚-EtOAc (0-80%)純化。將純產物級分合併且蒸發，得到呈灰白色固體之 4-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)六氫吡啡-1-甲酸第三丁酯(1.05 g, 3.17 mmol，79%產率)。將所得產物於室溫下溶解於用二噁烷中之 4 N HCl (15 mL)處理之二氯甲烷(15 mL)中，以定量產率得到期望之鹽酸鹽中間體。

【0237】 步驟 2：使用與如實例 20 之步驟 3 中所述之方法類似之方法，自 5-溴-3-氟-2-羥基苯甲醛(110 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq.)及 1-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)六氫吡啡鹽酸鹽(134 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq.)製備標題化合物。獲得呈淺黃色固體之期望產物(21 mg, 11%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 11.16 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 1H), 7.48 (dd, *J* = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.40 - 5.96 (m, 3H), 4.28 - 3.37 (m, 4H), 3.36 - 3.03 (m, 8H), 2.12 - 1.85 (m, 4H)。$C_{22}H_{24}FN_3O_3$ 之 LC-MS m/z $[M+H]^+$計算值：398；實測值：398。

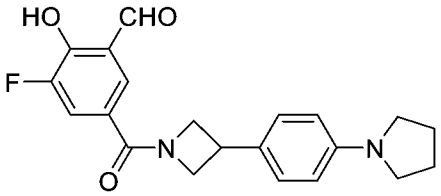
實例 21：3-氟-2-羥基-5-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)吡咯啶-1-羰基)苯甲醛(化合物 82)



【0238】 以與實例 20 類似之方式，自 3-(4-溴苯基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯及 5-溴-3-氟-2-羥基苯甲醛開始製備標題化合物，歷經 3 個步驟以 32%產率提供 40 mg 期望化合物。^{1}H NMR (499 MHz，氯仿-d) δ 11.15 (s, 1H), 10.05 - 9.84 (m, 1H),

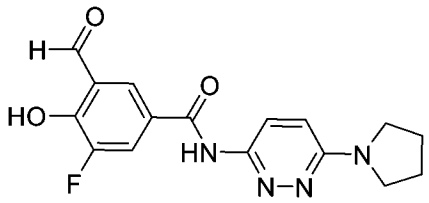
7.69 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 1H), 7.16 - 7.02 (m, 2H), 6.54 (dd, J = 15.3, 8.0 Hz, 2H), 4.10 -3.30 (m, 4H), 3.30 - 3.23 (m, 5H), 2.41 - 2.19 (m, 1H), 2.18 - 1.91 (m, 5H)。$C_{22}H_{23}FN_2O_3$之 MS m/z $[M+H]^+$計算值：383；實測值：383。

實例 22：3-氟-2-羥基-5-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)氮雜環丁烷-1-羰基)苯甲醛(化合物 84)



【0239】 以與實例 20 類似之方式，自 3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯及 5-溴-3-氟-2-羥基苯甲醛開始製備標題化合物，歷經 3 個步驟以 12%總產率提供 21 mg 期望化合物。^{1}H NMR (500 MHz，氯仿-d) δ 11.22 (s, 1H), 10.06 - 9.72 (m, 1H), 7.88 - 7.77 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 10.9, 2.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 2H), 6.72 - 6.25 (m, 2H), 4.65 (d, J = 57.5 Hz, 2H), 4.30 (d, J = 32.1 Hz, 2H), 3.84 (tt, J = 9.0, 6.3 Hz, 1H), 3.38 - 3.18 (m, 4H), 2.09 - 1.94 (m, 4H)。$C_{21}H_{21}FN_2O_3$之 MS m/z $[M+H]^+$計算值：369；實測值：369。

實例 23：3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(6-(吡咯啶-1-基)嗒吡-3-基)苯甲醯胺(化合物 92)



【0240】 如實例 20 中所述合成 3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(6-(吡咯啶-1-基)嗒吡-3-基)苯甲醯胺。以由 Finlay 等人(*Journal of Medicinal Chemistry*, **2019**, **62**(*14*), 6540-6560)所述之類似方式合成當量中間體。(6-(吡咯啶-1-基)嗒吡-3-胺)。將 6-氯嗒吡-3-胺(320 mg, 2.5 mmol)、吡咯啶(615 µL, 7.5 mmol)、三乙胺(0.7 mL, 5 mmol)及 n-BuOH (2 mL)合併且在微波反應器中加熱至 165°C保持 100 分鐘。將

殘餘物於真空中濃縮且藉由管柱層析(含 0.1% NH4OH 之 10% MeOH/DCM)純化，以 73%產率得到中間體 6-(吡咯啶-1-基)菸鹼-3-胺(302 mg)。用 5-溴-3-氟水楊醛(200 mg, 0.9 mmol)將所得 6-(吡咯啶-1-基)菸鹼-3-胺(150 mg, 0.9 mmol)胺基縮化，得到 3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(6-(吡咯啶-1-基)菸鹼-3-基)苯甲醯胺(20 mg，6.5%產率)。對於該反應，DCM 及己烷中之沈澱在沈澱物而非上清液中產生產物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.99 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 11.8, 2.3 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.51 - 3.43 (m, 4H), 2.03 - 1.93 (m, 4H)。$C_{16}H_{15}FN_4O_3$之 LC-MS m/z [M+H]$^+$ 計算值：331；實測值：331。

實例 24：3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(5-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-基)苯甲醯胺(化合物 115)

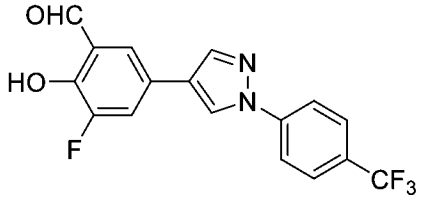


[0241] 步驟 1：5-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-胺之合成：在 50 mL 圓底燒瓶中，將 2-溴-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮(801 mg, 3.0 mmol, 1.0 eq.)及硫脲(297 mg, 3.9 mmol, 1.3 eq.)懸浮於 EtOH (15 mL)中。接著於 90°C 下回流隔夜。接著將反應混合物冷卻至室溫且添加至飽和 $NaHCO_3$ 水溶液中。將水層用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌且經 Na_2SO_4 乾燥並蒸發，得到呈灰白色固體之期望產物 5-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-胺(732 mg，定量產率)。$C_{10}H_7F_3N_2S$之 LC-MS m/z [M+H]$^+$ 計算值：245；實測值：245。

[0242] 步驟 2：使用與如實例 20 之步驟 3 中所述之方法類似之方法，由 5-溴-3-氟-2-羥基苯甲醛(110 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq.)及 5-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-胺(123 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq.)製備標題化合物。獲得呈黃色固體之期望產物(25

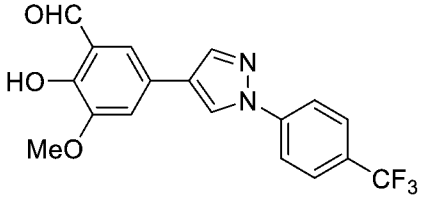
mg，12%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 11.19 (br s, 2H), 9.92 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84 (m, 3H), 7.61 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H)。$C_{18}H_{10}F_4N_2O_3S$ 之 LC-MS m/z $[M+H]^+$計算值：411；實測值：411。

實例 25：3-氟-2-羥基-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(化合物 127)



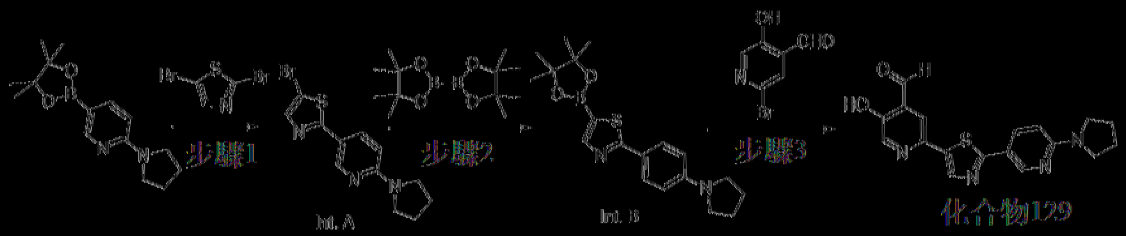
【0243】 在 30 mL 密封蓋玻璃小瓶中，將 5-溴-3-氟-2-羥基苯甲醛(219 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑(372 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.)及 Na_2CO_3 (666, 6.0 mmol, 6.0 eq.)合併於二噁烷-水(1:1) (20 mL)中。接著將氬氣通入混合物中達 2 min，接著將 $Pd(PPh_3)_4$ (63 mg, 0.05 mmol, 0.05 eq)添加至反應混合物中。將反應小瓶用密封蓋封閉且於 105°C下加熱 16 小時。接著冷卻至室溫，將水(20 mL)添加至反應混合物中，用 10%檸檬酸酸化且萃取至 EtOAc 中兩次(2×60 mL)。將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且蒸發，得到粗製混合物。接著使用矽膠管柱層析，以己烷-EtOAc (0-80%)作為溶劑系統進行純化。將純產物級分合併且蒸發，得到呈灰白色固體之期望標題產物(135 mg, 0.38 mmol，38%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，氯仿-*d*) δ 10.92 (s, 1H), 10.00 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.59 - 7.49 (m, 2H)。$C_{17}H_{10}F_4N_2O_2$ 之 LC-MS m/z $[M+H]^+$計算值：351；實測值：351。

實例 26：2-羥基-3-甲氧基-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(化合物 128)



[0244] 使用與如實例 27 中所述之方法類似之方法，自 5-溴-3-氟-2-羥基苯甲醛(219 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.)及 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑(372 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq.)製備標題化合物，得到 2-羥基-3-甲氧基-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(165 mg，0.46 mmol，46%產率)。^{1}H NMR (500 MHz，氯仿-*d*) δ 11.02 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H)。$C_{18}H_{13}F_3N_2O_3$ 之 LC-MS m/z [M+H]$^+$ 計算值：363；實測值：363。

實例 27：5-溴-2-(2-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)噻唑-5-基)異菸鹼醛(化合物 129)



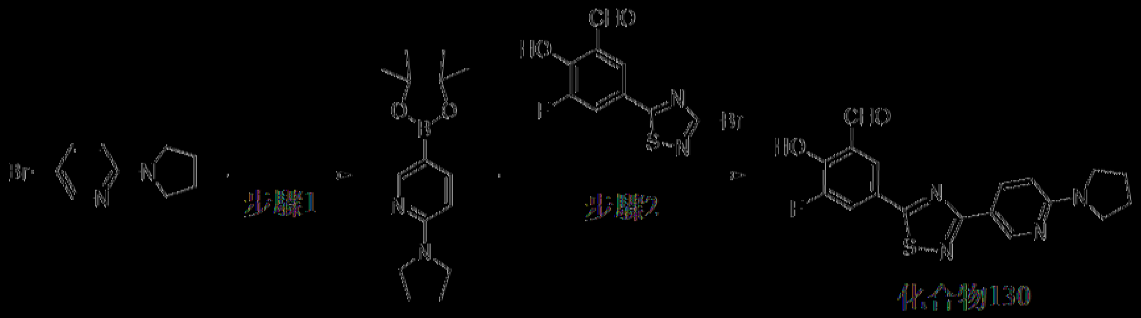
[0245] 步驟 1：5-溴-2-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)噻唑之合成：藉由將 2-(吡咯啶-1-基)-5-(3,3,4,4-四甲基硼雜環戊-1-基)吡啶(150 mg, 0.55 mmol)、2,5-二溴噻唑(199 mg, 0.82 mmol)、G3-Pd-Xantphos (25.9 mg, 0.03 mmol)及 Xantphos (15.8 mg, 0.03 mmol)添加至微波小瓶中來獲得 5-溴-2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)噻唑。添加 1,4-二噁烷(2.7 mL)及經脫氣之 0.5 M K_3PO_4 (2.7 mL)。用氮氣將小瓶脫氣。將密封反應器置於微波反應器中加熱至 140°C 保持 1 小時。將混合物冷卻，用二氯甲烷(DCM)稀釋。用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液萃取。將合併之水層用 DCM 再萃取 2 次。將合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且蒸發。將殘餘物使用 0-70% DCM/庚烷純化，提供 5-溴-2-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)噻唑(69 mg，41%產率)。$C_{12}H_{12}BrN_3S$ 之 MS m/z [M+H]$^+$ 計算值：310；實測值：310。

[0246] 步驟 2：2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)噻唑之合成：向 5 mL 微波小瓶中添加 5-溴-2-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶

-3-基)噻唑(329 mg, 1.5 mmol)、雙(頻那醇基)二硼(69 mg, 0.22 mmol)、乙酸鉀(65.5 mg, 0.67 mmol)及 Pd(dppf)Cl2 (8.1 mg)，接著添加 0.5 mL 二噁烷。將混合物用氬氣吹掃且在微波中於 140°C 下加熱 45 分鐘。將混合物冷卻，吸收於 DCM 中，藉助矽藻土過濾且濃縮至乾燥。將粗製反應混合物按原樣用於下一反應中。

[0247] 步驟 3：向 2 mL 微波小瓶中添加來自步驟 2 之 2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)噻唑、2-溴-5-氟苯并噻唑(45 mg, 0.22 mmol)、XPhos Pd G3 (9.4 mg)及 XPhos (5.3 mg)、二噁烷(0.9 mL)以及經脫氣之 0.5 M K3PO4 (0.9 mL)。將微波器皿用氬氣吹掃且在微波中加熱至 130°C保持 30 分鐘。將反應混合物用 DCM 稀釋，用檸檬酸酸化至 pH 3 且用 DCM 萃取 3 次。將合併之有機相用鹽水洗滌，且經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且蒸發。將粗製產物藉由 PTLC 7% MeOH/DCM 純化。產率(19 mg, 24%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.31 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 2.08 - 1.90 (m, 4H)。$C_{18}H_{16}N_4O_2S$ 之 LC-MS m/z [M+H]+ 計算值：353；實測值：353。

實例 28：3-氟-2-氧基-5-(3-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醛(化合物 130)

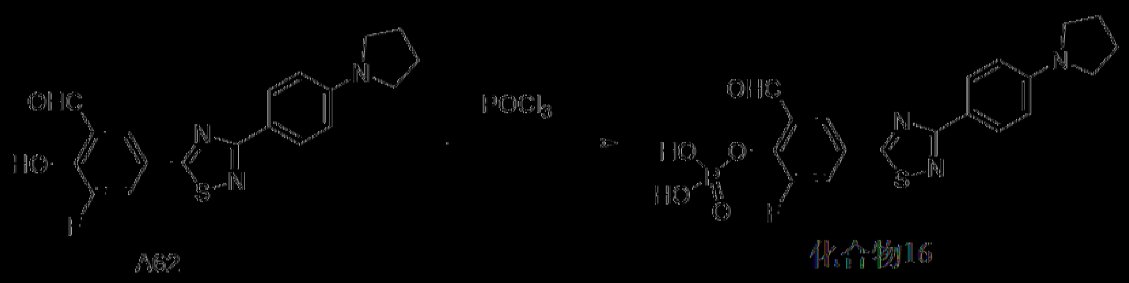


[0248] 步驟 1：2-(吡咯啶-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶之合成：將 5-溴-2-(吡咯啶-1-基)吡啶(2 g, 8.8 mmol, 1.0 eq.)溶解於二噁烷(30 mL)中。添加 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (3.37

g, 13.2 mmol, 1.5 eq.)、乙酸鉀(2.6 g, 26.4 mmol, 3.0 eq.)及 $PdCl_2$(dppf) (430 mg, 0.5 mmol, 0.06 eq.)。將反應物於 110°C下在 N_2 氛圍下加熱 3 小時。於真空中去除溶劑。將殘餘物懸浮於水中且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=10:1 至 1:1)純化，得到呈黃色油狀物之 2-(吡咯啶-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(2.7 g，定量產率)。$C_{15}H_{23}BN_2O_2$ 之 LC-MS m/z $[M+H]^+$ 計算值：275；實測值：275。

【0249】 步驟 2：將 2-(吡咯啶-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(297 mg, 1.08 mmol, 1.5 eq)與 5-(3-溴-1,2,4-噻二唑-5-基)-3-氟-2-羥基苯甲醛(220 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq.)、碳酸鉀(300 mg, 2.17 mmol, 3.0 eq.)、$PdCl_2$(dppf) (60 mg, 0.07 mmol, 0.1 eq.)於二噁烷/水(10 mL/3 mL)中混合，在 N_2 氛圍下於 95°C下加熱 1 小時。將混合物冷卻至室溫並傾倒至水中。接著將系統之 pH 調整至 3-4 且用乙酸乙酯洗滌。丟棄有機層。將水相中和至 pH 7-8 且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物溶解於 THF 中且用石油醚研磨。收集所得沈澱物且再次用 THF/石油醚處理直至清潔。接著將沈澱物收集且乾燥，得到呈黃色固體之 3-氟-2-羥基-5-(3-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醛(60 mg，0.16 mmol，15%產率)。^{1}H NMR (*DMSO-d6*, 400 MHz) δ: 10.33 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.23 (dd, *J*=11.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J*=9.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.55 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.48 (m, 4H),1.97 (m, 4H)。$C_{18}H_{15}FN_4O_2S$ 之 LC-MS m/z $[M+H]^+$計算值：371；實測值：371。

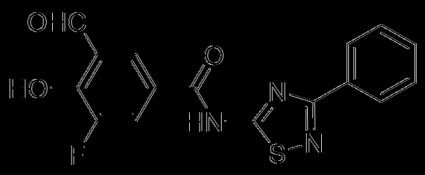
實例 29：磷酸二氫 2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯(化合物 16)



A62　　化合物16

[0250]　將 3-氟-2-羥基-5-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醛 [A62] (250 mg, 0.68 mmol, 1.0 eq.)及 TEA (615 mg, 6.1 mmol, 9.0 eq.)於二氯甲烷 (10 mL)中之溶液冷卻至 0℃。接著逐滴添加 $POCl_3$ (228 mg, 1.5 mmol, 2.2 eq.)。將反應物於室溫下攪拌 30 min。接著將反應混合物傾倒至冰水中，且用 $KHSO_4$ 將系統之 pH 調整至 3-4。將混合物用二氯甲烷萃取三次。將有機萃取物合併，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將固體溶解於二氯甲烷中且添加 10%石油醚。接著將溶液濃縮，直至發生沈澱。將所得沈澱物收集且乾燥，得到呈淺黃色固體之磷酸二氫 2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯 (100 mg，0.15 mmol，56%產率)。^{1}H NMR (*DMSO-d6*, 400 MHz) δ: 10.42 (br, 1H), 8.13 (m, 4H), 6.65 (m, 2H), 3.32 (m, 4H), 1.98 (m, 4H)。^{31}P NMR (*DMSO-d6*, 162 MHz) δ: -9.58 (s, 1H)。

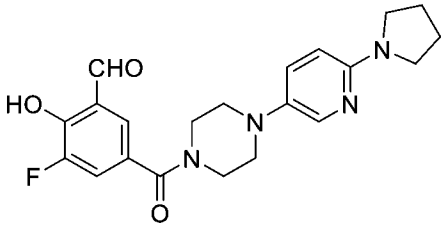
實例 30：3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(3-苯基-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醯胺(化合物 121)



[0251]　使用與如實例 20 之步驟 3 中所述之方法類似之方法，自 5-溴-3-氟-2-羥基苯甲醛(100 mg, 0.46 mmol, 1.6 eq.)及 3-苯基-1,2,4-噻二唑-5-胺(50 mg, 0.28 mmol, 1.0 eq.)製備標題化合物。獲得期望產物(14 mg，8%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 15.56 (bs, 1H), 13.60 (bs, 1H), 10.53 - 10.19 (m, 1H), 8.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 11.8, 2.3 Hz, 1H), 8.23 - 8.19 (m, 2H), 7.57 - 7.50 (m, 3H)。

$C_{16}H_{10}FN_3O_3S$ 之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：344。實測值：344。

實例 31：3-氟-2-羥基-5-(4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)六氫吡啡-1-羰基)苯甲醛(化合物 140)



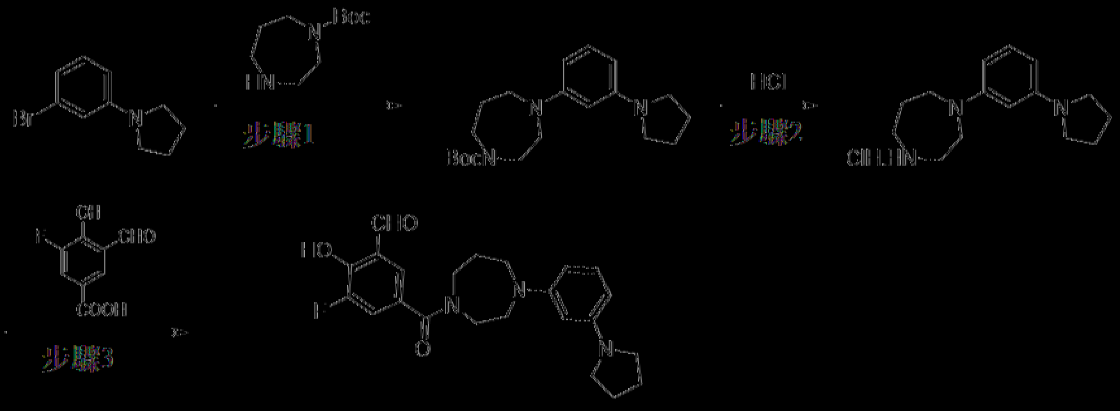
【0252】 步驟 1：在 50 mL 玻璃小瓶中，將 $Pd_2(dba)_3$ (220 mg, 0.24 mmol, 0.1 eq.)添加至 5-溴-2-(吡咯啶-1-基)吡啶(550 mg, 2.43 mmol, 1 eq.)、六氫吡啡-1-甲酸第三丁酯(905 mg, 4.87 mmol, 2 eq.)、tBuONa (467 mg, 4.86 mmol, 2 eq.)及 Xphos (139 mg, 0.24 mmol, 0.1 eq.)於甲苯(10 mL)中之混合物中。將反應混合物於 100°C 下加熱 5 h，接着冷卻至室溫，傾倒至水中，且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/EA=20:1 至 5:1)純化，得到 4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)六氫吡啡-1-甲酸第三丁酯(210 mg，0.63 mmol，26%產率)。$C_{18}H_{29}N_4O_2$ 之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：333；實測值：333。

【0253】 步驟 2：在 50 mL 玻璃小瓶中，將 4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)六氫吡啡-1-甲酸第三丁酯(210 mg, 0.63 mmol, 1 eq.)於室溫下用 8 N HCl (氣體)/二噁烷(5 mL)處理 1 h。將反應混合物於真空中濃縮且與 DCM 共蒸發兩次，得到粗製 1-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)六氫吡啡二鹽酸鹽(161 mg，0.53 mmol，84%產率)，將其不進一步純化即用於下一反應。$C_{13}H_{21}N_4$ 之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：233；實測值：233。

【0254】 步驟 3：在 50 mL 玻璃小瓶中，將 HATU (309 mg, 0.81 mmol, 1.5 eq.)添加至 3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯甲酸(146 mg, 0.54 mmol, 1 eq.)、NMM (219 mg, 2.17 mmol, 4 eq.)及 1-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)六氫吡啡二鹽酸鹽(161 mg, 0.53

mmol, 1 eq.)於 DCM (5 mL)中之溶液中。將反應物於室溫下攪拌隔夜。將溶液傾倒至水中，且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物在 PE/DCM (10 mL, 5:1)中漿化，且將濾液濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/EA: 5:1 至 1:1)純化，且在 PE/DCM (5 mL, 10:1)中漿化，得到呈黃色固體之 3-氟-2-羥基-5-(4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)六氫吡啉-1-羰基)苯甲醛(30 mg，0.08 mmol，14%產率)。^{1}H NMR (*DMSO-d6*, 400 MHz) δ: 10.29 (s, 1H), 7.79 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J*= 10.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.32 (dd, *J*= 8.4 Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.42 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H), 3.63 (m, 4H), 3.31 (m, 4H), 2.96 (m, 4H), 1.91 (m, 4H)。$C_{21}H_{24}FN_4O_3$之 LC-MS m/z [M+H]$^+$計算值：399；實測值：399。

實例 32：3-氟-2-羥基-5-(4-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-羰基)苯甲醛(化合物 98)



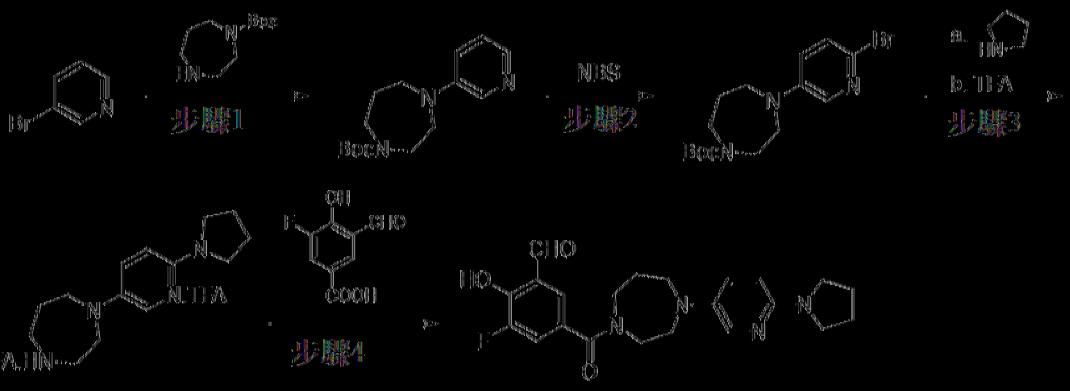
[0255] 步驟 1：在 50 mL 玻璃小瓶中，將 $Pd_2(dba)_3$ (407 mg, 0.44 mmol, 0.1 eq.)添加至 1-(3-溴苯基)吡咯啶(1 g, 4.44 mmol, 1 eq.)、1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(1.78 g, 8.88 mmol, 2 eq.)、tBuONa (996 mg, 8.88 mmol, 2 eq.)及 Xphos (257 mg, 0.44 mmol, 0.1 eq.)於甲苯(50 mL)中之混合物中。將反應物於 100°C 下加熱 5 h。將反應混合物冷卻至室溫，傾倒至水中，且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/EA: 20:1 至 5:1)純化，得到粗製 4-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,4-二氮雜環

庚烷-1-甲酸第三丁酯(1.3 g，3.76 mmol，85%產率)，將其不進一步純化即用於下一反應。$C_{20}H_{32}N_3O_2$之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：346；實測值：346。

【0256】 步驟 2：在 50 mL 玻璃小瓶中，將 4-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(400 mg, 1.16 mmol, 1 eq.)於室溫下用 8N HCl (氣體)/二噁烷(5 mL)處理 1 h。將反應混合物於真空中濃縮且與 DCM 共蒸發兩次，得到粗製 1-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷鹽酸鹽(327 mg，1.16 mmol，定量產率)，將其不進一步純化即用於下一反應。

【0257】 步驟 3：在 50 mL 玻璃小瓶中，將 HATU (661 mg, 1.74 mmol, 1.5 eq.)添加至 3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯甲酸(235 mg, 1.28 mmol, 1.1 eq.)、NMM (468 mg, 4.63 mmol, 4 eq.)及 1-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷鹽酸鹽(327 mg, 1.16 mmol, 1 eq.)於 DCM (5 mL)中之溶液中。將反應物於室溫下攪拌隔夜。將溶液傾倒至水中且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物在 PE/DCM (10 mL, 5:1)中漿化且將濾液濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/EA=5:1 至 1:1)純化且在 PE/DCM (5 mL, 10:1)中漿化，得到呈黃色固體之 3-氟-2-羥基-5-(4-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-羰基)苯甲醛(16 mg，0.04 mmol，3%產率)。^{1}H NMR (*DMSO-d6*, 400 MHz) δ: 11.17 (br, 1H), 10.10 (br, 1H), 6.93 (m, 2H), 5.93 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 3.62 (m, 8H), 2.92 (m, 4H), 1.84 (m, 6H)。$C_{24}H_{26}FN_3O_3$之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：412；實測值：412。

實例 33：3-氟-2-羥基-5-(4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-羰基)苯甲醛(化合物 141)



