



(21) 申請案號：111149720

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 12 月 23 日

(51) Int. Cl. :

A61K31/41 (2006.01)

A61K31/40 (2006.01)

A61K31/12 (2006.01)

A61K31/34 (2006.01)

A61K31/381 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

A61P11/06 (2006.01)

(30) 優先權：2021/12/23 歐洲專利局

21217534.3

2022/10/12 歐洲專利局

22201158.7

(71) 申請人：德商埃慕尼克股份公司 (德國) IMMUNIC AG (DE)

德國

(72) 發明人：格格 克里斯蒂安 GEGE, CHRISTIAN (DE)；米勒 安德烈 MUEHLER, ANDREAS

(DE)；克洛夫 海拉 KOHLHOF, HELLA (DE)；維特 丹尼爾 VITT, DANIEL (DE)

(74) 代理人：陳長文

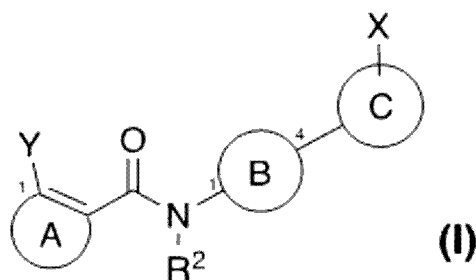
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：2 共 154 頁

(54) 名稱

含羧酸生物電子等排體之 DHODH 抑制劑

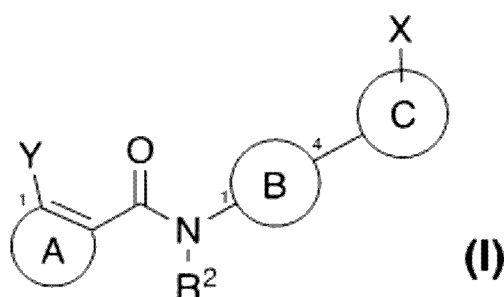
(57) 摘要

本發明係關於新穎視情況經氘代之式(I)化合物



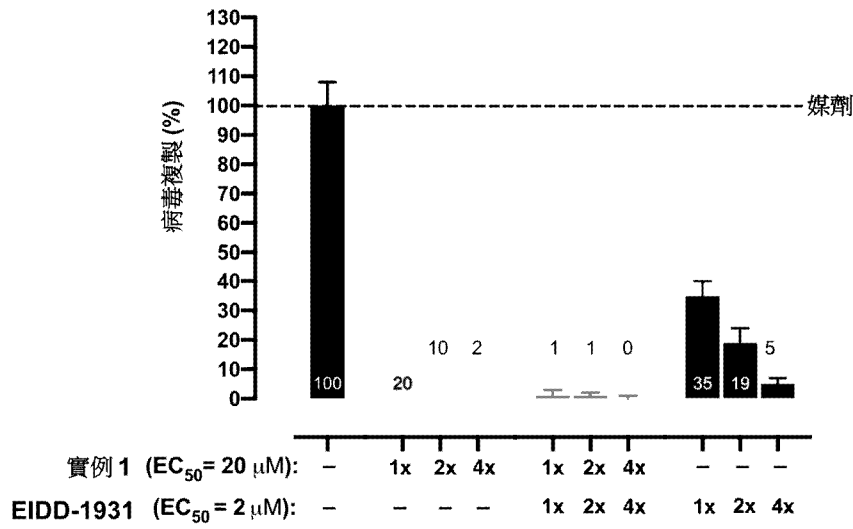
及其作為藥劑之用途。

The invention relates to novel, optionally deuterated compounds of Formula (I)



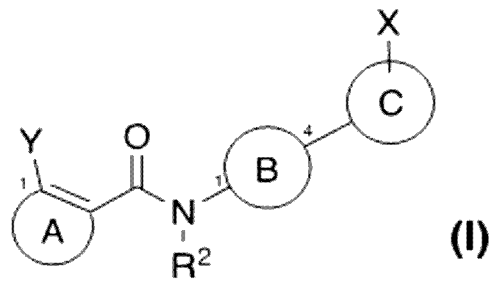
and their use as medicament.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】

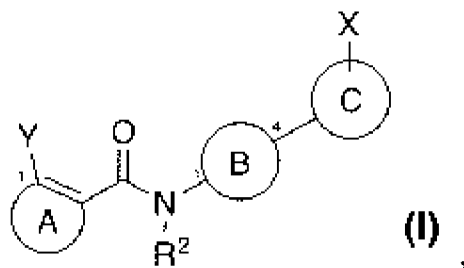
含羧酸生物電子等排體之DHODH抑制劑

【英文發明名稱】

DHODH INHIBITORS CONTAINING A CARBOXYLIC ACID
BIOISOSTERE

【中文】

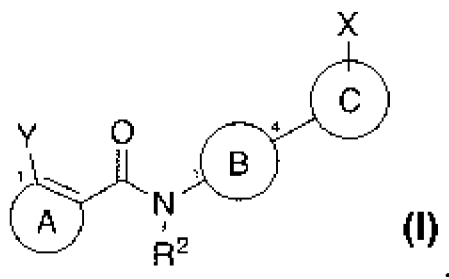
本發明係關於新穎視情況經氘代之式(I)化合物



及其作為藥劑之用途。

【英文】

The invention relates to novel, optionally deuterated compounds of
Formula (I)



and their use as medicament.

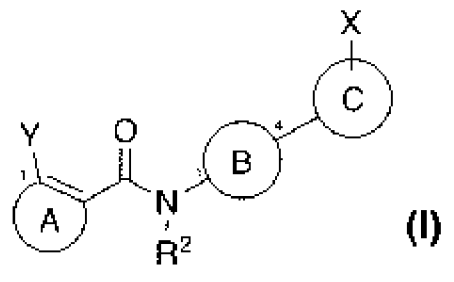
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

含羧酸生物電子等排體之DHODH抑制劑

【英文發明名稱】

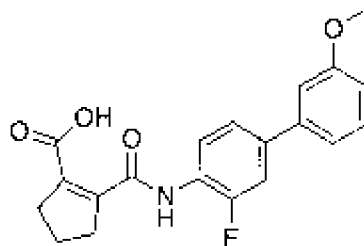
DHODH INHIBITORS CONTAINING A CARBOXYLIC ACID
BIOISOSTERE

【技術領域】

【0001】 本發明係關於具有羧酸生物電子等排體部分及視情況經氬代之新穎二氫乳清酸脫氫酶(DHODH)抑制劑；包含其之醫藥調配物；其製備方法及其單獨或與一或多種另外劑組合用作藥劑於治療各種疾病之用途，該等疾病中DHODH之抑制係所需。

【先前技術】

【0002】 維多莫司(Vidofludimus)鈣(IMU-838)為正在開發用於治療若干慢性發炎性疾病(包括復發-緩解型多發性硬化(rrMS))之選擇性且強效第二代二氫乳清酸脫氫酶(DHODH)口服免疫調節劑：



維多莫司

【0003】 維多莫司鈣(小分子選擇性免疫調節劑)之作用機制為藉由阻斷酶DHODH來抑制經活化之免疫T-細胞及B-細胞之細胞內代謝。DHODH酶之抑制導致經代謝活化之淋巴細胞之代謝緊迫，從而導致促反應性細胞激素之減少及隨後經活化免疫細胞之凋亡。DHODH酶活性之阻

斷對經代謝活化之免疫細胞、惡性細胞及經病毒感染之細胞具有選擇性效應。因此，DHODH抑制因此不應導致其他細胞中之一般抗增殖效應。正在開發IMU-838作為第二代DHODH抑制劑以將所需免疫調節效應自由脫靶效應引起之非所需副作用特性(如嗜中性白血球減少症、脫髮及腹瀉)分離。DHODH抑制劑(諸如IMU-838)之另外效益為其直接抗病毒效應。在利用免疫抑制藥物之長期治療期間，已觀察到潛伏病毒之重新活化。此可導致嚴重感染，諸如進行性多竈性白質腦病，其可具有致死結果。

【0004】 PP-001為目前於臨床試驗中用於治療視網膜疾病，如葡萄膜炎、糖尿病性黃斑水腫及視網膜靜脈阻塞之相同結構類別內之另一DHODH抑制劑。於動物模型中，已證實治療乾眼病及病毒性結膜炎之高有效性。

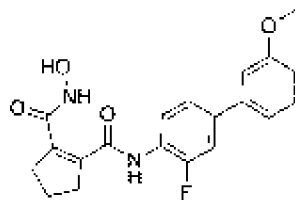
【0005】 迄今為止，來自此結構類別之化合物(例如，IMU-838或PP-001)含有羧酸官能基作為藥效團之重要成分。然而，此部分之存在可代表責任。例如，跨生物膜之被動擴散之能力減少可提出重大挑戰，特定言之於中樞神經系統藥物發現之背景下，其中血-腦屏障可對帶負電之羧酸鹽相對不可滲透。此外，自羧酸部分之代謝(例如，葡萄糖醛酸化)產生之怪異藥物毒性已與銷售藥物之撤回相關。尿酸鹽轉運蛋白1 (URAT-1)為尿酸鹽轉運蛋白及尿酸根-陰離子交換劑，其調節血液中之尿酸鹽之含量。應知曉，含有羧酸(例如，丙磺舒(probenecid)、水楊酸或非諾貝特(fenofibric)酸)之藥物藉由影響尿液尿酸排泄之URAT-1識別並與之相互作用。同樣，於許多罕見情況下，在高維多莫司劑量下，觀察到血液尿酸含量之減少及尿液紅血球計數之增加，呈現為在前7天治療期間症狀性血尿(WO2019/101888)。此效應係由於維多莫司與URAT-1之相互作用引起

(Drugs R&D 2019 ; 19:351)。

【0006】 因此，仍存在對開發新穎DHODH抑制劑之需求。特定言之，存在對開發具有改善之藥物動力學及藥效學性質之DHODH抑制劑之需求。此可藉由分子中之氫原子經氘原子置換來實現。由於動力學同位素效應，共價C-H鍵較其他方面相同C-D鍵更弱。C-H鍵之斷裂為藥物代謝之常見特徵及類似C-D鍵之斷裂可係更困難及因此減少代謝速率。小分子中之H經D置換可導致代謝之顯著減少，導致藥物之生物效應中之有益改變。置換亦可藉由減少毒性代謝物之形成而具有降低毒性之作用(*J. Med. Chem.* 2019 ; 62:5276)。然而，期望共用有益作用機制之氘代類似物與非氘代配對相比更慢代謝且具有患者之間之更少可變性。一般而言，據信，差異藥物動力學特性可使得能潛在改善之功效，更少頻繁給藥，提高之耐受性，藥物代謝中之減少之患者間可變性及減少之藥物間相互作用。

【0007】 含有羧酸代替殘基Y之式(I)化合物述於以下中：

WO2004/056746 、 WO2004/056747 、 WO2004/056797 、
WO2010/052027 、 WO2010/128050 、 WO2012/001148 、
WO2012/001151 、 WO2015/169944 、 WO2015/154820 、
WO2018/177151 、 WO2019/170848 、 WO2019/101888 、
WO2019/175396以及*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004 ; 14:55、*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005 ; 15:4854、*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006 ; 16:267及*J. Med. Chem.* 2006 ; 49:1239。尚未描述含有羧酸代替殘基Y之式(I)之氘代化合物。同樣，尚未描述含有酸性生物電子等排體官能性之式(I)化合物，除了來自WO2004/056746之實例4異羧肟酸：

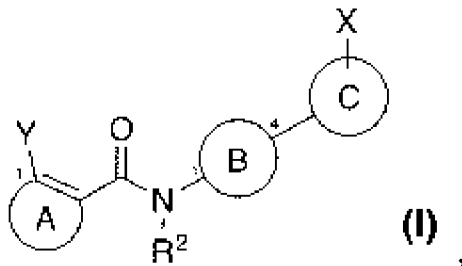


WO2004/056746之實例4

【0008】 此實例4之人類DHODH抑制活性於本專利申請案中之 $IC_{50} > 5 \mu M$ 之最差類別內分級，然而描述含有羧酸之匹配對(維多莫司)具有 $IC_{50} < 0.8 \mu M$ (WO2003/006425)及更精確地具有 $0.134 \mu M$ 之 IC_{50} (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005 ; 15:4854)。如實驗部分中所概述，吾人出人意料地發現藉由羧酸部分經其他酸性生物電子等排體部分置換，可獲得具有有益性質(例如，提高之DHODH抑制活性、降低之親脂性、提高之微粒體穩定性/清除率及/或生物可利用率)之DHODH抑制劑。

【發明內容】

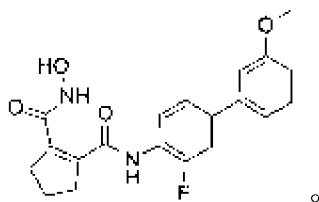
【0009】 本發明係關於根據式(I)之化合物



或其對映異構體、非對映異構體、互變異構體、溶劑化物或醫藥上可接受之鹽，其中

環A、B、C及殘基X、Y及 R^2 係如技術方案1中所定義，

限制條件為不包括下列結構：



【0010】本發明之化合物具有與已知DHODH抑制劑相比相似或更佳DHODH抑制活性。此外，由於羧酸生物電子等排體部分，本發明之化合物展示另外有益性質，如降低之親脂性、與URAT1轉運蛋白之減少之相互作用、提高之微粒體穩定性/清除率及/或提高之生物可利用率。當用作藥劑時，由於在某些位置處之氫置換為氘，可獲得另外提高之微粒體穩定性及/或提高之生物可利用率。

【0011】因此，本發明進一步關於醫藥組合物，其包含根據式(I)之化合物及至少一種醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

【0012】本發明進一步關於根據式(I)之化合物，其用於預防及/或治療由DHODH介導之疾病。

【0013】因此，本發明關於預防及/或治療選自包含以下之群之疾病、病症、治療適應症或醫學病狀：風濕、急性免疫紊亂、自體免疫病、由惡性細胞增殖引起之疾病、發炎性疾病、由人類及動物之原蟲感染引起之疾病、由病毒感染及卡氏肺囊蟲(*pneumocystis carinii*)引起之疾病、纖維化、葡萄膜炎、鼻炎、哮喘、移植或關節病。更具體而言，該疾病、病症或治療適應症選自包含以下之群：移植物抗宿主及宿主抗移植物反應、類風濕性關節炎、多發性硬化、肌萎縮側索硬化、紅斑狼瘡、發炎性腸病、癌症、COVID-19、流行性感冒、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、原發性硬化性膽管炎及牛皮癬。

【0014】本發明進一步關於醫藥組合物，其包含根據式(I)之化合物及一或多種選自消炎劑、抗病毒劑、免疫抑制劑及/或免疫調節劑、類固醇、非類固醇消炎劑、抗組胺劑、鎮痛劑及其適宜混合物之另外治療劑。

【圖式簡單說明】

【0015】圖1描述實驗之代表性結果，其中將**實例1**與核苷類似物**EIDD-1931** (CAS：3258-02-4)組合。數據顯示，在不同劑量下對SARS-CoV-2之協同抗病毒效應。

【0016】圖2描述**實例4/33**及於先前技術中提及之匹配對之代表性人類DHODH抑制曲線。

【實施方式】

【0017】化合物2-((3-氟-3'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺甲醯基)環戊-1-烯-1-甲酸(亦稱作維多莫司)為經口投與之DHODH抑制劑。維多莫司之鈣鹽被稱作IMU-838。IMU-838目前於用於治療MS之3期臨床試驗中及亦於針對潰瘍性結腸炎及原發性硬化性膽管炎之臨床試驗中。

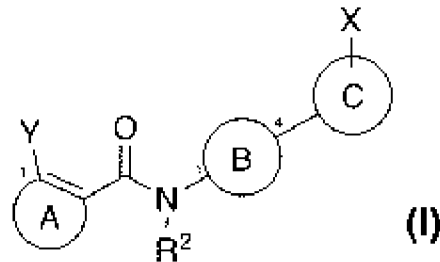
【0018】化合物3-((2,3,5,6-四氟-3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-4-基)胺甲醯基)噻吩-2-甲酸(亦稱作PP-001)為經局部投與之DHODH抑制劑。PP-001目前於用於治療角膜結膜炎及非感染性葡萄膜炎之臨床試驗中。

【0019】維多莫司、IMU-838及PP-001一般於若干臨床試驗中耐受良好。儘管維多莫司、IMU-838及PP-001之潛在有益活性，仍存在對治療以上提及之疾病及病狀之新穎化合物的持續需求，該等化合物具有改善之脫靶性質及藥物代謝及藥物動力學(DMPK)性質。改善之脫靶性質及DMPK性質具有導致化合物之安全特性、功效及耐受性之積極變化的潛力。

【0020】現將詳細提及本發明之某些實施例，於隨附結構及式中說明其之實例。雖然本發明將結合枚舉實施例描述，但是應瞭解，其不意欲限制本發明於彼等實施例。相反，本發明意欲覆蓋可包含於如由申請專利範圍所定義之本發明之範圍內之所有替代、修改及等效物。本發明不限於

本文中所述之方法及材料，但是包含可用於實踐本發明之與本文中所述彼等相似或等效之任何方法及材料。於被併入之參考文獻、專利或相似材料中之一或多者與本申請案(包括但不限於所定義之術語、術語用途、所述技術或類似者)不同或矛盾之事件中，以本申請案為準。

【0021】於一個態樣中，本發明係關於式(I)化合物：



或其對映異構體、非對映異構體、互變異構體、溶劑化物或醫藥上可接受之鹽，其中

A選自具有一或多個視情況經氬置換之氫原子之5-員雜芳基、環戊烯基及雜環戊烯基，

該A未經取代或經獨立地選自由鹵素、-CN、-NO₂、側氧基、-OH、C₁₋₄-烷基、-O-C₁₋₄-烷基、氟-C₁₋₄-烷基及-O-氟-C₁₋₄-烷基組成之群之1至5個取代基取代，環A具有一或多個視情況經氬置換之烷基中之氫原子；

B選自由5-至10-員環烷基、含有1至4個獨立地選自N、O及S之雜原子之4-至10-員雜環烷基、6-或10-員芳基及含有1至6個獨立地選自N、O及S之雜原子之5-至10-員雜芳基組成之群，

其中環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基未經取代或經1至4個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、-CN、-NO₂、側氧基、C₁₋₄-烷基、C₀₋₆-伸烷基-OR²¹、C₀₋₆-伸烷基-(3-至6-員環烷基)、C₀₋₆-伸烷基-(3-至6-員雜環烷基)、C₀₋₆-伸烷基-S(=O)_n(=NR²³)_mR²¹、C₀₋₆-伸烷基-NR²¹S(=O)_x(=NR²³)_yR²¹、C₀₋₆-伸烷基-S(=O)_x(=NR²³)_yNR²¹R²²、C₀₋₆-伸

烷基- $\text{NR}^{21}\text{S}(=\text{O})_x(=\text{NR}^{23})_y\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 、 C_{0-6} -伸烷基- CO_2R^{21} 、 C_{0-6} -伸烷基- O-COR^{21} 、 C_{0-6} -伸烷基- $\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$ 、 C_{0-6} -伸烷基- $\text{NR}^{21}\text{-COR}^{21}$ 、 C_{0-6} -伸烷基- $\text{NR}^{21}\text{-CONR}^{21}\text{R}^{22}$ 、 C_{0-6} -伸烷基- $\text{O-CONR}^{21}\text{R}^{22}$ 、 C_{0-6} -伸烷基- $\text{NR}^{21}\text{-CO}_2\text{R}^{21}$ 、 C_{0-6} -伸烷基- $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ ，

其中烷基、伸烷基、3-至6-員環烷基及3-至6-員雜環烷基未經取代或經1至6個獨立地選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、側氧基、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-4} -烷基、鹵基- C_{1-4} -烷基、 $-\text{O-C}_{1-4}$ -烷基及 $-\text{O-鹵基-C}_{1-4}$ -烷基之取代基取代；

且其中視情況該芳基或雜芳基部分中之兩個相鄰取代基形成視情況含有1至3個獨立地選自 O 、 S 或 N 之雜原子之5-至8-員部分不飽和環，

其中此另外環視情況經1至4個獨立地選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、側氧基、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-4} -烷基、鹵基- C_{1-4} -烷基、 $-\text{O-C}_{1-4}$ -烷基及 $-\text{O-鹵基-C}_{1-4}$ -烷基之取代基取代，

且其中環 B 上之殘基- NR^2 處於相對於環 C 之1,4-位置，

B 具有一或多個視情況經氬置換之氫原子；

C 選自由5-至10-員環烷基、含有1至4個獨立地選自 N 、 O 及 S 之雜原子之4-至10-員雜環烷基、6-或10-員芳基及含有1至6個獨立地選自 N 、 O 及 S 之雜原子之5-至10-員雜芳基組成之群，

其中環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基未經取代或經1至4個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、側氧基、 C_{1-4} -烷基、 C_{0-6} -伸烷基- OR^{31} 、 C_{0-6} -伸烷基-(3-至6-員環烷基)、 C_{0-6} -伸烷基-(3-至6-員雜環烷基)、 C_{0-6} -伸烷基- $\text{S}(=\text{O})_n(=\text{NR}^{33})_m\text{R}^{31}$ 、 C_{0-6} -伸烷基- $\text{NR}^{31}\text{S}(=\text{O})_x(=\text{NR}^{33})_y\text{R}^{31}$ 、 C_{0-6} -伸烷基- $\text{S}(=\text{O})_x(=\text{NR}^{33})_y\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 C_{0-6} -伸烷基- $\text{NR}^{31}\text{S}(=\text{O})_x(=\text{NR}^{33})_y\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 C_{0-6} -伸烷基- CO_2R^{31} 、 C_{0-6} -伸烷基-

$O-COR^{31}$ 、 C_{0-6} -伸烷基- $CONR^{31}R^{32}$ 、 C_{0-6} -伸烷基- $NR^{31}-COR^{31}$ 、 C_{0-6} -伸烷基- $NR^{31}-CONR^{31}R^{32}$ 、 C_{0-6} -伸烷基- $O-CONR^{31}R^{32}$ 、 C_{0-6} -伸烷基- $NR^{31}-CO_2R^{31}$ 、 C_{0-6} -伸烷基- $NR^{31}R^{32}$ ，

其中烷基、伸烷基、3-至6-員環烷基及3-至6-員雜環烷基未經取代或經1至6個獨立地選自鹵素、-CN、側氧基、-OH、 C_{1-4} -烷基、鹵基- C_{1-4} -烷基、-O- C_{1-4} -烷基及-O-鹵基- C_{1-4} -烷基之取代基取代；

且其中視情況該芳基或雜芳基部分中之兩個相鄰取代基形成視情況含有1至3個獨立地選自O、S或N之雜原子之5-至8-員部分不飽和環，

其中此另外環視情況經1至4個獨立地選自鹵素、-CN、側氧基、-OH、 C_{1-4} -烷基、鹵基- C_{1-4} -烷基、-O- C_{1-4} -烷基及-O-鹵基- C_{1-4} -烷基之取代基取代，

C具有一或多個視情況經氘置換之氫原子；

X選自H、D、鹵素、-CN、-NO₂、 C_{1-6} -烷基、-O- C_{1-6} -烷基、O-鹵基- C_{1-6} -烷基、 C_{0-6} -伸烷基-OR⁴¹、 C_{0-6} -伸烷基-(3-至6-員環烷基)、 C_{0-6} -伸烷基-(3-至6-員雜環烷基)、 C_{0-6} -伸烷基-S(=O)_n(=NR⁴³)_mR⁴¹、 C_{0-6} -伸烷基-NR⁴¹S(=O)_x(=NR⁴³)_yR⁴¹、 C_{0-6} -伸烷基-S(=O)_x(=NR⁴³)_yNR⁴¹R⁴²、 C_{0-6} -伸烷基-NR⁴¹S(=O)_x(=NR⁴³)_yNR⁴¹R⁴²、 C_{0-6} -伸烷基-CO₂R⁴¹、 C_{0-6} -伸烷基-O-COR⁴¹、 C_{0-6} -伸烷基-CONR⁴¹R⁴²、 C_{0-6} -伸烷基-NR⁴¹-COR⁴¹、 C_{0-6} -伸烷基-NR⁴¹-CONR⁴¹R⁴²、 C_{0-6} -伸烷基-O-CONR⁴¹R⁴²、 C_{0-6} -伸烷基-NR⁴¹-CO₂R⁴¹、 C_{0-6} -伸烷基-NR⁴¹R⁴²，其中雜環烷基包含1、2、3或4個獨立地選自N、O或S之雜原子，

其中烷基、伸烷基、環烷基及雜環烷基未經取代或經1至6個獨立地選自鹵素、-CN、側氧基、-OH、 C_{1-4} -烷基、鹵基- C_{1-4} -烷基、-O- C_{1-4} -烷

Y具有一或多個視情況經氬置換之氫原子；

R²選自H及C₁₋₆-烷基，

其中烷基未經取代或經1至3個獨立地選自鹵素、-CN、C₁₋₄-烷基、鹵基-C₁₋₄-烷基、3-至6-員環烷基、鹵基-(3-至6-員環烷基)、3-至6-員雜環烷基、鹵基-(3-至6-員雜環烷基)、-OH、側氧基、-O-C₁₋₄-烷基及-O-鹵基-C₁₋₄-烷基之取代基取代，其中雜環烷基包含1、2、3或4個獨立地選自N、O或S之雜原子，

R²具有一或多個視情況經氬置換之氫原子；

R¹⁰選自C₁₋₆-烷基、3-至6-員環烷基或3-至6-員雜環烷基，

其中烷基、環烷基及雜環烷基未經取代或經1至3個獨立地選自鹵素、-CN、C₁₋₄-烷基、鹵基-C₁₋₄-烷基、3-至6-員環烷基、鹵基-(3-至6-員環烷基)、3-至6-員雜環烷基、鹵基-(3-至6-員雜環烷基)、-OH、側氧基、-O-C₁₋₄-烷基及-O-鹵基-C₁₋₄-烷基之取代基取代，其中雜環烷基包含1、2、3或4個獨立地選自N、O或S之雜原子，

R¹⁰具有一或多個視情況經氬置換之氫原子；

R¹¹、R¹²、R²¹、R²²、R³¹、R³²、R⁴¹、R⁴²獨立地選自H、C₁₋₆-烷基、3-至6-員環烷基或3-至6-員雜環烷基，

其中烷基、環烷基或雜環烷基未經取代或經1至3個獨立地選自鹵素、-CN、C₁₋₄-烷基、鹵基-C₁₋₄-烷基、3-至6-員環烷基、鹵基-(3-至6-員環烷基)、3-至6-員雜環烷基、鹵基-(3-至6-員雜環烷基)、-OH、側氧基、-O-C₁₋₄-烷基及-O-鹵基-C₁₋₄-烷基之取代基取代，其中雜環烷基包含1、2、3或4個獨立地選自N、O或S之雜原子，

R¹¹及/或R¹²及/或R²¹及/或R²²及/或R³¹及/或R³²及/或R⁴¹及/或R⁴²具有

一或多個視情況經氘置換之氫原子；

或當與其所連接之氮一起時， R^{11} 及 R^{12} 、 R^{21} 及 R^{22} 、 R^{31} 及 R^{32} 、 R^{41} 及 R^{42} 各自完成含有碳原子及視情況含有1或2個選自O、S或N之雜原子之3-至6-員環；且

其中此環未經取代或經1至3個獨立地選自鹵素、-CN、 C_{1-4} -烷基、鹵基- C_{1-4} -烷基、3-至6-員環烷基、鹵基-(3-至6-員環烷基)、3-至6-員雜環烷基、鹵基-(3-至6-員雜環烷基)、-OH、側氧基、-O- C_{1-4} -烷基及-O-鹵基- C_{1-4} -烷基之取代基取代，

R^{11} 及/或 R^{12} 及/或 R^{21} 及/或 R^{22} 及/或 R^{31} 及/或 R^{32} 及/或 R^{41} 及/或 R^{42} 具有一或多個視情況經氘置換之氫原子；

R^{13} 、 R^{23} 、 R^{33} 、 R^{43} 獨立地選自H、-CN、-NO₂、 C_{1-6} -烷基、-CO-O- C_{1-6} -烷基、3-至6-員環烷基或3-至6-員雜環烷基，

其中烷基、環烷基或雜環烷基未經取代或經1至3個獨立地選自鹵素、-CN、 C_{1-4} -烷基、鹵基- C_{1-4} -烷基、3-至6-員環烷基、鹵基-(3-至6-員環烷基)、3-至6-員雜環烷基、鹵基-(3-至6-員雜環烷基)、-OH、側氧基、-O- C_{1-4} -烷基及-O-鹵基- C_{1-4} -烷基之取代基取代，其中雜環烷基包含1、2、3或4個獨立地選自N、O或S之雜原子，

R^{13} 及/或 R^{23} 及/或 R^{33} 及/或 R^{43} 具有一或多個視情況經氘置換之氫原子；

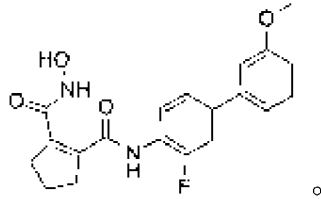
n 、 m 、 x 、 y 獨立地選自0至2；

限制條件為針對連接至相同硫原子之該殘基之整數 m 及 n 之加總獨立地選自0至2；

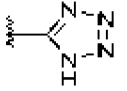
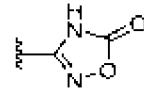
限制條件為針對連接至相同硫原子之該殘基之整數 x 及 y 之加總獨立

地選自1或2；

且限制條件為不包括下列結構：



【0022】於更特定實施例中，該化合物由式(I)表示或其溶劑化物或醫藥上可接受之鹽，其中

Y 選自 $-\text{CONH-CN}$ 、 $-\text{CONHOR}^{10}$ 、 $-\text{CONR}^{10}\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{CONHS}(=\text{O})_x(=\text{NR}^{13})_y\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CONHS}(=\text{O})_y(=\text{NR}^{13})_y\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、、；

R^{10} 選自 C_{1-3} -烷基、環丙基或氧雜環丁烷-3-基，

其中烷基、環丙基或氧雜環丁烷-3-基未經取代或經1至3個獨立地選自F、-CN、Me、 CHF_2 、 CF_3 、-OH、側氧基、-OMe、 $-\text{OCHF}_2$ 及 $-\text{OCF}_3$ 之取代基取代， R^{10} 具有一或多個視情況經氬置換之氫原子；

R^{11} 及 R^{12} 獨立地選自H或 C_{1-3} -烷基，

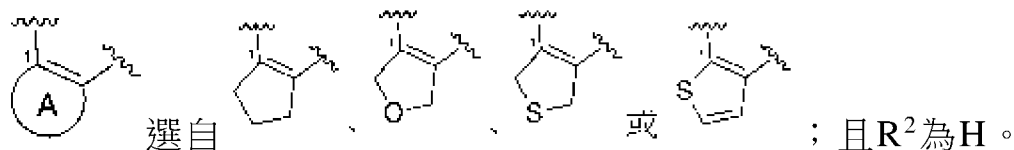
其中烷基未經取代或經1至3個獨立地選自F、-CN、Me、 CHF_2 、 CF_3 、-OH、側氧基、-OMe、 $-\text{OCHF}_2$ 及 $-\text{OCF}_3$ 之取代基取代， R^{11} 及/或 R^{12} 具有一或多個視情況經氬置換之氫原子；

R^{13} 選自H、-CN及 C_{1-3} -烷基，


其中烷基未經取代或經1至3個獨立地選自F、-CN、Me、 CHF_2 、 CF_3 、-OH、側氧基、-OMe、 $-\text{OCHF}_2$ 及 $-\text{OCF}_3$ 之取代基取代， R^{13} 具有一或多個視情況經氬置換之氫原子；

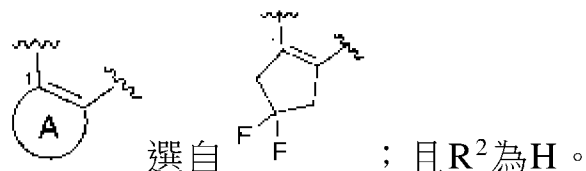
x為1且y為1或x為2且y為0。

【0028】於特定實施例中，該化合物由式(I)表示或其溶劑化物或醫藥上可接受之鹽，其中


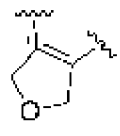


【0029】於特定實施例中，該化合物由式(I)表示或其溶劑化物或醫藥上可接受之鹽，其中

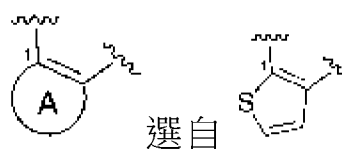
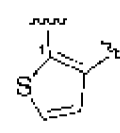
選自  ；且R²為H。於同等特定實施例中，該化合物由式(I)表示或其溶劑化物或醫藥上可接受之鹽，其中





【0030】於同等特定實施例中，該化合物由式(I)表示或其溶劑化物

或醫藥上可接受之鹽，其中  選自  ；且R²為H。

【0031】於同等特定實施例中，該化合物由式(I)表示或其溶劑化物

或醫藥上可接受之鹽，其中  選自  ；且R²為H。

【0032】於同等特定實施例中，該化合物由式(I)表示或其溶劑化物

或醫藥上可接受之鹽，其中  選自  ；且R²為H。

【0033】於更特定實施例中，該化合物由式(I)表示或其溶劑化物或醫藥上可接受之鹽，其中任何取代基中之一或多個氫原子經氘置換。

【0034】於更特定實施例中，該化合物由式(I)表示或其溶劑化物或醫藥上可接受之鹽，其中任何取代基中之一或多個氫原子經氘置換，只要

指定為氘之任何取代基處之氘併入的程度為至少52.5%。

【0035】 於更特定實施例中，該化合物由式(I)表示或其溶劑化物或醫藥上可接受之鹽，其中環C或環C之任何取代基中之一或多個氫原子經氘置換。

【0036】 於最特定實施例中，該化合物由式(I)表示或其溶劑化物或醫藥上可接受之鹽，其中殘基X中之一或多個氫原子經氘置換。

【0037】 於最特定實施例中，該化合物由式(I)表示或其溶劑化物或醫藥上可接受之鹽，其中殘基X為 OCD_3 。

【0038】 於一個特定實施例中，該化合物由式(I)表示或其溶劑化物或醫藥上可接受之鹽，其中殘基Y中之一或多個氫原子經氘置換。

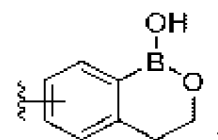
【0039】 於特定實施例中，該化合物由式(I)表示或其溶劑化物或醫藥上可接受之鹽，其中Y選自 $-\text{CONH-CN}$ 、 $-\text{CONHOH}$ 、 $-\text{CONHOR}^{10}$ 、 $-\text{CONR}^{10}\text{OH}$ 、 $-\text{C(=NOH)NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{CONHS(=O)}_x(\text{=NR}^{13})_y\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CONHS(=O)}_y(\text{=NR}^{13})_y\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{S(=O)}_x(\text{=NR}^{13})_y\text{NHCOR}^{10}$ 、 $-\text{S(=O)}_x(\text{=NR}^{13})_y\text{NHR}^{11}$ 、 $-\text{P(=O)(OH)}_2$ 、 $-\text{P(=O)(NR}^{11}\text{R}^{12})\text{OH}$ 、

$\text{P(=O)R}^{11}(\text{OH})$

,

$-\text{B(OH)}_2$

,



置換之氫原子。

【0047】於更特定實施例中，Y為-CONHOR¹⁰，其中R¹⁰選自C₁₋₃-烷基，其視情況經1至3個獨立地選自氟及-OH之取代基取代；且R¹⁰具有一或多個視情況經氘置換之氫原子。

【0048】於一個實施例中，Y為-CONHS(=O)₂R¹⁰，其中R¹⁰選自C₁₋₃-烷基，其視情況經1至3個氟取代基取代；且R¹⁰具有一或多個視情況經氘置換之氫原子。

【0049】於特定實施例中，Y為-CONHS(=O)₂CH₃或CONHS(=O)₂CD₃。

【0050】於更特定實施例中，Y為-CONHS(=O)₂CH₃。

【0051】於另一特定實施例中，Y為-CONHS(=O)₂NH₂。

【0052】於一個實施例中，R¹⁰選自C₁₋₃-烷基、環丙基或氧雜環丁烷-3-基，其中烷基、環丙基或氧雜環丁烷-3-基未經取代或經1至3個獨立地選自F、-CN、Me、CHF₂、CF₃、-OH、側氧基、-OMe、-OCHF₂及-OCF₃之取代基取代；R¹⁰具有一或多個視情況經氘置換之氫原子。

【0053】於一個實施例中，R¹⁰選自C₁₋₆-烷基、3-至6-員環烷基或3-至6-員雜環烷基，其中烷基、環烷基及雜環烷基未經取代或經1至3個獨立地選自鹵素、-CN、C₁₋₄-烷基、鹵基-C₁₋₄-烷基、3-至6-員環烷基、鹵基-(3-至6-員環烷基)、3-至6-員雜環烷基、鹵基-(3-至6-員雜環烷基)、-OH、側氧基、-O-C₁₋₄-烷基及-O-鹵基-C₁₋₄-烷基之取代基取代，其中雜環烷基包含1、2、3或4個獨立地選自N、O或S之雜原子；R¹⁰具有一或多個視情況經氘置換之氫原子。

【0054】於特定實施例中，R¹⁰為C₁₋₆-烷基，其未經取代或經1至3

個獨立地選自鹵素、-CN、C₁₋₄-烷基、鹵基-C₁₋₄-烷基、-OH、側氧基、-O-C₁₋₄-烷基及-O-鹵基-C₁₋₄-烷基之取代基取代；R¹⁰具有一或多個視情況經氘置換之氫原子。

【0055】於更特定實施例中，R¹⁰為C₁₋₃-烷基，其未經取代或經1至3個獨立地選自氟、-CN及-OH之取代基取代；R¹⁰具有一或多個視情況經氘置換之氫原子。

【0056】於甚至更特定實施例中，R¹⁰為CH₃、CD₃、CH₂CH₂OH或CD₂CD₂OH。

【0057】於一個實施例中，R¹¹及R¹²獨立地選自H或C₁₋₃-烷基，其中烷基未經取代或經1至3個獨立地選自F、-CN、Me、CHF₂、CF₃、-OH、側氧基、-OMe、-OCHF₂及-OCF₃之取代基取代；R¹¹及/或R¹²具有一或多個視情況經氘置換之氫原子。

【0058】於特定實施例中，R¹¹及R¹²獨立地選自H、CH₃、CD₃。

【0059】於更特定實施例中，R¹¹及R¹²為H。

【0060】於一個實施例中，R¹³選自H、-CN及C₁₋₃-烷基，其中烷基未經取代或經1至3個獨立地選自F、-CN、Me、CHF₂、CF₃、-OH、側氧基、-OMe、-OCHF₂及-OCF₃之取代基取代；R¹³具有一或多個視情況經氘置換之氫原子。

【0061】於更特定實施例中，R¹³為H。

【0062】於一個實施例中，R²¹、R²²、R³¹、R³²、R⁴¹、R⁴²獨立地選自H、CH₃、CD₃。

【0063】於更特定實施例中，該化合物由式(I)表示或其溶劑化物或醫藥上可接受之鹽，其中B為苯基、吡啶基、異喹啉基、喹啉基、萘基、

2,3-二氫-1H-茛基、1,2,3,4-四氫萘基、雙環[2.2.2]辛基或咪唑并[1,2-a]吡啶基，其中苯基、吡啶基、異喹啉基、喹啉基、萘基、2,3-二氫-1H-茛基、1,2,3,4-四氫萘基、雙環[2.2.2]辛基或咪唑并[1,2-a]吡啶基未經取代或經1至4個獨立地選自由D、F、Cl、-CN、Me、CD₃、CHF₂及CF₃組成之群之取代基取代；且其中環B上之殘基-NR²處於相對於環C之1,4-位置。

【0064】於更特定實施例中，該化合物由式(I)表示或其溶劑化物或醫藥上可接受之鹽，其中B為苯基或吡啶基，其中苯基或吡啶基未經取代或經1至4個獨立地選自由D、F、Cl、-CN、Me、CD₃、CHF₂及CF₃組成之群之取代基取代；且其中環B上之殘基-NR²處於相對於環C之1,4-位置。

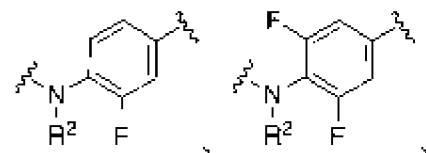
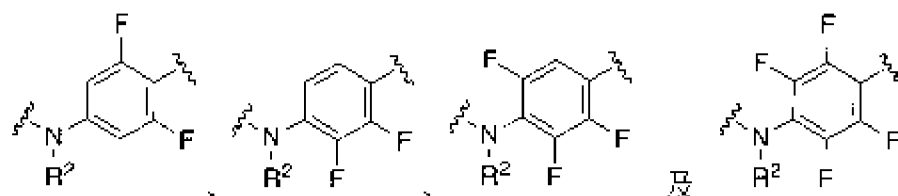
【0065】於更特定實施例中，該化合物由式(I)表示或其溶劑化物或醫藥上可接受之鹽，其中B為苯基，其中苯基未經取代或經1至4個獨立地選自由D、F、Cl、-CN、Me、CD₃、OMe、OCD₃、CHF₂及CF₃組成之群之取代基取代；且其中環B上之殘基-NR²處於相對於環C之1,4-位置。

【0066】於更特定實施例中，該化合物由式(I)表示或其溶劑化物或醫藥上可接受之鹽，其中B為苯基，其中苯基未經取代或經1至4個獨立地選自由D、F、Cl、-CN、Me、CD₃、CHF₂及CF₃組成之群之取代基取代；且其中環B上之殘基-NR²處於相對於環C之1,4-位置。

【0067】於更特定實施例中，該化合物由式(I)表示或其溶劑化物或醫藥上可接受之鹽，其中B為苯基，其中苯基未經取代或經1至4個氟取代基取代；且其中環B上之殘基-NR²處於相對於環C之1,4-位置。