[0258] 步驟 1：在 100 mL 玻璃小瓶中，將 $Pd_2(dba)_3$ (583 mg, 0.64 mmol, 0.1 eq.)添加至 3-溴吡啶(1 g, 6.37 mmol, 1 eq.)、1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(1.27 g, 6.37 mmol, 1 eq.)、tBuONa (1.2 g, 12.74 mmol, 2 eq.)及 Xphos (367 mg, 0.64 mmol, 0.1 eq.)於甲苯(50 mL)中之混合物中。將反應物於 100°C 下加熱 5 h。將反應混合物冷卻至室溫，酸化至 pH 3-4，用乙酸乙酯稀釋，且過濾。將乙酸乙酯相分離，中和至 pH 7-8，且分離。將有機相經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮，得到呈油狀物之粗製 4-(吡啶-3-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(1.3 g，4.69 mmol，74%產率)，將其不進一步純化即用於下一反應。$C_{15}H_{21}N_3O_2$ 之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：278；實測值：278。

[0259] 步驟 2：將 NBS (752 mg, 4.22 mmol, 0.9 eq.)添加至 4-(吡啶-3-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(1.3 g, 4.69 mmol, 1 eq.)於乙腈(20 mL)中之溶液中。將反應物於室溫下攪拌 1 h。將溶液傾倒至水中且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/EA=10:1 至 5:1)純化，得到呈油狀物之 4-(6-溴吡啶-3-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(1.6 g，4.50 mmol，定量產率)，將其不進一步純化即用於下一反應。$C_{15}H_{23}BrN_3O_2$ 之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：356；實測值：356。

[0260] 步驟 3a：在 100 mL 玻璃小瓶中，將 $Pd_2(dba)_3$ (413 mg, 0.45 mmol, 0.1 eq.)添加至 4-(6-溴吡啶-3-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(1.6 g, 4.50 mmol, 1 eq.)、吡咯啶(640 mg, 9.00 mmol, 2 eq.)、tBuONa (865 mg, 9.00 mmol, 2

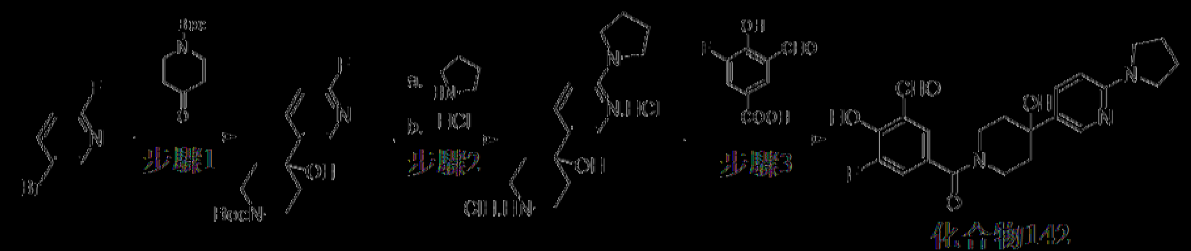
eq.)及 Xphos (260 mg, 0.45 mmol, 0.1 eq.)於甲苯(50 mL)中之混合物中。將反應物於 100℃下加熱 5 h。將反應混合物冷卻至室溫，酸化至 pH 3-4，且用乙酸乙酯洗滌。將水相分離，中和至 pH 7-8 且用乙酸乙酯萃取三次。將有機相合併，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/EA=10:1 至 2:1)純化，得到呈固體之 4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(1.1 g，3.18 mmol，71%產率)。$C_{19}H_{31}N_4O_2$ 之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：347；實測值：347。

【0261】 步驟 3b：在 50 mL 玻璃小瓶中，將 4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯(200 mg, 0.58 mmol, 1 eq.)於室溫下用 TFA/DCM (1:3, 10 mL)處理 1 h。將反應混合物於真空中濃縮且與 DCM 共蒸發兩次，得到粗製 1-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)-1,4-二氮雜環庚烷.2TFA (283 mg，0.58 mmol，定量產率)，將其不進一步純化即用於下一反應。

【0262】 步驟 4：在 50 mL 玻璃小瓶中，將 EDCI (110 mg, 0.58 mmol, 1 eq.)添加至 3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯甲酸(107 mg, 0.58 mmol, 1.1 eq.)、TEA (176 mg, 1.74 mmol, 3 eq.)及 1-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)-1,4-二氮雜環庚烷.2TFA (283 mg, 0.58 mmol, 1 eq.)於 DCM (5 mL)中之溶液中。將反應物於室溫下攪拌隔夜。將溶液傾倒至水中且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將所得殘餘物藉由製備型 HPLC 純化，得到呈黃色固體之 3-氟-2-羥基-5-(4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-羰基)苯甲醛.TFA (35 mg，0.07 mmol，11%產率)。^{1}H NMR (*DMSO-d6*, 400 MHz) δ: 12.60 (br, 1H), 11.40 (br, 1H), 10.22 (s, 1H), 7.65 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 6.88 (m, 3H), 3.85-3.44 (m, 12H), 2.02 (m, 4H), 1.90 (m, 2H)。$C_{24}H_{27}F_4N_4O_5$ 之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：413；實測值：413。

實例 34：3-氟-2-羥基-5-(4-羥基-4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-羰基)苯

甲醛(化合物 142)



[0263] 步驟 1：於 -78°C 下在氮氣保護下將 BuLi (6.8 mL，0.5 M，於 THF/己烷中，1.5 eq.)添加至 5-溴-2-氟吡啶(2 g, 11.4 mmol, 1 eq.)於乙醚(20 mL)中之溶液中。將反應物於 -78°C 下攪拌 30 min，且逐滴添加 4-側氧基六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(2.26 g, 11.4 mmol, 1 eq.)於 THF (5 mL)中之溶液。去除冷卻系統且將反應物再攪拌 40 min。將混合物傾倒至飽和 NH_4Cl 溶液中且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/EA: 20:1 至 5:1)純化，得到呈黃色油狀物之 4-(6-氟吡啶-3-基)-4-羥基六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(1.3 g，4.39 mmol，39%產率)。$C_{15}H_{22}FN_2O_3$ 之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：297.3；實測值：297。

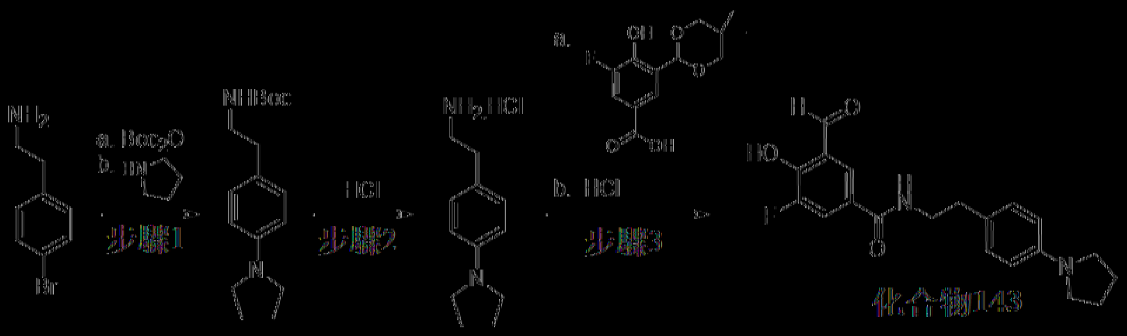
[0264] 步驟 2a：將 4-(6-氟吡啶-3-基)-4-羥基六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(1.3 g, 4.39 mmol, 1 eq.)及吡咯啶(1.25 g, 17.56 mmol, 4 eq.)於 MeOH (30 mL)中之溶液加流隔夜。於真空中去除溶劑。將殘餘物懸浮於水中且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/丙酮 10:1 至 5:1)純化，得到呈黃色油狀物之 4-羥基-4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(380 mg，1.10 mmol，23%產率)。$C_{19}H_{30}N_3O_3$ 之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：348；實測值：348。

[0265] 步驟 2b：在 50 mL 玻璃小瓶中，將 4-羥基-4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg, 0.58 mmol, 1 eq.)於室溫下用 TFA/DCM (1:3, 10 mL)處理 1 h。將反應混合物於真空中濃縮且與 DCM 共蒸發兩次，得到

粗製 4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)六氫吡啶-4-醇.2TFA (285 mg，0.58 mmol，定量產率)，將其不進一步純化即用於下一反應。

[0266] 步驟 3：在 50 mL 玻璃小瓶中，將 EDCI (110 mg, 0.58 mmol, 1 eq.)添加至 3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯甲酸(107 mg, 0.58 mmol, 1.1 eq.)、NMM (234 mg, 2.32 mmol, 4 eq.)及 4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)六氫吡啶-4-醇.2TFA (285 mg, 0.58 mmol, 1 eq.)於 DCM (5 mL)中之溶液中。將反應物於室溫下攪拌隔夜。將溶液傾倒至水中，且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將所得殘餘物藉由製備型 HPLC 純化，得到呈白色固體之 3-氟-2-羥基-5-(4-羥基-4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-羰基)苯甲醛.TFA (6 mg，0.01 mmol，3%產率)。^{1}H NMR (*DMSO-d6*, 400 MHz) δ: 11.41 (br, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.18 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (dd, *J*= 11.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.10 (d, *J*= 9.6 Hz, 1H), 3.44 (m, 8H), 2.01 (m, 6H), 1.59 (m, 2H)。$C_{22}H_{25}FN_3O_4$之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：414.0；實測值：414。

實例 35：3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(4-(吡咯啶-1-基)苯乙基)苯甲醯胺(化合物 143)



[0267] 步驟 1a：在 100 mL 玻璃小瓶中，將 Boc_2O (1.2 g, 5.50 mmol, 1.1 eq.)添加至 2-(4-溴苯基)乙胺(1 g, 5.03 mmol, 1 eq.)及 $NaHCO_3$ (1.27 g, 15.0 mmol, 3 eq.)於 THF/水(5 mL/5 mL)中之混合物中。將反應物於室溫下攪拌 2 h。將溶液用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮，得到粗製 4-溴苯乙基胺基甲酸第三丁酯(1.53 g，5.03 mmol，定量產率)，將

其不進一步純化即用於下一反應。

【0268】 步驟 1b：在 100 mL 玻璃小瓶中，將 $Pd_2(dba)_3$ (245 mg, 0.27 mmol, 0.1 eq.)添加至 4-溴苯乙基胺基甲酸第三丁酯(800 mg, 2.68 mmol, 1 eq.)、吡咯啶(380 mg, 5.36 mmol, 2 eq.)、Cs_2CO_3 (1.74 g, 5.36 mmol, 2 eq.)及 Xphos (155 mg, 0.27 mmol, 0.1 eq.)於甲苯(30 mL)中之混合物中，於 95℃下加熱 2 h。將反應混合物冷卻至室溫，傾倒至水中，且用乙酸乙酯萃取。將有機相經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/EA=50:1 至 20:1)純化，得到 4-(吡咯啶-1-基)苯乙基胺基甲酸第三丁酯(210 mg，0.72 mmol，27%產率)。正 LC-MS：291.2 $(M+H)^+$，$C_{17}H_{26}N_2O_2$。

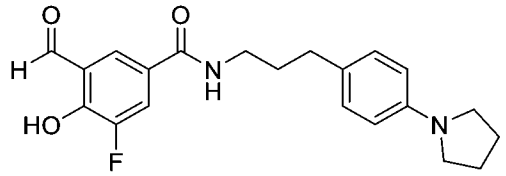
【0269】 步驟 2：在 50 mL 玻璃小瓶中，將 3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)丙基胺基甲酸第三丁酯(200 mg, 0.69 mmol, 1 eq.)於室溫下用 8 N HCl(氣體)/二噁烷(5 mL)處理 1 h。將反應混合物於真空中濃縮且與 DCM 共蒸發兩次，得到粗製 2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)乙胺鹽酸鹽(163 mg，0.69 mmol，定量產率)，將其不進一步純化即用於下一反應。對其未進行 LCMS。

【0270】 步驟 3a：在 50 mL 玻璃小瓶中，將 HATU (262 mg, 0.69 mmol, 1.3 eq.)添加至 3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯甲酸(171 mg, 0.63 mmol, 1.2 eq.)、NMM (268 mg, 2.65 mmol, 5 eq.)及 2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)乙胺鹽酸鹽(120 mg, 0.53 mmol, 1 eq.)於 DCM (5 mL)中之溶液中。將反應物於室溫下攪拌隔夜。將溶液傾倒至水中且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/EA/DCM=10:1 至 2:1:0.2)純化，得到 3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-4-羥基-N-(4-(吡咯啶-1-基)苯乙基)苯甲醯胺(95 mg，0.21 mmol，41%產率)。$C_{25}H_{32}FN_2O_4$ 之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：443；實測值：443。

【0271】 步驟 3b：將 3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-4-羥基-N-(4-(吡咯

啶-1-基)苯乙基)苯甲醯胺(95 mg, 0.21 mmol, 1 eq.)用 4 N HCl/THF (10 mL/10 mL)處理 2 h。將溶液用碳酸氫鈉中和至 pH 7-8 且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析及製備型 HPLC 純化，得到呈白色固體之 3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(4-(吡咯啶-1-基)苯乙基)苯甲醯胺(18 mg，0.05 mmol，24%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 11.22 (s, 1H), 9.95 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68 (dd, J=11.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.83 (m, 2H), 6.14 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.38 (m, 4H), 2.87 (m, 2H), 2.09 (m, 4H)。$C_{20}H_{22}FN_2O_3$ 之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：357；實測值：357。

實例 36：3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)丙基)苯甲醯胺(化合物 144)



【0272】 使用與如實例 35 中所述之方法類似之方法，自 3-(4-溴苯基)丙-1-胺開始製備 3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)丙基)苯甲醯胺。^{1}H NMR (*DMSO-d6*, 400 MHz) δ: 11.52 (br, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.6 Hz, 2H), 6.45 (d, J=7.6 Hz, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.17 (m, 4H), 1.93 (m, 4H), 1.75 (m, 2H)。$C_{21}H_{24}FN_2O_3$ 之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：371；實測值：371。

實例 37：3-氟-2-羥基-5-(4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-羰基)苯甲醛(化合物 37)



[0273] 步驟 1：於 0°C 下將 $POCl_3$ (264 mg, 1.73 mmol, 2 eq.)逐滴添加至 4-羥基-4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(300 mg, 0.86 mmol, 1 eq.)及 DBU (263 mg, 1.73 mmol, 2 eq.)於吡啶(3 mL)中之溶液中。將反應物於 80°C 下攪拌 2 h。將溶液冷卻至室溫，傾倒至水中且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物在 PE 中漿化且過濾，得到呈固體之粗製 4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(250 mg，0.76 mmol，88%產率)。

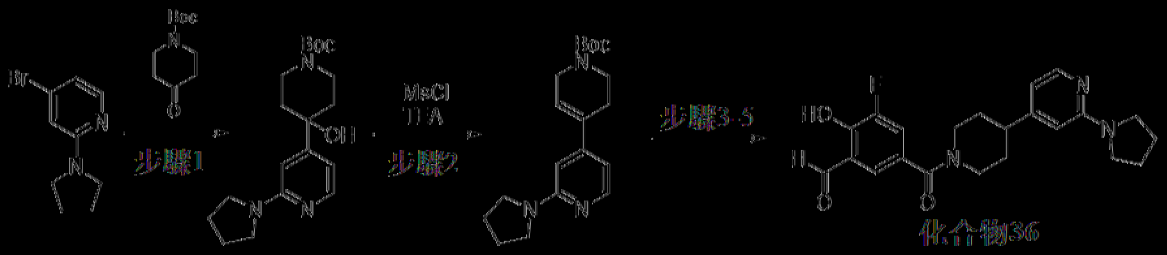
[0274] 步驟 2：將 4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(250 mg, 0.76 mmol, 1 eq.)於 MeOH (10 mL)中之溶液於室溫下用 Pd/C (100 mg)氫化 2 h。濾出 Pd/C 且將濾液於真空中濃縮，得到 4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(230 mg，0.69 mmol，91%產率)。正 LC-MS：332.2 $(M+H)^+$，$C_{19}H_{29}N_3O_2$。

[0275] 步驟 3：在 50 mL 玻璃小瓶中，將 4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(230 mg, 0.69 mmol, 1 eq.)於室溫下用 8 N HCl(氯仿)/二噁烷(10 mL)處理 1 h。將反應混合物於真空中濃縮且與 DCM 共蒸發兩次，得到粗製 5-(六氫吡啶-4-基)-2-(吡咯啶-1-基)吡啶二鹽酸鹽(223 mg，0.69 mmol，定量產率)，將其不進一步純化即用於下一反應。正 LC-MS：231.9 $(M+H)^+$，$C_{14}H_{23}Cl_2N_3$。

[0276] 步驟 4：在 50 mL 玻璃小瓶中，將 EDCI (69 mg, 0.36 mmol, 1.2 eq.)添加至 3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯甲酸(60 mg, 0.33 mmol, 1.1 eq.)、TEA (91 mg, 0.90 mmol, 3 eq.)及 5-(六氫吡啶-4-基)-2-(吡咯啶-1-基)吡啶二鹽酸鹽(90 mg, 0.30 mmol, 1 eq.)於 DCM (5 mL)中之溶液中。將反應物於 30°C 下攪拌隔夜。將溶液

傾倒至水中，用 DCM 萃取 3 次。將有機萃取物合併，於真空中濃縮。將殘餘物懸浮於水中，將 pH 調整至 3-4。將混合物用乙酸乙酯洗滌 3 次。將水相中和至 pH 7-8，用乙酸乙酯萃取 3 次，並用 DCM 萃取 3 次。將有機萃取物合併，經無水硫酸鈉乾燥，用矽藻土墊過濾。將濾液濃縮，得到呈灰白色固體之 3-氟-2-羥基-5-(4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)六氫吡啶-1-羰基)苯甲醛(44 mg，0.11 mmol，37%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 9.96 (s, 1H), 8.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 10.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.45 (m, 4H), 3.06 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.01 (m, 4H), 1.87 (m, 2H), 1.64 (m, 2H)。$C_{22}H_{25}FN_3O_3$ 之 LC-MS m/z [M+H]$^+$ 計算值：398；實測值：398。

實例 38：3-氟-2-羥基-5-(4-(2-(吡咯啶-1-基)吡啶-4-基)六氫吡啶-1-羰基)苯甲醛(化合物 36)



[0277] 步驟 1：逐滴添加 BuLi (2.7 mL，2.5 M，於 THF/己烷中，6.64 mmol，1.5 eq.)及 4-側氧基六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(880 mg, 4.42 mmol, 1 eq.)於 THF (5 mL)中之溶液。去除冷卻系統，將反應物再攪拌 40 min。將混合物傾倒至飽和 NH$_4$Cl 溶液中，用乙酸乙酯萃取 3 次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/EA: 10:1 至 1:4)純化，得到 4-羥基-4-(2-(吡咯啶-1-基)吡啶-4-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(1.02 g，2.94 mmol，67%產率)。^{1} $C_{19}H_{30}N_3O_3$ 之 LC-MS m/z [M+H]$^+$ 計算值：348；實測值：348。

[0278] 步驟 2：於 0°C 下將 MsCl (989 mg, 8.64 mmol, 3 eq.)逐滴添加至 4-羥

基-4-(2-(吡咯啶-1-基)吡啶-4-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(1 g, 2.88 mmol, 1 eq.)及 TEA (1.45 g, 14.41 mmol, 5 eq.)於 DCM (20 mL)中之溶液中。將反應物於室溫下攪拌隔夜。將溶液傾倒至水中且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/EA = 10:1至 3:1)純化，得到 4-(2-(吡咯啶-1-基)吡啶-4-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(701 mg，2.13 mmol，74%產率)。$C_{19}H_{27}N_3O_2$之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：330；實測值：330。

[0279] 步驟 3-5：如針對實例 37 所述遵循類似程序，得到 3-氟-2-羥基-5-(4-(2-(吡咯啶-1-基)吡啶-4-基)六氫吡啶-1-羰基)苯甲醛。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 9.97 (s, 1H), 8.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 10.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.47 (m, 4H), 3.09 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.01 (m, 4H), 1.93 (m, 2H), 1.70 (m, 2H)。$C_{22}H_{24}FN_3O_3$之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：398；實測值：398。

實例 39：3-氟-2-羥基-5-(4-(5-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羰基)苯甲醛(化合物 145)



[0280] 步驟 1：在 100 mL 玻璃小瓶中，將 $Pd(dppf)_2Cl_2$ (180 mg, 0.22 mmol, 0.1 eq.)添加至 2-溴-5-(吡咯啶-1-基)吡啶(500 mg, 2.21 mmol, 1 eq.)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(750 mg, 2.43 mmol, 1.1 eq.)、Na_2CO_3 (586 mg, 5.53 mmol, 2.5 eq.)於二噁烷/水(18 mL/6 mL)中之混合物中。將反應物於 95°C 下加熱隔夜。將反應混合物冷卻至室溫，傾倒

至水中，且用乙酸乙酯萃取。將有機相經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/EA/DCM=50:1:1 至 5:1:1)純化，得到 4-(5-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(650 mg，1.98 mmol，89%產率)。正 LC-MS：330.0 $(M+H)^+$，$C_{19}H_{27}N_3O_2$。

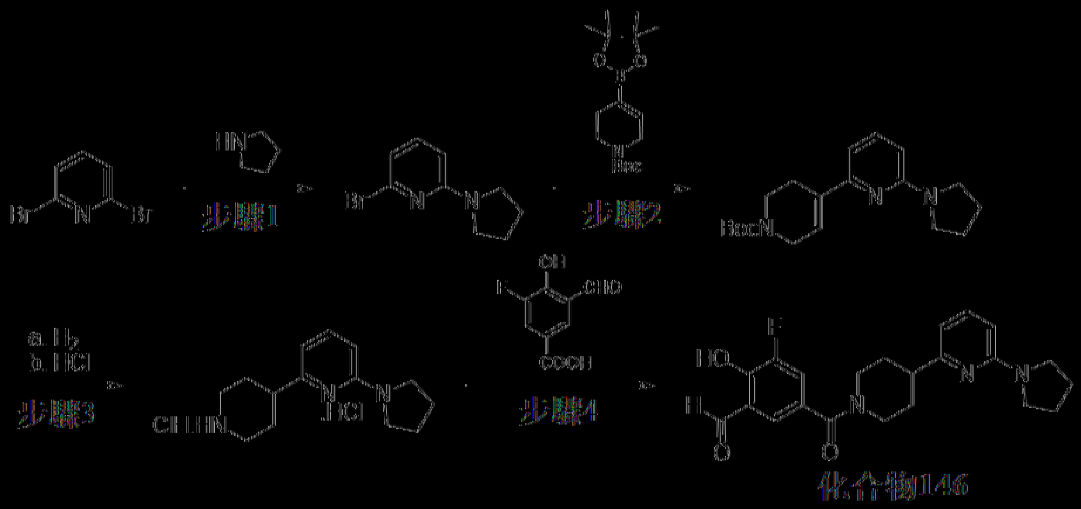
【0281】 步驟 2a：將 4-(5-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(650 mg, 1.98 mmol, 1 eq.)於 MeOH (10 mL)中之溶液於室溫下用 Pd/C (200 mg)氫化 2 h。濾出 Pd/C 且將濾液於真空中濃縮，得到 4-(5-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(650 mg，1.98 mmol，定量產率)。$C_{19}H_{30}N_3O_2$ 之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：332；實測值：332。

【0282】 步驟 2b：在 50 mL 玻璃小瓶中，將 4-(5-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(650 mg, 1.98 mmol, 1 eq.)於室溫下用 8 N HCl(氣體)/二噁烷(15 mL)處理 2 h。將反應混合物於真空中濃縮且與 DCM 共蒸發兩次，得到粗製 2-(六氫吡啶-4-基)-5-(吡咯啶-1-基)吡啶二鹽酸鹽(603 mg，1.98 mmol，定量產率)，將其不進一步純化即用於下一反應。

【0283】 步驟 3：在 50 mL 玻璃小瓶中，將 EDCI (128 mg, 0.67 mmol, 1.2 eq.)添加至 3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯甲酸(114 mg, 0.62 mmol, 1.1 eq.)、TEA (283 mg, 2.80 mmol, 5 eq.)及 5-(六氫吡啶-4-基)-2-(吡咯啶-1-基)吡啶二鹽酸鹽(171 mg, 0.56 mmol, 1 eq.)於 DCM (5 mL)中之溶液中。將反應物於室溫下攪拌隔夜。將溶液傾倒至水中且用 DCM 萃取三次。將有機萃取物合併且於真空中濃縮。將殘餘物懸浮於水中且將 pH 調整至 3-4。將混合物用乙酸乙酯洗滌三次。將水相中和至 pH 7-8 且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，經無水硫酸鈉乾燥，且藉助短矽膠墊過濾。將濾液濃縮，得到呈白色固體之 3-氟-2-羥基-5-(4-(5-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羰基)苯甲醛(40 mg，0.10 mmol，18%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 9.96 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (dd, J=10.8 Hz, 1.6

Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.29 (m, 4H), 3.17-2.86 (m, 3H), 2.02-1.93 (m, 6H), 1.81 (m, 2H)。$C_{22}H_{24}FN_3O_3$之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：398；實測值：398。

實例 40：3-氟-2-羥基-5-(4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羰基)苯甲醛(化合物 146)之合成



[0284] 步驟 1：將 2,6-二溴吡啶(500 mg, 2.11 mmol, 1 eq.)、吡咯啶(165 mg, 2.32 mmol, 1.1 eq.)及 K_2CO_3 (915 mg, 6.63 mmol, 3 eq.)於 DMF (10 mL)中之混合物於 80°C 下加熱隔夜。將反應混合物冷卻至室溫，傾倒至水中，且用乙酸乙酯萃取。將有機相用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮，得到粗製 2-溴-6-(吡咯啶-1-基)吡啶(620 mg，2.11 mmol，定量產率)，將其不進一步純化即用於下一反應。$C_9H_{12}BrN_2$之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：227；實測值：227。

[0285] 步驟 2：在 100 mL 玻璃小瓶中，將 $Pd(dppf)_2Cl_2$ (185 mg, 0.23 mmol, 0.1 eq.)添加至 2-溴-5-(吡咯啶-1-基)吡啶(512 mg, 2.27 mmol, 1 eq.)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(840 mg, 2.72 mmol, 1.2 eq.)、Na_2CO_3 (722 mg, 6.81 mmol, 3 eq.)於二噁烷/水(18 mL/6 mL)中之混合物中。將反應物於 95°C 下加熱 2h。將反應混合物冷卻至室溫，傾倒至水中且用乙酸乙酯萃取二次。將有機相經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉

由矽膠管柱層析(PE/EA/DCM=50:1:1 至 30:1:1)純化，得到 4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(503 mg，1.53 mmol，67%產率)。$C_{19}H_{28}N_3O_2$之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：330；實測值：330。

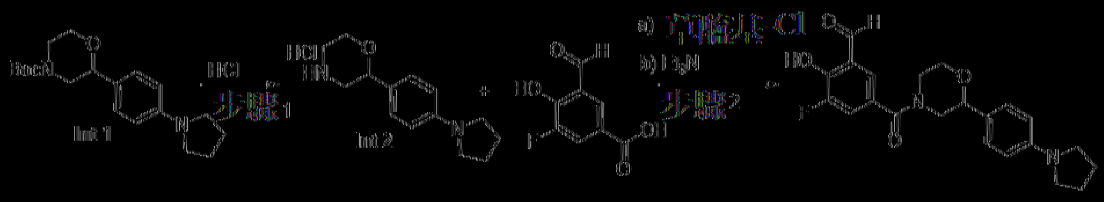
【0286】 步驟 3a：將 4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(503 mg, 1.53 mmol, 1 eq.)於 MeOH (10 mL)中之溶液於室溫下用 Pd/C (200 mg)氫化 2 h。濾出 Pd/C 且將濾液於真空中濃縮，得到 4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(510 mg，1.53 mmol，定量產率)。$C_{19}H_{30}N_3O_2$之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：332；實測值：332。

【0287】 步驟 3b：在 50 mL 玻璃小瓶中，將 4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(280 mg, 0.85 mmol, 1 eq.)於室溫下用 8 N HCl(氣體)/二噁烷(10 mL)處理 2 h。將反應混合物於真空中濃縮且與 DCM 共蒸發兩次，得到粗製 2-(六氫吡啶-4-基)-6-(吡咯啶-1-基)吡啶二鹽酸鹽(263 mg，0.85 mmol，定量產率)，將其不進一步純化即用於下一反應。