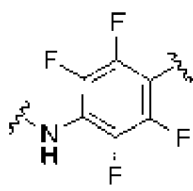
【0068】於最特定實施例中，該化合物由式(I)表示或其溶劑化物或

醫藥上可接受之鹽，其中 $-NR^2B$ 選自



基 $-NR^2$ 處於相對於環C之1,4-位置。

【0069】於最特定實施例中，該化合物由式(I)表示或其溶劑化物或



醫藥上可接受之鹽，其中 $-NR^2B$ 為

處於相對於環C之1,4-位置。

【0070】於更特定實施例中，該化合物由式(I)表示或其溶劑化物或

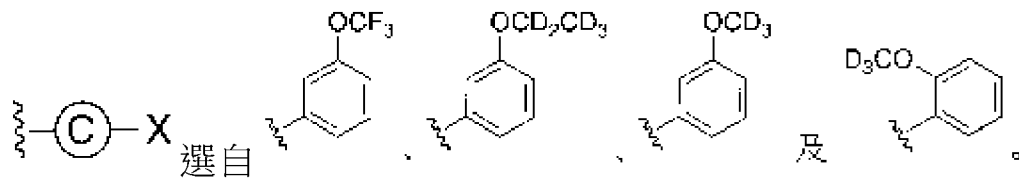
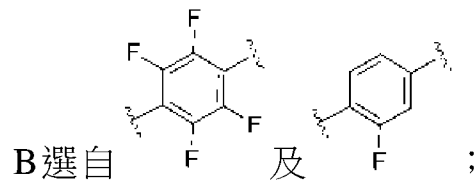
醫藥上可接受之鹽，其中

C為苯基、吡啶基或噻唑基，其中苯基、吡啶基或噻唑基未經取代或經1至4個獨立地選自由D、F、Cl、-CN、 C_{1-4} -烷基、氟- C_{1-4} -烷基、O- C_{1-4} -烷基及O-氟- C_{1-4} -烷基組成之群之取代基取代，其中烷基具有一或多個視情況經氘置換之氫原子；

X選自D、F、Cl、-CN、 C_{1-4} -烷基、氟- C_{1-4} -烷基、O- C_{1-4} -烷基及O-氟- C_{1-4} -烷基，其中烷基具有一或多個視情況經氘置換之氫原子。

【0071】於更特定實施例中，該化合物由式(I)表示或其溶劑化物或醫藥上可接受之鹽，其中

C為苯基，其中苯基未經取代或經1至4個獨立地選自由D、F、Cl、-CN、Me、 CD_3 、 CHF_2 、 CF_3 、-OMe、- OCD_3 、- $OCHF_2$ 及- OCF_3 組成之群之取代基取代；



【0083】 於特定實施例中，該化合物或其溶劑化物或醫藥上可接受之鹽選自實驗部分中所示之實例。

【0084】 於最特定實施例中，該化合物或其溶劑化物或醫藥上可接受之鹽選自以下

膜炎、鼻炎、哮喘、移植或關節病。

【0089】 更具體而言，本發明關於根據前述實施例中任一項之化合物，其用於用途，其中該疾病、病症或治療適應症選自包含以下之群：移植植物抗宿主及宿主抗移植植物反應、類風濕性關節炎、多發性硬化、肌萎縮側索硬化、紅斑狼瘡、發炎性腸病、癌症、COVID-19、流行性感冒、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、原發性硬化性膽管炎及牛皮癬。

【0090】 亦提供醫藥組合物，其包含本發明之化合物及醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

【0091】 亦提供醫藥組合物，其包含本發明之化合物及醫藥上可接受之載劑或賦形劑及進一步包含一或多種選自消炎劑、抗病毒劑、免疫抑制劑及/或免疫調節劑、類固醇、非類固醇消炎劑、抗組胺劑、鎮痛劑及其適宜混合物之另外治療劑。如本文中所用，術語「醫藥上可接受之載劑」指示該載劑經批准或識別用於動物，及更特定言之人類，即，其對宿主或患者無毒。此外，所選載劑不干涉活性成分之生物活性之有效性。術語「載劑」係指針對所選之特定投與方式必需之任何輔助材料及包括(例如)溶劑、稀釋劑、賦形劑或利用其投與本發明之化合物之其他添加劑。通常使用之稀釋劑醫藥載劑包括無菌液體，諸如水性溶液及油(例如，石油、動物、植物或合成來源)，例如，花生油、大豆油、礦物油、芝麻油及類似者。通常使用之水性液體包括水、鹽水溶液、水性右旋糖及甘油溶液及類似者。適宜醫藥賦形劑包括檸檬酸、抗壞血酸、澱粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、水稻、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、滑石、氯化鈉、乾脫脂牛奶、甘油、丙二醇、水、乙醇及類似者。視情況，該組合物可包含添加劑，諸如潤濕劑或乳化劑、pH緩衝劑

或黏合劑。適宜醫藥載劑之實例係此項技術中熟知及述於(例如)藉由E.W. Martin之「Remington's Pharmaceutical Sciences」(第18版, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990))中。

【0092】根據專家之知識, 當呈結晶形式分離時, 本發明之化合物以及其鹽可含有(例如)變化量之溶劑。因此, 包含於本發明之範圍內為式(I)化合物之所有溶劑化物及特定言之所有水合物以及式(I)化合物之鹽之所有溶劑化物及特定言之所有水合物。

【0093】本發明進一步關於預防及/或治療本文中描述之疾病、病症、治療適應症或醫學病狀, 特定言之其中DHODH之抑制係有益之疾病或醫學病狀, 更特定言之選自包含以下之群之疾病或醫學病狀: 風濕、急性免疫紊亂、自體免疫病、由惡性細胞增殖引起之疾病、發炎性疾病、由人類及動物之原蟲感染引起之疾病、由病毒感染及卡氏肺囊蟲引起之疾病、纖維化、葡萄膜炎、鼻炎、哮喘、移植或關節病之方法, 該方法包括向有需要個體投與有效量之如本文中所述之式(I)化合物。類似地, 本發明進一步關於如上述者之方法, 其包含本文中所述之另外實施例, 特定言之醫學用途及用於如本文中所述之醫學治療之化合物。

【0094】本發明進一步關於預防及/或治療本文中描述之疾病、病症、治療適應症或醫學病狀, 特定言之其中DHODH之抑制係有益之疾病或醫學病狀, 更特定言之選自以下之疾病或醫學病狀: 移植物抗宿主及宿主抗移植物反應、類風濕性關節炎、多發性硬化、肌萎縮側索硬化、紅斑狼瘡、發炎性腸病、癌症、COVID-19、流行性感冒、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、原發性硬化性膽管炎及牛皮癬之方法, 該方法包括向有需要個體投與有效量之如本文中所述之式(I)化合物。

【0095】 本發明進一步關於醫藥組合物、套組及成分套組，其包含根據本發明之化合物。

【0096】 本發明進一步關於根據本發明之化合物用於製備醫藥組合物之用途，該等醫藥組合物經採用用於治療及/或預防如本文中所提及之疾病(disease)、病症、疾病(illness)及/或病狀。

【0097】 本發明進一步關於本文所述之方法及醫學用途，包含如本文所述之醫藥組合物。

【0098】 如本文所述之醫藥組合物包含根據本發明之化合物中之一或多者及醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

【0099】 如本文所述之醫藥組合物包含根據本發明之化合物中之一或多者及醫藥上可接受之載劑或賦形劑，其進一步包含一或多種選自消炎劑、抗病毒劑、免疫抑制劑及/或免疫調節劑、類固醇、非類固醇消炎劑、抗組胺劑、鎮痛劑及其適宜混合物之另外治療劑。

【0100】 另外，本發明係關於製品，其包含包裝材料及含於該包裝材料內之醫藥劑，其中該醫藥劑針對如本文所述之醫學病狀係治療上有效，且其中該包裝材料包含指示該醫藥劑可用於預防或治療該等醫學病狀之標籤或包裝插入物，且其中該醫藥劑包含根據本發明之一或多種式(I)化合物。該包裝材料、標籤及包裝插入物其他方面與一般認為用於具有相關功用之醫藥劑之標準包裝材料、標籤及包裝插入物平行或相似。

【0101】 根據本發明之醫藥組合物藉由本身已知及對熟習此項技術者熟悉之方法製備。作為醫藥組合物，本發明之化合物(=活性化合物)按原樣或特定言之與適宜醫藥助劑及/或賦形劑組合，例如，以錠劑、包衣錠劑、膠囊、囊片、栓劑、貼片(例如，如TTS)、乳液、懸浮液、凝膠或

溶液之形式採用，活性化合物含量有利地介於0.1與95%之間且其中，藉由適宜選擇助劑及/或賦形劑，可達成精確適於活性化合物及/或所需作用開始之醫藥投與形式(例如，延遲釋放形式或腸形式)。

【0102】 熟習此項技術者基於其專業知識熟悉適用於所需醫藥調配物、製劑或組合物之助劑、媒劑、賦形劑、稀釋劑、載劑或佐劑。除了溶劑外，可使用凝膠形成劑、軟膏基及其他活性化合物賦形劑，例如，抗氧化劑、分散劑、乳化劑、防腐劑、增溶劑、著色劑、復合劑或滲透促進劑。

【0103】 取決於待治療或預防之特定疾病，正常投與以治療或預防該疾病之另外治療活性劑可視情況與根據本發明之化合物共同投與。如本文中所述，正常投與以治療或預防特定疾病之另外治療劑被稱作適用於正在治療之疾病。

【0104】 於本發明之另一態樣中，根據本發明之化合物或該等式(I)化合物之鹽或溶劑化物可與常用於治療如本文中所述之醫學病狀之標準治療劑組合。

【0105】 熟習此項技術者基於其專業知識意識到經共同投與之該(等)另外治療劑之該(等)總每日劑量及投與形式。該(等)總每日劑量可於寬範圍內變化。於實踐本發明及取決於以上提及之其使用之細節、特徵或目的中，根據本發明之化合物可以組合療法與一或多種標準治療劑，特定言之技術已知之治療劑或標靶特異性抗癌劑(諸如以上提及之彼等)分開、依序、同時或時序交錯(例如，作為組合單位劑型，作為分開單位劑型或相鄰離散單位劑型，作為固定或非固定組合，作為成分套組或作為混合物)投與。

【0106】 因此，本發明之另一態樣為組合或醫藥組合物，其包含為根據本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物之第一活性成分，為用於如本文中所述之醫學病狀之技術已知之標準治療劑的第二活性成分，及視情況藥理學上可接受之載劑、稀釋劑及/或賦形劑，其用於以任何順序之療法之依序、分開、同時或時序交錯使用(例如)以治療、預防或改善患者之如本文中所述之醫學病狀。於此上下文中，本發明進一步關於組合，其包含為根據本發明之至少一種化合物之第一活性成分，及為用於如本文中所述之醫學病狀之至少一種技術已知之標準治療劑的第二活性成分，其用於療法之分開、依序、同時或時序交錯使用，諸如，例如，本文中所提及之彼等疾病之療法中。

【0107】 根據本發明之術語「組合」可表示為固定組合、非固定組合或成分套組。「固定組合」經定義為組合，其中該第一活性成分及該第二活性成分以一個單位劑量或以單一實體一起呈現。「固定組合」之一個實例為醫藥組合物，其中該第一活性成分及該第二活性成分以用於同時投與之混合物，諸如以調配物呈現。「固定組合」之另一實例為醫藥組合物，其中該第一活性成分及該第二活性成分以一個單元而非以混合物呈現。

【0108】 「成分套組」經定義為組合，其中該第一活性成分及該第二活性成分以超過一個單元呈現。「成分套組」之一個實例為組合，其中該第一活性成分及該第二活性成分分開呈現。成分套組之組分可分開、依序、同時或時序交錯投與。

【0109】 根據本發明之組合或成分套組之第一活性成分及第二活性成分可呈分開調配物(即，彼此獨立地)提供，隨後將其放在一起用於組合

療法之同時、依序、分開或時序交錯使用；或一起包裝及呈現為組合包裝之分開組分用於組合療法之同時、依序、分開或時序交錯使用。根據本發明之組合或成分套組之第一及第二活性成分之醫藥調配物之類型可係相似，即，兩種成分均呈分開錠劑或膠囊調配，或可係不同，即，適用於不同投與形式，諸如例如，一種活性成分經調配成錠劑或膠囊及另一種經調配用於(例如)靜脈內投與。根據本發明之組合、組合物或套組之第一及第二活性成分之量可一起包含用於治療、預防或改善如本文中所述之醫學病狀之治療上有效量。

【0110】 本發明之另一態樣為一種共同治療需要此治療之患者之如本文中所述之醫學病狀的方法，其包括向該患者分開、依序、同時、固定或非固定投與治療上有效且耐受量之根據本發明之化合物中之一或多者及治療上有效且耐受量之用於如本文中所述之醫學病狀之一或多種技術已知的治療劑。

【0111】 提及及主張式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物以其一般且特定形式於製造用於治療疾病或醫學病狀之藥劑中的用途同樣係指治療該疾病或醫學病狀之對應方法，該方法包括向有需要患者投與治療上有效且耐受量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，包含用於治療該疾病或醫學病狀之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物之組合物，及用於治療該疾病或醫學病狀之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，及反之亦然。

【0112】 用於生產醫藥組合物，將本發明之化合物(=活性化合物)與適宜醫藥助劑特定混合及進一步加工以得到適宜醫藥調配物。適宜醫藥調配物為(例如)粉末、乳液、懸浮液、噴霧、油、軟膏、脂肪軟膏、乳霜、

膏劑、凝膠或溶液。根據本發明之醫藥組合物藉由本身已知方法製備。

【0113】 活性化合物之劑量係以慣用數量級進行。因此，局部施覆形式（諸如軟膏）含有（例如）0.1至99%之濃度之活性化合物。於全身療法（p.o.）之情況下，慣用劑量通常介於0.3與30 mg/kg/天之間，（i.v.）通常介於0.3與30 mg kg/h之間。藥物之最佳劑量方案及持續時間，特定言之於各情況下必要之活性化合物之最佳劑量及投與方式之選擇可藉由熟習此項技術者基於其專業知識確定。

【0114】 本發明之化合物之類別可用於開發適用於治療自體免疫或病毒疾病及慢性發炎或更一般而言，適用於治療其中DHODH之抑制係有益之疾病的藥劑。本發明之化合物亦可用於治療諸如風濕、急性免疫紊亂、自體免疫病、由惡性細胞增殖引起之疾病、發炎性疾病、由人類及動物之原蟲感染引起之疾病、由病毒感染及卡氏肺囊蟲引起之疾病、纖維化、葡萄膜炎、鼻炎、哮喘、移植或關節病之疾病。更具體而言，該疾病係選自移植物抗宿主及宿主抗移植物反應、類風濕性關節炎、多發性硬化、肌萎縮側索硬化、紅斑狼瘡、發炎性腸病、癌症、COVID-19、流行性感冒、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、原發性硬化性膽管炎及牛皮癬。

【0115】 本發明之化合物之類別可用於治療病毒疾病，尤其選自以下之急性病毒感染：冠狀病毒感染、COVID-19、SARS、流行性感冒（flu/influenza）（及禽流行性感冒）、HIV/愛滋病、水痘（chickenpox/Varicella）、巨細胞病毒、登革熱（Dengue Fever）、德國麻疹（風疹）、手足口病、漢坦病毒感染、所有形式之肝炎、拉薩熱（Lassa fever）、馬爾堡（Marburg）病毒感染、麻疹、腦膜炎、MERS-CoV、腮腺炎、諾如病毒（norovirus）感染、單純疱疹病毒感染、天花、輪狀病毒感

染、伊波拉(Ebola)病毒、脊髓灰質炎病毒感染、鼻病毒感染、副流行性感冒病毒感染、RSV感染、HCMV感染及班納病毒(bannavirus)感染。最佳為COVID-19、流行性感冒(flu/influenza)及鼻病毒感染，最佳為COVID-19。應瞭解，亦覆蓋病毒之突變形式(例如，SARS-CoV-2之突變形式)。

【0116】

組合或替代療法

如本文中所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽可在用於患者之目前護理標準上投與，或與健康護理提供者視為對患者有益之任何其他化合物或療法組合或交替投與。該組合及/或交替療法可為治療劑、輔助劑或減輕劑。

【0117】 尤其佳為用於治療抗病毒感染(尤其Covid-19)之組合療法或交替療法。

【0118】 已觀察到高含量之細胞激素介白素-6 (IL-6)為COVID-19患者之呼吸衰竭及死亡之前體。為治療此免疫反應之激增，其可構成細胞激素風暴，可向患者投與靶向IL-6之單株抗體、醫藥抑制劑或蛋白質降解劑，諸如結合至IL-6及亦介導降解之蛋白質之雙特異性化合物。抗體之實例包括托西珠單抗(tocilizumab)、沙利魯單抗(sarilumab)、西妥昔單抗(siltuximab)、奧洛組單抗(olokizumab)及克拉紮珠單抗(clazakizumab)。於一個實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽與托西珠單抗或沙利魯單抗組合或交替投與。用於治療過度反應免疫系統之免疫抑制藥物之另外非限制性實例包括詹納斯(Janu)激酶抑制劑(托法替尼(tofacitinib)、巴瑞克替尼(baricitinib)、菲戈替尼(filgotinib))、鈣調磷酸酶

(calcineurin)抑制劑(環孢菌素(cyclosporine))、他克莫司(tacrolimus)、mTOR抑制劑(西羅莫司(sirolimus)、依維莫司(everolimus))及IMDH抑制劑(硫唑嘌呤(azathioprine))。另外抗體及生物劑包括阿巴西普(abatacept)、阿達木單抗(adalimumab)、阿那白滯素(anakinra)、賽妥珠單抗(certolizumab)、依那西普(etanercept)、戈利單抗(golimumab)、英夫利昔單抗(infliximab)、伊西貝單抗(ixekizumab)、那他珠單抗(natalizumab)、利妥昔單抗(rituximab)、蘇金單抗(secukinumab)、托西珠單抗(tocilizumab)、烏司奴單抗(ustekinumab)、維多珠單抗(vedolizumab)、巴厘昔單抗(basiliximab)及達克利珠單抗(daclizumab)。

【0119】 IL-1阻斷IL-6及其他促發炎性細胞激素之產生。COVID患者有時亦經抗IL-1療法治療以減少過度發炎性反應，例如，靜脈內投與阿那白滯素。抗IL-1療法一般可為(例如)靶向單株抗體、醫藥抑制劑或蛋白質降解劑，諸如結合至IL-1及亦介導降解之蛋白質之雙特異性化合物。

【0120】 患有COVID之患者通常發展病毒性肺炎，其可導致細菌性肺炎。患有嚴重COVID-19之患者亦可受敗血症或「敗血性休克」影響。繼發於COVID之細菌性肺炎或敗血症之治療包括投與抗生素，例如，大環內酯抗生素，包括阿奇黴素(azithromycin)、克拉黴素(clarithromycin)、紅黴素(erythromycin)或羅紅黴素(roxithromycin)。另外抗生素包括阿莫西林(amoxicillin)、多西環素(doxycycline)、頭孢胺苄(cephalexin)、環丙沙星(ciprofloxacin)、克林黴素(clindamycin)、甲硝噻唑(metronidazole)、胺磺甲噁唑(sulfamethoxazole)、甲氧苄啶(trimethoprim)、阿莫西林、克拉維酸(clavulanate)或左氧氟沙星(levofloxacin)。於一個實施例中，因此，式(I)化合物或其醫藥上可接受

之鹽與抗生素(例如，阿奇黴素)組合或交替投與。此等抗生素中之一些(諸如阿奇黴素)具有獨立消炎性質。此等藥物均可作為用於COVID患者之消炎劑使用且對繼發性細菌感染具有治療效應。

【0121】 於治療感染COVID-19之患者中之獨特挑戰為若患者需要機械通氣(其可持續至多或大於5、10或甚至14天)，則對鎮靜之相對長期需要。針對在此治療期間之持續疼痛，可依序添加鎮痛劑及針對持續焦慮，可依序添加鎮靜劑。鎮痛劑之非限制性實例包括對乙醯胺基酚(acetaminophen)、克他命(ketamine)及PRN類鴉片(氫嗎啡酮、芬太尼(fentanyl)及嗎啡)。鎮靜劑之非限制性實例包括褪黑素(melatonin)、具有以鎮靜為主性質之非典型抗精神病藥物(奧氮平(olanzapine)、喹硫平(quetiapine))、異丙酚(propofol)或右旋美托咪啶(dexmedetomidine)、氟哌啶醇(haloperidol)及苯巴比妥(phenobarbital)。於一個實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、鹽之溶劑化物、水合物或多晶型物與疼痛緩解劑(諸如對乙醯胺基酚、克他命、氫嗎啡酮、芬太尼或嗎啡)組合或交替投與。於一個實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、鹽之溶劑化物、水合物或多晶型物與鎮靜劑(諸如褪黑素、奧氮平、喹硫平、異丙酚、右旋美托咪啶、氟哌啶醇或苯巴比妥)組合或交替投與。

【0122】 於一個實施例中，本發明之化合物以有效量與蛋白酶抑制劑(諸如PF-07304814、PF-00835231、PF-07321332(尼馬特韋(nirmatrelvir))、洛匹那韋(lopinavir)或利托那韋(ritonavir))組合使用。於一個更特定實施例中，蛋白酶抑制劑為PF-07321332(尼馬特韋)。

【0123】 於一個實施例中，本發明之化合物以有效量與RNA複製調

節劑(諸如N4-羥基胞苷)組合使用或亦可投與其前藥。於一個特定實施例中，該RNA複製調節劑為N4-羥基胞苷前藥，如WO 2019/113462中所述。於一個更特定實施例中，該RNA複製調節劑為莫努匹韋(molnupiravir)。

【0124】 於一個實施例中，本發明之化合物以有效量與鹵夫醇(halofuginol)或其對映異構體、互變異構體、溶劑化物或醫藥上可接受之鹽組合使用。

【0125】 於一個實施例中，本發明之化合物以有效量與雙嘧達莫(dipyridamole)或其溶劑化物或醫藥上可接受之鹽組合使用。

【0126】 於一個實施例中，本發明之化合物以有效量與吉西他濱(gemcitabine)或其溶劑化物或醫藥上可接受之鹽組合使用。

【0127】 於一個實施例中，本發明之化合物以有效量與AT-527(RO7496998)或其溶劑化物或醫藥上可接受之鹽組合使用。

【0128】 可用於治療COVID患者之另外藥物包括(但不限於)阿司匹林(aspirin)、秋水仙鹼(colchicine)、富馬酸二甲酯、阿克拉布替尼(acalabrutinib)、法匹拉韋(favipiravir)、芬戈莫德(fingolimod)、甲基潑尼鬆龍(methylprednisolone)、貝伐單抗(bevacizumab)、托西珠單抗、烏米芬諾韋(umifenovir)、氯沙坦(losartan)及REGN3048及REGN3051之單株抗體組合或利巴韋林(ribavirin)。此等藥物或疫苗中之任一者可與本文中所提供之活性化合物組合或交替使用以治療對此易感之病毒感染。

【0129】 於一個實施例中，本發明之化合物以有效量與抗冠狀病毒疫苗療法組合使用，該疫苗療法包括(但不限於)mRNA-1273(Moderna)、AZD-1222(AstraZeneca及University of Oxford)、

BNT162b2 (BioNTech) 、 CoronaVac (Sinovac) 、 NVX-CoV 2372 (NovoVax) 、 SCB-2019 (Sanofi 及 GSK) 、 ZyCoV-D (Zydus Cadila) 及 CoVaxin (Bharat Biotech) 。於另一實施例中，本發明之化合物以有效量與被動抗體療法或恢復期血漿療法組合使用。

【0130】 SARS-CoV-2正一直突變，其可增加毒力及傳播率。病毒之藥物抗性變異體可於利用抗病毒劑延長之治療後出現。藥物抗性可藉由編碼用於病毒複製之酶之基因的突變出現。於某些情況下，藥物針對RNA病毒感染之功效可藉由投與化合物與另一種及可能甚至兩種或三種誘導不同突變或透過與主要藥物不同路徑作用之其他抗病毒化合物組合或交替來延長、增強或恢復。已知病毒之變異體可係指如與已知病毒相比，於病毒基因組中攜帶一或多個核苷酸突變之病毒，例如，至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、60、100、200、300個或甚至更多個核苷酸突變。突變可係指核苷酸缺失、插入或置換。於一些情況下，變異體可具有不同於已知病毒之基因組至多50%、40%、30%、20%、10%、5%、4%、3%、2%或1%之病毒基因組。

【0131】 或者，藥物之藥物動力學、生物分佈、半衰期或其他參數可藉由此組合療法(若考慮協同努力，則其可包含交替療法)更改。

【0132】 可與式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑化物、鹽之溶劑化物、水合物或多晶型物組合分開或以相同醫藥組合物投與之其他治療劑之實例包括(但不限於)：

- (1)蛋白酶抑制劑；
- (2)聚合酶抑制劑(例如，吉西他濱)；
- (3)變構聚合酶抑制劑；

- (4)干擾素 α -2a，其可經聚乙二醇化或以其他方式改性，及/或利巴韋林；
- (5)非受質基抑制劑；
- (6)解螺旋酶抑制劑；
- (7)引子酶-解螺旋酶抑制劑；
- (8)反義寡脫氧核苷酸(S-ODN)；
- (9)適體；
- (10)抗核酸酶核酶；
- (11) iRNA，包含microRNA及SiRNA；
- (12)針對病毒之抗體、部分抗體或域抗體；
- (13)誘導宿主抗體反應之病毒抗原或部分抗原；
- (14)含NOD-、LRR-及熱蛋白(pyrin)域蛋白3 (NLRP3)；
- (15)麩胺醯基-脯胺醯基-tRNA合成酶抑制劑(例如，鹵夫酮(halofuginone))；
- (16)平衡核苷轉運蛋白(ENT)抑制劑(例如，雙嘧達莫)；
- (17)其他DHODH抑制劑(例如，布喹那(brequinar)、特立氟胺(teriflunomide)、來氟米特(leflunomide)、PTC299、MEDS433、AG-636、ASLAN003、JNJ-74856665、RP7214、PP-001及BAY2402234)。

【0133】 應知曉，天然同位素豐度之一些變化於合成化合物中產生，取決於用於合成之化學材料之來源。因此，不具有任何所述氘之維多莫司及根據式(I)之化合物之製劑將固有地含有少量氘代同位素類似物。儘管此變化，天然豐富穩定氫及碳同位素之濃度如與本發明之化合物之穩定同位素置換之程度相比係小的且非實質。參見，例如，*Comp.*

Biochem. Physiol. 1998 ; 119A:725 。

【0134】 在正常由氫佔用之特定位置處之術語「同位素濃化因子」係指在該位置處之氘之豐度與在該位置處之氘之天然豐度之間的比率。舉例而言，3500之同位素濃化因子意指在特定位置處之氘之量為氘之天然豐度之3500倍，或52.5%之化合物在特定位置處具有氘(即，在給定位置處之52.5%氘併入)。地球海洋中之氘之豐度為約1個原子/6500個氫原子(約154百萬分率(ppm))。因此，氘佔地球海洋中之所有天然產生之氫原子之約0.015% (以重量計，0.030%)；該豐度自一種天然水至另一種稍微變化。

【0135】 當本發明之化合物(例如，由式(I)表示之化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑化物)中之特定位置由名稱或結構指定為含有氫或氘時，應瞭解，該位置可含有其天然豐度之氫或可以氘濃化，其中同位素濃化因子為(例如)至少835 (12.5%氘併入)、至少1670 (25%氘併入)、至少3500 (52.5%氘併入)、至少4500 (67.5%氘併入)、至少5000 (75%氘)、至少5500 (82.5%氘併入)、至少6000 (90%氘併入)、至少6333.3 (95%氘併入)、至少6466.7 (97%氘併入)、至少6600 (99%氘併入)、至少6633.3 (99.5%氘併入)。

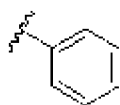
【0136】 當本發明之化合物(例如，由式(I)表示之化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑化物)中之特定位置藉由名稱或結構特定指定為「H」或「氫」時，該位置被理解為具有其天然豐度同位素組成之氫。

【0137】 當本發明之化合物(例如，由式(I)表示之化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑化物)中之特定位置藉由名稱或結構特定指定為「D」或「氘」時，該位置被理解為具有以下豐度之氘：氘之天然豐度之

至少3340倍，其為0.015% (即，至少50.1%氘併入)、氘之天然豐度之至少3500倍(52.5%氘併入)、氘之天然豐度之至少4500倍(67.5%氘併入)、至少5000倍(75%氘)、氘之天然豐度之至少5500倍(82.5%氘併入)、氘之天然豐度之至少6000倍(90% 氘併入)、氘之天然豐度之至少6333.3倍(95%氘併入)、氘之天然豐度之至少6466.7倍(97%氘併入)、氘之天然豐度之至少6600倍(99%氘併入)、或氘之天然豐度之至少6633.3倍(99.5%氘併入)。

【0138】 氘併入之百分比可藉由定量分析使用許多習知方法，諸如質譜法(峰面積)或藉由定量與來自內部標準物之信號或化合物中之其他非氘代 ^1H 信號相比特定氘代位點之剩餘殘留 ^1H -NMR信號來獲得。

【0139】 當化學名稱或結構關於正常由氘佔用之化合物之特定位置是否經同位素濃化沉默時，意欲該特定位置由其天然豐度之氘佔用。舉例而言，術語「苯基」或

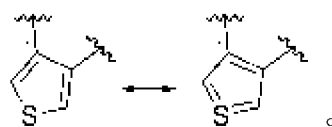


關於同位素濃化無任何進一步指定指示所有氘原子以天然豐度存在。

【0140】 當環A為部分飽和環時，環A中之雙鍵位於所述位置：



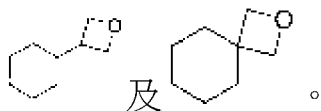
。假使環A為5-員雜芳基環，則雙鍵係於離域 π -體系內且可以內消旋形式存在。實例為下列噻吩內消旋形式：



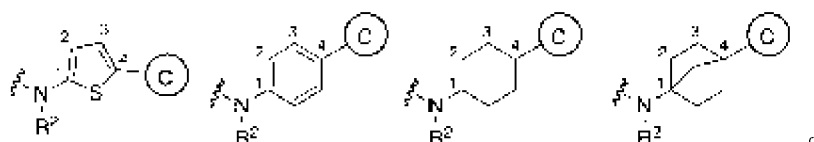
【0141】 此外，本發明之化合物部分經受互變異構。例如，若環中含有氮原子之雜芳基經與該氮原子相鄰之碳原子上之羥基取代，則下列互變異構可出現：



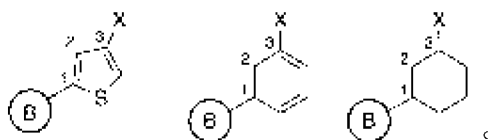
【0142】環烷基或雜環烷基可直的或螺環連接，例如，當環己烷經雜環烷基氧雜環丁烷取代時，下列結構係可能：



【0143】術語「1,4-位置」(如針對環B所提及)表示相同環上之兩個取代基之特定相對位置且意指在環上，取代基具有至少一種可能性，其中4個原子介於連接至環體系之環中之兩個取代基之間：



【0144】術語「1,3-位置」表示相同環上之兩個取代基之特定相對位置且意指在環上，取代基具有至少一種可能性，其中3個原子介於連接至環體系之兩個取代基之間，例如



【0145】當提及本發明之任何化合物(包含由式(I)表示之化合物或其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑化物)時，術語「化合物」係指具有相同化學結構之分子之統稱，不同之處在於在分子之構成氫原子中可存在同位素變型。本發明之化合物之同位素變型之相對量將取決於許多因素，包括用於製備化合物之氘代試劑之同位素純度及於用於製備化合物之各種合成步驟中併入氘之效率。

【0146】「D」及「d」均係指氘。「H」係指氫。

【0147】「經氘置換」係指一或多個氫原子經對應數目之氘原子置

換。

【0148】 本文中給定之任何式或結構亦意欲表示氘代化合物，其另外包含另外同位素標記原子。可併入本發明之化合物中之另外同位素之實例包括氫之同位素(即，氘或 ^3H)，以及碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，諸如(但不限於) ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 及 ^{125}I 。本發明進一步包含其中併入放射性同位素(諸如 ^3H 、 ^{13}C 及 ^{14}C)之各種同位素標記化合物。此等同位素標記化合物可用於代謝研究、反應動力學研究、檢測或造影技術(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))，包括藥物或受質組織分佈分析或患者之放射性治療。

【0149】 鹵素係選自氟、氯、溴及碘，更佳地氟或氯及最佳地氟。

【0150】 於本發明之上下文中，「 C_{1-4} -烷基」意指較佳地具有1至4個碳原子之飽和烴鏈，其可係直鏈或分支鏈。其實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基。較佳為 C_{1-3} -烷基，諸如甲基、乙基、丙基及異丙基，最佳為甲基。除非另有指定，否則術語「烷基」自身或作為另一取代基(例如，鹵基- C_{1-4} -烷基)之部分亦意欲包含以下更詳細定義之烷基之彼等衍生物，如「不飽和烷基」。不飽和烷基為具有一或多個雙鍵或三鍵者。較佳不飽和烷基取代基為乙烯基、2-丙烯基或丙-2-炔-1-基。

【0151】 於本發明之上下文中，術語「具有一或多個視情況經氘置換之烷基中之氫原子的 C_{1-4} -烷基」包含(但不限於)下列殘基： $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{D}$ 、 $-\text{CHD}_2$ 、 $\text{CD}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n-$ 、 $\text{CD}_3\text{CH}_2(\text{CHD})_n-$ 、 $\text{CD}_3\text{CH}_2(\text{CD}_2)_n-$ 、 $\text{CH}_2\text{DCH}_2(\text{CH}_2)_n-$ 、 $\text{CH}_2\text{DCH}_2(\text{CHD})_n-$ 、 $\text{CH}_2\text{DCH}_2(\text{CD}_2)_n-$ 、

$\text{CHD}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{n-}$ 、 $\text{CHD}_2\text{CH}_2(\text{CHD})_{n-}$ 、 $\text{CHD}_2\text{CH}_2(\text{CD}_2)_{n-}$ 、
 $\text{CD}_3\text{CHD}(\text{CH}_2)_{n-}$ 、 $\text{CD}_3\text{CHD}(\text{CHD})_{n-}$ 、 $\text{CD}_3\text{CHD}(\text{CD}_2)_{n-}$ 、
 $\text{CH}_2\text{DCHD}(\text{CH}_2)_{n-}$ 、 $\text{CH}_2\text{DCHD}(\text{CHD})_{n-}$ 、 $\text{CH}_2\text{DCHD}(\text{CD}_2)_{n-}$ 、
 $\text{CHD}_2\text{CHD}(\text{CH}_2)_{n-}$ 、 $\text{CHD}_2\text{CHD}(\text{CHD})_{n-}$ 、 $\text{CHD}_2\text{CHD}(\text{CD}_2)_{n-}$ 、
 $\text{CH}_3\text{CHD}(\text{CH}_2)_{n-}$ 、 $\text{CH}_3\text{CHD}(\text{CHD})_{n-}$ 、 $\text{CH}_3\text{CHD}(\text{CD}_2)_{n-}$ 、 $\text{CD}_3\text{CD}_2(\text{CH}_2)_{n-}$ 、
 $\text{CD}_3\text{CD}_2(\text{CHD})_{n-}$ 、 $\text{CD}_3\text{CD}_2(\text{CD}_2)_{n-}$ 、 $\text{CH}_2\text{DCD}_2(\text{CH}_2)_{n-}$ 、
 $\text{CH}_2\text{DCD}_2(\text{CHD})_{n-}$ 、 $\text{CH}_2\text{DCD}_2(\text{CD}_2)_{n-}$ 、 $\text{CHD}_2\text{CD}_2(\text{CH}_2)_{n-}$ 、
 $\text{CHD}_2\text{CD}_2(\text{CHD})_{n-}$ 、 $\text{CHD}_2\text{CD}_2(\text{CD}_2)_{n-}$ 、 $\text{CH}_3\text{CD}_2(\text{CH}_2)_{n-}$ 、
 $\text{CH}_3\text{CD}_2(\text{CHD})_{n-}$ 、 $\text{CH}_3\text{CD}_2(\text{CD}_2)_{n-}$ ，其中 n 為 0 至 2 之整數，以及
 $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CHD})_{m-}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CD}_2)_{m-}$ ，其中 m 為 1 至 2 之整數，以及
 $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$ 及 $-\text{C}(\text{CD}_3)_3$ 。含有氘之較佳 C_{1-2} -烷基為 $-\text{CD}_3$ 及
 CD_3CD_2 ，最佳為 $-\text{CD}_3$ 。

【0152】 「 C_{0-6} -伸烷基」意指各自基團為二價且將附接之殘基與分子之其餘部分連接。此外，於本發明之上下文中，「 C_0 -伸烷基」意欲表示鍵，然而 C_1 -伸烷基意指亞甲基連接體， C_2 -伸烷基意指伸乙基連接體或經甲基取代之亞甲基連接體等等。於本發明之上下文中， C_{0-6} -伸烷基較佳地表示鍵、亞甲基、伸乙基或伸丙基。除非另有指定，否則術語「伸烷基」亦意欲包含不飽和二價鍵，若適宜(即，針對「 C_{2-6} -伸烯基」可能)。不飽和 C_4 -伸烷基之代表性實例為 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 。

【0153】 術語「氟- C_{1-4} -烷基」或「 O -氟- C_{1-4} -烷基」各自意指烷基鏈中之一或多個氫原子經一或多個氟原子置換。較佳為 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CF_3 及 CF_2CF_3 。其更佳實例為 $-\text{CF}_3$ 基團之形成。

【0154】 相似適用於「鹵基- C_{1-4} -烷基」或「 O -鹵基- C_{1-4} -烷基」，

其意指烷基鏈中之一或多個氫原子經一或多個獨立地選自氟、氯、溴及碘之鹵素原子置換。

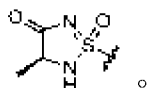
【0155】於本發明之上下文中，術語「具有一或多個視情況經氘置換之烷基中之氫原子的氟-C₁₋₄-烷基」意指若氟-C₁₋₄-烷基含有一或多個氫原子，則一或多個氫原子可經氟置換，與以上針對術語「具有一或多個視情況經氘置換之烷基中之氫原子的C₁₋₄-烷基」所述相同。應瞭解，該氟-C₁₋₄-烷基亦可經完全氟化。較佳為含有氘之氟-C₁₋₂-烷基，諸如CDF₂、CD₂CF₃及CD₂CF₂D。最佳為CDF₂。

【0156】「3-至10-員環烷基」意指包含3至10個碳原子之飽和或部分不飽和單環、雙環、螺環或多環環體系，其中形成環體系之原子(即，骨架原子)各者為碳原子。實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環己烯基、雙環[2.2.2]辛基、雙環[3.2.1]辛基、螺[3.3]庚基、雙環[2.2.1]庚基、金剛烷基及五環[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]辛基。因此，3-至6-員環烷基意指包含3至6個碳原子之飽和或部分不飽和單環、雙環或螺環環體系，然而5-至8-員環烷基意指包含5至8個碳原子之飽和或部分不飽和單環、雙環或螺環環體系。

【0157】術語「3-至6-員環烷基」包含(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、雙環[1.1.1]戊基、雙環[2.1.0]戊基及螺[2.3]己基。更佳為環丙基或環丁基。

【0158】「含有1至4個獨立地選自N、O及S之雜原子之3-至10-員雜環烷基」意指飽和或部分不飽和3至10員碳單環、雙環、螺環或多環環，其中1、2、3或4個碳原子各自經1、2、3或4個雜原子置換，其中雜原子獨立地選自N、O或S。環中之硫雜原子亦可被氧化成S=O或SO₂。環

中之碳原子亦可被氧化成C=O。其實例包括環氧基、氧雜環丁烷基、吡咯啉基、四氫呋喃基、哌啉基、哌嗪基、四氫哌喃基、1,4-二噁烷基、嗎啉基、4-奎寧環基、1,4-二氫吡啉基及6-氮雜雙環[3.2.1]辛基。雜環烷基可經由碳、氮(例如，嗎啉或哌啉中)或硫原子與分子之其餘部分連接。S-連接之雜環烷基之實例為環狀磺醯亞胺



【0159】 術語「3-至6-員雜環烷基」包含(但不限於)環氧基、氧雜環丁烷基、吡咯啉基、四氫呋喃基、哌啉基、哌嗪基、2-氧雜螺[3.3]庚基、四氫哌喃基、1,4-二噁烷基、嗎啉基及類似者。

【0160】 「6-或10-員芳基」為苯基或萘基。

【0161】 「含有1至6個獨立地選自N、O及S之雜原子之5-至10-員雜芳基」意指含有獨立地選自N、O及S之至多6個雜原子之5-至10-員單環或雙環雜芳環體系(於本申請案內，亦稱作雜芳基)。單環雜芳環之實例包括吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、吡啉基、嘧啉基、吡嗪基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、三唑基、噁二唑基及噻二唑基。其進一步意指雙環體系，其中該(等)雜原子可存在於一個環或包含橋頭原子之兩個環中。其實例包括喹啉基、異喹啉基、喹噁啉基、苯并咪唑基、苯并異噁唑基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、吲哚基、吲嗪基、1,5-萘啉基、1,7-萘啉基及吡唑并[1,5-a]嘧啉基。雜芳基體系之氮或硫原子亦可視情況被氧化成對應N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。

【0162】 「5-員雜芳基」意指含有獨立地選自N、O及S之至多3個雜原子之單環芳環體系。單環雜芳環之實例包括吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基及噁唑基。環中之硫雜原子亦可被氧化成S=O或SO₂。

【0163】 5-員雜環戊烯基意指部分不飽和5-員碳單環環，其中1或2個碳原子各自經1或2個雜原子置換，其中雜原子獨立地選自N、O及S。其實例包括2,3-二氫呋喃基、2,5-二氫呋喃基、2,5-二氫噻吩基或2,5-二氫-1H-吡咯。環中之硫雜原子亦可被氧化成S=O或SO₂。

【0164】 本發明之化合物可取決於其結構以互變異構或立體異構形式(對映異構體、非對映異構體)存在。因此，本發明亦包含互變異構體、對映異構體或非對映異構體及其各自混合物。立體異構一致成分可以已知方式自對映異構體及/或非對映異構體之此等混合物分離。