【0288】 步驟 4：在 50 mL 玻璃小瓶中，將 EDCI (195 mg, 1.02 mmol, 1.2 eq.)添加至 3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯甲酸(188 mg, 1.02 mmol, 1.2 eq.)、TEA (429 mg, 4.25 mmol, 5 eq.)及 5-(六氫吡啶-4-基)-2-(吡咯啶-1-基)吡啶二鹽酸鹽(263 mg, 0.85 mmol, 1 eq.)於 DCM (5 mL)中之溶液中。將反應物於室溫下攪拌隔夜。將溶液傾倒至水中且用 DCM 萃取三次。將有機萃取物合併且於真空中濃縮。將殘餘物懸浮於水中且將 pH 調整至 3-4。將混合物用乙酸乙酯洗滌三次。將水相中和至 pH 7-8 且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，經無水硫酸鈉乾燥，且藉助短矽膠墊過濾。將濾液濃縮，得到呈白色固體之 3-氟-2-羥基-5-(4-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-2-基)六氫吡啶-1-羰基)苯甲醛(90 mg，0.23 mmol，27%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 11.13 (br, 1H), 9.94 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (dd, J=10.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 6.37 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.20 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.72 (m,

1H), 3.90 (m, 1H), 3.45 (m, 4H), 3.18 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.23-1.75 (m, 8H)。$C_{22}H_{25}FN_3O_3$之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：398；實測值：398。

實例 41：3-氟-2-羥基-5-(2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)嗎啉-4-羰基)苯甲醛(化合物 147)

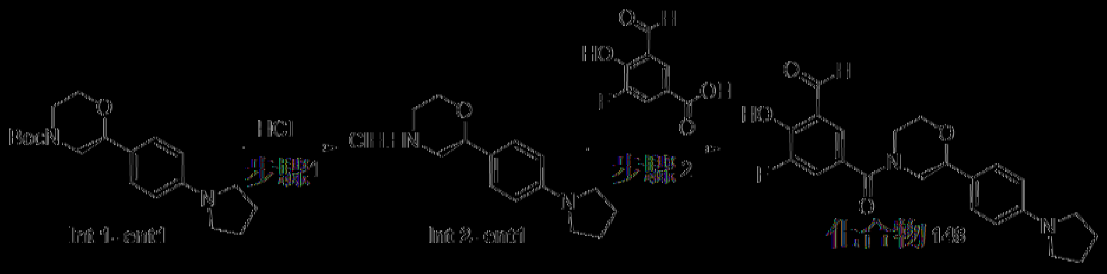


[0289] 步驟 1：如針對實例 18 所述，自 2-(4-溴苯基)嗎啉合成中間體 1。將 2-(4-溴苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(79.4 mg, 0.24 mmol)溶解於 0.5 mL DCM 中且添加 0.5 mL 4 N 於二噁烷中之 HCl。將反應混合物於室溫下攪拌 3 小時。於真空中去除溶劑且將殘餘物(Int 2)按原樣用於下一反應中。

[0290] 步驟 2a：於 0°C 下在氮氣下將草醯氯(0.97 mL 2M，於 DCM 中，1.94 mmol，1.2 eq.)及 DMF (13.2 uL)添加至 3-氟-5-甲醯基-4-甲氧基苯甲酸(307 mg, 1.62 mmol, 1.0 eq.)於 DCM (3.2 mL)中之溶液中。將反應物升溫至室溫且攪拌 3 小時。於真空中去除溶劑且按原樣用於下一反應中。

[0291] 步驟 2b：將粗製 3-氟-5-甲醯基-4-甲氧基苯甲醯氯(53 mg, 0.26 mmol)溶解於 DCM (0.5 mL)中。添加 2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)嗎啉鹽酸鹽(Int 2, 161 mg, 0.24 mmol)及三乙胺(147 μL)。將反應物於室溫下攪拌隔夜。將混合物傾倒至水中且用 DCM 萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。藉由矽膠管柱層析(0-6%於 DCM 中之 MeOH)純化殘餘物。將不純混合物自 DCM 及己烷沈澱，過濾且乾燥，得到外消旋 3-氟-2-羥基-5-(2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)嗎啉-4-羰基)苯甲醛(41.2 mg，39%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 11.15 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.26 (bs, 2H), 6.53 (bs, 2H), 4.75-4.42 (bs, 2H), 4.09 (bs, 1H), 3.86 - 3.60 (m, 2H), 3.34 (m, 6H), 1.50 (m, 4H)。$C_{22}H_{24}FN_2O_4$之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：399；實測值：399。

實例 42：相對 (S) 3 氟 2 羥基 5 (2 (4 (吡咯啶 1 基)苯基)嗎啉 4 羰基)苯甲醛(化合物 148)

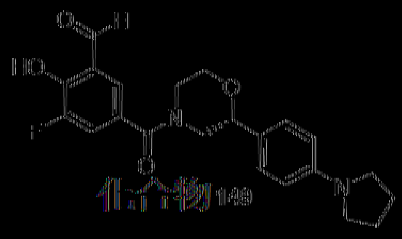


[0292] 步驟 1：藉由製備型 HPLC，使用 Superchiral R-AD 管柱 (Chiralway Biotech, 5 μm, 2.1×25 cm)，利用 50/50 MeOH/ACN 之溶析液以 15 ml/min、35°C及 220 nm 之波長純化 2 (4 (吡咯啶 1 基)苯基)嗎啉 4 甲酸第三丁酯(1.2 g, 3.61 mmol)。第一溶析峰係 Int 1-ent1，且第二溶析峰係 Int 1-ent2。(將兩種鏡像異構物隨機指派為相對 S 及相對 R)。在 50 mL 玻璃小瓶中，將 Int1-ent1 (100 mg, 0.30 mmol, 1 eq.)於室溫下用 8 N HCl(氣體)/二噁烷(5 mL)處理 2 h。將反應混合物於真空中濃縮且與 DCM 共蒸發兩次，得到粗製 Int2-ent1 (85 mg，0.30 mmol，定量產率)，將其不進一步純化即用於下一反應。

[0293] 步驟 2：在 50 mL 玻璃小瓶中，將 HATU (148 mg, 0.39 mmol, 1.5 eq.)添加至 3 氟 5 甲醯基 4 羥基苯甲酸(48 mg, 0.26 mmol, 1 eq.)、DIEA (101 mg, 0.78 mmol, 3 eq.)及 Int2-ent1 (85 mg, 0.30 mmol, 1.15 eq.)於 DMF (5 mL)中之溶液中。將反應物於室溫下攪拌隔夜。將溶液傾倒至水中且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且於真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/EA = 10:1 至 3:1)純化，且在 PE/DCM (10:1)中聚集若干次。最後將濾餅在異丙基醚中聚集若干次，得到呈黃色固體之相對 (S) 3 氟 2 羥基 5 (2 (4 (吡咯啶 1 基)苯基)嗎啉 4 羰基)苯甲醛(9.7 mg，0.02 mmol，9%產率)。^{1}H NMR (CDCl3, 400 MHz) δ: 11.16 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (dd, J 10.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (br, 2H), 6.61 (br, 2H), 4.75-4.27 (br, 2H), 4.09 (br, 1H), 3.73 (br,

2H), 3.30 (m, 6H), 2.02 (m, 4H)。$C_{22}H_{24}FN_2O_4$之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：399；實測值：399。

實例 43：相對 (*R*)-3-氟-2-羥基-5-(2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)嗎啉-4-羰基)苯甲醛(化合物 149)



[0294] 使用與如實例 42 中所述之方法類似之方法，自 Int-1-ent2 開始製備標題化合物，得到呈黃色固體之相對 (*R*)-3-氟-2-羥基-5-(2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)嗎啉-4-羰基)苯甲醛(18.1 mg，0.05 mmol，17%產率)。^{1}H NMR (CDCl3, 400 MHz) δ: 11.17 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.26 (br, 2H), 6.71 (br, 2H), 4.75-4.27 (br, 2H), 4.09 (br, 1H), 3.68 (br, 2H), 3.34 (m, 6H), 2.07 (m, 4H)。$C_{22}H_{24}FN_2O_4$之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：399；實測值：399。

實例 44：外消旋-3-氟-2-羥基-5-(2-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)嗎啉-4-羰基)苯甲醛(化合物 150)



[0295] 使用與如實例 41 中所述之方法類似之方法製備標題化合物，對於最終偶合步驟以 28%產率得到 32.3 mg 外消旋-3-氟-2-羥基-5-(2-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)嗎啉-4-羰基)苯甲醛。^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 11.16 (s, 1H), 9.94 (dd, J = 5.4, 1.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 17.2 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.97 – 3.90 (m, 4H),

3.74 (s, 2H), 3.27 (d, J = 6.2 Hz, 4H), 2.05 – 1.93 (m, 4H)。$C_{22}H_{24}FN_2O_4$之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：399；實測值：399。

實例 45：外消旋-3-氟-2-羥基-5-((2S,3S)-3-甲基-2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)嗎啉-4-羰基)苯甲醛(化合物 151)



化合物 151

[0296] 使用與如實例 41 中所述之方法類似之方法製備標題化合物，對於最終偶合步驟以 11%產率得到 10.4 mg 外消旋-3-氟-2-羥基-5-((2S,3S)-3-甲基-2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)嗎啉-4-羰基)苯甲醛。^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 11.12 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 9.90 (dd, J = 2.6, 1.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.29 (m, 4H), 7.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.58 – 6.53 (m, 1H), 4.97 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.85 – 4.53 (m, 1H), 3.81 – 3.39 (m, 4H), 3.36 – 3.02 (m, 4H), 2.20 – 1.83 (m, 4H), 1.55 (s, 3H)。$C_{23}H_{26}FN_2O_4$之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：413；實測值：413。

實例 46：外消旋-3-氟-2-羥基-5-(2-(4-甲氧基苯基)硫代嗎啉-4-羰基)苯甲醛(化合物 152)

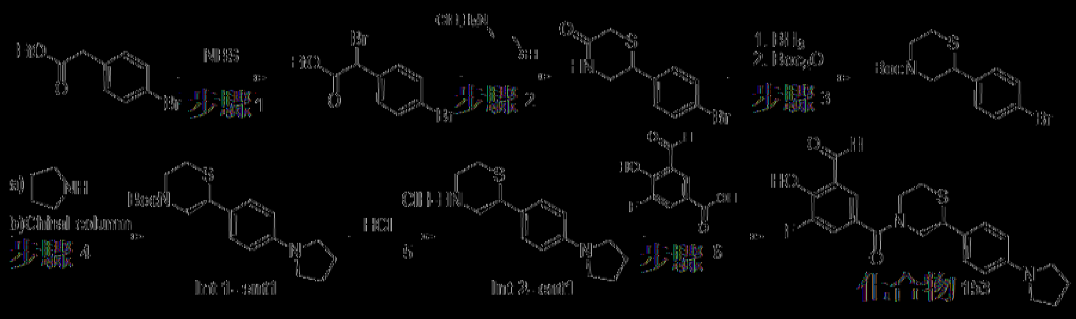


化合物 152

[0297] 使用與如實例 41 中所述之方法類似之方法製備標題化合物，對於最終偶合步驟以 26%產率得到 27.2 mg 外消旋-3-氟-2-羥基-5-(2-(4-甲氧基苯基)硫代嗎啉-4-羰基)苯甲醛。^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 11.13 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 7.48 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 1H), 7.33 – 7.16 (m, 2H), 6.93 – 6.76 (m, 2H),

4.73 (bs, 1H), 3.93 (bs, 1H), 3.79 (s, 4H), 3.35 (bs, 2H), 2.97 (bs, 1H), 2.67 (bs, 1H)。$C_{19}H_{19}FNO_4S$ 之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：376；實測值：376。

實例 47：(S)-3-氟-2-羥基-5-(2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)硫代嗎啉-4-羰基)苯甲醛(化合物 153)



|0298| 步驟 1：於 0°C 下在氮氣保護下將 NBS (8.0 g, 45.27 mmol, 1.1 eq.)及 AIBN (675 mg, 4.12 mmol, 0.1 eq.)添加至 2-(4-溴苯基)乙酸乙酯(10 g, 41.15 mmol, 1 eq.)於 CCl_4 (50 mL)中之溶液中。將反應物於 80°C 下攪拌加熱 4 h。將混合物傾倒至冰水中，且用 DCM 萃取 3 次。將有機萃取物合併，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮，得到呈油狀物之粗製 2-溴-2-(4-溴苯基)乙酸乙酯(14.9 g，41.15 mmol，定量產率)。

|0299| 步驟 2：將 2-胺基乙硫醇鹽酸鹽(5.26 g, 46.34 mmol, 1.1 eq.)及 K_2CO_3 (12.8 g, 92.75 mmol, 2.3 eq.)於乙醇(50 mL)中之混合物於 30°C 下攪拌 15 min。添加 2-溴-2-(4-溴苯基)乙酸乙酯(14.9 g, 41.15 mmol, 1 eq.)之溶液。將反應物於 30°C 下攪拌隔夜。於真空中去除乙醇。將殘餘物用水稀釋，且用乙酸乙酯萃取 3 次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/EA 30:1 至 10:1)純化，得到 6-(4-溴苯基)硫代嗎啉-3-酮(6.5 g，23.81 mmol，58%產率)。$C_{10}H_{11}BrNOS$ 之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：273；實測值：273.1。

|0300| 步驟 3a：於 0°C 下將 $BH_3.Me_2S$ (22 mL，1 M，於 THF 中，21.98 mmol，

3 eq.)添加至 6-(4-溴苯基)硫代嗎啉-3-酮(2 g, 7.33 mmol, 1 eq.)於 THF (30 mL)中之溶液中。將反應物於 75°C下加熱 2 h。將系統冷卻至室溫，用水淬滅，且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物在 4N HCl/THF (12 mL/12 mL)中於 50°C下加熱隔夜。將系統冷卻至室溫，用碳酸鈉中和至 pH=8，且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮，得到胺(1.7 g，6.56 mmol，90%產率)。$C_{10}H_{13}BrNS$ 之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：359；實測值：359.7。

【0301】 步驟 3b：將胺(1.7 g, 6.56 mmol, 1 eq.)溶解於 THF/水(10 mL/10 mL)中。添加碳酸氫鈉(1.38 g, 16.40 mmol, 2.5 eq.)及 Boc2O (1.57 g, 7.20 mmol, 1.1 eq.)。將反應物於室溫下攪拌隔夜。將溶液用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮，得到粗製 2-(4-溴苯基)硫代嗎啉-4-甲酸第三丁酯(2.61 g，7.27 mmol，定量產率)，將其不進一步純化即用於下一反應。

【0302】 步驟 4a：於 85°C下將 2-(4-溴苯基)硫代嗎啉-4-甲酸酯(2.5 g, 6.96 mmol, 1 eq.)、吡咯啶(593 mg, 8.36 mmol, 1.2 eq.)、tBuONa (1.47 g, 15.31 mmol, 2.2 eq.)、BINAP (430 mg, 0.70 mmol, 0.1 eq.)及 $Pd_2(dba)_3$ (320 mg, 0.70 mmol, 0.1 eq.)於甲苯(30 mL)中之混合物加熱 5 h。將反應混合物冷卻至室溫，傾倒至水中且用乙酸乙酯萃取。將有機相用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/EA=200:1 至 50:1)純化，得到 2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)硫代嗎啉-4-甲酸第三丁酯(1.1 g，3.16 mmol，45%產率)。$C_{19}H_{28}N_2O_2S$ 之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：349；實測值：349。

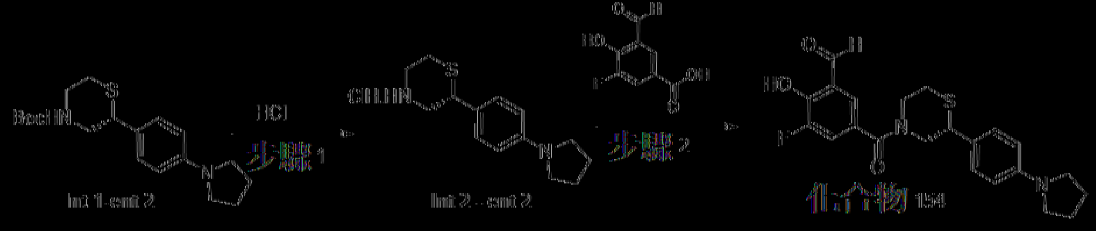
【0303】 步驟 4b：藉由對掌製備型 HPLC，使用 Superchiral R-AD 管柱 (Chiralway Biotech, 5 μm, 2.1×25 cm)，利用 50/80 MeOH/ACN 之溶析液以 15 ml/min、35°C及 220 nm 之波長純化 2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)硫代嗎啉-4-甲酸第

三乙酯(1.1 g, 3.16 mmol, 1 eq.)。第一溶析峰係 Int 1-ent 1 (412 mg, 1.18 mmol)且第二溶析峰係 Int 1-ent 2 (403 mg, 1.16 mmol)。將兩種鏡像異構物隨機指派為相對 (*S*)及相對 (*R*)。

[0304] 步驟 5：在 50 mL 玻璃小瓶中，將 Int 1-ent 1 (100 mg, 0.29 mmol, 1 eq.)於室溫下用 8 N HCl(氣體)/二噁烷(5 mL)處理 2 h。將反應混合物於真空中濃縮且與 DCM 共蒸發兩次，得到粗製 Int 2-ent 1 (87 mg，0.29 mmol，定量產率)，將其不進一步純化即用於下一反應。

[0305] 步驟 6：在 50 mL 玻璃小瓶中，將 HATU (120 mg, 0.32 mmol, 1.2 eq.)添加至 3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯甲酸(48 mg, 0.26 mmol, 1 eq.)、TEA (79 mg, 0.78 mmol, 3 eq.)及 Int 2-ent 1 (87 mg, 0.29 mmol, 1.1 eq.)於 DCM (5 mL)中之溶液中。將反應物於室溫下攪拌隔夜。將溶液傾倒至水中且將 pH 調整至 3-4。將混合物用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併且於真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/EA/DCM：15:1:1 至 4:1:1)及製備型 TLC 純化，得到呈黃色固體之標題化合物(相對 (*S*)-3-氟-2-羥基-5-(2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)硫代嗎啉-4-羰基)苯甲醛) (50 mg，0.12 mmol，46%產率)。^{1}H NMR (*DMSO-d6*, 400 MHz) δ: 11.37 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.12 (br, 2H), 6.47 (br, 2H), 4.70 (br, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.18 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 1.93 (m, 4H)。$C_{22}H_{24}FN_2O_3S$ 之 LC-MS m/z [M+H]$^+$計算值：415；實測值：415。

實例 48：相對 (*R*)-3-氟-2-羥基-5-(2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)硫代嗎啉-4-羰基)苯甲醛(化合物 154)

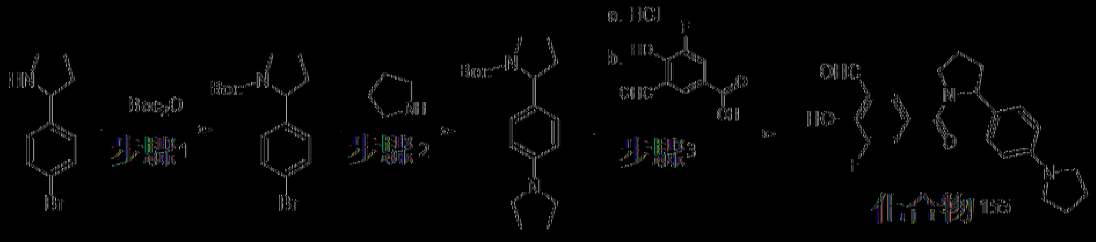


[0306] 步驟 1：在 50 mL 玻璃小瓶中，將 Int1-ent2 (140 mg, 0.40 mmol, 1

eq.)於室溫下用 8 N HCl(氣體)/二噁烷(5 mL)處理 2 h。將反應混合物於真空中濃縮且與 DCM 共蒸發兩次，得到粗製 Int 2-ent 2 (123 mg，0.40 mmol，定量產率)，將其不進一步純化即用於下一反應。

[0307] 步驟 2：在 50 mL 玻璃小瓶中，將 HATU (166 mg, 0.44 mmol, 1.2 eq.)添加至 3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯甲酸(67 mg, 0.36 mmol, 1 eq.)、TEA (110 mg, 1.09 mmol, 3 eq.)及 Int 2-ent 2 (123 mg, 0.40 mmol, 1.1 eq.)於 DCM (5 mL)中之溶液中。將反應物於室溫下攪拌隔夜。將溶液傾倒至水中且將 pH 調整至 3-4。將混合物用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併且於真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/EA/DCM = 15:1:1 至 4:1:1)純化且在 PE/DCM (10:1, 5 mL)中漿化，得到呈黃色固體之標題化合物(相對 (*R*)-3-氟-2-羥基-5-(2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)硫代嗎啉-4-羰基)苯甲醛) (70 mg，0.17 mmol，47%產率)。^{1}H NMR (*DMSO-d6*, 400 MHz) δ: 11.37 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.14 (br, 2H), 6.47 (br, 2H), 4.70 (br, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.18 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 1.93 (m, 4H)。$C_{22}H_{24}FN_2O_3S$ 之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：415；實測值：415。

實例 49：外消旋-3-氟-2-羥基-5-(2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)吡咯啶-1-羰基)苯甲醛(化合物 155)



[0308] 步驟 1：將 2-(4-溴苯基)吡咯啶(400 mg, 1.77 mmol, 1 eq.)溶解於 DCM (5 mL)中。添加 TEA (537 mg, 5.31 mmol, 3 eq.)及 Boc_2O (386 mg, 1.77 mmol, 1 eq.)。將反應物於室溫下攪拌 2 h。將溶液用 DCM 萃取三次。將有機萃取物合

併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮，得到粗製 2-(4-溴苯基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(790 mg，1.77 mmol，定量產率)，將其不進一步純化即用於下一反應。

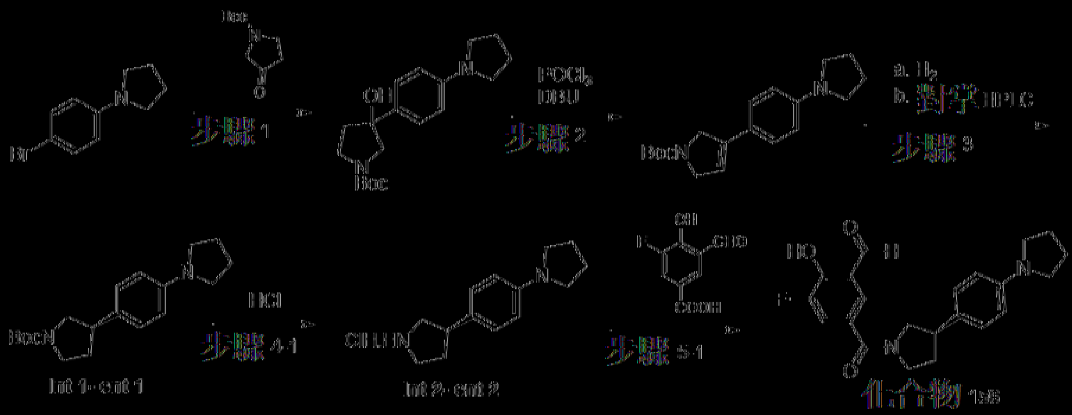
【0309】 步驟 2：將 2-(4-溴苯基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(350 mg, 1.07 mmol, 1 eq.)、吡咯啶(305 mg, 4.29 mmol, 4 eq.)、Cs_2CO_3 (700 mg, 2.15 mmol, 2.0 eq.)、X-Phos (63 mg, 0.11 mmol, 0.1 eq.)及 $Pd_2(dba)_3$ (98 mg, 0.11 mmol, 0.1 eq.)於甲苯(5 mL)中之混合物於 95°C下加熱隔夜。將反應混合物冷卻至室溫，傾倒至水中，且用乙酸乙酯萃取。將有機相用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/EA=200:1 至 100:1)純化，得到 2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(173 mg，0.55 mmol，51.1%產率)。$C_{19}H_{29}N_2O_2$ 之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：317；實測值：317。

【0310】 步驟 3a：在 50 mL 玻璃小瓶中，將 2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(173 mg, 0.55 mmol, 1 eq.)於室溫下用 8 N HCl(氣體)/二噁烷(5 mL)處理 2 h。將反應混合物於真空中濃縮且與 DCM 共蒸發兩次，得到粗製 2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)吡咯啶鹽酸鹽(147 mg，0.55 mmol，定量產率)，將其不進一步純化即用於下一反應。

【0311】 步驟 3b：在 50 mL 玻璃小瓶中，將 HATU (263 mg, 0.69 mmol, 1.2 eq.)添加至 3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯甲酸(106 mg, 0.58 mmol, 1.1 eq.)、DIEA (223 mg, 1.73 mmol, 3 eq.)及 2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)吡咯啶鹽酸鹽(147 mg, 0.55 mmol, 1 eq.)於 DMF (6 mL)中之溶液中。將反應物於室溫下攪拌 3 h。將溶液傾倒至水中且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且於真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/EA =10:1 至 5:1)及製備型 TLC 純化，得到呈黃色固體之 3-氟-2-羥基-5-(2-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)吡咯啶-1-羰基)苯甲醛(22.6 mg，0.06 mmol，10.8%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ:

11.19-11.00 (br, 1H), 9.96-9.52 (br, 1H), 7.72-7.62 (m, 1H), 7.52-7.25 (m, 3H), 7.01-6.90 (m, 1H), 6.55 (br, 1H), 5.24-4.78 (m, 1H), 3.95-3.71 (m, 2H), 3.29 (br, 4H), 2.41-1.83 (m, 8H)。$C_{22}H_{23}FN_2O_3$之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：383；實測值：383。

實例 50：相對-(R)-3-氟-2-羥基-5-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)吡咯啶-1-羰基)苯甲醛(化合物 156)



[0312] 步驟 1：於-78°C 下在氮氣保護下將 BuLi (5.7 mL，2.5 M，於 THF/己烷中，14.22 mmol，1.6 eq.)添加至 1-(4-溴苯基)吡咯啶(2 g, 8.89 mmol, 1 eq.)於 THF (20 mL)中之溶液中。將反應物於-78°C 下攪拌 30 min 且逐滴添加 3-側氧基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(2.47 g, 13.33 mmol, 1.5 eq.)於 THF (5 mL)中之溶液。去除冷卻系統且將反應物再攪拌 40 min。將混合物傾倒至飽和 NH4Cl 溶液中且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物在 PE/DCM (10:1, 10 mL)中漿化，得到呈固體之 3-羥基-3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(0.85 g，2.56 mmol，29%產率)。$C_{19}H_{29}N_2O_3$之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：333；實測值：333。

[0313] 步驟 2：於 0°C 下將 $POCl_3$ (1.71 g, 11.20 mmol, 3 eq.)逐滴添加至 3-羥基-3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(1.24 g, 3.73 mmol, 1 eq.)及 DBU (1.70 g, 11.20 mmol, 5 eq.)於吡啶(5 mL)中之溶液中。將反應物於 80°C 下加熱 2h。將溶液冷卻至室溫，傾倒至水中且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物

合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/EA=20:1 至 5:1)純化，得到 3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(1.01 g，3.22 mmol，86%產率)。$C_{19}H_{27}N_2O_2$之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：315；實測值：315。

【0314】 步驟 3a：將 3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(1.01 g, 3.22 mmol, 1 eq.)於 MeOH (10 mL)中之溶液於室溫下用 Pd/C (200 mg)氫化 2 h。濾出 Pd/C 且將濾液於真空中濃縮，得到 3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(1.02 g，3.22 mmol，定量產率)。$C_{19}H_{28}N_2O_2$之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：317；實測值：317。

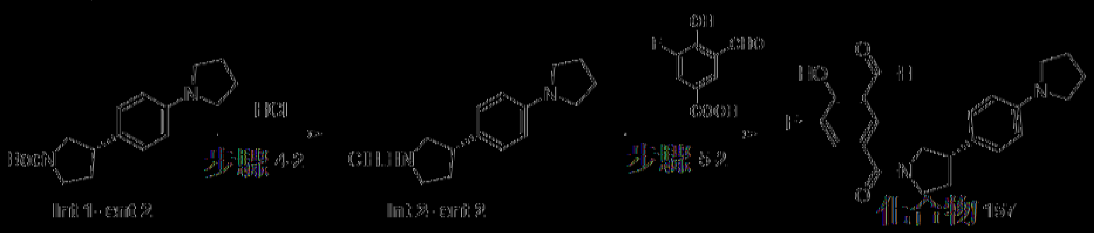
【0315】 步驟 3b：藉由對掌 HPLC，使用 Superchiral R-AD 管柱(Chiralway Biotech, 5 μm, 2.1×25 cm)，利用 50/50/0.05 MeOH/ACN/二乙胺之溶析液以 15 ml/min、35°C及 220 nm 之波長分離部分粗製物。峰 1 對應於 **Int 1- ent 1** (相對-(*R*)-3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯) (134 mg，峰 1)，且峰 2 對應於 **Int 1- ent 2** (相對-(*S*)-3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯) (145 mg，峰 2)。隨機指派相對-(*R*)及相對-(*S*)-鏡像異構物。

【0316】 步驟 4-1：在 50 mL 玻璃小瓶中，將 **Int 1- ent 1** (134 mg, 0.42 mmol, 1 eq.)於室溫下用 8 N HCl(氣體)/二噁烷(5 mL)處理 2 h。將反應混合物於真空中濃縮且與 DCM 共蒸發兩次，得到粗製 **Int 2- ent 1** (145 mg，0.42 mmol，定量產率)，將其不進一步純化即用於下一反應。

【0317】 步驟 5-1：在 50 mL 玻璃小瓶中，將 EDCI (96 mg, 0.50 mmol, 1.2 eq.)添加至 3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯甲酸(93 mg, 0.50 mmol, 1.2 eq.)、TEA (212 mg, 2.10 mmol, 5 eq.)及 **Int 2-ent 1** (145 mg, 0.42 mmol, 1 eq.)於 DCM (5 mL)中之溶液中。將反應物於室溫下攪拌隔夜。將溶液傾倒至水中且用 DCM 萃取三次。將有機萃取物合併且於真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(DCM/丙酮=50:1 至

15:1)純化，得到呈黃色固體之相對 (R) 3-氟-2-羥基-5-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)吡咯啶-1-羰基)苯甲醛(15 mg，0.04 mmol，9%產率)。正LC-MS：383.0 $(M+H)^+$，$C_{22}H_{23}FN_2O_3$。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 11.17-11.15 (m, 1H), 9.96-9.92 (m, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.60 (br, 2H), 4.06-3.86 (m, 2H), 3.78-3.62 (m, 2H), 3.49-3.38 (m, 2H), 3.29 (m, 4H), 2.35 (m, 1H), 2.26-2.10 (m, 2H), 2.02 (m, 4H)。

實例 51：相對 (S) 3-氟-2-羥基-5-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)吡咯啶-1-羰基)苯甲醛(化合物 157)

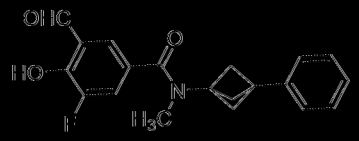


[0318] 步驟 4-2：在 50 mL 玻璃小瓶中，將 Int 1-ent 2 (145 mg, 0.46 mmol, 1 eq.)於室溫下用 8 N HCl(氯化)/二噁烷(5 mL)處理 2 h。將反應混合物於真空中濃縮且與 DCM 共蒸發兩次，得到粗製 Int 2-ent 2 (153 mg，0.46 mmol，定量產率)，將其不進一步純化即用於下一反應。

[0319] 步驟 5-2：在 50 mL 玻璃小瓶中，將 EDCI (105 mg, 0.55 mmol, 1.2 eq.)添加至 3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯甲酸(102 mg, 0.55 mmol, 1.2 eq.)、TEA (212 mg, 2.10 mmol, 5 eq.)及 Int 2-ent 2 (153 mg, 0.46 mmol, 1 eq.)於 DCM (5 mL)中之溶液中。將反應物於室溫下攪拌隔夜。將溶液傾倒至水中且用 DCM 萃取三次。將有機萃取物合併且於真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(DCM/丙酮：50:1 至 15:1)純化，得到呈黃色固體之相對 (S) 3-氟-2-羥基-5-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)吡咯啶-1-羰基)苯甲醛(17 mg，0.04 mmol，10%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 11.17-11.15 (m, 1H), 9.96-9.92 (m, 1H), 7.72-7.63 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.67 (br, 2H), 4.08-3.82 (m, 2H), 3.82-

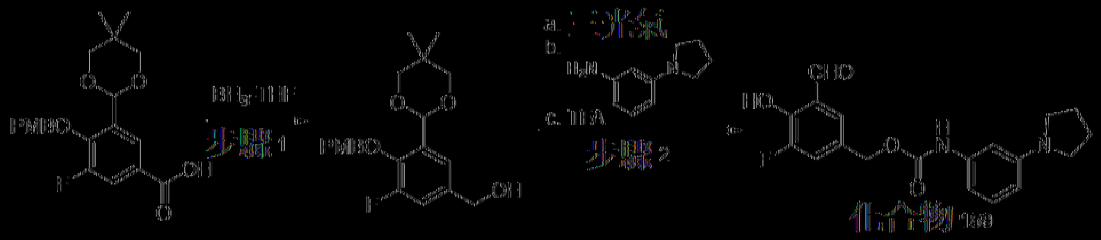
3.59 (m, 2H), 3.53-3.38 (m, 2H), 3.32 (m, 4H), 2.33 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 2H), 2.05 (m, 4H)。$C_{22}H_{23}FN_2O_3$之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：383；實測值：383。

實例 52：3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-甲基-N-(3-苯基雙環[1.1.1]戊-1-基)苯甲醯胺(化合物 158)



[0320] 以與實例 41 類似之方式，自 N-甲基-3-苯基雙環[1.1.1]戊-1-胺氫溴酸鹽開始合成標題化合物，得到 3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-甲基-N-(3-苯基雙環[1.1.1]戊-1-基)苯甲醯胺(9 mg，9%產率)。$C_{20}H_{19}FNO_3$之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：340；實測值：340。

實例 53：(3-(吡咯啶-1-基)苯基)胺基甲酸 3-氟-5-甲醯基-4-羥基苄基酯(化合物 159)



[0321] 步驟 1：將 4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-5-氟苯甲酸(1.3 g, 3.33 mmol, 1 eq.)及 BH_3.THF (10 mL, 10.0 mmol，1 M，於 THF 中，3 eq.)於 THF (20 mL)中之溶液於 75°C 下加熱 2 h。將溶液冷卻至室溫且用冰水淬滅。於真空中去除 THF 且將混合物用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/EA: 20:1 至 5:1)純化，得到(3-(5,5-二甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-5-氟-4-(4-甲氧基苄氧基)苯基)甲醇(890 mg，2.37 mmol，71%產率)。$C_{21}H_{26}FO_5$之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：399；實測值：399。

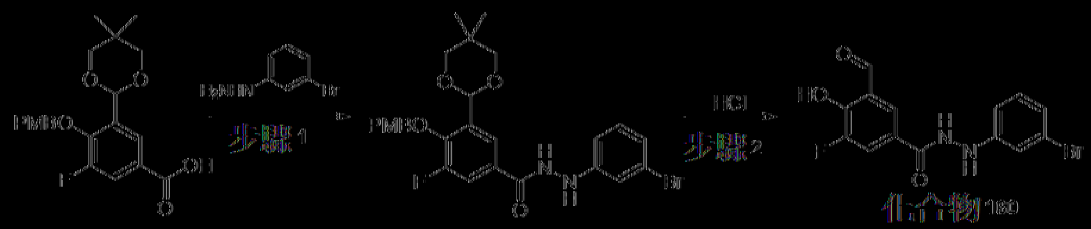
[0322] 步驟 2a：於 0°C 下將 3-光氣(526 mg, 1.77 mmol, 0.75 eq.)之溶液逐滴

添加至(3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-4-(4-甲氧基苄氧基)苯基)甲醇(890 mg, 2.37 mmol, 1 eq.)於 THF (10 mL)中之溶液中。將反應物於 0°C下攪拌 1 h。

【0323】 步驟 2b：添加 3-(吡咯啶-1-基)苯胺(364 mg, 2.25 mmol, 0.95 eq.)於 THF (2 mL)中之溶液，接着添加 TEA (720 mg, 7.11 mmol, 3 eq.)。將反應物於室溫下攪拌隔夜。將溶液傾倒至冰水中且用乙酸乙酯萃取三次。將有機相經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/EA=20:1 至 5:1)純化，得到 3-(吡咯啶-1-基)苯基胺基甲酸 3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-4-(4-甲氧基苄氧基)苄基酯(434 mg，0.77 mmol，32%產率)。$C_{32}H_{38}FN_2O_6$之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：565；實測值：565。

【0324】 步驟 2c：將 3-(吡咯啶-1-基)苯基胺基甲酸 3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-4-(4-甲氧基苄氧基)苄基酯(150 mg, 0.27 mmol, 1 eq.)添加至 TFA (6 mL)於 DCM/水(6 mL/3 mL)中之混合物中。將反應物於室溫下攪拌 30 min。將混合物緩慢傾倒至冰冷碳酸氫鈉中且用 DCM 萃取三次。將有機萃取物合併，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且於真空中濃縮。將殘餘物溶解於 PE/DCM (10:1)中且濃縮。在濃縮期間，形成沈澱物。收集沈澱物且將其再用 PE/DCM 處理，得到呈黃色固體之標題化合物(3-(吡咯啶-1-基)苯基胺基甲酸 3-氟-5-甲醯基-4-羥基苄基酯) (27 mg，0.08 mmol，28%產率)。^{1}H NMR (*DMSO-d6*, 400 MHz) δ: 11.05 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.54 (br, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.02 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.69 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J*=8.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.16 (m, 4H), 1.93 (m, 4H)。$C_{19}H_{20}FN_2O_4$之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：359；實測值：359。

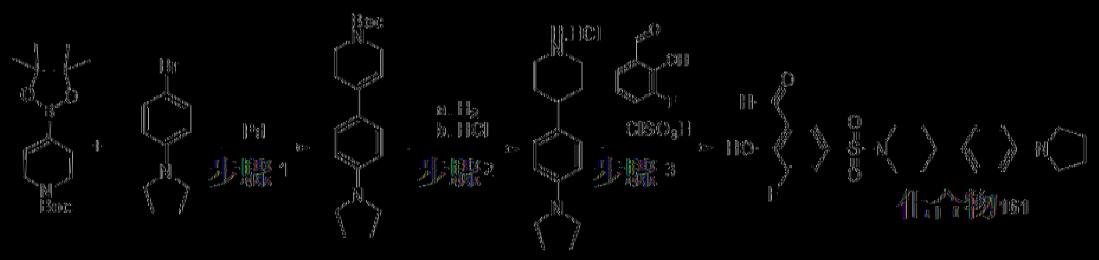
實例 54：N'-(3-溴苯基)-3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯甲醯肼(化合物 160)



[0325] 步驟 1：在 100 mL 玻璃小瓶中，於室溫下將 3-(5,5-二甲基-1,3,2-二噁烷-2-基)-5-氟-4-(4-甲氧基苄氧基)苯甲酸(175 mg, 0.45 mmol, 1 eq.)、(3-溴苯基)肼(88 mg, 0.47 mmol, 1.05 eq.)、HATU (204 mg, 0.54 mmol, 1.2 eq.)及 DIEA (174 mg, 1.35 mmol, 3 eq.)於 DMF (5 mL)中之溶液攪拌 4 h。將溶液傾倒至飽和 $NaHCO_3$ 中，用乙酸乙酯萃取 3 次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/EA: 20:1 至 5:1)純化，且在 PE/DCM (10:1)中漿化，得到 N'-(3-溴苯基)-3-(5,5-二甲基-1,3,2-二噁烷-2-基)-5-氟-4-(4-甲氧基苄氧基)苯甲醯肼(120 mg，0.21 mmol，47.7%產率)。

[0326] 步驟 2：將 N'-(3-溴苯基)-3-(5,5-二甲基-1,3,2-二噁烷-2-基)-5-氟-4-(4-甲氧基苄氧基)苯甲醯肼(110 mg, 0.20 mmol, 1 eq.)溶解於二噁烷(2 mL)中，且添加 6 N HCl (氣體)/二噁烷溶液(7 mL)。將反應物於室溫下攪拌 4 h。去除溶劑，且將殘餘物用 10%碳酸氫鈉溶液稀釋。將混合物用乙酸乙酯萃取 3 次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由製備型 TLC 純化，得到呈褐色固體之 N'-(3-溴苯基)-3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯甲醯肼(130 mg，0.37 mmol，74%產率)。^{1}H NMR (*$CDCl_3$*, 400 MHz) δ: 11.35 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.03 (br, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.13-6.99 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H)。LC-MS：351.0 (M-H)$^-$,)。$C_{14}H_9BrFN_2O_3$之 LC-MS m/z [M-H] 計算值：351；實測值：351。

實例 55：3-氟-2-羥基-5-(4-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)六氫吡啶-1-基磺醯基)苯甲醛(化合物 161)



[0327] 步驟 1：將 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(7.52 g, 24.3 mmol, 1.1 eq.)、1-(4-溴苯基)吡咯啶(5 g, 22.1 mmol, 1 eq.)、碳酸鈉(4.69 g, 44.2 mmol, 2 eq.)及 $PdCl_2(dppf)$ (1.62 g, 2.21 mmol, 0.1 eq.)於 DMF/水(25 mL/10 mL)中之混合物於 80°C 下在 N_2 保護下加熱 2 h。將混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋，且用矽藻土過濾。用乙酸乙酯洗滌濾餅。將濾液及洗滌物合併，用水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱(PE/EA 200:1 至 50:1)純化，得到 4-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(4.1 g，12.5 mmol，56.5%產率)。$C_{20}H_{29}N_2O_2$ 之 LC-MS m/z [M+H]+ 計算值：329；實測值：329。

[0328] 步驟 2a：在 100 mL 玻璃小瓶中，將 4-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(4.1 g, 12.5 mmol, 1 eq.)於甲醇(45 mL)中用 Pd/C (0.8 g)氫化 2 h。用矽藻土濾出 Pd/C 且將濾液於真空中濃縮，得到呈白色固體之中間體(4.2 g，12.5 mmol，定量產率)。

[0329] 步驟 2b：將中間體(4.2 g, 12.5 mmol, 1 eq.)溶解於 DCM (10 mL)中且添加 6N HCl(氣體)/二噁烷(12 mL)。將反應物攪拌 2 h。於真空中去除溶劑且將殘餘物與 DCM 共蒸發兩次，得到粗製 4-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)六氫吡啶鹽酸鹽(4.8 g，12.5 mmol，定量產率)，將其不進一步純化即用於下一反應。$C_{15}H_{21}ClN_2$ 之 LC-MS m/z [M+H]+ 計算值：231；實測值：231。

[0330] 步驟 3：在 100 mL 玻璃小瓶中，於 0°C 下將 $ClSO_3H$ (8.3 g, 71.3 mmol, 10 eq.)逐滴添加至含 3-氟-2-羥基苯甲醛(1 g, 7.13 mmol, 1 eq.)於 DCM (30 mL)中之

溶液中。將反應物於 0-5°C 下攪拌 7 h。將反應混合物傾倒至冰水(50 mL)中，用 DCM 萃取三次。將有機萃取物合併，用 6N H_2SO_4 洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮，得到粗製 3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯-1-磺醯氯(1 g，58.8%產率)，將其不進一步純化即用於下一反應中。負 LC-MS：219.26 (M-Cl+OH)⁻，$C_7H_4ClFO_4S$ 之 LC-MS m/z [M-H]⁻計算值。

[0331] 在 100 mL 玻璃小瓶中，將 3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯-1-磺醯氯(1 g, 4.19 mmol, 1 eq.)、4-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)六氫吡啶鹽酸鹽(1.2 g, 4.50 mmol, 1.1 eq.)及 TEA (4.23 g, 41.9 mmol, 10 eq.)於 DCM (20 mL)中之溶液攪拌 5 h。將反應混合物傾倒至水中，酸化至 pH3-4，且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/DCM: 2:1 至 1:2)純化，得到呈白色固體之 3-氟-2-羥基-5-(4-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)六氫吡啶-1-基磺醯基)苯甲醛(90 mg，0.21 mmol，49.7%產率)。^{1}H NMR (*DMSO-d6*, 400 MHz) *δ*: 12.13 (br, 1H), 10.34 (s, 1H), 7.87 (dd, *J* = 10.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 2.33 (m, 3H), 1.91 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 1.60 (m, 2H)。$C_{22}H_{26}FN_2O_4S$ 之 LC-MS m/z [M+H]⁺計算值：433；實測值：433。

實例 56：碳酸 2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基 酯吡氟吲哚-3-基酯(化合物 162)

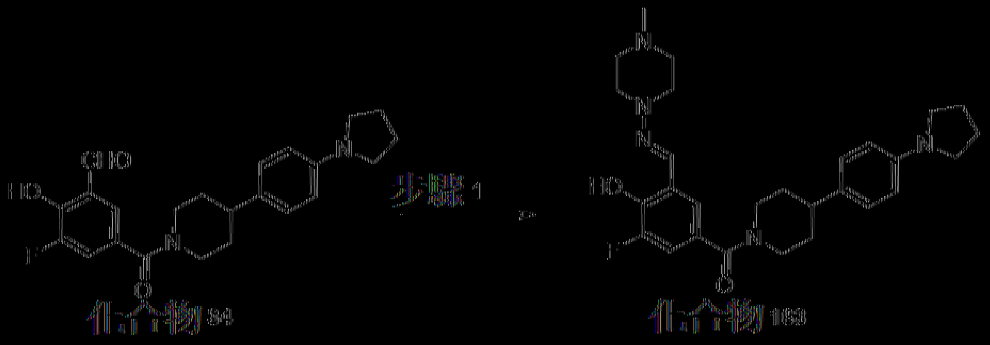


[0332] 步驟 1：於 0°C 下將 Na_2CO_3 (361 mg, 3.41 mmol, 1 eq.)及 DMF (2.5 mg, 0.03 mmol, 0.01 eq.)添加至三光氣(505 mg, 1.71 mmol, 0.5 eq.)於甲苯(5 mL)中之溶液中。將反應物於 0°C 下攪拌 30 min。接著添加吡氟吲哚-3-醇(300 mg, 3.41

mmol, 1 eq.)於甲苯(2 mL)中之溶液。將反應物於室溫下攪拌隔夜。濾出固體且於真空中濃縮濾液。將殘餘物(氯甲酸四氫呋喃-3-基酯) (263 mg，1.75 mmol，51%產率)不進一步純化即用於下一反應。

[0333] 步驟 2：於 0°C 下將步驟 1 中之殘餘物(263 mg, 1.75 mmol, 4.0 eq.)於 DCM (2 mL)中之溶液添加至 3-氟-2-羥基-5-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲醛(162 mg, 0.44 mmol, 1 eq.)於 DCM (10 mL)及 TEA (111 mg, 1.10 mmol, 2.5 eq.)中之溶液中。將反應物於 40°C 下攪拌加熱 1 h。將系統傾倒至經冷卻酸性($KHSO_4$)水中且用 DCM 萃取兩次。將溶液用 PE 稀釋且將所得沈澱物過濾。將濾餅在 PE/DCM (10:1)中漿化 3 次，得到呈黃色固體之碳酸 2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基四氫呋喃-3-基酯(55 mg，0.11 mmol，26%產率)。$C_{24}H_{23}FN_3O_5S$ 之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：484；實測值：484。

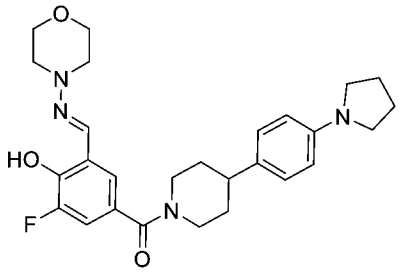
實例 57：3-氟-4-羥基-5-(((4-甲基六氫吡啶-1-基)亞胺基)甲基)苯基)(4-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)六氫吡啶-1-基)甲酮(化合物 163)



[0334] 步驟 1：將(3-氟-2-羥基-5-(4-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)六氫吡啶-1-羰基)苯甲醛(化合物 34，50 mg，0.126 mmol)及 4-甲基六氫吡啉-1-胺(45.5 μL, 0.38 mmol)溶解於乙醇(3.8 mL)中。將反應物回流 1 h。將所得沈澱物過濾，用乙醇洗滌，且於真空中乾燥，以 62%產率提供(3-氟-4-羥基-5-(((4-甲基六氫吡啉-1-基)亞胺基)甲基)苯基)(4-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)六氫吡啶-1-基)甲酮(42.4 mg, 0.086

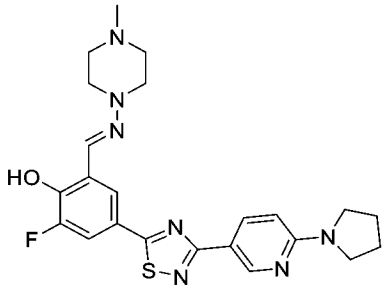
mmol)。^{1}H NMR (*DMSO-d6*, 500 MHz 11.87 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 11.1, 2.0 Hz, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 2H), 6.54 - 6.38 (m, 2H), 3.16 (dt, *J* = 9.4, 5.6 Hz, 8H), 2.99 (m, 4H), 2.65 (m, 1H), 2.51 (d, *J* = 5.5 Hz, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.97 - 1.89 (m, 4H), 1.74 (m, 2H), 1.54 (m, 2H)。$C_{28}H_{37}FN_5O_2$之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：494；實測值：494。

實例 58：(3-氟-4-羥基-5-((嗎啉代亞胺基)甲基)苯基)(4-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)六氫吡啶-1-基)甲酮(化合物 164)



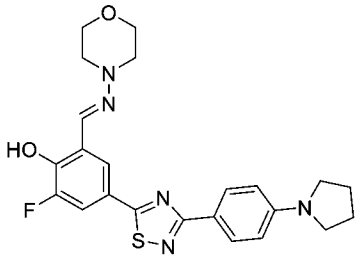
【0335】 使用與如實例 57 中所述之方法類似之方法，自化合物 34 (33.5 mg，0.084 mmol)及嗎啉-4-胺(25 μL, 0.25 mmol)製備標題化合物，得到(3-氟-4-羥基-5-((嗎啉代亞胺基)甲基)苯基)(4-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)六氫吡啶-1-基)甲酮(16.3 mg，0.034 mmol，40%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.76 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 11.1, 1.9 Hz, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 2H), 6.52 - 6.42 (m, 2H), 3.85 - 3.73 (m, 4H), 3.23 - 3.11 (m, 8H), 3.00 (m, 4H), 2.72 - 2.56 (m, 1H), 1.95 - 1.89 (m, 4H), 1.74 (m, 2H), 1.54 (qd, J = 12.6, 4.2 Hz, 2H)。$C_{27}H_{34}FN_4O_3$之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：481；實測值：481。

實例 59：2-氟-6-(((4-甲基六氫吡啡-1-基)亞胺基)甲基)-4-(3-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯酚(化合物 165)



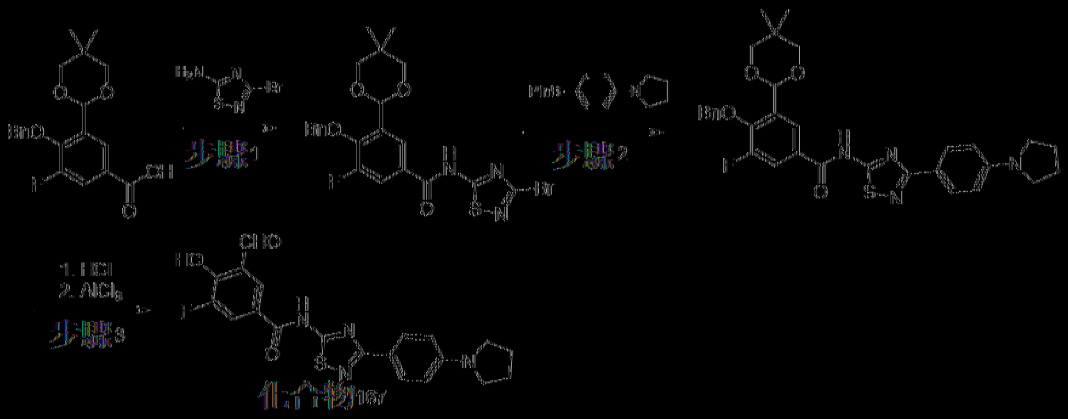
【0336】 使用與如實例 57 中所述之方法類似之方法，自化合物 130 (15.5 mg, 0.042 mmol)及 4-甲基六氫吡啡-1-胺(15 μL, 0.125 mmol)製備標題化合物，得到 2-氟-6-(((4-甲基六氫吡啡-1-基)亞胺基)甲基)-4-(3-(6-(吡咯啶-1-基)吡啶-3-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯酚(12.3 mg，0.026 mmol，63%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.25 (s, 1H), 8.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.48 (s, 4H), 3.19 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.53 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.00 - 1.93 (m, 4H)。C23H27FN7OS 之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：468；實測值：468。

實例 60：2-氟-6-((嗎啉代亞胺基)甲基)-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯酚(化合物 166)



【0337】 使用與如實例 57 中所述之方法類似之方法，自 3-氟-2-羥基-5-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醛(28.9 mg, 0.078 mmol)及嗎啉-4-胺(23 μL, 0.23 mmol)製備標題化合物，得到 2-氟-6-((嗎啉代亞胺基)甲基)-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯酚(30.3 mg，0.067 mmol，85%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.15 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 11.2, 2.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.31 (s, 4H), 3.19 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.05 - 1.86 (m, 4H)。$C_{23}H_{24}FN_5O2_S$ 之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：454；實測值：454。

實例 61：3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醯胺(化合物 167)



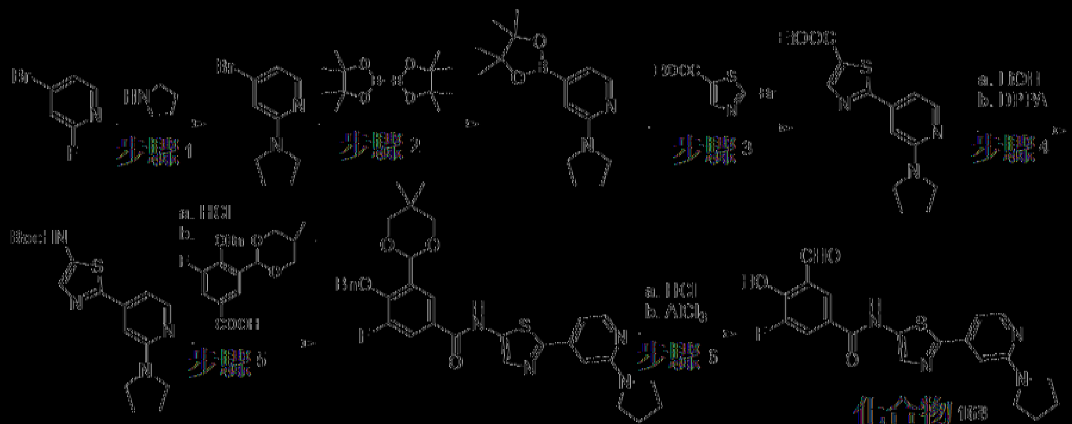
[0338] 步驟 1：於 0°C 下將 DMF (1 滴)添加至 4-(下氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-5-氟苯甲酸(480 mg, 1.33 mmol, 1.2 eq.)及草醯氯(500 mg, 3.94 mmol, 3 eq.)於 DCM (5 mL)中之溶液中。將反應物於室溫下攪拌 2 h。去除溶劑且將殘餘物與 DCM 共蒸發兩次。於 0°C 下將殘餘物溶解於 DCM (2 mL)中且添加至 3-溴-1,2,4-噻二唑-5-胺(200 mg, 1.10 mmol, 1 eq.)及 TEA (560 mg, 5.54 mmol, 5 eq.)於 DCM (5 mL)中之溶液中。將反應物於室溫下攪拌 1 h。將溶液傾倒至飽和碳酸氫鈉溶液中且用 DCM 萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/EA 20:1 至 5:1)純化，得到呈白色固體之 4-(下氧基)-N-(3-溴-1,2,4-噻二唑-5-基)-3-(5,5-二甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-5-氟苯甲醯胺(302 mg，0.58 mmol，52%產率)。$C_{22}H_{22}BrFN_3O_4S$ 之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：523；實測值：523。