【0165】 術語「非對映異構體」意指非彼此之鏡像且彼此不可重疊之立體異構體。術語「對映異構體」意指本發明之化合物之各個別光學活性形式，其具有至少80% (即，至少90%之一種對映異構體及至多10%之其他對映異構體)，較佳地至少90%及更佳地至少98%之光學純度或對映異構體過量(如藉由此項技術中之標準方法所測定)。

【0166】 術語「醫藥上可接受之鹽」係指自醫藥上可接受之無毒鹼(包括無機鹼及有機鹼)製備之鹽。因此，含有酸性基團之本發明之化合物可在此等基團上呈現及可根據本發明用作(例如)鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽或銨鹽。此等鹽之更精確實例包括鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽或與氨水或有機胺(諸如，例如，乙胺、乙醇胺、三乙醇胺或胺基酸)之鹽。各自鹽可藉由熟習此項技術者已知之習慣方法，如(例如)藉由使此等與有機鹼或無機鹼於溶劑或分散劑中接觸，或藉由與其他鹽之陽離子交換來獲得。本發明亦包含本發明之化合物之所有鹽，由於低生理相容性，其不直接適用於醫藥劑，但是其可用作(例如)用於化學反應或用於製備醫藥上可接受之鹽之中間體。

【0167】 另外，本發明之化合物可以溶劑化物形式(諸如包含水作為溶劑化物之彼等)，或醫藥上可接受之溶劑化物(諸如醇，特定言之乙醇)存在。溶劑之化學計量或非化學計量量藉由非共價分子間力約束。當溶劑為水時，「溶劑化物」為「水合物」。應瞭解，「醫藥上可接受之鹽」可另外視情況含有「溶劑化物」。

【0168】 如本文中所用，術語「多晶型物」係指化合物或其鹽、水合物或溶劑化物之結晶形式，特定言之晶體包裝排列。所有多晶型物具有相同元素組成。如本文中所用，術語「結晶」係指由結構單元之有序排列組成之固態形式。相同化合物或其鹽、水合物或溶劑化物之不同結晶形式自呈固態之分子之不同包裝產生，其導致不同晶體對稱性及/或晶胞參數。不同結晶形式通常具有不同X-射線繞射圖、紅外光譜、熔點、密度、硬度、晶體形狀、光學及電性質、穩定性及溶解度。

【0169】 術語「有效量」意欲包含當投與時，足以防止正在治療之病症、疾病或病狀之症狀中之一或多者之發展或在一定程度上緩解之化合物的量。術語「有效量」亦係指足以引起細胞、組織、系統、動物或人類之生物或醫學反應之化合物之量，其正在由研究者、獸醫、醫生或臨床醫生尋求。

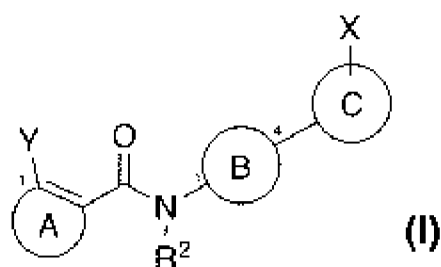
【0170】 如本文中所用，術語「個體」係指動物王國之任何成員，包括人類。於一些實施例中，「個體」係指在任何發展階段之人類。於一些實施例中，「個體」係指人類患者。於一些實施例中，「個體」係指非人類動物。於一些實施例中，該非人類動物為哺乳動物(例如，嚙齒動物、小鼠、大鼠、兔、猴、犬、貓、綿羊、牛、靈長類動物或豬)。於一些實施例中，個體包括(但不限於)哺乳動物、鳥、爬行動物、兩棲動物、

魚或蠕蟲。於一些實施例中，個體可為轉殖基因動物、經遺傳工程改造之動物或純系。

【0171】 出人意料地發現，如本文中詳述之化合物顯示有益效應，例如，更高微粒體穩定性。下列實例部分顯示進一步細節。

【0172】 利用以上背景，下列連續編號實施例提供本發明之另外特定態樣：

1. 一種式(I)化合物



或其對映異構體、非對映異構體、互變異構體、溶劑化物或醫藥上可接受之鹽，其中

A選自具有一或多個視情況經氬置換之氫原子之5-員雜芳基、環戊烯基及雜環戊烯基，

該A未經取代或經獨立地選自由鹵素、-CN、-NO₂、側氧基、-OH、C₁₋₄-烷基、-O-C₁₋₄-烷基、氟-C₁₋₄-烷基及-O-氟-C₁₋₄-烷基組成之群之1至5個取代基取代，環A具有一或多個視情況經氬置換之烷基中之氫原子；

B選自由5-至10-員環烷基、含有1至4個獨立地選自N、O及S之雜原子之4-至10-員雜環烷基、6-或10-員芳基及含有1至6個獨立地選自N、O及S之雜原子之5-至10-員雜芳基組成之群，

其中環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基未經取代或經1至4個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、-CN、-NO₂、側氧基、C₁₋₄-烷基、C₀₋₆-伸烷基-OR²¹、C₀₋₆-伸烷基-(3-至6-員環烷基)、C₀₋₆-伸烷基-(3-

至6-員雜環烷基)、C₀₋₆-伸烷基-S(=O)_n(=NR²³)_mR²¹、C₀₋₆-伸烷基-NR²¹S(=O)_x(=NR²³)_yR²¹、C₀₋₆-伸烷基-S(=O)_x(=NR²³)_yNR²¹R²²、C₀₋₆-伸烷基-NR²¹S(=O)_x(=NR²³)_yNR²¹R²²、C₀₋₆-伸烷基-CO₂R²¹、C₀₋₆-伸烷基-O-COR²¹、C₀₋₆-伸烷基-CONR²¹R²²、C₀₋₆-伸烷基-NR²¹-COR²¹、C₀₋₆-伸烷基-NR²¹-CONR²¹R²²、C₀₋₆-伸烷基-O-CONR²¹R²²、C₀₋₆-伸烷基-NR²¹-CO₂R²¹、C₀₋₆-伸烷基-NR²¹R²²，

其中烷基、伸烷基、3-至6-員環烷基及3-至6-員雜環烷基未經取代或經1至6個獨立地選自鹵素、-CN、側氧基、-OH、C₁₋₄-烷基、鹵基-C₁₋₄-烷基、-O-C₁₋₄-烷基及-O-鹵基-C₁₋₄-烷基之取代基取代；

且其中視情況該芳基或雜芳基部分中之兩個相鄰取代基形成視情況含有1至3個獨立地選自O、S或N之雜原子之5-至8-員部分不飽和環，

其中此另外環視情況經1至4個獨立地選自鹵素、-CN、側氧基、-OH、C₁₋₄-烷基、鹵基-C₁₋₄-烷基、-O-C₁₋₄-烷基及-O-鹵基-C₁₋₄-烷基之取代基取代，

且其中環B上之殘基-NR²處於相對於環C之1,4-位置，

B具有一或多個視情況經氬置換之氫原子；

C選自由5-至10-員環烷基、含有1至4個獨立地選自N、O及S之雜原子之4-至10-員雜環烷基、6-或10-員芳基及含有1至6個獨立地選自N、O及S之雜原子之5-至10-員雜芳基組成之群，

其中環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基未經取代或經1至4個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、-CN、-NO₂、側氧基、C₁₋₄-烷基、C₀₋₆-伸烷基-OR³¹、C₀₋₆-伸烷基-(3-至6-員環烷基)、C₀₋₆-伸烷基-(3-至6-員雜環烷基)、C₀₋₆-伸烷基-S(=O)_n(=NR³³)_mR³¹、C₀₋₆-伸烷基-

$\text{NR}^{31}\text{S}(=\text{O})_x(=\text{NR}^{33})_y\text{R}^{31}$ 、 C_{0-6} -伸烷基- $\text{S}(=\text{O})_x(=\text{NR}^{33})_y\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 C_{0-6} -伸
 烷基- $\text{NR}^{31}\text{S}(=\text{O})_x(=\text{NR}^{33})_y\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 C_{0-6} -伸烷基- CO_2R^{31} 、 C_{0-6} -伸烷基-
 O-COR^{31} 、 C_{0-6} -伸烷基- $\text{CONR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 C_{0-6} -伸烷基- $\text{NR}^{31}\text{-COR}^{31}$ 、 C_{0-6} -伸
 烷基- $\text{NR}^{31}\text{-CONR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 C_{0-6} -伸烷基- $\text{O-CONR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 C_{0-6} -伸烷基- $\text{NR}^{31}\text{-}$
 CO_2R^{31} 、 C_{0-6} -伸烷基- $\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ ，

其中烷基、伸烷基、3-至6-員環烷基及3-至6-員雜環烷基未經取代或
 經1至6個獨立地選自鹵素、-CN、側氧基、-OH、 C_{1-4} -烷基、鹵基- C_{1-4} -
 烷基、-O- C_{1-4} -烷基及-O-鹵基- C_{1-4} -烷基之取代基取代；

且其中視情況該芳基或雜芳基部分中之兩個相鄰取代基形成視情況
 含有1至3個獨立地選自O、S或N之雜原子之5-至8-員部分不飽和環，

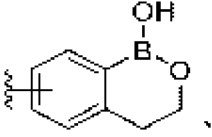
其中此另外環視情況經1至4個獨立地選自鹵素、-CN、側氧基、-
 OH、 C_{1-4} -烷基、鹵基- C_{1-4} -烷基、-O- C_{1-4} -烷基及-O-鹵基- C_{1-4} -烷基之取
 代基取代，

C具有一或多個視情況經氘置換之氫原子；

X選自H、D、鹵素、-CN、-NO₂、 C_{1-6} -烷基、-O- C_{1-6} -烷基、O-鹵
 基- C_{1-6} -烷基、 C_{0-6} -伸烷基-OR⁴¹、 C_{0-6} -伸烷基-(3-至6-員環烷基)、 C_{0-6} -
 伸烷基-(3-至6-員雜環烷基)、 C_{0-6} -伸烷基-S(=O)_n(=NR⁴³)_mR⁴¹、 C_{0-6} -伸烷
 基-NR⁴¹S(=O)_x(=NR⁴³)_yR⁴¹、 C_{0-6} -伸烷基-S(=O)_x(=NR⁴³)_yNR⁴¹R⁴²、 C_{0-6} -
 伸烷基-NR⁴¹S(=O)_x(=NR⁴³)_yNR⁴¹R⁴²、 C_{0-6} -伸烷基-CO₂R⁴¹、 C_{0-6} -伸烷基
 -O-COR⁴¹、 C_{0-6} -伸烷基-CONR⁴¹R⁴²、 C_{0-6} -伸烷基-NR⁴¹-COR⁴¹、 C_{0-6} -伸
 烷基-NR⁴¹-CONR⁴¹R⁴²、 C_{0-6} -伸烷基-O-CONR⁴¹R⁴²、 C_{0-6} -伸烷基-NR⁴¹-
 CO₂R⁴¹、 C_{0-6} -伸烷基-NR⁴¹R⁴²，其中雜環烷基包含1、2、3或4個獨立地
 選自N、O或S之雜原子，

其中烷基、伸烷基、環烷基及雜環烷基未經取代或經1至6個獨立地選自鹵素、-CN、側氧基、-OH、C₁₋₄-烷基、鹵基-C₁₋₄-烷基、-O-C₁₋₄-烷基及-O-鹵基-C₁₋₄-烷基之取代基取代，

X具有一或多個視情況經氬置換之氫原子；

Y選自 -CONH-CN、-CONHOH、-CONHOR¹⁰、-CONR¹⁰OH、-C(=NOH)NR¹¹R¹²、-CONHS(=O)_x(=NR¹³)_yR¹⁰、-CONHS(=O)_y(=NR¹³)_yNR¹¹R¹²、-SO₃H、-S(=O)_x(=NR¹³)_yNHCOR¹⁰、-S(=O)_x(=NR¹³)_yNHR¹¹、-P(=O)(OH)₂、-P(=O)(NR¹¹R¹²)OH、-P(=O)R¹¹(OH)、-B(OH)₂、

R^{10} 選自 C_{1-6} -烷基、3-至6-員環烷基或3-至6-員雜環烷基，

其中烷基、環烷基及雜環烷基未經取代或經1至3個獨立地選自鹵素、-CN、 C_{1-4} -烷基、鹵基- C_{1-4} -烷基、3-至6-員環烷基、鹵基-(3-至6-員環烷基)、3-至6-員雜環烷基、鹵基-(3-至6-員雜環烷基)、-OH、側氧基、-O- C_{1-4} -烷基及-O-鹵基- C_{1-4} -烷基之取代基取代，其中雜環烷基包含1、2、3或4個獨立地選自N、O或S之雜原子，

R^{10} 具有一或多個視情況經氘置換之氫原子；

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{41} 、 R^{42} 獨立地選自H、 C_{1-6} -烷基、3-至6-員環烷基或3-至6-員雜環烷基，

其中烷基、環烷基或雜環烷基未經取代或經1至3個獨立地選自鹵素、-CN、 C_{1-4} -烷基、鹵基- C_{1-4} -烷基、3-至6-員環烷基、鹵基-(3-至6-員環烷基)、3-至6-員雜環烷基、鹵基-(3-至6-員雜環烷基)、-OH、側氧基、-O- C_{1-4} -烷基及-O-鹵基- C_{1-4} -烷基之取代基取代，其中雜環烷基包含1、2、3或4個獨立地選自N、O或S之雜原子，

R^{11} 及/或 R^{12} 及/或 R^{21} 及/或 R^{22} 及/或 R^{31} 及/或 R^{32} 及/或 R^{41} 及/或 R^{42} 具有一或多個視情況經氘置換之氫原子；

或當與其所連接之氮一起時， R^{11} 及 R^{12} 、 R^{21} 及 R^{22} 、 R^{31} 及 R^{32} 、 R^{41} 及 R^{42} 各自完成含有碳原子及視情況含有1或2個選自O、S或N之雜原子之3-至6-員環；且

其中此環未經取代或經1至3個獨立地選自鹵素、-CN、 C_{1-4} -烷基、鹵基- C_{1-4} -烷基、3-至6-員環烷基、鹵基-(3-至6-員環烷基)、3-至6-員雜環烷基、鹵基-(3-至6-員雜環烷基)、-OH、側氧基、-O- C_{1-4} -烷基及-O-鹵基- C_{1-4} -烷基之取代基取代，

R^{11} 及/或 R^{12} 及/或 R^{21} 及/或 R^{22} 及/或 R^{31} 及/或 R^{32} 及/或 R^{41} 及/或 R^{42} 具有一或多個視情況經氘置換之氫原子；

R^{13} 、 R^{23} 、 R^{33} 、 R^{43} 獨立地選自 H、-CN、-NO₂、C₁₋₆-烷基、-CO-O-C₁₋₆-烷基、3-至6-員環烷基或3-至6-員雜環烷基，

其中烷基、環烷基或雜環烷基未經取代或經1至3個獨立地選自鹵素、-CN、C₁₋₄-烷基、鹵基-C₁₋₄-烷基、3-至6-員環烷基、鹵基-(3-至6-員環烷基)、3-至6-員雜環烷基、鹵基-(3-至6-員雜環烷基)、-OH、側氧基、-O-C₁₋₄-烷基及-O-鹵基-C₁₋₄-烷基之取代基取代，其中雜環烷基包含1、2、3或4個獨立地選自N、O或S之雜原子，

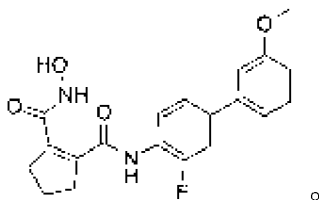
R^{13} 及/或 R^{23} 及/或 R^{33} 及/或 R^{43} 具有一或多個視情況經氘置換之氫原子；

n 、 m 、 x 、 y 獨立地選自0至2；

限制條件為針對連接至相同硫原子之該殘基之整數 m 及 n 之加總獨立地選自0至2；

限制條件為針對連接至相同硫原子之該殘基之整數 x 及 y 之加總獨立地選自1或2；

且限制條件為不包括下列結構：



【0173】 2.如實施例1之式(I)化合物或其溶劑化物或醫藥上可接受之鹽，其中

Y 選 自 -CONH-CN、-CONHOR¹⁰、-CONR¹⁰OH、-

$C(=NOH)NR^{11}R^{12}$ 、 $-CONHS(=O)_x(=NR^{13})_yR^{10}$ 、 -

$CONHS(=O)_y(=NR^{13})_yNR^{11}R^{12}$ 、  、  ;

R^{10} 選自 C_{1-3} -烷基、環丙基或氧雜環丁烷-3-基，

其中烷基、環丙基或氧雜環丁烷-3-基未經取代或經1至3個獨立地選自F、-CN、Me、 CHF_2 、 CF_3 、-OH、側氧基、-OMe、- $OCHF_2$ 及- OCF_3 之取代基取代， R^{10} 具有一或多個視情況經氘置換之氫原子；

R^{11} 及 R^{12} 獨立地選自H或 C_{1-3} -烷基，

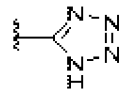
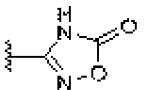
其中烷基未經取代或經1至3個獨立地選自F、-CN、Me、 CHF_2 、 CF_3 、-OH、側氧基、-OMe、- $OCHF_2$ 及- OCF_3 之取代基取代， R^{11} 及/或 R^{12} 具有一或多個視情況經氘置換之氫原子；

R^{13} 選自H、-CN及 C_{1-3} -烷基，

其中烷基未經取代或經1至3個獨立地選自F、-CN、Me、 CHF_2 、 CF_3 、-OH、側氧基、-OMe、- $OCHF_2$ 及- OCF_3 之取代基取代， R^{13} 具有一或多個視情況經氘置換之氫原子；

x為1且y為1或x為2且y為0。

【0174】 3.如實施例1或2之式(I)化合物或其溶劑化物或醫藥上可接受之鹽，其中

Y 選自 $-CONH-CN$ 、 $-CONHOR^{10}$ 、 $-C(=NOH)NR^{11}R^{12}$ 、 -
 $CONHS(=O)_x(=NR^{13})_yR^{10}$ 、 $-CONHS(=O)_y(=NR^{13})_yNR^{11}R^{12}$ 、  、
 ;

R^{10} 選自 C_{1-3} -烷基、環丙基或氧雜環丁烷-3-基，

其中烷基、環丙基或氧雜環丁烷-3-基未經取代或經1至3個獨立地選

自消炎劑、抗病毒劑、免疫抑制劑及/或免疫調節劑、類固醇、非類固醇消炎劑、抗組胺劑、鎮痛劑及其適宜混合物之另外治療劑。

【0192】

實驗部分

本發明之含羧酸中間體可如WO2003/006425及WO2004/056797 (及其中引用之參考文獻)中闡述製備。藉由使用適宜氬代建構組元或經由氫-氬交換(例如, *Synthesis* 2019 ; 51:1319或*Angew. Chem. Int. Ed.* 2018 ; 57:3022), 可製備經氬代之中間體。

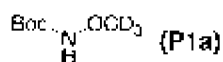
【0193】 本發明之化合物可藉由此項技術中已知之方法之組合製備, 該等方法包括以下反應圖I中所述之程序。合成途徑以B-環**I-a**與C-環**I-b**之鈴木(Suzuki)偶合(V = 硼酸或硼酸酯, W = Br、I或Oms ; 或相反官能化)或藉由使用另一C-C偶合程序(例如, **實例4**)開始。使**I-c**之胺基與羧酸**I-d** (H = H或烷基, 例如, 各自為**實例16**或**實例9**)或酸酐**I-e** (例如, **實例5**)經由醯胺偶合(及視情況在R = 烷基之情況下, 酯之皂化)反應, 以得到羧酸**I-f**。可必要地分離已形成之兩種區域異構體(或於朝向新殘基Y之官能化後)。最後, 將羧酸轉換成式(I)中之殘基Y, 例如, 藉由偶合烷氧基胺(例如, **實例4**)、烷基磺醯胺(例如, **實例1**)或視情況經取代之硫酸二醯胺(例如, **實例2**)或朝向四唑(例如, **實例3**)或噁二唑(例如, **實例4**)之操作。式(I)化合物亦可藉由針對適宜官能化之A環羧酸**I-g**與胺**I-c**之醯胺偶合直接製備(例如, **實例10**)。

rt	室溫(20±4°C)
TCFH	六氟磷酸氫- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基甲醯銨
TEA	三乙胺
Tf	三氟甲磺酸鹽

【0195】

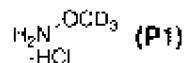
實驗部分

製備實例P1：

步驟1：(甲氧基-*d3*)胺基甲酸第三丁酯(P1a)

向含於MeCN (20 mL)中之羥基胺基甲酸第三丁酯(10 g)之溶液中添加K₂CO₃ (31 g)及CD₃I (4.7 mL)。將混合物在65°C下攪拌過夜，冷卻，過濾，濃縮及藉由FCC (PE:EA = 20:1)純化，以得到呈無色油之化合物P1a。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.23 (s, 1H), 1.49 (s, 9H)。LCMS (ESI)：m/z 173.1 (M+Na)⁺。