[0339] 步驟 2：在 100 mL 玻璃小瓶中，將 Pd(dppf)2Cl2 (80 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq.)添加至 4-(下氧基)-N-(3-溴-1,2,4-噻二唑-5-基)-3-(5,5-二甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-5-氟苯甲醯胺(250 mg, 0.48 mmol, 1 eq.)、1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯基)吡咯啶(261 mg, 0.96 mmol, 2 eq.)、K2CO3 (264 mg, 1.91 mmol, 4 eq.)於二噁烷/水(5 mL/15 mL)中之混合物中。將反應物於 95°C 下加熱隔夜。將反應混合物冷卻至室溫，傾倒至水中且用乙酸乙酯萃取三次。將有機相經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/EA 10:1 至 3:1)純化，得到 4-(下氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-5-氟-N-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯

基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醯胺(103 mg，0.18 mmol，36%產率)。$C_{32}H_{34}FN_4O_4S$之LC-MS m/z [M+H]+計算值：589；實測值：589。

[0340] 步驟3：在50 mL玻璃小瓶中，將4-(下氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3,2-二噁烷-2-基)-5-氟-N-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醯胺(103 mg, 0.18 mmol, 1 eq.)用6N HCl/THF (3 mL/3 mL)處理2 h。將溶液用乙酸乙酯萃取三次，用DCM萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物溶解於DCM (5 mL)中且冷卻至0°C。添加AlCl3 (120 mg, 0.90 mmol, 5 eq.)且將反應物於室溫下攪拌隔夜。將混合物傾倒至水中且將pH調整至3-4。接著將混合物用DCM萃取三次且用乙酸乙酯萃取兩次。將有機萃取物合併，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將所得殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/EA=10:1至2:1)純化且在PE/DCM (10:1, 5 mL)中漿化，得到呈黃色固體之3-氟-5-羥基-4-羥基-N-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醯胺(15 mg，0.04 mmol，20%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 9.79 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.55 (d, J=7.6 Hz, 2H), 3.34 (m, 4H),2.08 (m, 4H)。$C_{20}H_{18}FN_4O_3S$之LC-MS m/z [M+H]+計算值：413；實測值：413。

實例62：3-氟-5-羥基-4-羥基-N-(2-(2-(吡咯啶-1-基)吡啶-4-基)噻唑-5-基)苯甲醯胺(化合物168)



[0341] 步驟1：將4-溴-2-氟吡啶(5 g, 28.57 mmol, 1 eq.)、吡咯啶(2.2 g, 30.98

mmol, 1.1 eq.)及 K_2CO_3 (11.8 g, 85.51 mmol, 3 eq.)於 DMF (20 mL)中之混合物於80°C下加熱 3 h。將混合物傾倒至水中且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/EA= 200:1 至 100:1)純化，得到 4-溴-2-(吡咯啶-1-基)吡啶(5.03 g，22.16 mmol，78%產率)。$C_9H_{11}BrN_2$ 之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：227。實測值：227。

【0342】 步驟 2：將 4-溴-2-(吡咯啶-1-基)吡啶(5 g, 22.12 mmol, 1 eq.)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (8.4 g, 33.19 mmol, 1.1 eq.)、乙酸鉀(6.5 g, 66.33 mmol, 3 eq.)及 $Pd(dppf)Cl_2$ (1.62 g, 2.22 mmol, 0.1 eq.)於二噁烷(30 mL)中之溶液於 110°C下加熱 2 h。將溶液冷卻至室溫且未經後處理及純化即用於下一反應。

【0343】 步驟 3：向步驟 2 之反應溶液中添加 2-溴噻唑-5-甲酸乙酯(7.8 g, 33.18 mmol, 1.5 eq.)、K_2CO_3 (9.2 g, 66.38 mmol, 3 eq.)及 $Pd(dppf)Cl_2$ (1.62 g, 2.22 mmol, 0.1 eq.)。將反應物於 95°C下加熱 3 h。將混合物傾倒至水中且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE/EA = 100:1 至 10:1)純化，得到 2-(2-(吡咯啶-1-基)吡啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯(1.36 g，4.49 mmol，20%產率)。$C_{15}H_{17}N_3O_2S$ 之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：304；實測值：304。

【0344】 步驟 4a：將 2-(2-(吡咯啶-1-基)吡啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯(1.36 g, 4.49 mmol, 1 eq.)及 $LiOH.H_2O$ (566 mg, 13.48 mmol, 3 eq.)於 THF/水(5 mL/5 mL)中之溶液於室溫下攪拌 2 h。用 PE 洗滌反應混合物。將水相酸化至 pH=3 並且收集所得沈澱物且將其與甲醇共蒸發，得到呈黃色固體之酸(1.2 g，4.36 mmol，97%產率)。

【0345】 步驟 4b：將黃色固體溶解於 t-BuOH (20 mL)中。添加 DPPA (1.56 g, 5.67 mmol, 1.3 eq.)及 TEA (705 mg, 6.98 mmol, 1.6 eq.)。將反應物於 75°C下加熱

隔夜。將溶液冷卻至室溫，傾倒至水中，酸化至 pH=3，且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(DCM/MeOH=50:1 至 30:1)純化，得到 2-(2-(吡咯啶-1-基)吡啶-4-基)噻唑-5-基胺基甲酸第三丁酯(509 mg，1.47 mmol，34%產率)。$C_{17}H_{22}N_4O_2S$ 之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：347；實測值：347。

【0346】 步驟 5a：在 50 mL 玻璃小瓶中，將 2-(2-(吡咯啶-1-基)吡啶-4-基)噻唑-5-基胺基甲酸第三丁酯(509 mg, 1.47 mmol, 1 eq.)於室溫下用 8 N HCl(氣體)/二噁烷(10 mL)處理 2 h。將反應混合物於真空中濃縮且與 DCM 共蒸發兩次，得到粗製胺，將其不進一步純化即用於下一反應。

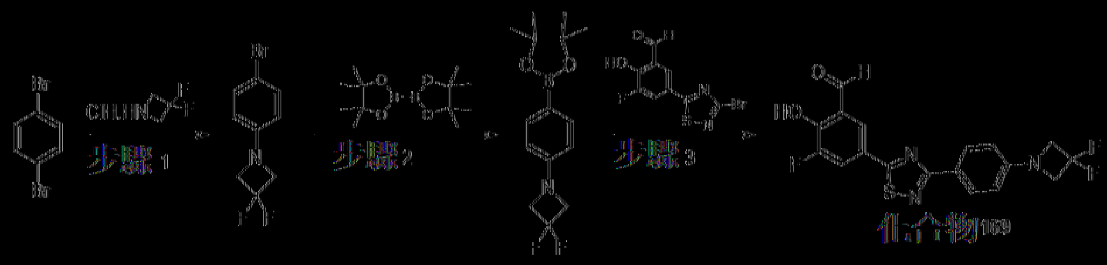
【0347】 步驟 5b：在另一小瓶中，將 4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟苯甲酸(189 mg, 0.53 mmol, 1.1 eq.)與 TEA (53 mg, 0.53 mmol, 1.1 eq.)於 DCM (10 mL)中混合。將溶液冷卻至 0°C且添加 $POCl_3$ (81 mg, 0.53 mmol, 1.1 eq.)。將反應物攪拌 30 min 且添加胺(135 mg, 0.48 mmol, 1 eq.)。將反應物於室溫下再攪拌 2 h。將混合物傾倒至水中且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(DCM/MeOH=50:1 至 20:1)純化，得到 4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-N-(2-(2-(吡咯啶-1-基)吡啶-4-基)噻唑-5-基)苯甲醯胺(163 mg，0.28 mmol，58%產率)。$C_{32}H_{34}FN_4O_4S$ 之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：589；實測值：589。

【0348】 步驟 6a：將 4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-N-(2-(2-(吡咯啶-1-基)吡啶-4-基)噻唑-5-基)苯甲醯胺(163 mg, 0.28 mmol, 1 eq.)於 50°C下用 THF/4N HCl (5 mL/5 mL)處理 1 h。將系統冷卻至室溫，用碳酸氫鈉中和，且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。

【0349】 步驟 6b：將殘餘物溶解於 DCM (10 mL)中且添加無水 $AlCl_3$ (112 mg,

0.84 mmol, 3 eq.)。將反應物於室溫下攪拌 2 h。將混合物傾倒至水中且酸化至 pH 3。接著將混合物用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物在 PE/DCM (10:1, 5 mL)中漿化三次，得到呈淺黃色固體之 3-氟-5-[[5-(4-甲基-N-(2-(2-(吡咯啶-1-基)吡啶-4-基)噻唑-5-基)苯甲醯胺(14 mg，0.03 mmol，12%產率)。^{1}H NMR (*CDCl*$_3$, 400 MHz) δ: 11.42 (br, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.11 (d, *J*= 4.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.49 (d, *J*= 12.8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*= 4.8 Hz,, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.44 (m, 4H), 1.97 (m, 4H)。$C_{20}H_{18}FN_4O_3S$ 之 LC-MS m/z [M+H]$^+$計算值：413；實測值：413。

實例 63：5-(3-(4-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-3-氟-2-甲基苯甲醛(化合物 169)



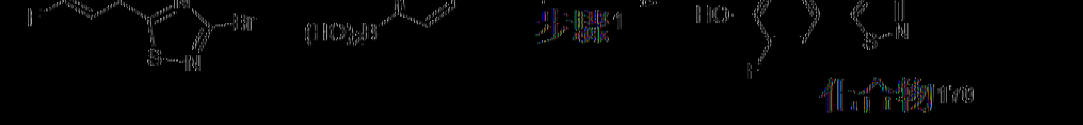
[0350] 步驟 1：將 1,4-二溴苯(1 g, 4.24 mmol, 1 eq.)、3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(604 mg, 4.66 mmol, 1.1 eq.)、tBuONa (895 mg, 9.32 mmol, 2.2 eq.)、$Pd_2(dba)_3$ (194 mg, 0.21 mmol, 0.05 eq.)及 BINAP (263 mg, 0.42 mmol, 0.1 eq.)於甲苯(20 mL)中之混合物於 85°C 下在 N_2 保護下加熱 3 h。於真空中去除二噁烷。將殘餘物溶解於乙酸乙酯/水(20 mL/20 mL)中。將有機萃取物合併，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(PE)純化，得到 1-(4-溴苯基)-3,3-二氟氮雜環丁烷(344 mg，1.39 mmol，33%產率)。

[0351] 步驟 2：將 1-(4-溴苯基)-3,3-二氟氮雜環丁烷(319 mg, 1.29 mmol, 1 eq.)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (361 mg, 1.42 mmol, 1.1 eq.)、乙酸鉀(380 mg, 3.87 mmol, 3 eq.)、$PdCl_2$(dppf) (94 mg, 0.13 mmol, 0.1 eq.)

於 1,4-噁烷(20 mL)中之混合物於 110°C 下在 N_2 保護下加熱 3 h。溶液未經後處理及純化即用於下一反應。

[0352] 步驟 3：將 5-(3-溴-1,2,4-噻二唑-5-基)-3-氟-2-羥基苯甲醛(302 mg, 0.99 mmol, 1 eq.)、碳酸鉀(411 mg, 2.98 mmol, 3 eq.)、$PdCl_2$(dppf) (73 mg, 0.10 mmol, 0.1 eq.)及水(6 mL)添加至步驟 2 之反應溶液(1.38 mmol, 1.3 eq.)中。將系統脫氣且於 95°C 下在 N_2 保護下加熱 2 h。於真空中去除 1,4-噁烷。將水相之 pH 調整至 4-5 且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物在 PE/DCM (10:1, 10 mL)中漿化三次，得到呈黃色固體之 5-(3-(4-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-3-氟-2-羥基苯甲醛(80 mg，0.20 mmol，21%產率)。^{1}H NMR (*DMSO-d6*, 400 MHz) δ: 10.33 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.39 (t, *J* = 12.4 Hz, 4H)。$C_{18}H_{11}F_3N_3O_2S$ 之 LC-MS m/z [M+H] 計算值：390；實測值：390.0 (M+H)。

實例 64：4-(5-(3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯基)-1,2,4-噻二唑-3-基)苯磺醯胺(化合物 170)



[0353] 步驟 1：將 5-(3-溴-1,2,4-噻二唑-5-基)-3-氟-2-羥基苯甲醛(56 mg, 0.18 mmol, 1 eq.)、碳酸鉀(76 mg, 0.55 mmol, 3 eq.)、$PdCl_2$(dppf) (14 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.)及 4-胺磺醯基苯基硼酸(40 mg, 0.20 mmol, 1.1 eq.)於 1,4-噁烷/水(10 mL/3 mL)中之混合物於 95°C 下在 N_2 保護下加熱 2 h。將系統冷卻至室溫且將所得沈澱物過濾。將濾餅在乙腈中漿化，得到呈黃色固體之 4-(5-(3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯基)-1,2,4-噻二唑-3-基)苯磺醯胺(23 mg，0.06 mmol，31%產率)。^{1}H NMR (*DMSO-d6*,

400 MHz) δ: 10.18 (s, 1H), 8.41 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.96 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.84 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J= 12.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (br, 2H)。$C_{15}H_{11}FN_3O_4S_2$之LC-MS m/z [M+H]+計算值：380；實測值：380。

實例 65：3-氟-2-羥基-5-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醛肟(化合物 1-71)



[0354] 步驟 1：將 3-氟-2-羥基-5-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醛(200 mg, 0.54 mmol)與羥基胺鹽酸鹽(53 mg)及乙酸鈉(53 mg)於 70% EtOH/水中加熱至 80°C保持 2-3 h。將反應物冷卻且攪拌隔夜。將固體濾出且相繼用己烷、70%於水中之 EtOH 及己烷洗滌。將固體冷凍且置於高真空下，提供呈黃色固體之標題化合物(3-氟-2-羥基-5-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醛肟) (194.4 mg，0.5 mmol，94%產率)。$C_{19}H_{18}FN_4O_2S$之LC-MS m/z [M+H]+計算值：385；實測值：385。

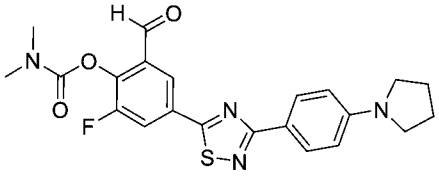
實例 66：吡咯啶-1-甲酸 2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯(化合物 1-72)



[0355] 步驟 1：將 3-氟-2-羥基-5-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醛(200 mg，0.54 mmol，1.0 當量)溶解於 DCM 中。添加三乙胺(0.754 mL)及 4-二甲胺基吡啶(83 mg)且將混合物於室溫下攪拌數分鐘，此後逐滴添加吡

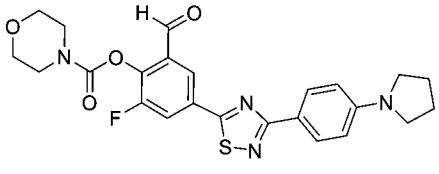
咯啶-1-羰醯氯(0.3 mL, 2.7 mmol, 5 eq.)。將混合物於室溫下攪拌 16 h。將反應混合物藉由 H2O (10 mL)淬滅且於 100 mL DCM 中稀釋。將混合物相繼用飽和碳酸氫鈉、0.5 N HCl 及鹽水洗滌，接著經無水 Na_2SO_4 乾燥。在過濾後，將溶液於減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠上之管柱層析(0-5% MeOH/ DCM)純化，得到標題化合物(吡咯啶-1-甲酸 2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯) (156.4 mg，0.33 mmol，62%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.25 (s, 1H), 8.28 - 8.19 (m, 3H), 8.15 (dd, J = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 6.68 - 6.53 (m, 2H), 3.69 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.44 - 3.32 (m, 4H), 2.08 - 1.97 (m, 8H)。$C_{24}H_{24}FN_4O_3S$ 之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：467；實測值：467。

實例 67：二甲基胺基甲酸 2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯(化合物 173)



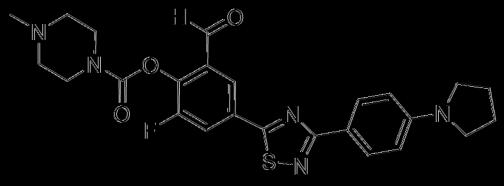
【0356】 以與實例 66 相同之方式，使用二甲基胺基甲醯氯合成標題化合物，得到二甲基胺基甲酸 2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯(200.3 mg，84%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.23 (s, 1H), 8.27 - 8.19 (m, 3H), 8.15 (dd, J = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 6.66 - 6.59 (m, 2H), 3.42 - 3.33 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.09 - 2.00 (m, 4H)。$C_{22}H_{22}FN_4O_3S$ 之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：441；實測值：441。

實例 68：嗎啉-4-甲酸 2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯(化合物 174)



[0357] 使用與如實例 67 中所述之方法類似之方法，使用嗎啉-4-羰醯氯製備標題化合物，得到嗎啉-4-甲酸 2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯(242 mg，90%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.20 (s, 1H), 8.28 – 8.18 (m, 3H), 8.15 (dd, J = 9.8, 2.1 Hz, 1H), 6.66 – 6.59 (m, 2H), 3.84 – 3.78 (m, 6H), 3.63 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.43 – 3.35 (m, 4H), 2.10 – 2.00 (m, 4H)。$C_{24}H_{24}FN_4O_4S$ 之 LC-MS m/z [M+H]$^+$ 計算值：483；實測值：483。

實例 69：4-甲基六氫吡啉-1-甲酸 2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯(化合物 175)



[0358] 使用與如實例 67 中所述之方法類似之方法，使用 4-甲基六氫吡啉-1-羰醯氯製備標題化合物，得到 4-甲基六氫吡啉-1-甲酸 2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯(220 mg，86%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.22 (s, 1H), 8.29 – 8.18 (m, 3H), 8.15 (dd, J = 9.8, 2.1 Hz, 1H), 6.73 – 6.50 (m, 2H), 3.81 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.49 – 3.28 (m, 4H), 2.64 – 2.45 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.15 – 1.94 (m, 4H)。$C_{25}H_{27}FN_5O_3S$ 之 LC-MS m/z [M+H]$^+$ 計算值：496；實測值：496。

實例 70：2-(2-甲氧基乙氧基)乙酸 2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯(化合物 176)

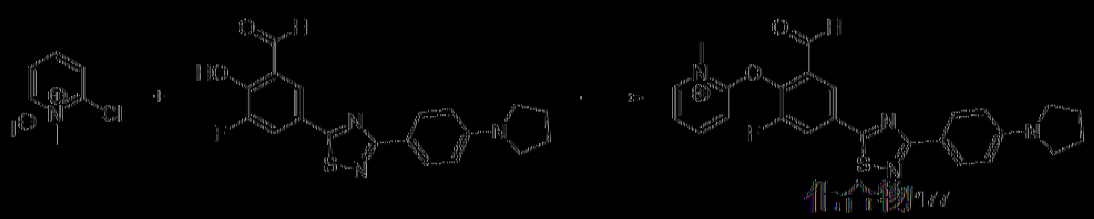


[0359] 步驟 1：於 0°C 下將 DMF (1 滴)添加至 2-(2-甲氧基乙氧基)乙酸(182

mg, 1.36 mmol, 1 eq.)及草醯氯(344 mg, 2.71 mmol, 2 eq.)於 DCM (5 mL)中之溶液中。將反應物於室溫下攪拌 2 h。去除溶劑且將殘餘物與 DCM 共蒸發兩次。將殘餘物(2-(2-甲氧基乙氧基)乙醯氯) (1.36 mmol，定量產率)不進一步純化即用於下一反應。

[0360] 步驟 2：將步驟 1 中之殘餘物(1.36 mmol, 5.0 eq.)溶解於 DCM (10 mL)中。將溶液冷卻至 0°C。相繼添加 3-氟-2-羥基-5-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醛(100 mg, 0.27 mmol, 1 eq.)於 DCM (2 mL)中之溶液及 TEA (219 mg, 2.17 mmol, 8 eq.)。將反應物於室溫下攪拌隔夜。將系統傾倒至經冷卻酸性($KHSO_4$)水中且用 DCM 萃取兩次。將有機萃取物合併，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物在 PE/DCM (10:1, 5 mL)中漿化三次，得到呈黃色固體之 2-(2-甲氧基乙氧基)乙酸 2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯(20 mg，0.04 mmol，15%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 10.16 (s, 1H), 8.24 (m, 3H), 8.17 (d, *J*= 9.6 Hz, 1H), 6.71 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.45 (m, 4H), 2.08 (m, 4H)。$C_{24}H_{24}FN_3O_5S$ 之 LC-MS m/z [M+H]+ 計算值：486；實測值：486。

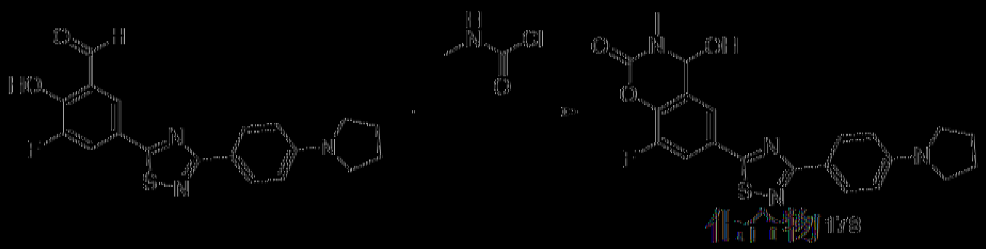
實例 71：2-(2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯氧基)-1-甲基吡啶鎓碘化物(化合物 177)



[0361] 將 2-氟-1-甲基吡啶鎓碘化物(138 mg, 0.54 mmol, 2 eq.)、TEA (82 mg, 0.81 mmol, 3 eq.)及 3-氟-2-羥基-5-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醛(100 mg, 0.27 mmol, 1 eq.)於 ACN/DMSO (10 mL/1 mL)中之溶液於 40°C 下加熱 30 min。將所得沈澱物濾出且將濾液於真空中濃縮。將殘餘物在 ACN 中漿

化兩次，得到呈黃色固體之 2-(2-氟-6-甲醯基-4-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯氧基)-1-甲基吡啶鎓化物(50 mg，0.09 mmol，32%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ: 10.18 (s, 1H), 8.99 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 8.71 (dd, J= 10.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.66 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 4.36 (s, 3H), 3.34 (m, 4H), 1.99 (m, 4H)。$C_{25}H_{23}FN_4O_2S^+$之 LC-MS m/z [M+H]$^+$計算值：462；實測值：462。

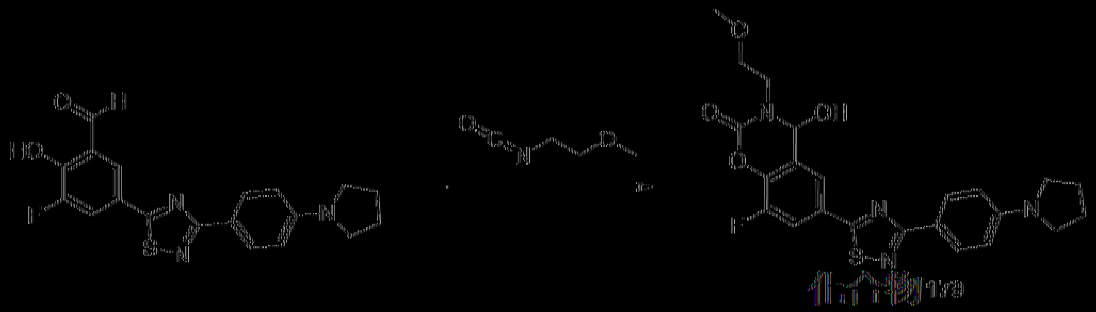
實例 72：8-氟-4-羥基-3-甲基-6-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-2-酮(化合物 178)



化合物 178

[0362] 將甲基胺基甲醛氫(1.01 g, 10.80 mmol, 10.0 eq.)添加至 3-氟-2-羥基-5-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醛(400 mg, 1.08 mmol, 1 eq.)及 DIEA (1.68 g, 13.02 mmol, 12 eq.)於 DCM (20 mL)中之溶液中。將反應物於室溫下攪拌 1 h。於真空中濃縮溶液。將殘餘物在 THF (約 20 mL)中聚合、過濾所得沈澱物。將濾液於真空中濃縮、在 PE/DCM (2:1，約 15 mL)中攪拌殘餘物。形成兩層。收集下層、於 DCM (約 5 mL)中攪拌。藉由過濾收集所得沈澱物、再次將其於 DCM (約 5 mL)中聚合，得到呈黃色固體之 8-氟-4-羥基-3-甲基-6-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-2-酮(75 mg，0.18 mmol，16%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ: 8.11 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 7.12 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 5.93 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 3.32 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 1.99 (m, 4H)。$C_{21}H_{20}FN_4O_3S$之 LC-MS m/z [M+H]$^+$計算值：427；實測值：427。

實例 173：8-氟-4-羥基-3-(2-甲氧基乙基)-6-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-2-酮(化合物 179)



[0363] 步驟 1：將 3-氟-2-羥基-5-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醛(200 mg，0.54 mmol，1.0 當量)溶解於 DCM 中。添加三乙胺(0.226 mL)且將混合物於室溫下攪拌數分鐘，此後逐滴添加 1-異氰酸基-2-甲氧基乙烷(0.3 mL，2.7 mmol，5 eq.)。將混合物於室溫下攪拌 16 h。將反應混合物用水(10 mL)淬滅且於 100 mL DCM 中稀釋。將混合物相繼用飽和碳酸氫鈉、0.5 N HCl 及鹽水洗滌，接著經無水 Na_2SO_4 乾燥。在過濾後，將溶液於減壓下濃縮。使殘餘物自 DCM/己烷(1:1)沈澱，以 8%產率得到 19.6 mg 8-氟-4-羥基-3-(2-甲氧基乙基)-6-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-3,4-二氫-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-2-酮。^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 8.24 – 8.17 (m, 2H), 7.89 (dd, J = 10.2, 1.9 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.65 – 6.58 (m, 2H), 5.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.28 (ddd, J = 15.2, 3.1, 1.7 Hz, 1H), 3.93 (td, J = 10.4, 1.7 Hz, 1H), 3.63 (dt, J = 10.4, 2.7 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.41 – 3.34 (m, 4H), 3.31 (ddd, J = 15.2, 10.4, 2.4 Hz, 1H), 2.09 – 2.00 (m, 4H)。$C_{23}H_{24}FN_4O_4S$ 之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：471；實測值：471。

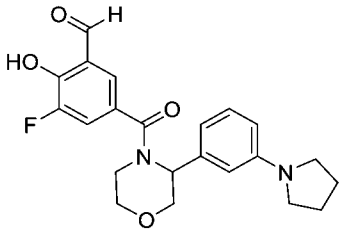
實例 174：3-氟-2-羥基-5-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)嗎啉-4-羰基)苯甲醛(化合物 180)



[0364] 使用與如實例 41 中所述之方法類似之方法，自 3-(4-溴苯基)嗎啉鹽

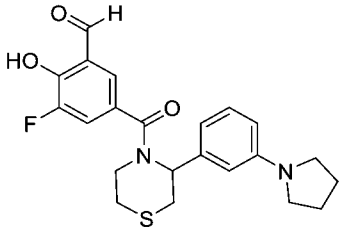
酸鹽及 3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯甲酸開始製備標題化合物，提供 3-氟-2-羥基-5-(3-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)嗎啉-4-羰基)苯甲醛。$C_{22}H_{24}FN_2O_4$ 之 LCMS m/z [M+H]+ 計算值：399；實測值：399。

實例 75：3-氟-2-羥基-5-(3-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)嗎啉-4-羰基)苯甲醛(化合物 181)



【0365】 使用與如實例 41 中所述之方法類似之方法，自 3-(3-溴苯基)嗎啉鹽酸鹽及 3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯甲酸開始製備標題化合物，提供 3-氟-2-羥基-5-(3-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)嗎啉-4-羰基)苯甲醛。$C_{22}H_{24}FN_2O_4$ 之 LCMS m/z [M+H]+ 計算值：399；實測值：399。

實例 76：3-氟-2-羥基-5-(3-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)硫代嗎啉-4-羰基)苯甲醛(化合物 182)



【0366】 使用與如實例 41 中所述之方法類似之方法，自 3-(3-氯苯基)硫代嗎啉及 3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯甲酸開始製備標題化合物，提供 3-氟-2-羥基-5-(3-(3-(吡咯啶-1-基)苯基)硫代嗎啉-4-羰基)苯甲醛。$C_{22}H_{24}FN_2O_3S$ 之 LCMS m/z [M+H]+計算值：415；實測值：415。

實例 77：3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N'-(4-(吡咯啶-1-基)苯甲醯基)苯甲醯肼(化合物 183)