【0196】

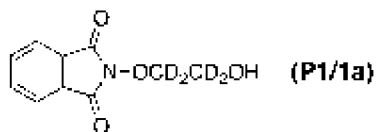
步驟2：O-(甲基-*d3*)羥基胺鹽酸鹽(P1)

向含於1,4-二噁烷(15 mL)中之化合物P1a (7.0 g)之溶液中添加4M HCl之二噁烷溶液(15 mL)及將混合物在室溫下攪拌16小時。將混合物過濾及將濾餅用1,4-二噁烷(15 mL)洗滌及然後再次用PE洗滌兩次。將固體於真空中乾燥，以得到呈白色固體之P1。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.03 (s, 3H)。LCMS (ESI)：m/z 51.1 (M-Cl)⁺。

【0197】

製備實例P1/1：

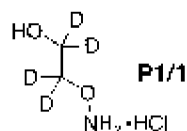
步驟1： 2-(2-羥基乙氧基-1,1,2,2-*d*4)異吡啶啉-1,3-二酮(**P1/1a**)



與針對WO2014/081025中之未經氘代之溴化物所述相似，藉由使2-羥基異吡啶啉-1,3-二酮與2-溴乙烷-1,1,2,2-*d*4-1-醇於MeCN及NEt₃中反應，可製備中間體**P1/1a**。

【0198】

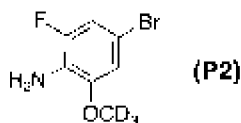
步驟2： 2-(胺基氧基)乙-1,1,2,2-*d*4-1-醇(**P1/1**)



與針對*J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1987:2829中之未經氘代之醇所述相似，藉由使中間體**P1/1a**與胼於乙醇中反應，然後將游離胺於4M HCl之1,4-二噁烷溶液中製漿及最後蒸發溶劑，可製備建構組元**P1/1**。

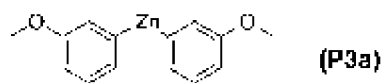
【0199】**製備實例P2：**

4-溴-2-氟-6-(甲氧基-*d*3)苯胺(**P2**)



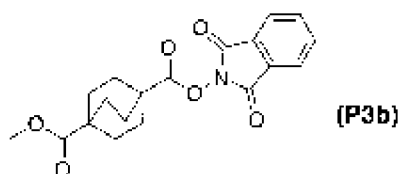
向含於MeCN (5 mL)中之2-胺基-5-溴-3-氟苯酚(300 mg)之溶液中添加K₂CO₃ (0.4 g)及CD₃I (0.15 mL)。將混合物在65°C下攪拌過夜，冷卻至室溫，過濾，濃縮及藉由FCC (PE:EA = 20:1)純化，以得到呈油之化合物**P2**。LCMS (ESI)：m/z 223.2/225.1 (M+H)⁺。

【0200】

製備實例P3：**步驟1：雙(3-甲氧基苯基)鋅(P3a)**

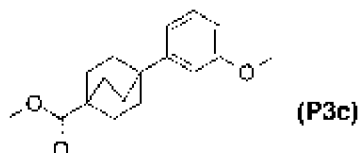
在室溫下，向(3-甲氧基苯基)溴化鎂(42 mL，1M含於THF中)之混合物中添加LiCl (2.67 g)及ZnCl₂ (20 mL，1M含於THF中)。將混合物在室溫下攪拌1小時，得到呈含於THF中之溶液之化合物**P3a**。

【0201】 步驟2：雙環[2.2.2]辛烷-1,4-二甲酸1-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-酯) 4-甲酯(P3b)



在室溫下，在氮氣氛圍下，將*N,N*-二異丙基碳二亞胺(3.6 g)添加至含於CH₂Cl₂ (50 mL)中之4-(甲氧羰基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸(5.0 g)、2-羥基吡啶啉-1,3-二酮(3.8 g)、DMAP (864 mg)之溶液中。將混合物在室溫下攪拌過夜，用H₂O (2 x 300 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，過濾，濃縮及藉由FCC純化，以得到呈白色固體之化合物**P3b**。LCMS (ESI)：m/z 380.2 (M+Na)⁺。

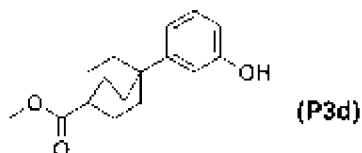
【0202】 步驟3：4-(3-甲氧基苯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(P3c)



在室溫下，將化合物**P3a** (約20 mmol，呈THF溶液)添加至化合物**P3b** (3.0 g)、2-甲基-6-(6-甲基-2-吡啶基)吡啶(0.93 g)、鎳(II)-乙醯基丙酮(1.08 g)及CH₃CN (50 mL)之溶液中。將混合物用3個真空氮氣循環脫

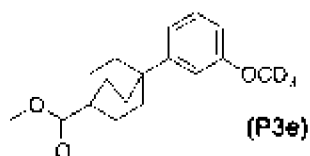
氫，在80°C下攪拌過夜，冷卻至室溫及濃縮。將殘留物用水(50 mL)稀釋及用EtOAc (3 x 50 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水(2 x 50 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，濃縮及藉由FCC純化，以得到呈淺黃色固體之化合物**P3c**。LCMS (ESI) : m/z 275.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0203】 步驟4：4-(3-羥基苯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(P3d)



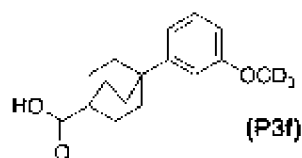
向含於DCM (40 mL)中之化合物**P3c** (1.9 g)之混合物中添加 BBr_3 (1M, 10 mL)及將混合物在室溫下攪拌4小時，倒入水(50 mL)中及用DCM (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，過濾，濃縮及藉由FCC純化，以得到呈白色固體之化合物**P3d**。LCMS (ESI) : m/z 260.8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0204】 步驟5：4-(3-(甲氧基-*d*3)苯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯(P3e)



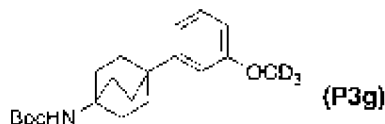
向含於 CH_3CN (20 mL)中之化合物**P3d** (1.6 g)之混合物中添加 CD_3I (1.8 g)及 K_2CO_3 (1.7 g)及將混合物在60°C下攪拌12小時，冷卻至室溫，倒入水(80 mL)中及用EA (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，過濾，濃縮及藉由FCC純化，以得到呈白色固體之化合物**P3e**。LCMS (ESI) : m/z 278.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0205】 步驟6：4-(3-(甲氧基-*d*3)苯基)雙環[2.2.2]辛烷-1-甲酸(P3f)



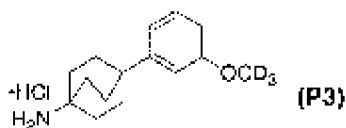
向含於MeOH (20 mL)中之化合物**P3e** (1.6 g)之混合物中添加LiOH (5 mL, 2M)及將混合物在室溫下攪拌12小時，濃縮及用1N HCl調整至pH = 6。然後將混合物藉由製備型HPLC純化，以得到呈白色固體之化合物**P3f**。LCMS (ESI) : m/z 264.0 (M+H)⁺。

【0206】 步驟7：(4-(3-(甲氧基-*d*3)苯基)雙環[2.2.2]辛-1-基)胺基甲酸第三丁酯(**P3g**)



向含於甲苯(30 mL)中之化合物**P3f** (1.5 g)之混合物中添加(Boc)₂O (1.3 g)、二苯基磷醯基疊氮化物(1.65 g)及TEA (1.2 g)。將混合物在80°C下攪拌12小時，冷卻至室溫，倒入水(80 mL)中及用EA (3 x 30 mL)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，過濾，濃縮及藉由FCC純化，以得到呈白色固體之化合物**P3g**。LCMS (ESI) : m/z 335.0 (M+H)⁺。

【0207】 步驟7：4-(3-(甲氧基-*d*3)苯基)雙環[2.2.2]辛-1-胺鹽酸鹽 (**P3**)

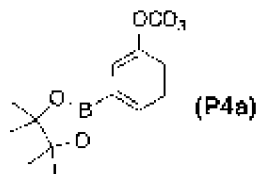


向含於MeOH中之化合物**P3g** (510 mg)之混合物中添加HCl (4M含於MeOH中)。將混合物在室溫下攪拌3小時及濃縮，以得到呈白色固體之化合物**P3**。LCMS (ESI) : m/z 235.3 (M-Cl)⁺。

【0208】

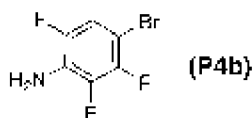
製備實例P4：

步驟1：2-(3-(甲氧基-*d*3)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環
(**P4a**)



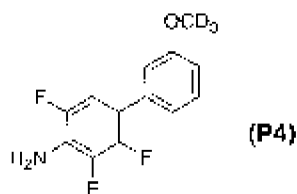
向含於MeCN (50 mL)中之3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯酚(10 g)之溶液中添加K₂CO₃ (18.8 g)及CD₃I (3.39 mL)。將混合物在65°C下攪拌過夜，冷卻至室溫，過濾，濃縮及藉由FCC (PE:EA = 20:1)純化，以得到呈油之化合物**P4a**。

【0209】 步驟2：4-溴-2,3,6-三氟苯胺(**P4b**)



向含於DMF (20 mL)中之2,3,6-三氟苯胺(1 g)之溶液中添加*N*-溴琥珀醯亞胺(1.2 g)及將混合物在0°C下攪拌3小時，濃縮及藉由FCC (PE:EA = 2:1)純化，以得到呈黃色固體之化合物**P4b**。

【0210】 步驟3：2,3,5-三氟-3'-(甲氧基-*d*3)-[1,1'-聯苯]-4-胺(**P4**)

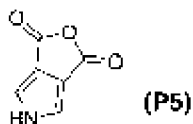


向含於1,4-二噁烷(20 mL)及H₂O (2 mL)中之化合物**P4a** (300 mg)之溶液中添加化合物**P4b** (379 mg)、Cs₂CO₃ (1.3 g)及Pd(PPh₃)₄ (30 mg)。將混合物在90°C下加熱3小時，冷卻，用水稀釋及用EtOAc (3x)萃取。分離合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾，濃縮及藉由FCC (PE:EA = 8:1)純化，以得到呈黃色固體之化合物**P4**。LCMS (ESI)：m/z 257.1 (M+H)⁺。

【0211】

製備實例P5：

1*H*-咪喃并[3,4-*c*]吡咯-1,3(5*H*)-二酮(P5)

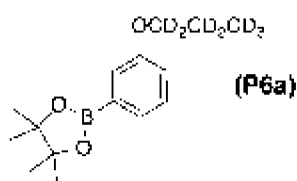


向含於無水THF (50 mL)中之1*H*-吡咯-3,4-二甲酸(400 mg)之溶液中添加二環己基碳二亞胺(797 mg)。將混合物在80°C下攪拌2小時，冷卻至室溫，濃縮及藉由製備型HPLC純化，以得到呈白色固體之化合物P5。

【0212】

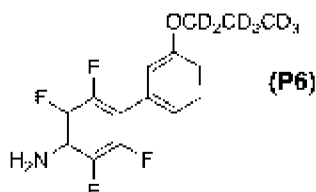
製備實例P6：

步驟1：4,4,5,5-四甲基-2-(3-(丙氧基-*d*7)苯基)-1,3,2-二氧雜硼戊環(P6a)

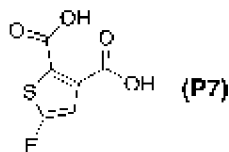


向含於MeCN (2 mL)中之3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯酚(200 mg)及K₂CO₃ (376 mg)之溶液中添加C₃D₇I (241 mg)。將混合物在60°C下攪拌過夜，冷卻，用水稀釋及用EtOAc (3x)萃取。分離合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾，濃縮及藉由FCC (PE:EA = 20:1)純化，以得到呈無色油之化合物P6a。LCMS (ESI)：m/z 270.3 (M+H)⁺。

【0213】 步驟2：2,3,5,6-四氟-3'-(丙氧基-*d*7)-[1,1'-聯苯]-4-胺(P6)



向含於1,4-二噁烷(2 mL)及H₂O (0.2 mL)中之化合物P6a (150 mg)之

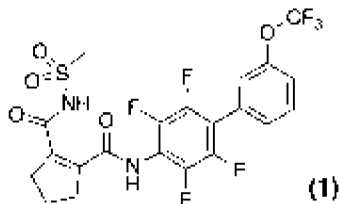
5-氟噻吩-2,3-二甲酸(**P7**)

向含於第三丁醇(4 mL)及H₂O (1 mL)中之5-氟噻吩-2,3-二甲酸(400 mg)之溶液中添加NaClO₂ (3.4 g)及NaHPO₄ (600 mg)。將混合物在室溫下攪拌1小時，濃縮及藉由逆相急驟層析法(C18) (含0.1% TFA之水，10至100% MeCN)純化，以得到呈白色固體之化合物**P7**。LCMS (ESI)：m/z 191.1 (M+H)⁺。

【0216】

實例1：

*N*¹-(甲磺醯基)-*N*²-((2,3,5,6-四氟-3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-4-基)環戊-1-烯-1,2-二甲醯胺(**1**)

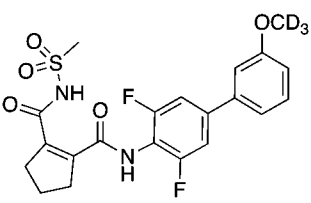
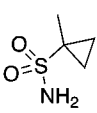
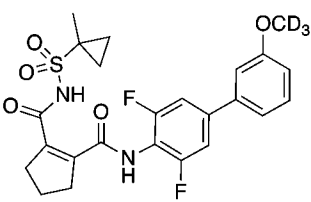
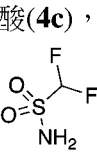
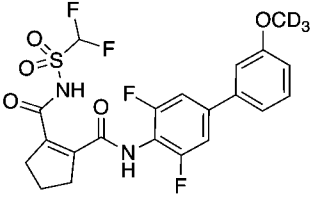
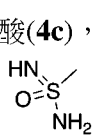
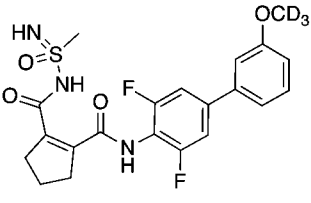
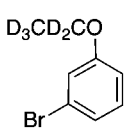
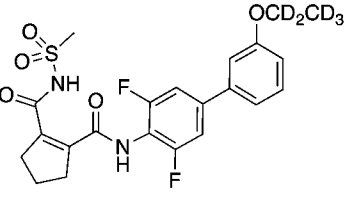
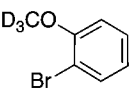
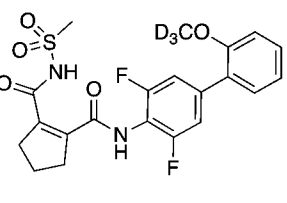


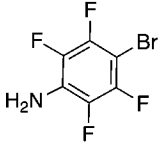
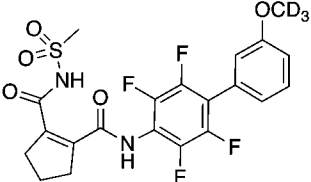
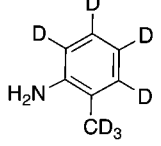
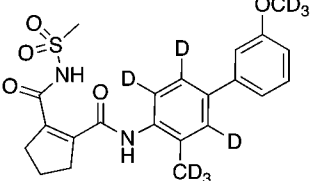
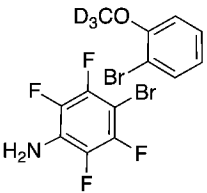
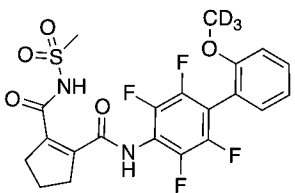
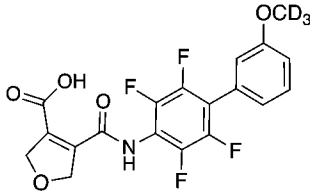
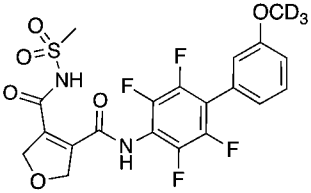
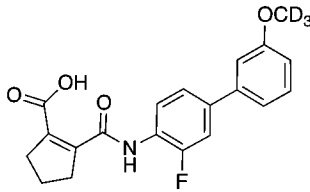
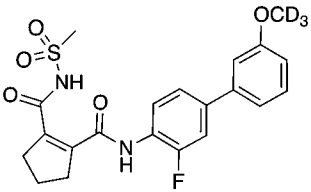
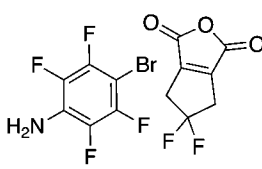
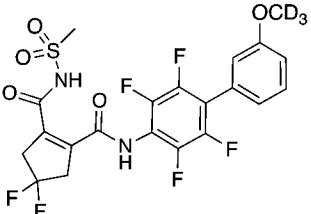
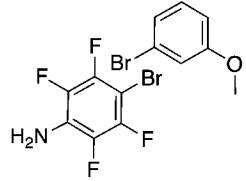
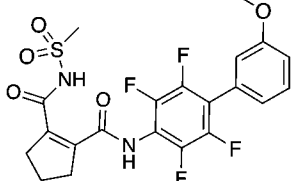
向含於DCM (5 mL)中之2-((2,3,5,6-四氟-3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-4-基)胺甲醯基)環戊-1-烯-1-甲酸(120 mg, 0.25 mmol)之溶液中添加甲磺醯胺(37 mg, 0.38 mmol)、二環己基碳二亞胺(80 mg, 0.38 mmol)、4-二甲胺基吡啶(32 mg, 0.25 mmol)及TEA (79 μL, 0.77 mmol)。將混合物在60°C下於密封管中攪拌8小時，然後冷卻至室溫及用水(5 mL)稀釋。分離有機層，濃縮及然後藉由製備型HPLC純化，以得到呈白色固體之化合物**1**。¹H-NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 7.63 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.94-2.86 (m, 4H), 1.97-1.85 (m, 2H)。LCMS (ESI)：m/z 541.2 (M+H)⁺。

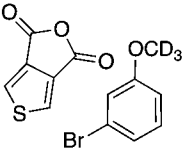
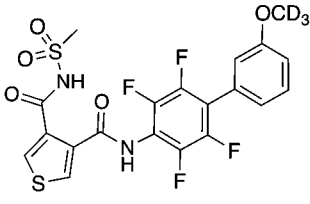
【0217】

實例1/1至1/14：

與針對以上實例1所述相似，使用如下所示之適宜建構組元製備下列實例。可如實例4中所闡述製備酸中間體。

#	建構組元	結構	分析數據
1/1	酸(4c)		$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD- d_4) δ 7.38-7.32 (m, 3H), 7.20 (dd, J = 1.0, 8.0 Hz, 1H), 7.17-7.16 (m, 1H), 6.96 (dd, J = 2.7, 8.3 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.92-2.86 (m, 4H), 2.01-1.95 (m, 2H) \circ LCMS (ESI) : m/z 544.3 (M+H) $^+$
1/2	酸(4c), 		$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD- d_4) δ 7.38-7.32 (m, 3H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 2.97-2.85 (m, 4H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.51 (s, 5H), 0.83 (br s, 2H) \circ LCMS (ESI) : m/z 494.1 (M+H) $^+$
1/3	酸(4c), 		$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD- d_4) δ 7.39-7.33 (m, 3H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 6.98-6.96 (m, 1H), 6.78 (t, J = 53.5 Hz, 1H), 2.98 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.12-2.04 (m, 2H) \circ LCMS (ESI) : m/z 490.1 (M+H) $^+$, 512.3 (M+Na) $^+$
1/4	酸(4c), 		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4) δ 7.38-7.32 (m, 3H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 2.2, 8.2 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.92-2.84 (m, 4H), 1.95-1.87 (m, 2H) \circ LCMS (ESI) : m/z 453.2 (M+H) $^+$
1/5			$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD- d_4) δ 7.38-7.32 (m, 3H), 7.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.96 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.13-2.07 (m, 2H) \circ LCMS (ESI) : m/z 470.3 (M+H) $^+$
1/6			$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4) δ 7.38-7.32 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.2, 7.6 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.92-2.85 (m, 4H), 2.02-1.94 (m, 2H) \circ LCMS (ESI) : m/z 454.2 (M+H) $^+$

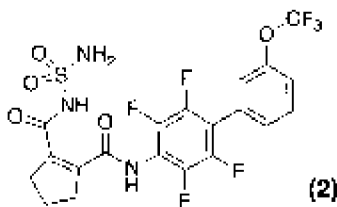
#	建構組元	結構	分析數據
1/7			$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.05-7.02 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.95-2.84 (m, 4H), 1.88 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H) \circ LCMS (ESI) : m/z 490.1 (M+H) $^+$
1/8			$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 12.42 (br s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.37 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 6.94-6.91 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.91-2.88 (m, 2H), 2.76-2.72 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H) \circ LCMS (ESI) : m/z 438.3 (M+H) $^+$
1/9			$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7.51-7.45 (m, 1H), 7.28-2.26 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.96-2.91 (m, 2H), 2.88-2.83 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 2H) \circ LCMS (ESI) : m/z 490.1 (M+H) $^+$
1/10			$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7.44-7.40 (m, 1H), 7.05-7.03 (m, 3H), 5.09-5.03 (m, 4H), 3.08 (s, 3H) \circ LCMS (ESI) : m/z 509.1 (M+H) $^+$
1/11			$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 12.09 (br s, 1H), 10.02 (br s, 1H), 7.79 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 1.8, 12.2$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 6.94 (dd, $J = 1.8, 6.6$ Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H) \circ LCMS (ESI) : m/z 436.1 (M+H) $^+$
1/12			$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7.43 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.07-7.03 (m, 3H), 3.51-3.28 (m, 7H) \circ LCMS (ESI) : m/z 526.0 (M+H) $^+$
1/13			LCMS (ESI) : m/z 487.1 (M+H) $^+$

#	建構組元	結構	分析數據
1/14			$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.31 (br s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.16-7.08 (m, 3H), 3.31 (s, 3H)。 LCMS (ESI) : m/z 506.0 (M+H) ⁺

【0218】

實例2：

N^1 -胺基磺醯基- N^2 -(2,3,5,6-四氟-3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-4-基)環戊-1-烯-1,2-二甲醯胺(2)



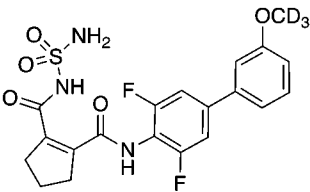
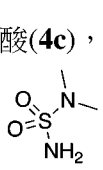
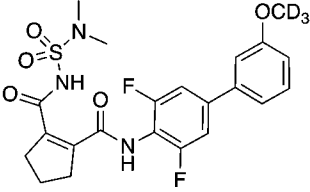
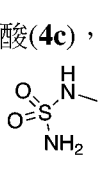
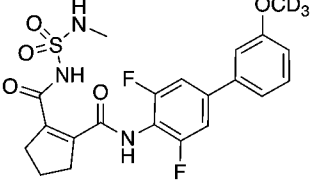
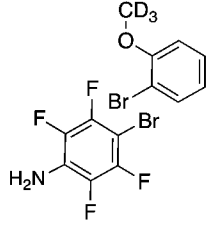
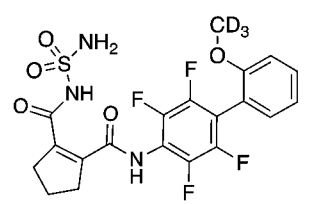
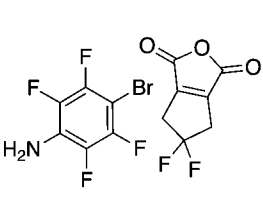
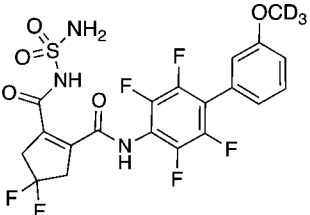
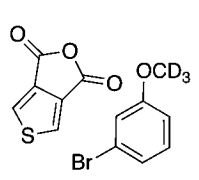
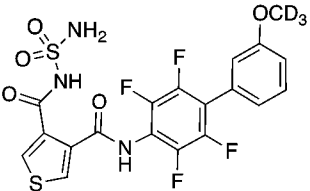
向含於DCM (5 mL)中之2-((2,3,5,6-四氟-3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-4-基)胺甲醯基)環戊-1-烯-1-甲酸(300 mg, 0.65 mmol)之溶液中添加硫酸二醯胺(124 mg, 1.30 mmol)、二環己基碳二亞胺(200 mg, 0.97 mmol)、4-二甲胺基吡啶(79 mg, 0.65 mmol)及TEA (107 μL , 0.77 mmol)。將混合物在60°C下於密封管中攪拌8小時，然後冷卻至室溫及用水(5 mL)稀釋。分離有機層，濃縮及然後藉由製備型HPLC純化，以得到呈白色固體之化合物2。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ 7.64 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 2.99-2.93 (m, 2H), 2.88-2.83 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 2H)。 LCMS (ESI) : m/z 542.2 (M+H)⁺。

【0219】

實例2/1至2/6：

與針對以上實例2所述相似，使用如下所示之適宜建構組元製備下列

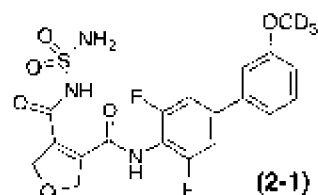
實例。可如實例4中所闡述製備酸中間體。

#	建構組元	結構	分析數據
2/1	酸(4c)		¹ H-NMR (500 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 2.94-2.84 (m, 4H), 1.92-1.84 (m, 2H) ◦ LCMS (ESI) : m/z 455.2 (M+H) ⁺
2/2	酸(4c), 		¹ H-NMR (500 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 2.8, 8.3 Hz, 1H), 2.94-2.85 (m, 4H), 2.81 (s, 6H), 1.94-1.87 (m, 2H) ◦ LCMS (ESI) : m/z 483.3 (M+H) ⁺
2/3	酸(4c), 		¹ H-NMR (500 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 7.39-7.33 (m, 3H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 2.97 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.11-2.03 (m, 2H) ◦ LCMS (ESI) : m/z 469.3 (M+H) ⁺
2/4			¹ H-NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 7.50-7.46 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 1.0, 7.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 4H), 2.05-1.97 (m, 2H) ◦ LCMS (ESI) : m/z 491.1 (M+H) ⁺
2/5			¹ H-NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 3H), 3.53-3.30 (m, 4H) ◦ LCMS (ESI) : m/z 526.9 (M+H) ⁺
2/6			¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.06 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 3.2, 9.6 Hz, 2H), 7.53-7.45 (m, 3H), 7.15-7.08 (m, 3H) ◦ LCMS (ESI) : m/z 507.0 (M+H) ⁺

【0220】

實例2-1 (*N*-胺基磺醯基醯胺之替代合成) :

*N*³-(3,5-二氟-3'-(甲氧基-d₃)-[1,1'-聯苯]-4-基)-*N*⁴-胺基磺醯基-2,5-二氫呋喃-3,4-二甲醯胺(2-1)



在0°C下，向含於無水DCM (5 mL)中之**5e** (200 mg)之溶液中添加SOCl₂ (120 mg)。將混合物在0°C下攪拌2小時及在真空下濃縮，以得到粗製醯氯中間體。在0°C下，將含於無水DMF (5 mL)中之硫酸二醯胺(457 mg)之溶液添加至醯氯中間體及DIPEA (136 mg)中。將混合物在90°C下攪拌16小時，濃縮及藉由製備型HPLC純化，以得到呈白色固體之化合物**2-1**。¹H-NMR (400 MHz, MeOD-*d*4) δ 7.40-7.36 (m, 3H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 5.20-5.17 (m, 2H), 5.06-5.03 (m, 2H)。LCMS (ESI) : m/z 457.1 (M+H)⁺。

【0221】

實例2-1/1：

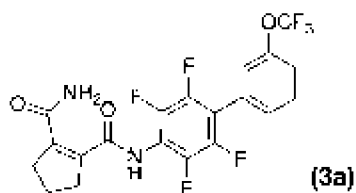
與針對以上實例2-1所述相似，使用如下所示之適宜建構組元製備下列實例。

#	建構組元	結構	分析數據
2-1/1			¹ H-NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7.45-7.41 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 3H), 5.19-5.16 (m, 2H), 5.06-5.04 (m, 2H)。LCMS (ESI) : m/z 493.1 (M+H) ⁺

【0222】

實例3：

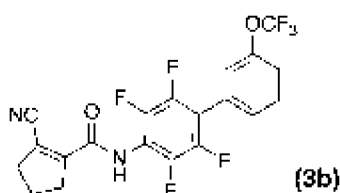
步驟1： *N*-(2,3,5,6-四氟-3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-4-基)環戊-1-烯-1,2-二甲醯胺(**3a**)



向含於DMF (10 mL)中之2-((2,3,5,6-四氟-3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-4-基)胺甲醯基)環戊-1-烯-1-甲酸(500 mg, 1.08 mmol)之溶液中添加NH₄Cl (114 mg, 2.16 mmol)、EDCI (207 mg, 1.08 mmol)及4-二甲胺基吡啶(145 mg, 1.19 mmol)。將混合物在60°C下加熱3小時，濃縮及藉由FCC (PE:EA = 5:1)純化，以得到呈白色固體之化合物**3a**。LCMS (ESI)：m/z 463.0 (M+H)⁺。

【0223】

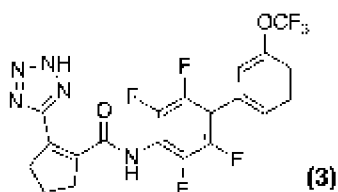
步驟2：2-氰基-N-(2,3,5,6-四氟-3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-4-基)環戊-1-烯-1-甲醯胺(**3b**)



在0°C下，向含於DMF (5 mL)中之化合物**3a** (400 mg, 0.87 mmol)之溶液中添加三聚氰氰(320 mg, 1.73 mmol)持續30分鐘及然後將混合物在室溫下攪拌3小時，濃縮及藉由FCC (PE:EA = 5:1)純化，以得到呈白色固體之化合物**3b**。LCMS (ESI)：m/z 445.3 (M+H)⁺。

【0224】

步驟3：N-(2,3,5,6-四氟-3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-(2H-四唑-5-基)環戊-1-烯-1-甲醯胺(**3**)

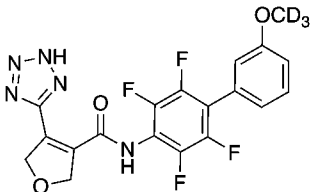


向含於1,2-二甲氧基乙烷(4 mL)及H₂O (2 mL)中之化合物**3b** (180 mg, 0.41 mmol)之溶液中添加ZnBr₂ (100 mg, 0.45 mmol)及NaN₃ (79 mg, 1.23 mmol)。將混合物在105°C下加熱3小時，冷卻至室溫，濃縮及藉由製備型HPLC純化，以得到呈白色固體之化合物**3**。¹H-NMR (500 MHz, MeOD-*d*4) δ 7.64 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.31-3.29 (m, 2H), 3.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.05-1.98 (m, 2H)。LCMS (ESI) : *m/z* 488.2 (M+H)⁺。

【0225】

實例3/1：

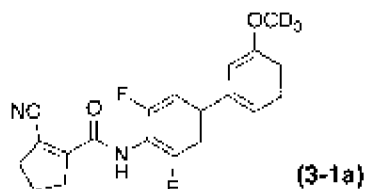
與針對以上實例3所述相似，使用適宜羧酸建構組元製備下列實例。

#	結構	分析數據
3/1		¹ H-NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7.45-7.41 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 3H), 5.43-5.40 (m, 2H), 5.15-5.12 (m, 2H)。LCMS (ESI) : <i>m/z</i> 438.8 (M+H) ⁺

【0226】

實例3-1：

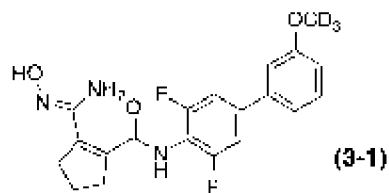
步驟1：2-氰基-*N*-(3,5-二氟-3'-(甲氧基-*d*3)-[1,1'-聯苯]-4-基)環戊-1-烯-1-甲醯胺(**3-1a**)



與實例3，步驟1及2中所述相似，以酸**4c**開始製備化合物**3-1a**。
LCMS (ESI) : *m/z* 358.2 (M+H)⁺。

【0227】

步驟2： (Z)-N-(3,5-二氟-3'-(甲氧基-*d*3)-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-(*N'*-羥基胺基甲醯亞胺基)環戊-1-烯-1-甲醯胺(**3-1**)



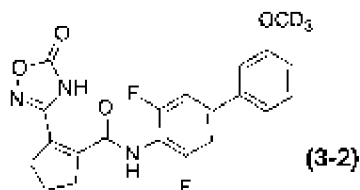
向含於MeOH (5 mL)中之化合物**3-1a** (200 mg, 0.56 mmol)之溶液中添加羥基胺鹽酸鹽(58 mg)及DIPEA (108 mg)。將混合物在60°C下攪拌過夜，濃縮及藉由製備型HPLC純化，以得到呈白色固體之目標分子**3-1**。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.94 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 6.06 (s, 2H), 6.99 (dd, J = 2.2, 8.0 Hz, 1H), 2.86-2.74 (m, 4H), 1.87-1.78 (m, 2H)。LCMS (ESI) : m/z 391.1 (M+H)⁺。

【0228】

實例3-2：

N-(3,5-二氟-3'-(甲氧基-*d*3)-[1,1'-聯苯]-4-基)-2-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)環戊-1-烯-1-甲醯胺(**3-2**)



向含於1,4-二噁烷(5 mL)中之化合物**3-1a** (120 mg, 0.31 mmol)之溶液中添加1,1'-羰二咪唑(55 mg)及1,8-二氮雜雙環(5.4.0)十一-7-烯(56 mg)。將混合物在100°C下攪拌2小時，冷卻至室溫，濃縮及藉由製備型HPLC純化，以得到呈白色固體之目標分子**3-2**。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.25 (br s, 1H), 10.01 (br s, 1H), 7.58 (t, J = 9.0 Hz, 2H),

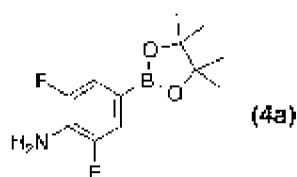
7.40 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 6.99 (dd, $J = 1.8, 8.3$ Hz, 1H), 2.94 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.07-1.99 (m, 2H)。LCMS (ESI) : m/z 417.1 ($M+H$)⁺。

【0229】

實例4：

步驟1：2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)苯胺

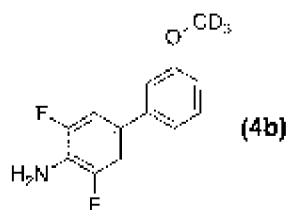
(4a)



向含於1,4-二噁烷(100 mL)中之4-溴-2,6-二氟苯胺(10 g, 48 mmol)之溶液中添加雙(頻哪醇)二硼(12.8 g, 50.4 mmol)、CH₃COOK (14.1 g, 144 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (1.0 g, 2.40 mmol)。將混合物在90°C下在N₂下攪拌2小時，冷卻至室溫，濃縮及藉由FCC (PE:EA = 10:1)純化，以得到呈黃色固體之化合物4a。

【0230】

步驟2：3,5-二氟-3'-(甲氧基-*d*3)-[1,1'-聯苯]-4-胺(4b)

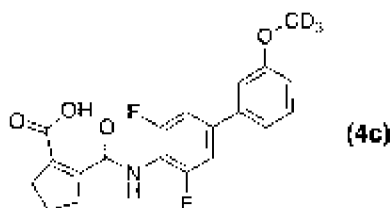


向含於1,4-二噁烷(50 mL)及H₂O (5 mL)中之化合物4a (4.50 g, 13.3 mmol)之溶液中添加1-溴-3-(甲氧基-*d*3)苯(3.34 g, 13.3 mmol)、Na₂CO₃ (5.61 g, 39.4 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (400 mg, 0.67 mmol)。將混合物在90°C下在N₂下攪拌2小時，冷卻至室溫，濃縮及藉由FCC (PE:EA = 10:1)

純化，以得到呈黃色固體之化合物**4b**。LCMS (ESI) : m/z 239.1 (M+H)⁺。

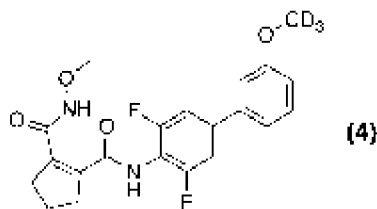
【0231】

步驟3：2-((3,5-二氟-3'-(甲氧基-*d*3)-[1,1'-聯苯]-4-基)胺甲醯基)環戊-1-烯-1-甲酸(**4c**)



向含於DCM (20 mL)中之化合物**4b** (3.40 g, 14.3 mmol)之溶液中添加1-環戊烯-1,2-二甲酸酐(1.90 g, 14.3 mmol)及然後將混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物過濾及將濾餅用MeCN洗滌。將固體於真空中乾燥，以得到呈白色固體之化合物**4c**。LCMS (ESI) : m/z 377.3 (M+H)⁺。

【0232】 **步驟4**：*N*¹-(3,5-二氟-3'-(甲氧基-*d*3)-[1,1'-聯苯]-4-基)-*N*²-甲氧基環戊-1-烯-1,2-二甲醯胺(**4**)



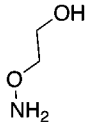
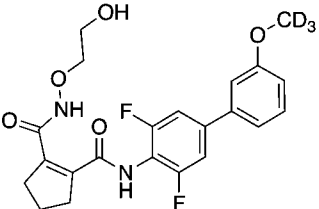
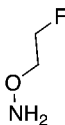
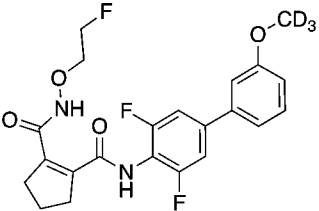
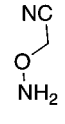
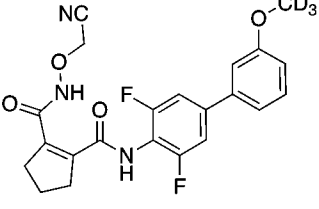
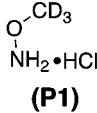
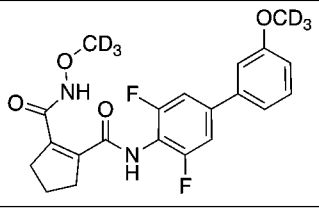
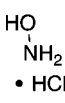
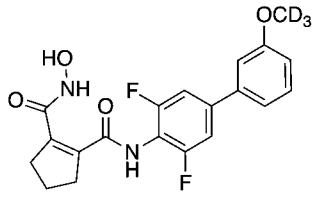
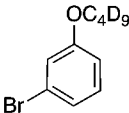
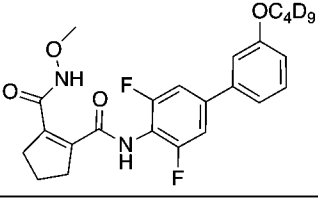
向含於DCM (25 mL)中之化合物**4c** (300 mg, 0.80 mmol)之溶液中添加*O*-甲基脛胺(132 mg, 2.80 mmol)、二環己基碳二亞胺(246 mg, 1.14 mmol)、4-二甲胺基吡啶(97 mg, 0.79 mmol)及TEA (0.30 mL, 2.2 mmol)。然後將混合物在60°C下於密封管中攪拌8小時，冷卻至室溫，濃縮及藉由製備型HPLC純化，以得到呈白色固體之化合物**4**。¹H-NMR (500 MHz, MeOD-*d*4) δ 7.40-7.32 (m, 3H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.92-2.88 (m,

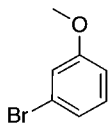
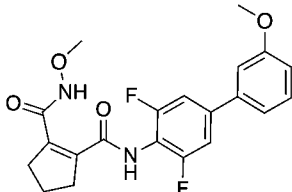
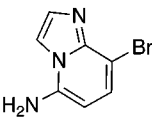
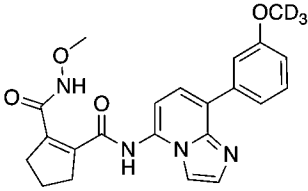
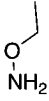
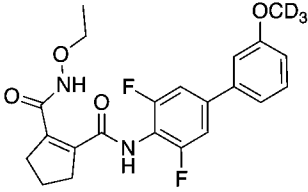

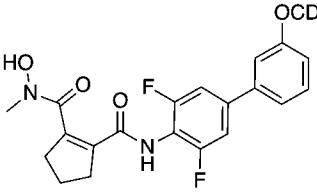
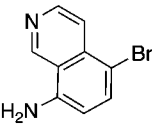
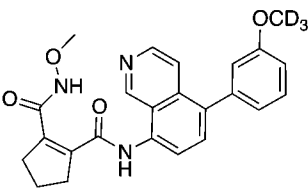
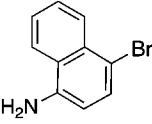
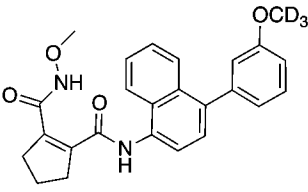
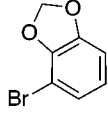
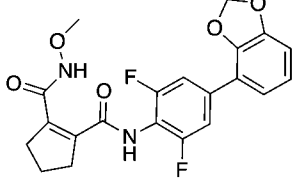
2H), 2.82-2.78 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 2H) ◦ LCMS (ESI) : m/z 406.2 (M+H)⁺ ◦

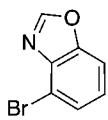
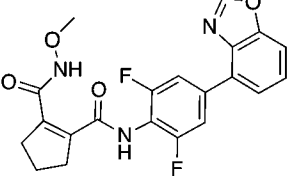