[0367] 步驟 1a：將 4-(吡咯啶-1-基)苯甲酸(1 g, 5.24 mmol, 1 eq.)及亞硫醯氯(2 mL)於 DCM (10 mL)中之溶液於 40°C 下在 N_2 保護下加熱 2 h。於真空中去除溶劑且將殘餘物與 DCM 共蒸發兩次。

[0368] 步驟 1b：將殘餘物溶解於 THF (10 mL)中且冷卻至 0°C。添加 Boc-肼(690 mg, 5.23 mmol)及 TEA (1.06 g, 10.46 mmol)。將反應物於室溫下攪拌隔夜。將溶液傾倒至飽和碳酸氫鈉(30 mL)中且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱(PE/EA: 200:1 至 4:1)純化，得到 2-(4-(吡咯啶-1-基)苯甲醯基)肼甲酸第三丁酯(710 mg，2.33 mmol，44.5%產率)。$C_{16}H_{24}N_3O_3$ 之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：306；實測值：306。

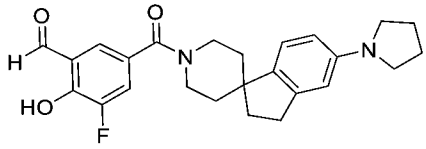
[0369] 步驟 2：在 100 mL 玻璃小瓶中，將 2-(4-(吡咯啶-1-基)苯甲醯基)肼甲酸第三丁酯(710 g, 2.33 mmol, 1 eq.)溶解於 DCM (5 mL)中且添加 6N HCl(氣體)/1,4-二噁烷(1.5 mL)。將反應物攪拌 2h。於真空中去除溶劑且將殘餘物與 DCM 共蒸發兩次，得到粗製 4-(吡咯啶-1-基)苯甲醯肼鹽酸鹽(680 mg，2.33 mmol，定量產率)，將其不進一步純化即用於下一反應。

[0370] 步驟 3a：在 100 mL 玻璃小瓶中，將 HATU (1.06 g, 2.78 mmol, 1.2 eq.)添加至 4-(吡咯啶-1-基)苯甲醯肼鹽酸鹽(680 mg, 2.33 mmol, 1 eq.)、3-(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)-5-氟-4-羥基苯甲酸(661 g, 2.45 mmol, 1.05 eq.)及 DIEA (897 mg, 6.96 mmol, 3 eq.)於 DMF (10 mL)中之溶液中。將反應物於室溫下攪拌隔夜。將反應溶液傾倒至飽和碳酸氫鈉中且用乙酸乙酯萃取三次。將有機萃取物

合併，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析(DCM/THF=100:1 至 80:1)純化，得到中間體(粗品，330 mg，0.72 mmol，31.0%產率)。

【0371】 步驟 3b：將中間體(160 mg, 0.35 mmol, 1 eq.)與 TFA (6 mL)於 DCM/THF/水(8 mL/1 mL/4 mL)中混合。將反應物攪拌 1.5 h。將該系統緩慢傾倒至冰冷飽和碳酸氫鈉溶液中且將混合物攪拌 30 min。將所得沈澱物過濾，在 DCM 中漿化兩次。藉由過濾收集固體，得到呈黃綠色固體之 3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N'-(4-(吡咯啶-1-基)苯甲醯基)苯甲醯肼(80.7 mg，0.19 mmol，54.8%產率)。^{1}H NMR (*DMSO-d6*, 400 MHz) δ: 11.17 (br, 1H), 10.43 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8..00 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.57 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 3.30 (m, 4H), 1.97 (m, 4H)。$C_{19}H_{19}FN_3O_4$ 之 LC-MS m/z [M+H]+計算值：372；實測值：372。

實例 78：3-氟-2-羥基-5-(5-(吡咯啶-1-基)-2,3-二氫螺[茚-1,4'-六氫吡啶]-1'-羰基)苯甲醛(化合物 192)



【0372】 使用與如實例 49 中所述之方法類似之方法，自 5-溴-2,3-二氫螺[茚-1,4'-六氫吡啶]-1'-甲酸第三丁酯及 3-氟-5-甲醯基-4-羥基苯甲酸開始製備標題化合物，提供 3-氟-2-羥基-5-(5-(吡咯啶-1-基)-2,3-二氫螺[茚-1,4'-六氫吡啶]-1'-羰基)苯甲醛。$C_{25}H_{28}FN_2O_3$ 之 LCMS m/z [M+H]+計算值：423；實測值：423。

生物實例 1：活體外分析

i. TLR2 分析

【0373】 自 InvivoGen 獲得合成之二醯基化脂蛋白(Pam2CSK4，TLR2/6 促效劑)及合成之三醯基化脂蛋白(Pam3CSK4，TLR1/2 促效劑)，且將其於無內毒素

之水中溶解至 1 mg/mL 濃度，渦旋直至完全溶解，且於-20°C下以等分試樣儲存。在添加至細胞中之前，將經溶解配位體之等分試樣短暫渦旋，接著在培養基中稀釋至 25 ng/mL Pam2CSK4 或 1000 ng/mL Pam3CSK4。用於每一分析運行之促效劑之 EC_{50} 皆係藉由使用每一促效劑自以下起始濃度之 3 倍稀釋物來確定：Pam2CSK4 為 5 ng/mL，且 Pam3CSK4 為 200 ng/mL。

【0374】 將測試化合物新鮮溶解至 10-20 mM 於 DMSO 中之原液，且在水浴超音波振盪器中超音波處理 5-10 分鐘。在 DMSO 中製備連續稀釋物，接著在培養基中稀釋。用於分析中之 DMSO 之最終濃度係 1%。

【0375】 HEK-Blue hTLR2 報告細胞(InvivoGen)係 HEK-293 細胞，其可穩定地表現人類 TLR2 基因及位於 NFκB 啟動子位點下游之分泌性胚胎鹼性磷酸酶(SEAP)報告構築體二者。根據製造商之方案，使用含有 1× GlutaMax (Gibco)、10%熱滅活胎牛血清(Gibco)、Pen-Strep (50 U/mL 青黴素、50 μg/mL 鏈黴素，Gibco)、100 μg/mL Normocin (InvivoGen)及選擇性抗生素(1× HEK-Blue Selection (InvivoGen))之杜貝克氏改良鷹氏培養基(Dulbecco's Modified Eagle Medium) (DMEM; Gibco)培養 HEK-Blue hTLR2 報告子。將用於偵測及定量分泌性鹼性磷酸酶之 Quanti-Blue 試劑(InvivoGen)溶解於 100 mL 無內毒素之水中，升溫至 37°C 保持 30 分鐘，接著使用 0.2 μm 膜過濾。

ii. TLR9 分析

【0376】 自 InvivoGen 獲得合成之 ODN (ODN 2006 (ODN 7909)，B 類 CpG 寡核苷酸，TLR9 促效劑)，且將其於無內毒素之水中溶解至 500 μM 濃度，渦旋直至完全溶解，且於-20°C下以等分試樣儲存。在添加至細胞中之前，將經溶解配位體之等分試樣短暫渦旋，接著在培養基中稀釋至 50 μM。用於每一分析運行之促效劑之 EC_{50} 皆係藉由使用自起始濃度 10 μM 之 3 倍稀釋物來確定。

【0377】 將測試化合物新鮮溶解至 10-20 mM 於 DMSO 中之原液，且在水浴

超音波振盪器中超音波處理 5-10 分鐘。在 DMSO 中製備連續稀釋物，接著在培養基中稀釋。用於分析中之 DMSO 之最終濃度係 1%。

【0378】 HEK-Blue hTLR9 報告細胞(InvivoGen)係 HEK-293 細胞，其可穩定地表現人類 TLR9 基因及位於 NFκB 啟動子位點下游之分泌性胚胎鹼性磷酸酶(SEAP)報告構築體二者。根據製造商之方案，使用含有 1× GlutaMax (Gibco)、10%熱滅活胎牛血清(Gibco)、Pen-Strep (50 U/mL 青黴素、50 μg/mL 鏈黴素，Gibco)、100 μg/mL Normocin (InvivoGen)及選擇性抗生素(10 μg/mL 殺稻瘟菌素(Blasticidin) (InvivoGen)及 100 μg/mL 吉歐黴素(Zeocin) (InvivoGen))之杜貝克氏改良鷹氏培養基(DMEM; Gibco)培養 HEK-Blue hTLR9 細胞。將用於偵測及定量分泌性鹼性磷酸酶之 Quanti-Blue 試劑(InvivoGen)溶解於 100 mL 無內毒素之水中，升溫至 37°C保持 30 分鐘，接著使用 0.2 μm 膜過濾。

生物實例 2：HEK-Blue hTLR2 拮抗作用分析

i. TLR2 分析

【0379】 在第 1 天，將 50 μL 每一測試化合物稀釋物以一式兩份或媒劑對照添加至 96 孔板之每一孔中，接著添加 150 μL HEK-Blue hTLR2 細胞懸浮液(1×10^5 個細胞/孔)，且在 37°C/5% CO_2 下孵育 2 h。接著，將 50 μL 大約 3× EC_{50} 濃度之每一促效劑(Pam2CSK4 或 Pam3CSK4)添加至含有測試化合物或媒劑對照之孔中。接著將板於 37°C/5% CO_2 下孵育 18 h。對於每一分析運行，將未經處理之 HEK-Blue hTLR2 細胞用促效劑之連續稀釋物處理，以確定各別運行之 EC_{50} 值。

【0380】 在第 2 天，在細胞培養上清液中偵測分泌性鹼性磷酸酶(SEAP)活性。簡言之，自每一孔收集 20 μL 且將其轉移至 96 孔板中。接著，向每孔中添加 200 μL Quanti-Blue 偵測試劑。將板於室溫下孵育 15 min，且藉由在 655 nm 處之分光光度計 OD 讀數評估 SEAP 活性。表 A 顯示使用 Pam2CSK4 及 Pam3CSK4 作為促效劑在 HEK 細胞中測試之化合物之活性。化合物針對 Pam2CSK4 及

Pam3CSK4 之活性呈現為 IC_{50} 值，其定義為對由促效劑誘導之信號之抑制百分比等於 50%之化合物濃度。基於每一化合物之 8 點稀釋計算 IC_{50} 值。

ii. TLR9 分析

【0381】 在第 1 天，將 50 μL 每一測試化合物稀釋物以一式兩份或媒劑對照添加至 96 孔板之每一孔中，接著添加 150 μL HEK-Blue hTLR9 細胞懸浮液(1×10^5 個細胞/孔)，且在 37°C/5% CO_2 下孵育 2 h。接著，將 50 μL 大約 3× EC_{50} 濃度之 TLR9 促效劑(ODN 2006)添加至含有測試化合物或媒劑對照之孔中。接著將板於 37°C/5% CO_2 下孵育 18 h。對於每一分析運行，將經媒劑處理之 HEK-Blue hTLR9 細胞用促效劑之連續稀釋物處理，以確定各別運行之 EC_{50} 值。

【0382】 在第 2 天，在細胞培養上清液中偵測分泌性鹼性磷酸酶(SEAP)活性。簡言之，自每一孔收集 30 μL 且將其轉移至 96 孔板中。接著，向每孔中添加 200 μL Quanti-Blue 偵測試劑。將板於 37°C下孵育 60 min，且藉由在 655 nm 處之分光光度計 OD 讀數評估 SEAP 活性。表 A 顯示在 HEK-Blue hTLR9 細胞中測試之化合物針對 ODN 2006 之活性。化合物針對 ODN 2006 之活性呈現為 IC_{50} 值，其定義為對由促效劑誘導之信號之抑制百分比等於 50%之化合物濃度。基於每一化合物之 8 點稀釋計算精確 IC_{50} 值。基於每一化合物之 4 點稀釋計算近似 IC_{50} 值(約或<)。

表 A.

實例編號	化合物編號	對於 Pam2CSK4 之 IC50 (μM)	對於 Pam3CSK4 之 IC50 (μM)	對於 ODN2006 之 IC50 (μM)
1	1	45.8	21.8	ND
2	2	6.7	2.2	約 0.5
3	3	2.3	1.7	ND
4	4	0.9	0.5	0.2
5	5	5.3	2.7	ND
6	6	5.1	3.3	ND
7	7	>100	>100	>33
8	8	17.7	12.9	ND
9	9	5.2	5.2	ND
10	10	1.6	0.9	約 1

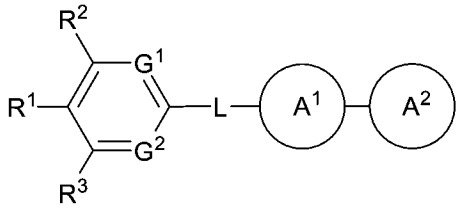
11	11	1.0	0.7	0.4
12	12	0.6	0.6	0.2
13	13	1.5	1.0	ND
14	14	18.2	18.7	ND
15	15	4.1	0.9	ND
16	18	22.2	20.3	ND
17	19	0.4	0.3	0.6
18	34	0.9	0.4	ND
19	35	13.8	8	ND
38	36	17.40	15.10	ND
37	37	6.20	4.80	ND
20	47	ND	ND	ND
21	82	8.4	3.5	ND
22	84	6.2	3.8	ND
23	92	59	39	ND
32	98	15.10	18.10	ND
24	115	1	0.6	ND
30	121	15.9	7.9	ND
25	127	0.5	0.5	0.1
26	128	0.7	0.8	ND
27	129	0.7	0.4	ND
28	130	1.3	0.8	ND
31	140	14.00	7.20	ND
33	141	50.40	40.10	ND
34	142	34.20	34.80	ND
35	143	17.00	12.30	ND
36	144	9.30	5.30	ND
39	145	6.00	4.60	ND
40	146	14.10	10.10	ND
41	147	4.70	1.60	ND
42	148	4.99	1.88	ND
43	149	4.34	1.74	ND
44	150	7.50	3.10	ND
45	151	16.90	7.00	ND
46	152	14.20	5.70	ND
47	153	4.80	1.30	ND
48	154	4.30	1.30	ND
49	155	15.69	9.62	ND
50	156	3.70	3.20	ND
51	157	3.00	2.20	ND
52	158	5.90	2.25	ND
53	159	9.29	4.39	ND
54	160	38.39	26.49	ND
56	162	11.50	4.30	ND
57	163	0.60	0.40	0.26
58	164	1.10	0.50	0.26
59	165	1.10	0.90	0.41
60	166	2.80	1.00	0.14, 0.18
61	167	1.50	0.60	0.50
62	168	15.80	9.60	ND

63	169	2.50	1.30	ND
64	170	17.71	5.36	ND
65	171	2.52	1.03	ND
66	172	1.00	0.50	ND
67	173	0.90	0.50	ND
68	174	1.50	0.60	ND
69	175	1.20	0.30	ND
70	176	2.00	0.60	ND
71	177	1.60	0.60	ND
72	178	1.20	0.43	ND
73	179	0.80	0.20	ND

ND = 未確定

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】　一種式(I)化合物，



(I)，

或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，

其中

R^1 係 R^{1A} 且 R^2 係 R^{2A}，或 R^1 係 R^{2A} 且 R^2 係 R^{1A}，

其中 R^{1A} 係-OH、$-OPO_3H_2$、$-OCH_2OPO_3H_2$、$-OC(O)R^{1A1}$、$-OC(O)OR^{1A1}$、$-OC(O)NHR^{1A1}$、$-OC(O)NR^{1A1}R^{1A2}$ 或 $-OR^{1A3}$，

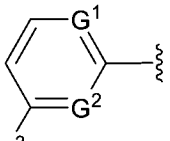
其中 R^{1A1} 及 R^{1A2} 各自獨立地為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或 $-O_{0-1}(CH_2)_mO(CH_2)_nOH$，其中 m 及 n 各自獨立地為 1 或 2，且

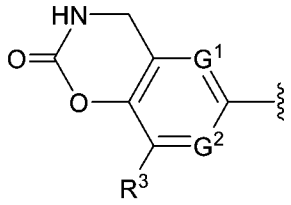
R^{1A3} 係視情況經取代之雜芳基；

R^{2A} 係-CHO 或 $-CH=NR^{2A1}$，

其中 R^{2A1} 係視情況經取代之雜環基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、$-NR^{2A1A}C(O)R^{2A1B}$、$-NR^{2A1A}S(O)_2R^{2A1B}$、$-NR^{2A1A}R^{2A1B}$、$-OR^{2A1A}$ 或 $-NR^{2A1A}C(NR^{2A1B})NR^{2A1C}R^{2A1D}$，且

其中 R^{2A1A}、R^{2A1B}、R^{2A1C} 及 R^{2A1D} 各自獨立地為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之胺基；或

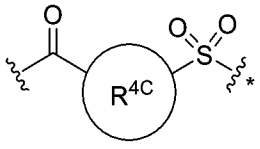
R^{1A} 及 R^{2A} 連同其所連接之  一起形成視情況經取代之



；

R^3係鹵基、氫、視情況經取代之烷基或視情況經取代之烷氧基；

G^1及G^2各自獨立地為CH或N；

L係鍵、-C(O)NH-*、-NHC(O)-*、-C(R^{4A})(R^{4B})NHC(O)-*、-C(O)-、-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$NH-*、  、-C(O)N(R^{4D})(CH_2)$_{2-3}$-*、-C(O)N(CH_3)-*、-(CH_2)OC(O)NH-*、-C(O)NHNH-*、-C(O)NHNHC(O)-*、-CH(R^{4E})NHC(O)O-*或-C(O)NHO-*，

其中R^{4A}、R^{4B}、R^{4D}及R^{4E}各自獨立地為氫或視情況經取代之烷基，

R^{4C}係視情況經取代之芳基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基，且

*表示連接至A^1之點；且

A^1及A^2各自獨立地為視情況經取代之芳基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

條件係

當R^1係-OH，R^3係氟，L係鍵且A^1係視情況經取代之5員雜芳基時，則A^2不為視情況經取代之苯基、視情況經取代之吡啶基、視情況經取代之吡咔基或2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基；

當R^1係-CHO，R^2係-OH，R^3係氫且L係-C(O)時，則A^1不為視情況經取代之吲哚啉基；

當L係-C(O)NH-*時，則A^1不為視情況經取代之苯基、視情況經取代之吡啶基或嘧啶基；

當 R^3 係氫、C_{1-4}烷基、-CHO 或甲氧基時，則 L 不為鍵；且

該式(I)化合物不為 3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)苯磺醯胺、5-(4-(5-氟吡啶-2-基)六氫吡啡-1-羰基)-2-羥基-3-甲基苯甲醛、5-(3-($1\lambda^4$,$2\lambda^2$,4-三唑-1-基)氮雜環丁烷-1-羰基)-2-羥基-3-甲基苯甲醛、(3-(1-(3-甲醯基-4-羥基苯甲醯基)六氫吡啶-4-基)苄基)胺基甲酸第三丁酯、5-(4-環丙基-3-側氧基六氫吡啡-1-羰基)-2-羥基-3-甲基苯甲醛、2-(5-((((4-甲醯基-3-羥基苄基)氧基)羰基)胺基)苯并[d]噻唑-2-基)-4,5-二氫噻唑-4-甲酸、(6-(苯并[d]噁唑-2-基)萘-2-基)胺基甲酸 4-甲醯基-3-羥基苄基酯、5-[2-(3,4-二乙氧基苯基)-4-噻唑基]-3-甲醯基-2-羥基-苯甲酸甲酯或前述中任一者之鹽。

【請求項 2】　如請求項 1 之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 係-OH。

【請求項 3】　如請求項 1 或 2 之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 係-CHO。

【請求項 4】　如請求項 1 至 3 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係鹵基。

【請求項 5】　如請求項 1 至 3 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係氟。

【請求項 6】　如請求項 1 至 3 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係氫。

【請求項 7】　如請求項 1 至 3 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係甲基。

【請求項 8】　如請求項 1 至 3 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 係甲氧基。

【請求項 9】　如請求項 1 至 8 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中

任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 G^1 及 G^2 二者皆為 CH。

【請求項 10】 如請求項 1 至 8 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 G^1 係 CH 且 G^2 係 N。

【請求項 11】 如請求項 1 至 10 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 L 係鍵。

【請求項 12】 如請求項 1 至 10 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 L 係-C(O)NH-*。

【請求項 13】 如請求項 1 至 10 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 L 係-NHC(O)-*。

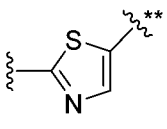
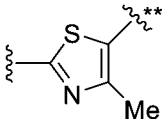
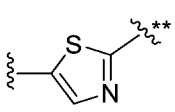
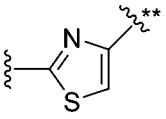
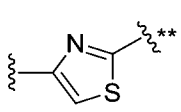
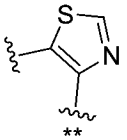
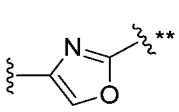
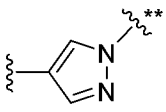
【請求項 14】 如請求項 1 至 10 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 L 係-C(O)-。

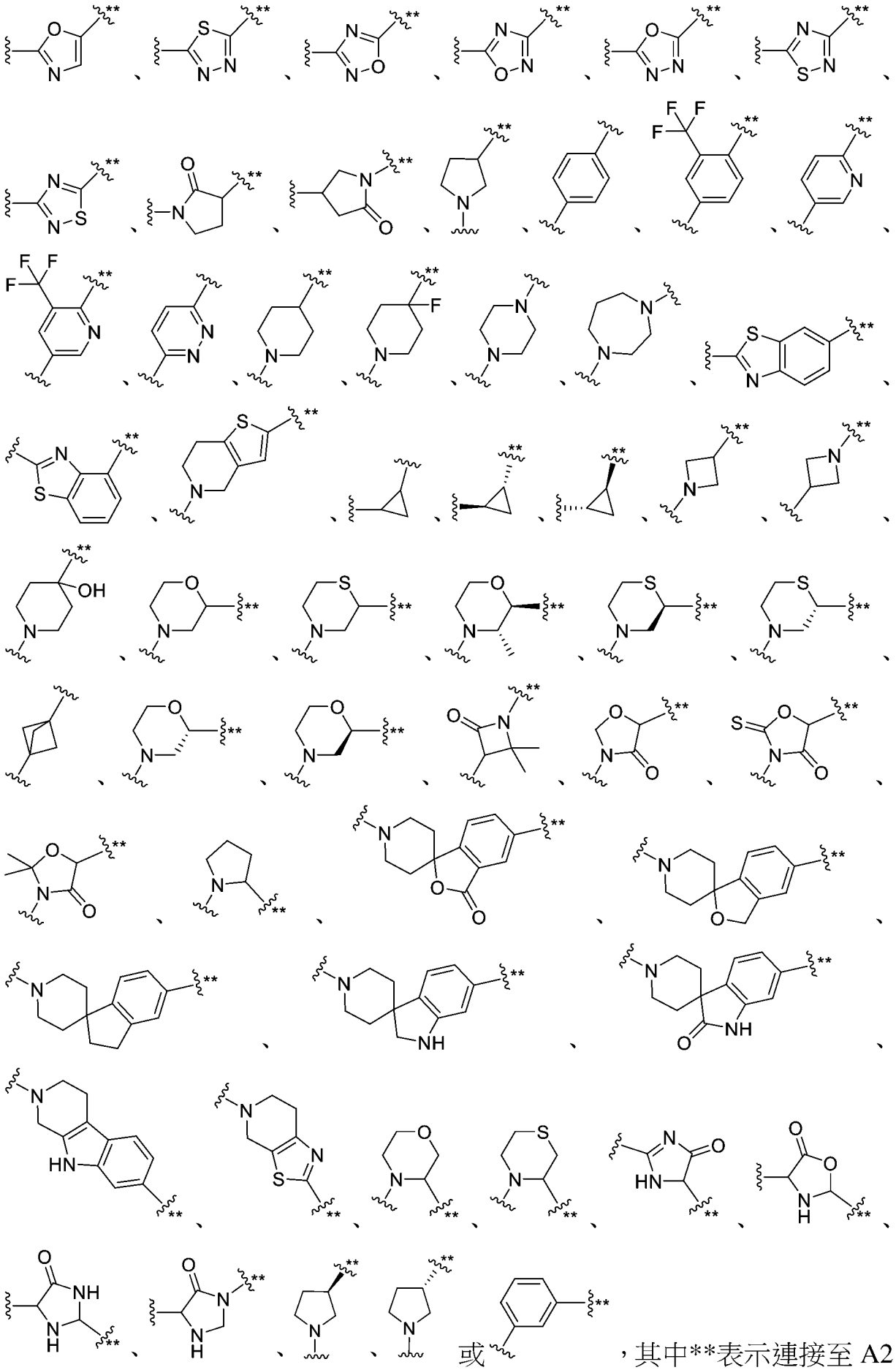
【請求項 15】 如請求項 1 至 14 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 A^1 係視情況經取代之芳基。

【請求項 16】 如請求項 1 至 14 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 A^1 係視情況經取代之環烷基。

【請求項 17】 如請求項 1 至 14 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 A^1 係視情況經取代之雜芳基。

【請求項 18】 如請求項 1 至 14 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 A^1 係視情況經取代之雜環基。

【請求項 19】 如請求項 1 至 14 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 A^1 係  、  、  、  、  、  、  、  、



或 ，其中**表示連接至 A2

之點。

【請求項 20】 如請求項 1 至 14 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 A^1 係噻二唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、苯基、吡啶基、嗒咔基、氮雜環丁基、吡咯啶基、六氫吡啶基或六氫吡咔基，該等基團中之每一者皆視情況經取代。

【請求項 21】 如請求項 1 至 14 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 A^1 係視情況經取代之噻唑基。

【請求項 22】 如請求項 1 至 14 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 A^1 係視情況經取代之噻二唑基。

【請求項 23】 如請求項 1 至 14 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 A^1 係視情況經取代之吡唑基。

【請求項 24】 如請求項 1 至 14 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 A^1 係視情況經取代之六氫吡啶基。

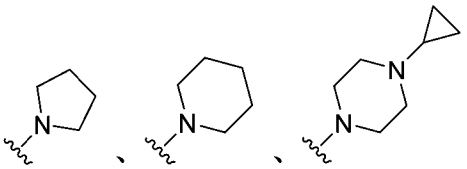
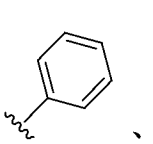
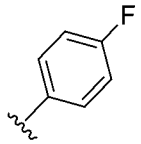
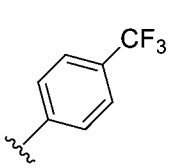
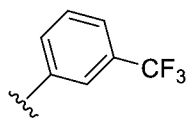
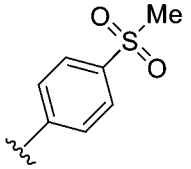
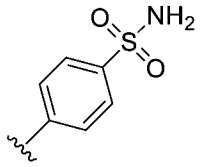
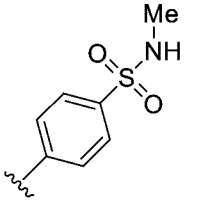
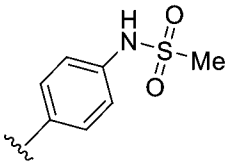
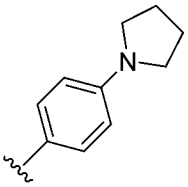
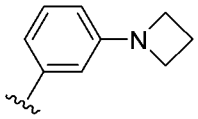
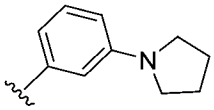
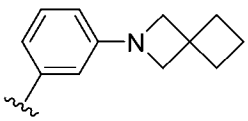
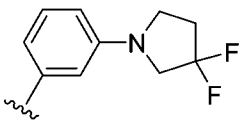
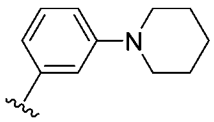
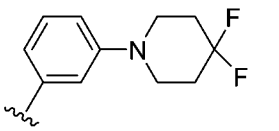
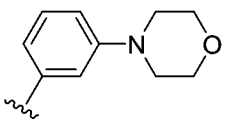
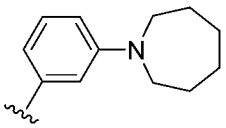
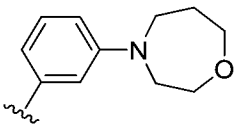
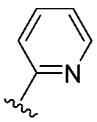
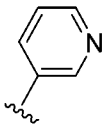
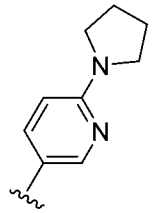
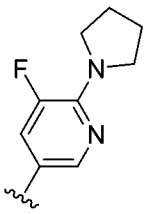
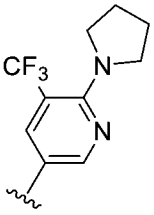
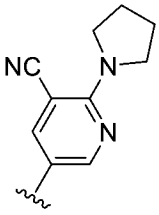
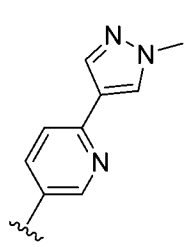
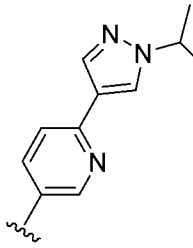
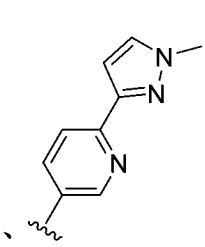
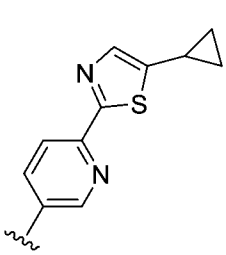
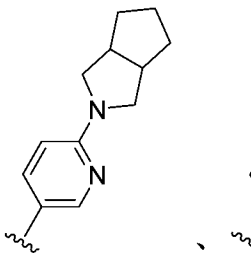
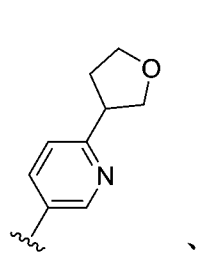
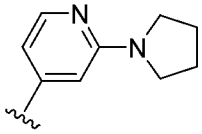
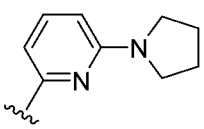
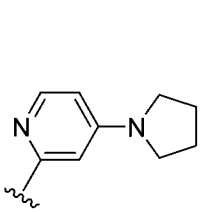
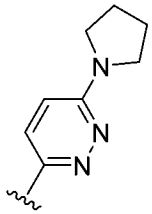
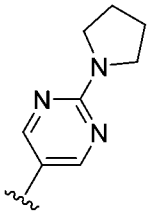
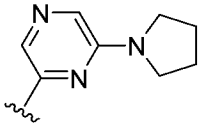
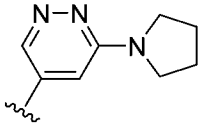
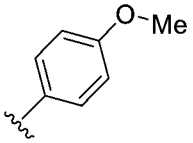
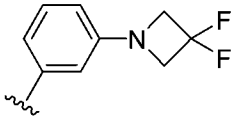
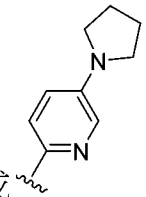
【請求項 25】 如請求項 1 至 24 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 A^2 係視情況經取代之芳基。

【請求項 26】 如請求項 1 至 24 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 A^2 係視情況經取代之環烷基。

【請求項 27】 如請求項 1 至 24 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 A^2 係視情況經取代之雜芳基。

【請求項 28】 如請求項 1 至 24 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 A^2 係視情況經取代之雜環基。

【請求項 29】 如請求項 1 至 24 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述

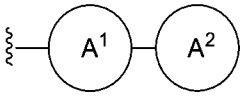
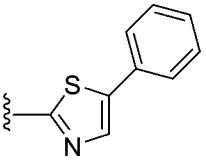
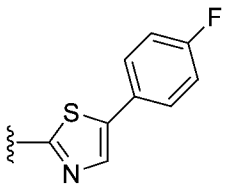
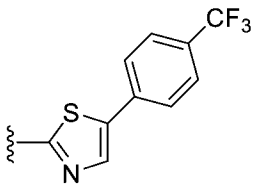
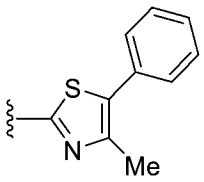
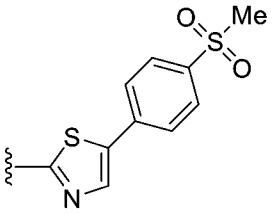
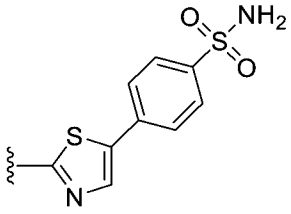
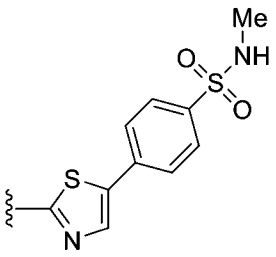
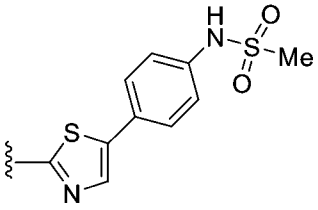
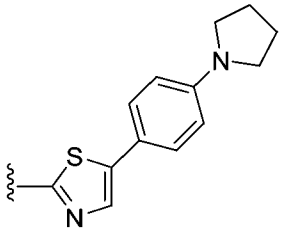
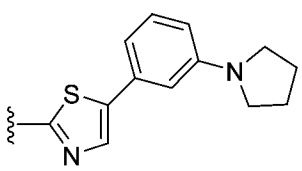
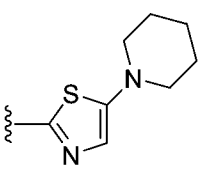
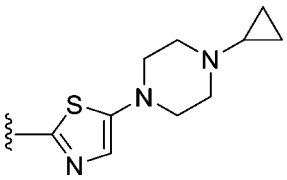
中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 A^2 係  、 、 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  。

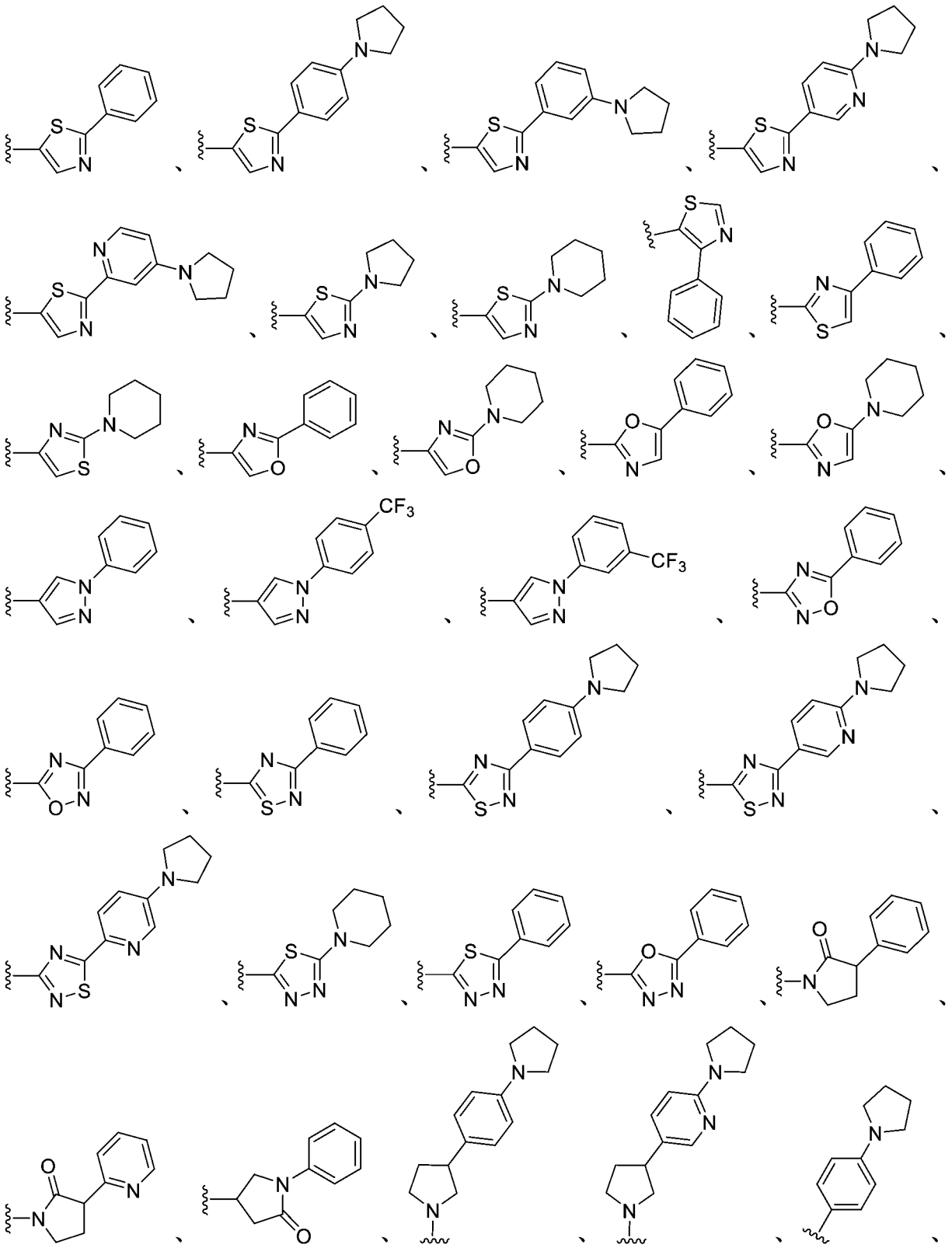
【請求項 30】 如請求項 1 至 24 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 A^2 係吡咯啶基、六氫吡啶基、六氫吡咔基、苯基、吡啶基、嗒咔基、嘧啶基或吡咔基，該等基團中之每一者皆視情況經取代。

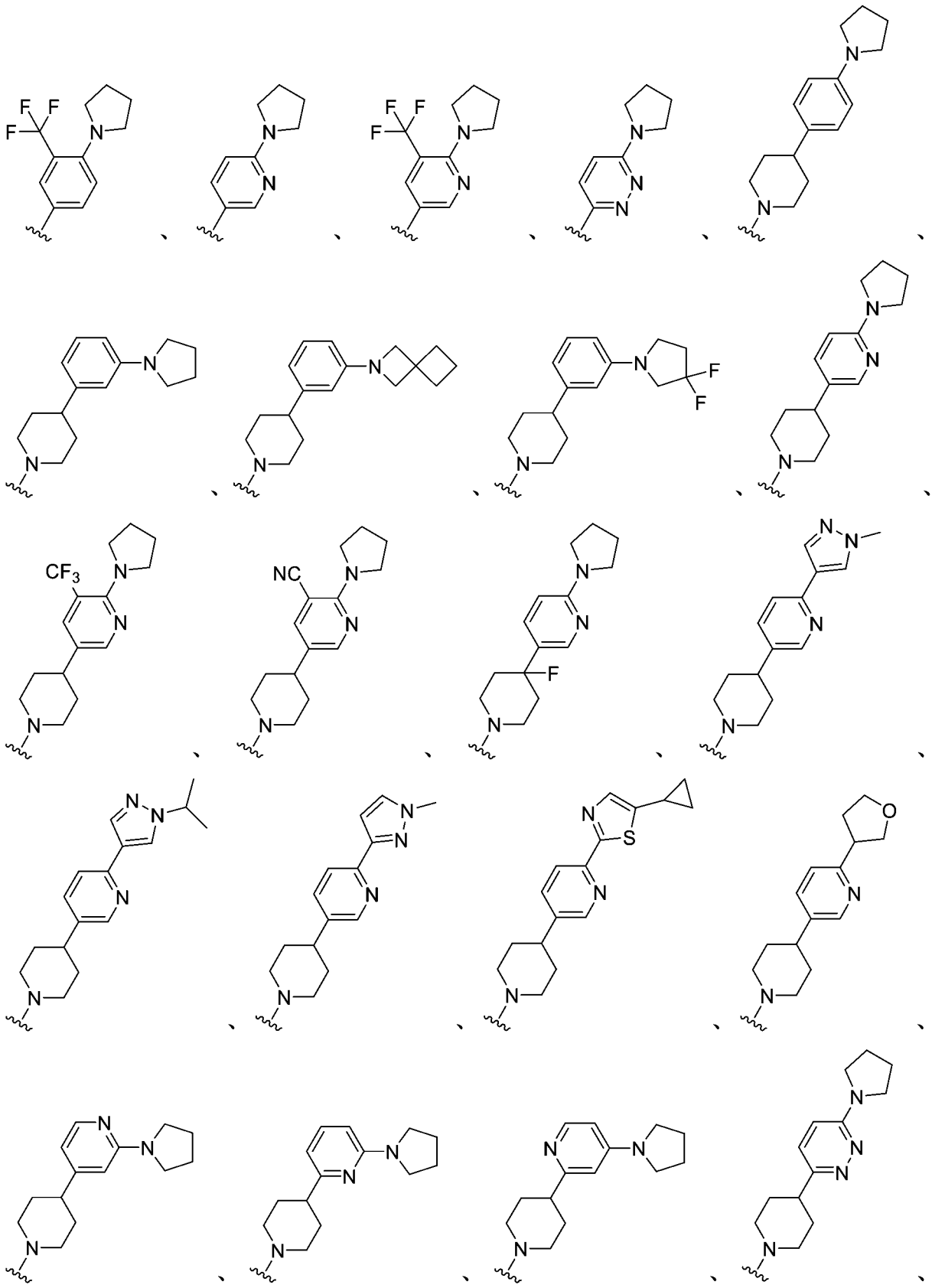
【請求項 31】 如請求項 1 至 24 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 A^2 係視情況經取代之苯基。

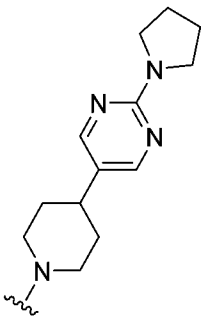
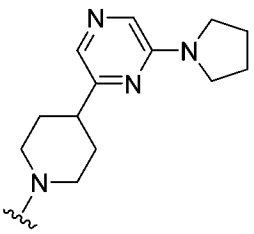
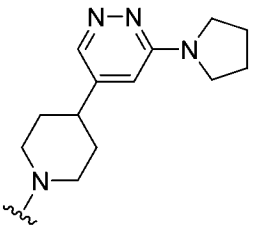
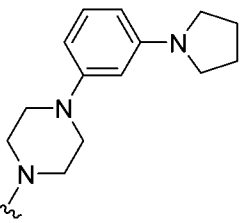
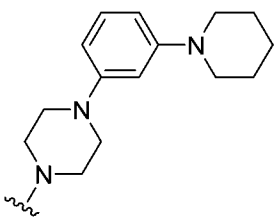
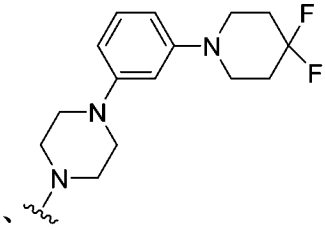
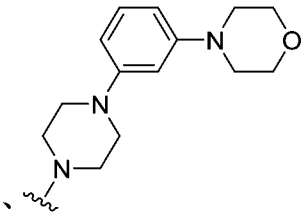
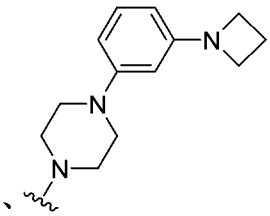
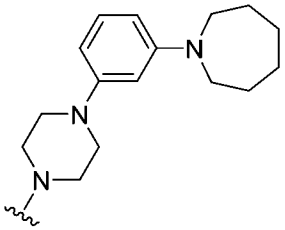
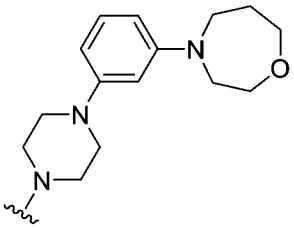
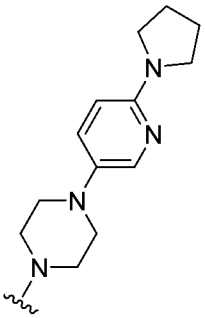
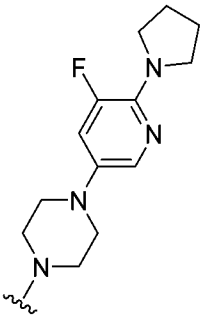
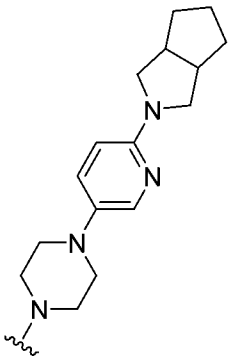
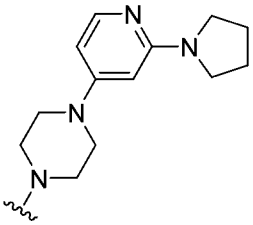
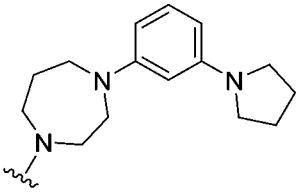
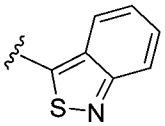
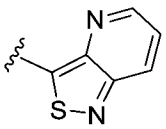
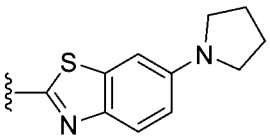
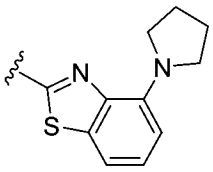
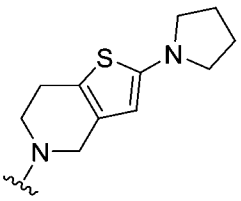
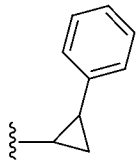
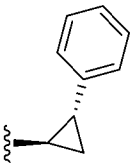
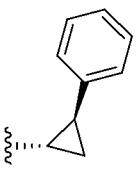
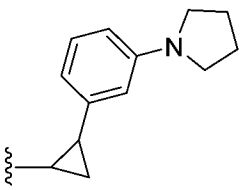
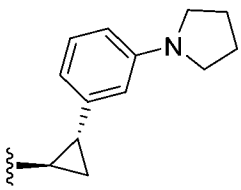
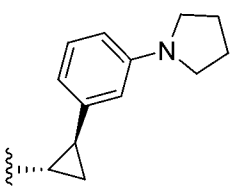
【請求項 32】 如請求項 1 至 24 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 A^2 係視情況經取代之六氫吡啶基。

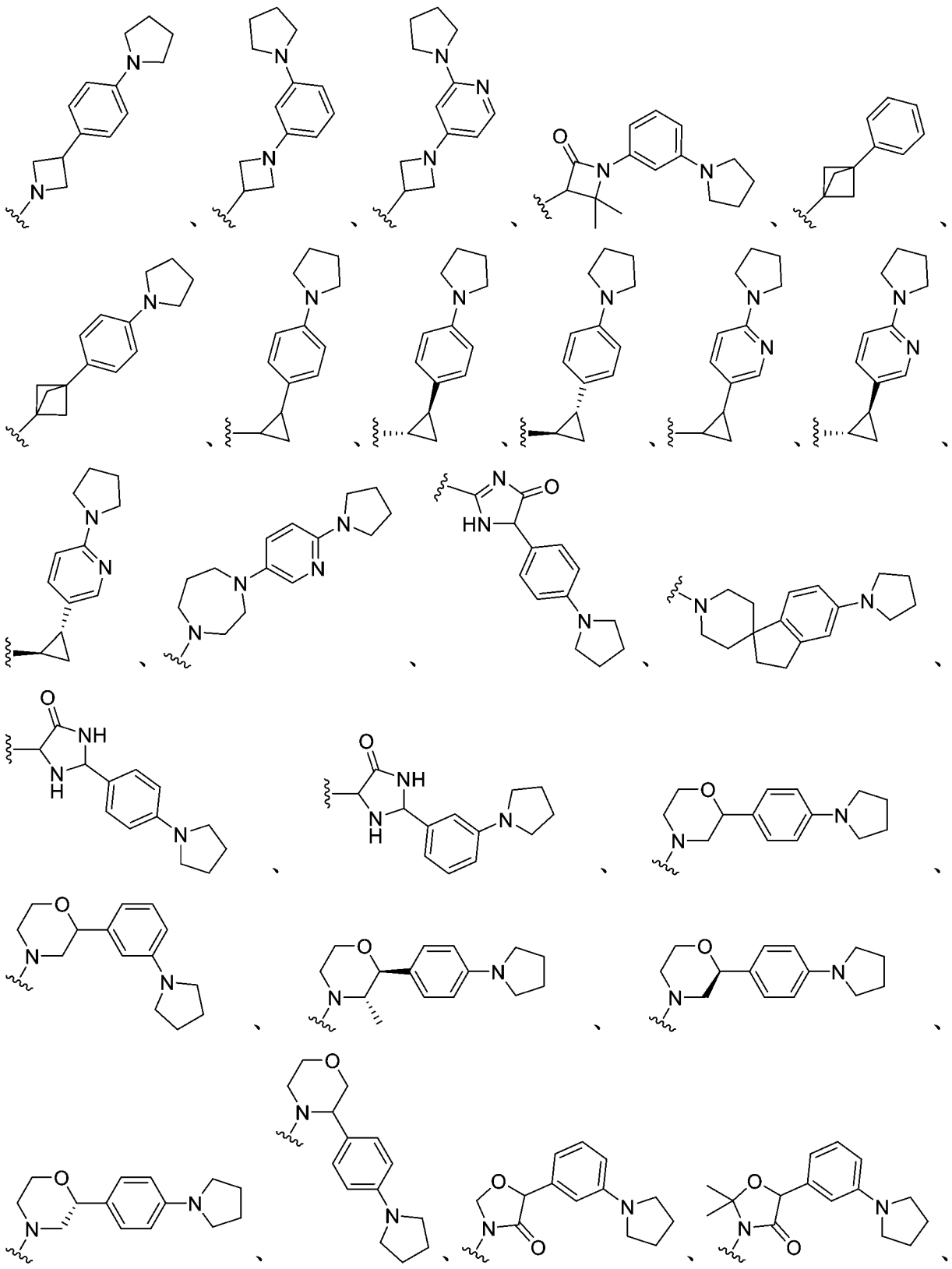
【請求項 33】 如請求項 1 至 24 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中 A^2 係視情況經取代之吡啶基。

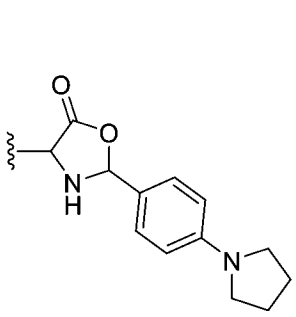
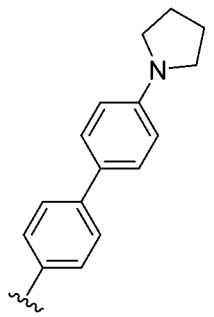
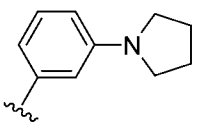
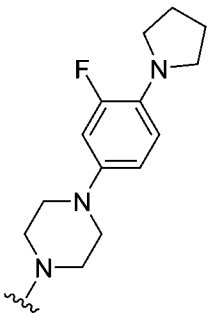
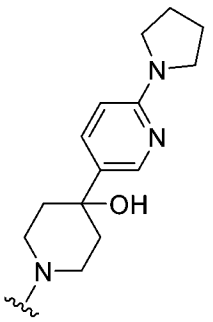
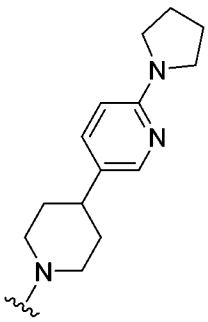
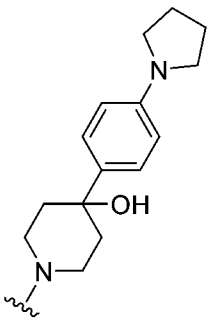
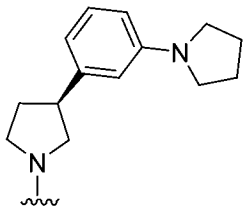
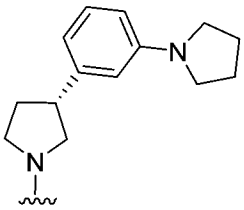
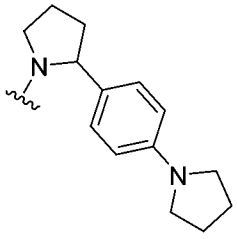
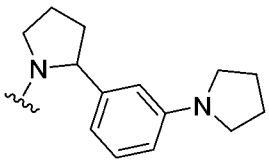
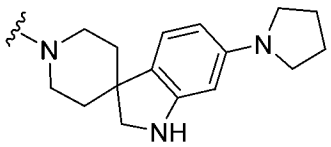
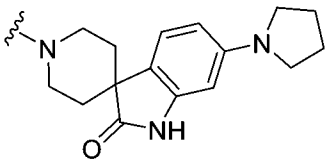
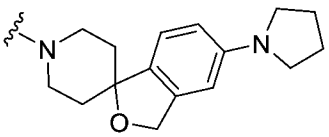
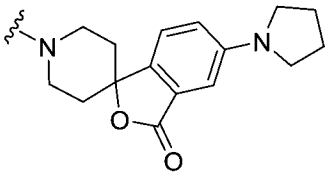
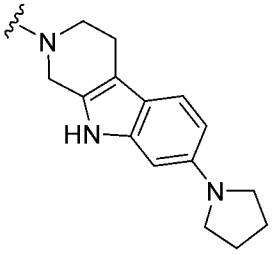
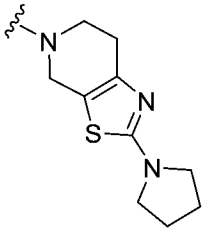
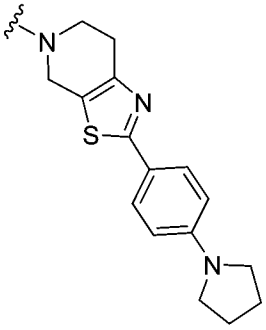
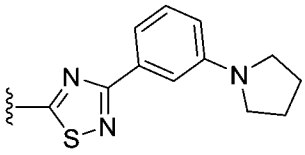
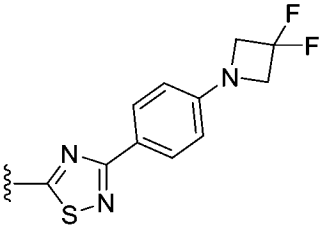
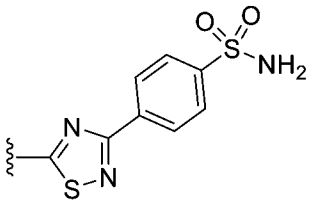
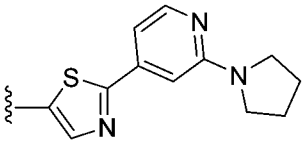
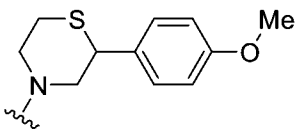
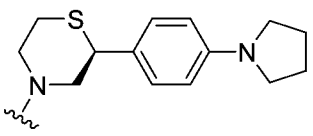
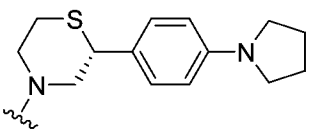
【請求項 34】 如請求項 1 至 33 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中  係  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、

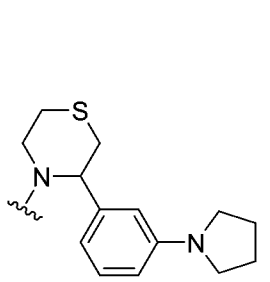
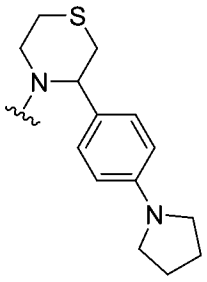
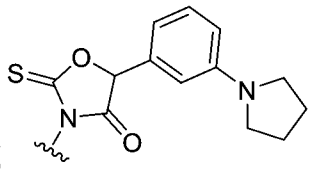


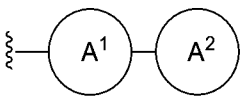
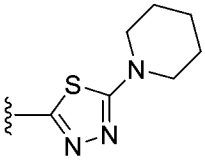
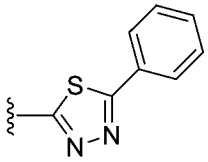
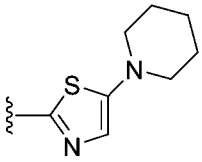
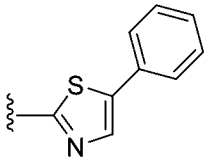
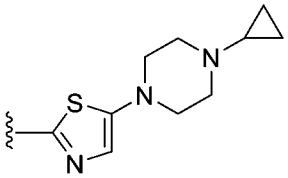
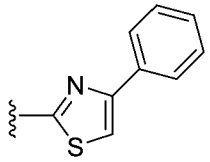
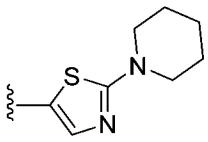
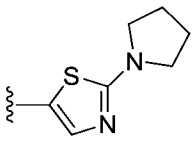
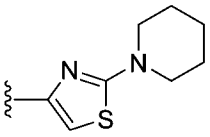
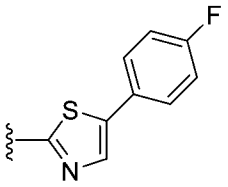
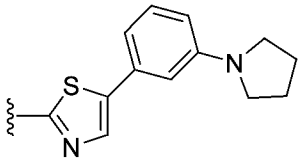
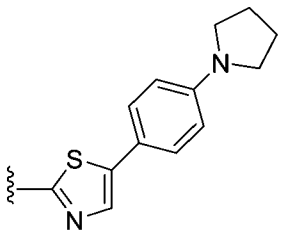
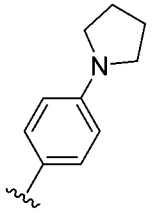
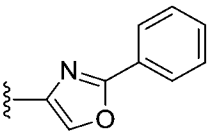
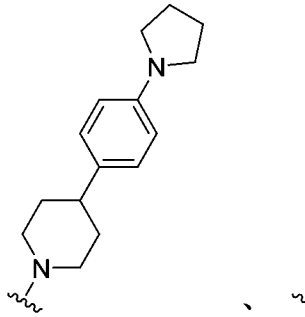
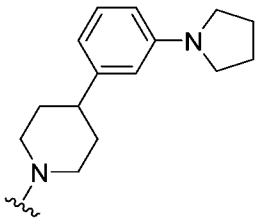
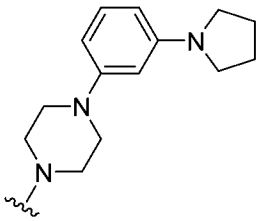
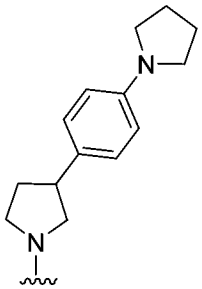
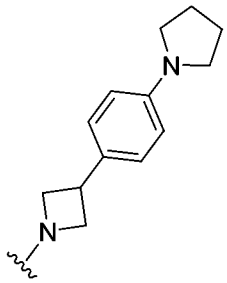
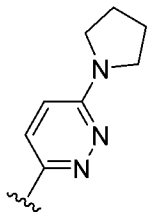
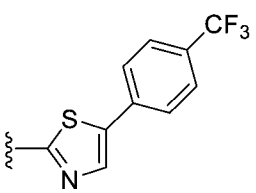
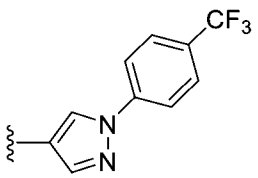


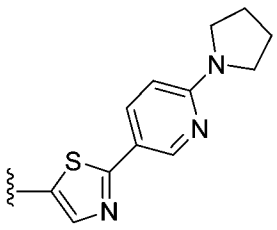
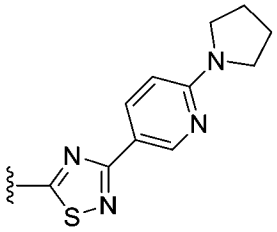
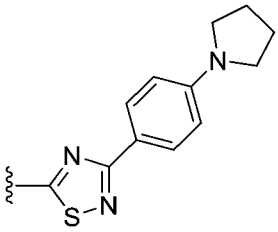
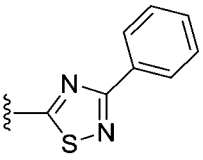

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

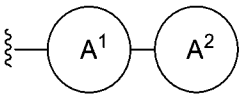
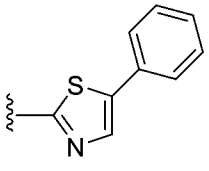
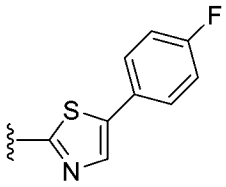
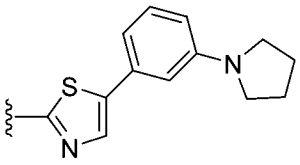
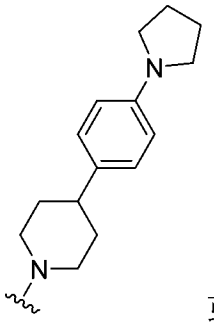
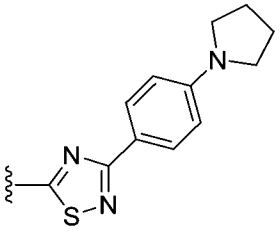


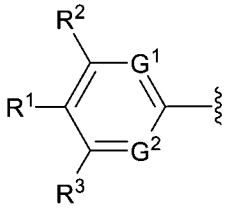
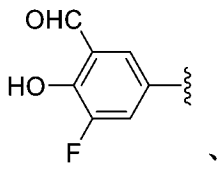
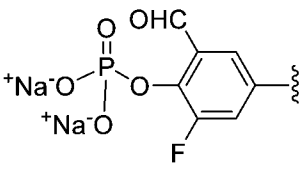
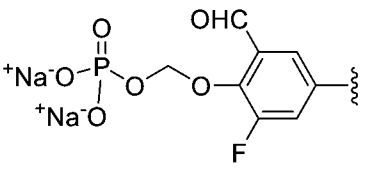
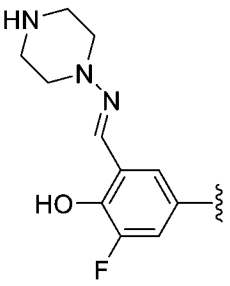
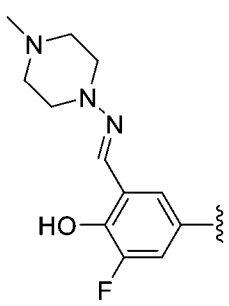
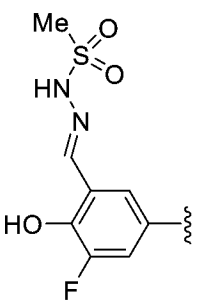
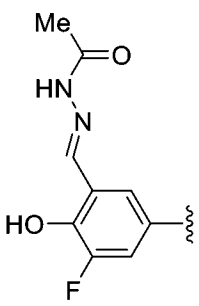
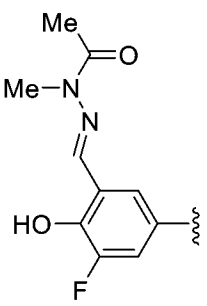
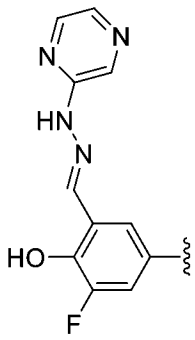

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

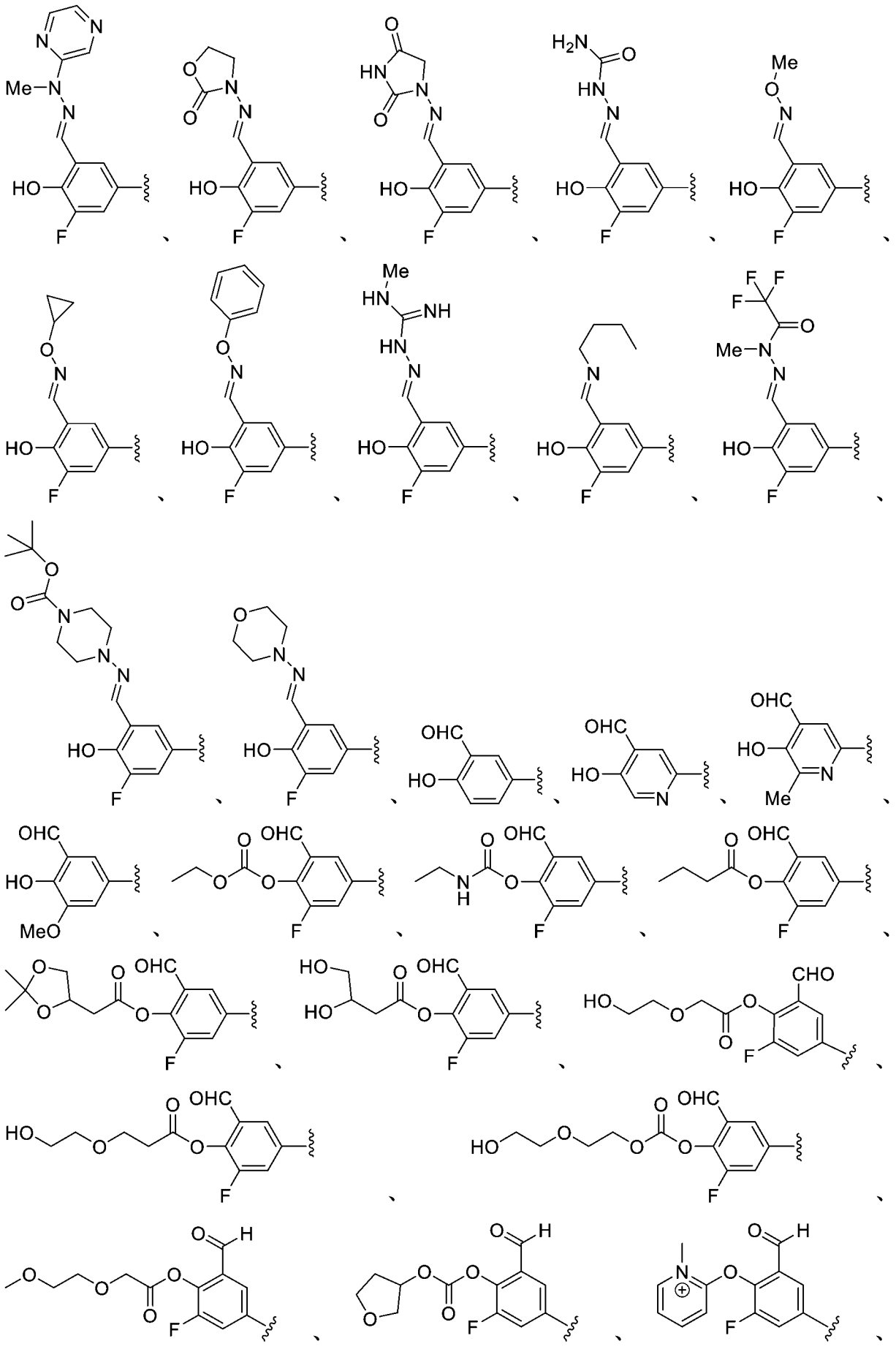

、

或

。

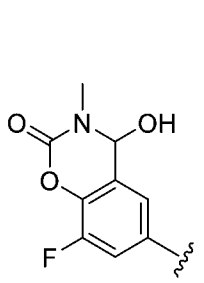
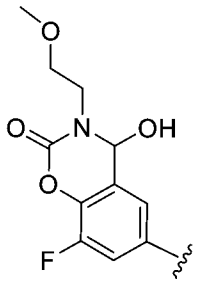
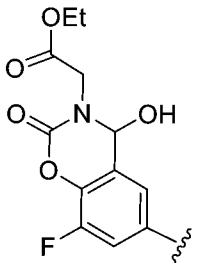
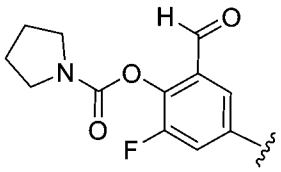
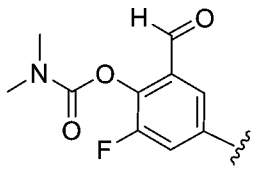
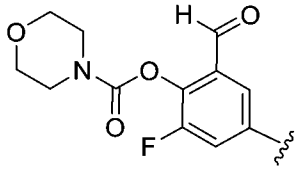
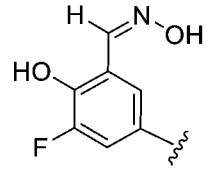
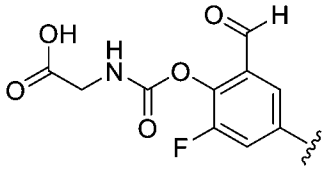
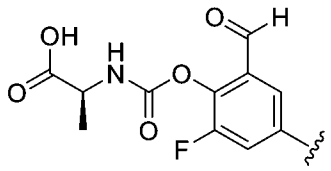
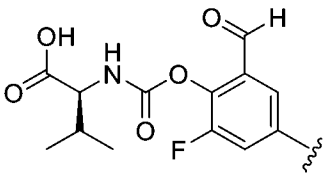
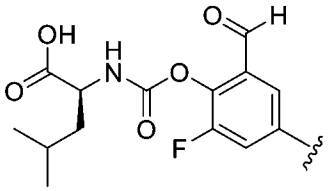
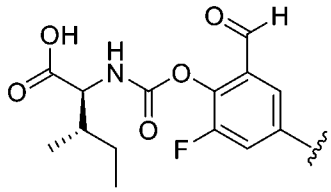
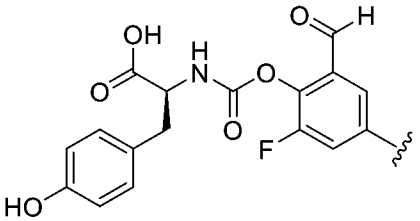
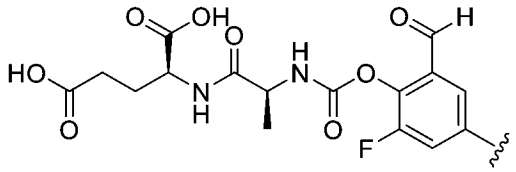
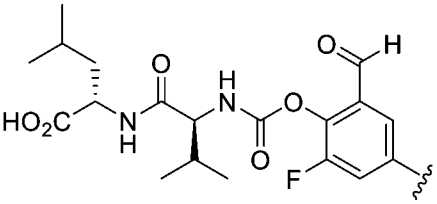
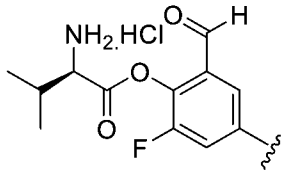
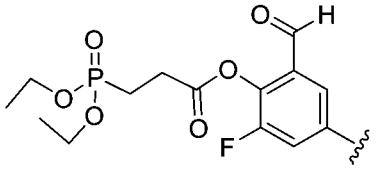
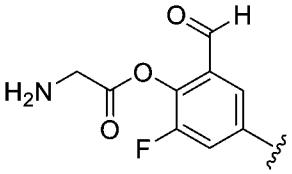
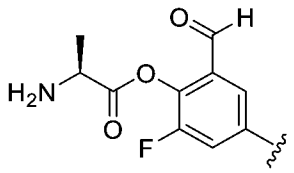
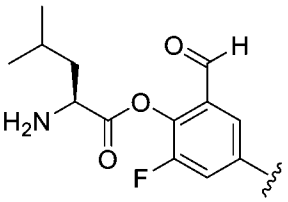
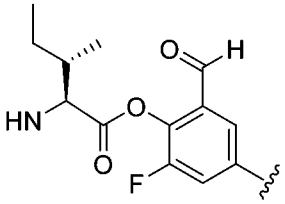
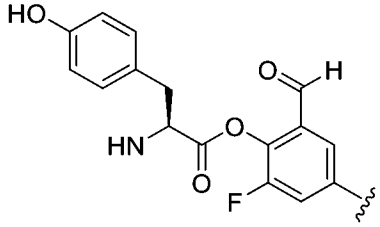
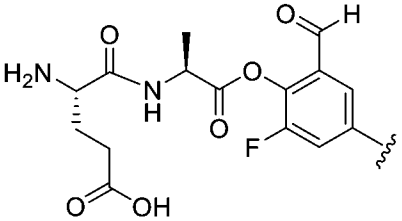
【請求項 35】 如請求項 1 至 33 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中  係  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、

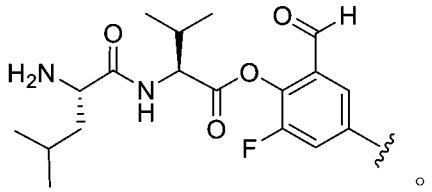

、 
、 
或 
。

【請求項 36】 如請求項 1 至 33 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中  係  、  、  、  或  。

【請求項 37】 如請求項 1 至 36 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物之  部分係  、  、  、  、  、  、  、  、  、

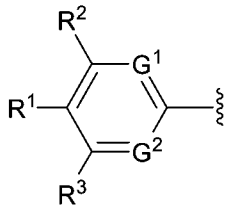



、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

或

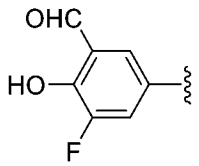


。

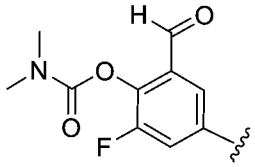
【請求項 38】 如請求項 1 至 36 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述



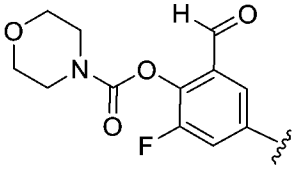
中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物之該 部分係



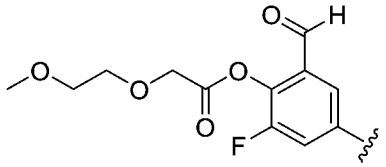
、



、



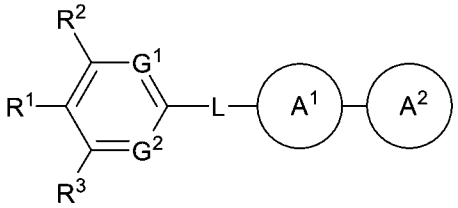
或



。

【請求項 39】 一種表 1 之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【請求項 40】 一種式(I-1)化合物，



(I-1)，

或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，

其中

R^1 係 R^{1A} 且 R^2 係 R^{2A}，或 R^1 係 R^{2A} 且 R^2 係 R^{1A}，

其中 R^{1A} 係-OH、$-OPO_3H_2$、$-OCH_2OPO_3H_2$、$-OC(O)R^{1A1}$、$-OC(O)OR^{1A1}$、$-OC(O)NHR^{1A1}$ 或$-OC(O)NR^{1A1}R^{1A2}$，

其中 R^{1A1} 及 R^{1A2} 各自獨立地為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環

烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基或$-O_{0-1}(CH_2)_mO(CH_2)_nOH$，

其中 m 及 n 各自獨立地為 1 或 2，且

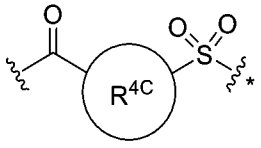
R^{2A}係-CHO 或$-CH=NR^{2A1}$，

其中 R^{2A1}係視情況經取代之雜環基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、$-NR^{2A1A}C(O)R^{2A1B}$、$-NR^{2A1A}S(O)_2R^{2A1B}$、$-NR^{2A1A}R^{2A1B}$、$-OR^{2A1A}$或$-NR^{2A1A}C(NR^{2A1B})NR^{2A1C}R^{2A1D}$，且

其中 R^{2A1A}、R^{2A1B}、R^{2A1C}及 R^{2A1D}各自獨立地為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜芳基；

R^3係鹵基、氫、視情況經取代之烷基或視情況經取代之烷氧基；

G^1及 G^2各自獨立地為 CH 或 N；

L 係鍵、$-C(O)NH-*$、$-NHC(O)-*$、$-C(R^{4A})(R^{4B})NHC(O)-*$、$-C(O)-$、$-S(O)_2-$、$-S(O)_2NH-*$或 

，

其中 R^{4A}及 R^{4B}各自獨立地為氫或視情況經取代之烷基，

R^{4C}係視情況經取代之芳基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基，且

*表示連接至 A^1之點；且

A^1及 A^2各自獨立地為視情況經取代之芳基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之雜環基；

條件係

當 R^1係-OH，R^3係氟，L 係鍵且 A^1係視情況經取代之 5 員雜芳基時，則 A^2不為視情況經取代之苯基、視情況經取代之吡啶基、視情況經取代之吡咔基或 2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基；

當 L 係-C(O)NH-*時，則 A^1 不為視情況經取代之苯基、視情況經取代之吡啶基或嘧啶基；

當 R^3 係氫、甲基、異丁基或甲氧基時，則 L 不為鍵；且

該式(I)化合物不為 3-氟-5-甲醯基-4-羥基-N-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)苯磺醯胺、5-(4-(5-氟吡啶-2-基)六氫吡啡-1-羰基)-2-羥基-3-甲基苯甲醛、5-(3-(1λ⁴,2λ²,4-三唑-1-基)氮雜環丁烷-1-羰基)-2-羥基-3-甲基苯甲醛、(3-(1-(3-甲醯基-4-羥基苯甲醯基)六氫吡啶-4-基)苄基)胺基甲酸第三丁酯或 5-(4-環丙基-3-側氧基六氫吡啡-1-羰基)-2-羥基-3-甲基苯甲醛或前述中任一者之鹽。

【請求項 41】 如請求項 40 之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自由表 1 之化合物 1 至 139 組成之群。

【請求項 42】 一種醫藥組成物，該醫藥組成物包含至少一種如請求項 1 至 41 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽，該醫藥組成物視情況進一步包含醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項 43】 一種治療與 TLR2 異二聚化相關之疾病或疾患之方法，該方法包括向需要該治療之個體投與有效量之至少一種如請求項 1 至 41 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽、或如請求項 42 之醫藥組成物。

【請求項 44】 如請求項 43 之方法，其中該疾病或疾患係選自由以下組成之群：阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、額顳失智症、路易氏體失智症(dementia with Lewy bodies) (路易氏體病)、伴失智症之帕金森氏病(Parkinson's disease with dementia)、多系統萎縮、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、杭丁頓氏症(Huntington's disease)、進行性核上性麻痺(PSP)、C 型尼曼-皮克病(Niemann-Pick disease type C)、格林-巴利症候群

(Guillain-Barré syndrome，GBS)、巴雷特食道(Barrett's esophagus)、炎性疾病、氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性消化性潰瘍、腸易激性疾病、結核病、類風濕性關節炎、骨關節炎、慢性竇炎、肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎、痛風、狼瘡、胸膜炎、濕疹、胃炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、脈管炎、喉炎、過敏反應、多發性硬化症、克隆氏病(Crohn's disease)、創傷性腦損傷、CIDP (慢性發炎去髓鞘型多發性神經病變)、中風、缺血性心臟病、異位性皮膚炎、尋常痤瘡、酒渣、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎、角膜傷口、角膜病症、角膜 HSV、斯特格病(Stargardt disease) (青少年黃斑退化)、年齡相關性黃斑退化、敗血症、糖尿病傷口、單純疱疹病毒，以及抗真菌、抗細菌、抗病毒及抗腫瘤疾病或疾患。

【請求項 45】 如請求項 1 至 41 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽、或如請求項 40 之醫藥組成物，其用於治療與 TLR2 異二聚化相關之疾病或疾患。

【請求項 46】 如請求項 45 之化合物，其中該疾病或疾患係選自由以下組成之群：阿茲海默氏病、帕金森氏病、額顳失智症、路易氏體失智症(路易氏體病)、伴失智症之帕金森氏病、多系統萎縮、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、杭丁頓氏症、進行性核上性麻痹(PSP)、C 型尼曼-皮克病、格林-巴利症候群(GBS)、巴雷特食道、炎性疾病、氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性消化性潰瘍、腸易激性疾病、結核病、類風濕性關節炎、骨關節炎、慢性竇炎、肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎、痛風、狼瘡、胸膜炎、濕疹、胃炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、脈管炎、喉炎、過敏反應、多發性硬化症、克隆氏病、創傷性腦損傷、CIDP (慢性發炎去髓鞘型多發性神經病變)、中風、缺血性心臟病、異位性皮膚炎、尋常痤瘡、酒渣、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎、角膜傷口、角膜病症、角膜 HSV、斯特格病(青少年黃斑退化)、年齡

相關性黃斑退化、敗血症、糖尿病傷口、單純疱疹病毒，以及抗真菌、抗細菌、抗病毒及抗腫瘤疾病或疾患。

【請求項 47】 一種至少一種如請求項 1 至 41 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽、或如請求項 42 之醫藥組成物的用途，其用於製造用以治療與 TLR2 異二聚化相關之疾病或疾患之藥物。

【請求項 48】 如請求項 47 之用途，其中該疾病或疾患係選自由以下組成之群：阿茲海默氏病、帕金森氏病、額顳失智症、路易氏體失智症(路易氏體病)、伴失智症之帕金森氏病、多系統萎縮、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、杭丁頓氏症、進行性核上性麻痹(PSP)、C 型尼曼-皮克病、格林-巴利症候群(GBS)、巴雷特食道、炎性疾病、氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性消化性潰瘍、腸易激性疾病、結核病、類風濕性關節炎、骨關節炎、慢性竇炎、肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎、痛風、狼瘡、胸膜炎、濕疹、胃炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、脈管炎、喉炎、過敏反應、多發性硬化症、克隆氏病、創傷性腦損傷、CIDP (慢性發炎去髓鞘型多發性神經病變)、中風、缺血性心臟病、異位性皮膚炎、尋常痤瘡、酒渣、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎、角膜傷口、角膜病症、角膜 HSV、斯特格病(青少年黃斑退化)、年齡相關性黃斑退化、敗血症、糖尿病傷口、單純疱疹病毒，以及抗真菌、抗細菌、抗病毒及抗腫瘤疾病或疾患。

【請求項 49】 一種干擾細胞中之 TLR2 異二聚化、或調節、阻止、減緩、逆轉或抑制細胞中之 TLR2 異二聚化之方法，該方法包括使該細胞與有效量之至少一種如請求項 1 至 41 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽、及/或與至少一種如請求項 42 之醫藥組成物接觸，其中該接觸係在活體外、離體或活體內。

【請求項 50】 一種抑制細胞中之 TLR2 活化之方法，該方法包括使該細胞與有

效量之至少一種如請求項 1 至 41 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽、及/或與至少一種如請求項 42 之醫藥組成物接觸，其中該接觸係在活體外、離體或活體內。

【請求項 51】 一種治療與 TLR9 抑制相關之疾病或疾患之方法，該方法包括向需要該治療之個體投與有效量之至少一種如請求項 1 至 41 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽、或如請求項 42 之醫藥組成物。

【請求項 52】 如請求項 43 之方法，其中該疾病或疾患係中樞神經系統(CNS)或周邊病症。

【請求項 53】 如請求項 51 或 52 之方法，其中該疾病或疾患係帕金森氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、格林-巴利症候群、脊髓損傷、多發性硬化症、多種形式之組織損傷、慢性疼痛或牛皮癬。

【請求項 54】 如請求項 1 至 41 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽、或如請求項 42 之醫藥組成物，其用於治療與 TLR9 抑制相關之疾病或疾患。

【請求項 55】 如請求項 54 之化合物，其中該疾病或疾患係中樞神經系統(CNS)或周邊病症。

【請求項 56】 如請求項 54 或 55 之化合物，其中該疾病或疾患係帕金森氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、格林-巴利症候群、脊髓損傷、多發性硬化症、多種形式之組織損傷、慢性疼痛或牛皮癬。

【請求項 57】 一種至少一種如請求項 1 至 41 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽、或如請求項 42 之醫藥組成物的用途，其用於製造用以治療與 TLR9 抑制相關之疾病或疾患之藥物。

【請求項 58】 如請求項 57 之用途，其中該疾病或疾患係中樞神經系統(CNS)

或周邊病症。

【請求項 59】 如請求項 57 或 58 之用途，其中該疾病或疾患係帕金森氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、格林-巴利症候群、脊髓損傷、多發性硬化症、多種形式之組織損傷、慢性疼痛或牛皮癬。

【請求項 60】 一種抑制細胞中之 TLR9 之方法，該方法包括使該細胞與有效量之至少一種如請求項 1 至 41 中任一項之化合物、或其互變異構物、或前述中任一者之醫藥學上可接受之鹽、及/或與至少一種如請求項 42 之醫藥組成物接觸，其中該接觸係在活體外、離體或活體內。