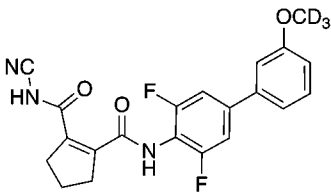
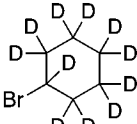
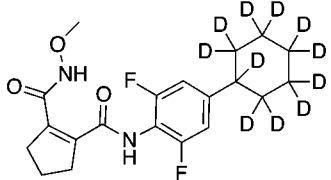
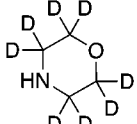
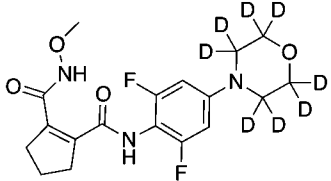
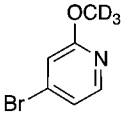
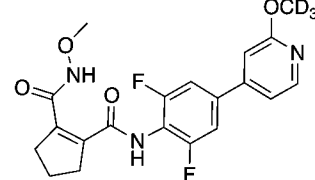
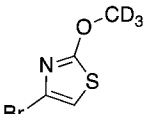
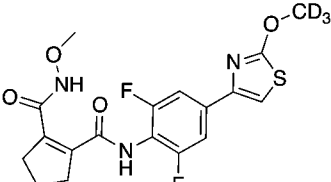
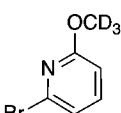
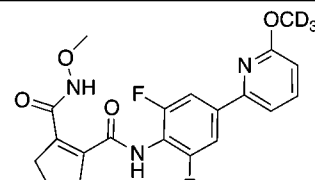
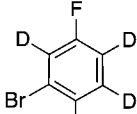
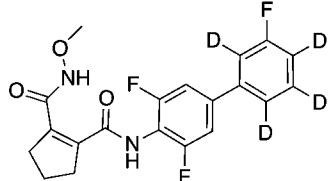
【0233】

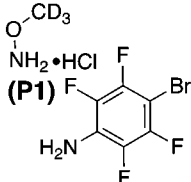
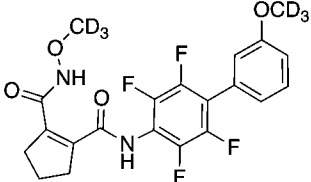
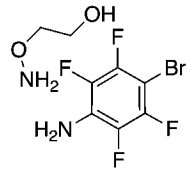
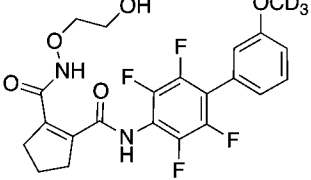
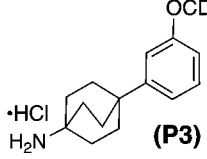
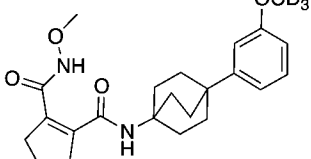
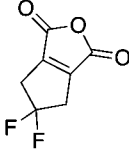
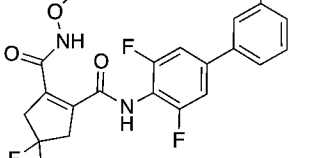
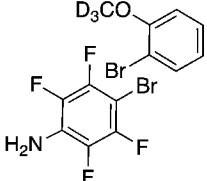
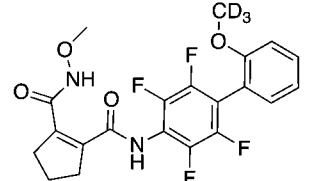
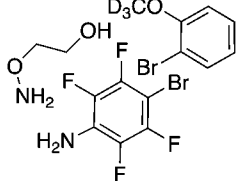
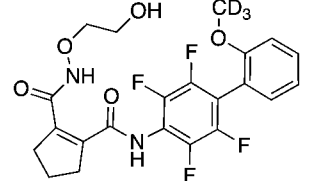
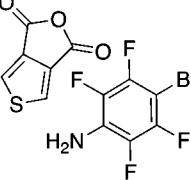
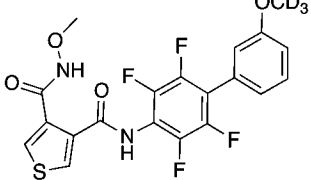
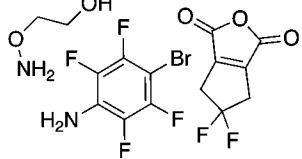
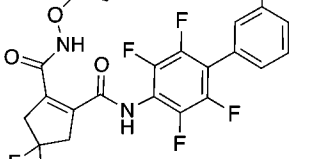
實例4/1至4/35 :

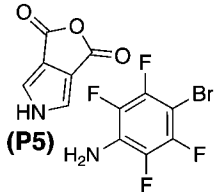
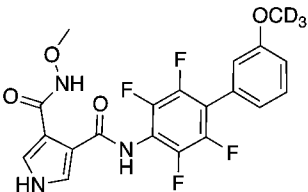
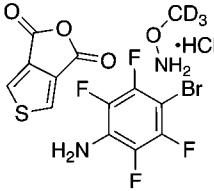
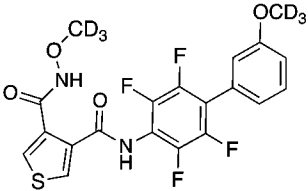
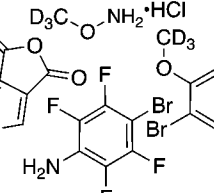
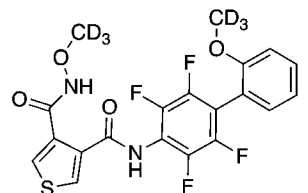
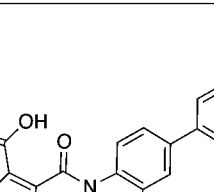
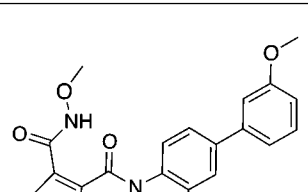
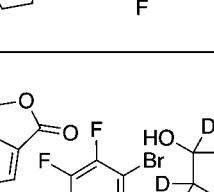
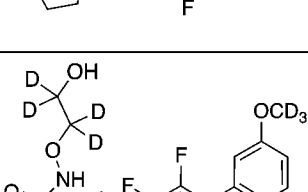
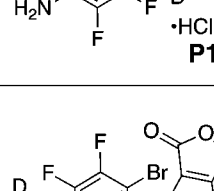
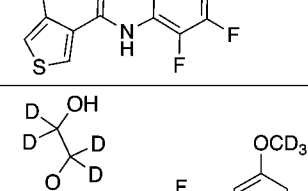
與針對以上實例4所述相似，使用如下所示之適宜建構組元製備或可製備下列實例 ◦

#	建構組元	結構	分析數據
4/1			¹ H-NMR (500 MHz, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7.39-7.33 (m, 3H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 4.00-3.97 (m, 2H), 3.75-3.72 (m, 2H), 2.92-2.88 (m, 2H), 2.82-2.79 (m, 2H), 2.07-2.00 (m, 2H) ◦ LCMS (ESI) : m/z 436.2 (M+H) ⁺
4/2			¹ H-NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7.39-7.32 (m, 3H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.98-7.95 (m, 1H), 4.68 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 2.93-2.77 (m, 4H), 2.09-2.03 (m, 2H) ◦ LCMS (ESI) : m/z 438.2 (M+H) ⁺
4/3			¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 11.75 (br s, 1H), 9.93 (br s, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 2.83-2.71 (m, 4H), 1.98-1.91 (m, 2H) ◦ LCMS (ESI) : m/z 431.2 (M+H) ⁺
4/4			
4/5			¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 11.43 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 1.8, 8.2 Hz, 1H), 2.79-2.75 (m, 4H), 1.90-1.82 (m, 2H) ◦ LCMS (ESI) : m/z 492.2 (M+H) ⁺
4/6			

#	建構組元	結構	分析數據
4/7			
4/8			$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH- <i>d</i> 4) δ 8.27 (s, 1H), 7.64 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 7.43-7.32 (m, 2H), 7.02-6.94 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.72-2.61 (m, 4H), 2.03-1.96 (m, 2H) \circ LCMS (ESI) : <i>m/z</i> 410.0 (M+H) $^+$
4/9			$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 11.32 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.39 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 3.88-3.83 (m, 2H), 2.80-2.68 (m, 4H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.15 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H) \circ LCMS (ESI) : <i>m/z</i> 419.8 (M+H) $^+$
4/10			$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 9.94 (br s, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.39 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.98 (dd, <i>J</i> = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.77-2.66 (m, 4H), 2.01-1.95 (m, 2H) \circ LCMS (ESI) : <i>m/z</i> 405.9 (M+H) $^+$
4/11			$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOH- <i>d</i> 4) δ 9.58 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (<i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.98-2.94 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 2H), 2.09-2.02 (m, 2H) \circ LCMS (ESI) : <i>m/z</i> 421.2 (M+H) $^+$
4/12			$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOH- <i>d</i> 4) δ 9.58 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (<i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.98-2.94 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 2H), 2.09-2.02 (m, 2H) \circ LCMS (ESI) : <i>m/z</i> 420.2 (M+H) $^+$
4/13			$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7.50 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 6.87 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.92-2.87 (m, 2H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.08-1.98 (m, 2H) \circ LCMS (ESI) : <i>m/z</i> 417.1 (M+H) $^+$

#	建構組元	結構	分析數據
4/14			$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD- <i>d</i> 4) δ 8.52 (s, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.54 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.92-2.87 (m, 2H), 2.84-2.78 (m, 2H), 2.06-1.97 (m, 2H) \circ LCMS (ESI) : <i>m/z</i> 414.1 (M+H) ⁺
4/15			$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOH- <i>d</i> 4) δ 7.40-7.34 (m, 3H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, <i>J</i> = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 2.99 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.85 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.12-2.04 (m, 2H) \circ LCMS (ESI) : <i>m/z</i> 401.2 (M+H) ⁺
4/16			
4/17			
4/18			
4/19			
4/20			
4/21			

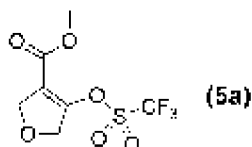
#	建構組元	結構	分析數據
4/22	 <p>(P1)</p>		¹ H-NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 3H), 2.90 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.08-2.00 (m, 2H) ◦ LCMS (ESI) : m/z 445.1 (M+H) ⁺
4/23	 <p>(P1)</p>		¹ H-NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 3H), 4.00 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.07-2.00 (m, 2H) ◦ LCMS (ESI) : m/z 472.0 (M+H) ⁺
4/24	 <p>(P3)</p>		¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85-6.83 (m, 1H), 6.70 (dd, J = 2.8, 7.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.75-2.63 (m, 4H), 2.10-1.87 (m, 14H) ◦ LCMS (ESI) : m/z 402.3 (M+H) ⁺
4/25			¹ H-NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 7.39-7.34 (m, 3H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 2.6, 8.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.43-3.30 (m, 4H) ◦ LCMS (ESI) : m/z 441.8 (M+H) ⁺
4/26			¹ H-NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 7.50-7.46 (m, 1H), 7.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.92-2.88 (m, 2H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 2H) ◦ LCMS (ESI) : m/z 442.4 (M+H) ⁺
4/27			¹ H-NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 7.51-7.46 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 4.00 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 2.93-2.89 (m, 2H), 2.82-2.78 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 2H) ◦ LCMS (ESI) : m/z 472.2 (M+H) ⁺
4/28			¹ H-NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 3H), 3.82 (s, 3H) ◦ LCMS (ESI) : m/z 458.0 (M+H) ⁺
4/29			¹ H-NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 3H), 4.02 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.45-3.30 (m, 4H) ◦ LCMS (ESI) : m/z 508.0 (M+H) ⁺

#	建構組元	結構	分析數據
4/30			$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.28 (s, 1H), 12.01 (s, 1H), 11.98 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.13-7.08 (m, 3H), 3.73 (s, 3H) \circ LCMS (ESI) : m/z 441.1 (M+H) ⁺
4/31			$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.70 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 3H) \circ LCMS (ESI) : m/z 461.1 (M+H) ⁺
4/32			$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.33 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.49 (dt, $J = 1.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H) \circ LCMS (ESI) : m/z 461.1 (M+H) ⁺
4/33			$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.14 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.56-7.41 (m, 2H), 7.34 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 2.4, 8.0$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.88-2.79 (m, 4H), 1.95 (q, 7.6 Hz, 2H) \circ LCMS (ESI) : m/z 385.3 (M+H) ⁺
4/34			
4/35			

【0234】

實例5：

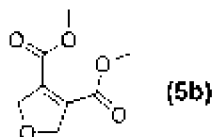
步驟1：4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,5-二氫呋喃-3-甲酸甲酯(5a)



第 103 頁(發明說明書)

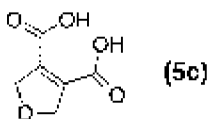
向含於DCM (220 mL)中之4-羥基-2,5-二氫呋喃-3-甲酸甲酯(33 g)之溶液中添加DIPEA (88 g)。然後在0°C下，將Tf₂O (76.6 mL)添加至混合物中。將混合物在室溫下攪拌過夜，濃縮及藉由FCC (PE:EA = 20:1)純化，以得到呈油之化合物**5a**。LCMS (ESI) : m/z = 277.0 (M+H)⁺。

【0235】 步驟2：2,5-二氫呋喃-3,4-二甲酸二甲酯(5b)



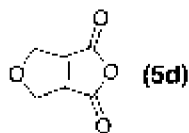
向含於MeOH(225 mL)及DMF(75 mL)中之化合物**5a**(30 g)之溶液中添加dppf(6.30 g)及Pd₂(dba)₃(4.70 g)。將混合物在50°C下在CO下攪拌過夜，濃縮及藉由FCC(PE:EA = 10:1)純化，以得到呈黃色油之化合物**5b**。LCMS (ESI) : m/z = 187.3 (M+H)⁺。

【0236】 步驟3：2,5-二氫呋喃-3,4-二甲酸(5c)



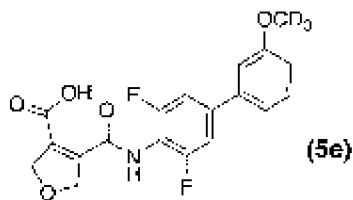
向化合物**5b**(20 g)之溶液中添加濃HCl(150 mL)及HOAc(50 mL)。將混合物在100°C下攪拌2小時，冷卻及濃縮，以得到呈黃色固體之化合物**5c**。LCMS (ESI) : m/z = 159.3 (M+H)⁺。

【0237】 步驟4：4,6-二氫-1H,3H-呋喃并[3,4-c]呋喃-1,3-二酮(5d)



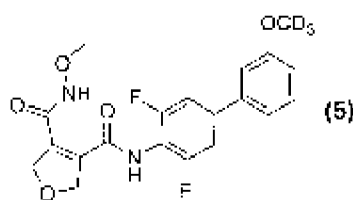
向含於甲苯(5 mL)中之化合物**5c**(400 mg)之溶液中添加AcCl(385 mg)。將混合物在110°C下攪拌4小時及然後在真空下濃縮，以得到呈黃色固體之化合物**5d**，將該化合物用於下個步驟無需純化。LCMS (ESI) : m/z = 140.1 (M+H)⁺。

【0238】 步驟5：4-((3,5-二氟-3'-(甲氧基-*d*3)-[1,1'-聯苯]-4-基)胺甲醯基)-2,5-二氫呋喃-3-甲酸(**5e**)



與實例4，步驟3中所述相似，使化合物**5d**反應，以得到呈白色固體之化合物**5e**。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.89 (br s, 1H), 7.58 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.89 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.43 (br s, 1H)。LCMS (ESI)：m/z 379.2 (M+H)⁺。

【0239】 步驟6：N³-(3,5-二氟-3'-(甲氧基-*d*3)-[1,1'-聯苯]-4-基)-N⁴-甲氧基-2,5-二氫呋喃-3,4-二甲醯胺(**5**)



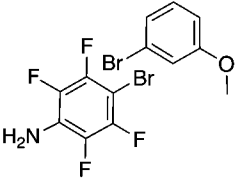
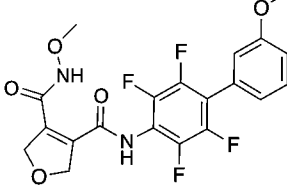
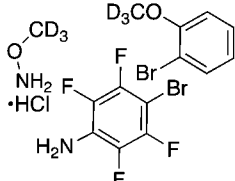
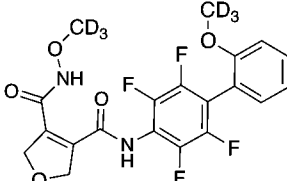
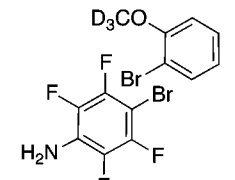
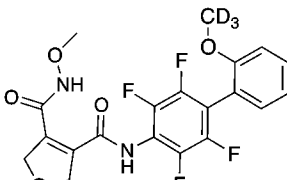
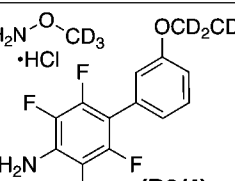
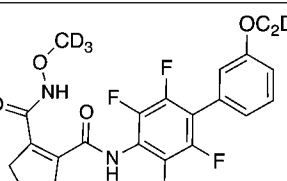
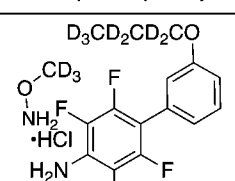
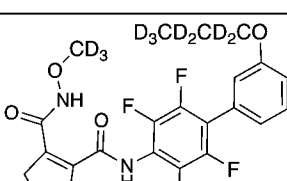
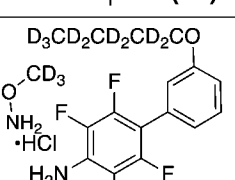
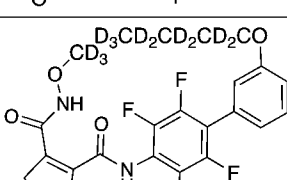
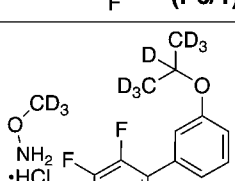
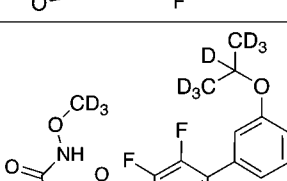
與實例4，步驟4中所述相似，藉由使化合物**5e**反應，獲得呈白色固體之目標化合物**5**。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.80 (s, 1H), 11.28 (br s, 1H), 7.60 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 4.96-4.92 (m, 4H), 3.68 (s, 3H)。LCMS (ESI)：m/z 408.2 (M+H)⁺。

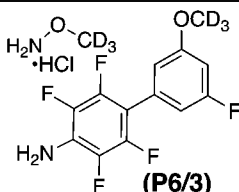
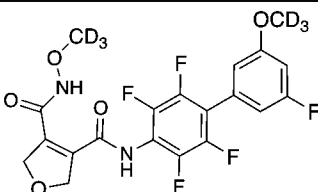
【0240】

實例5/1至5/16：

與上述相似，使用如下所示之適宜建構組元製備下列實例。

#	建構組元	結構	分析數據
5/1			$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 5.07-5.04 (m, 3H), 5.01-4.99 (m, 2H) \circ LCMS (ESI) : m/z 419.1 (M+H) ⁺
5/2			$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 5.07-5.04 (m, 3H), 5.01-4.99 (m, 2H) \circ LCMS (ESI) : m/z 436.1 (M+H) ⁺
5/3			$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.80 (s, 1H), 11.30 (s, 1H), 7.60 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 4.94 (s, 4H) \circ LCMS (ESI) : m/z 379.2 (M+H) ⁺
5/4			$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 3H), 5.07-4.99 (m, 4H), 3.80 (s, 3H) \circ LCMS (ESI) : m/z 444.0 (M+H) ⁺
5/5			$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 7.42 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 3H), 5.07-4.99 (m, 4H) \circ LCMS (ESI) : m/z 447.0 (M+H) ⁺
5/6			$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 3H), 5.08-5.01 (m, 4H), 4.04 (br s, 2H), 3.76 (t, J = 4.6 Hz, 2H) \circ LCMS (ESI) : m/z 474.0 (M+H) ⁺
5/7			$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.50 (br s, 1H), 11.15 (br s, 1H), 8.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 2.0, 12.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 4.73 (br s, 1H), 3.88 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.81-2.72 (m, 4H), 1.91-1.83 (m, 2H) \circ LCMS (ESI) : m/z 417.9 (M+H) ⁺
5/8			$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.52 (br s, 1H), 11.25 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 1.8, 12.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 1.4, 8.6 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.80-2.70 (m,

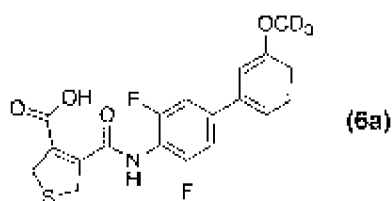
#	建構組元	結構	分析數據
			4H), 1.91-1.83 (m, 2H) ◦ LCMS (ESI) : m/z 388.0 (M+H) ⁺
5/9			¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.81 (br s, 2H), 7.47 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.13-7.09 (m, 3H), 4.96-4.93 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (s, 3H) ◦ LCMS (ESI) : m/z 441.1 (M+H) ⁺
5/10			¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.86 (br s, 2H), 7.53 (dt, J = 1.8, 7.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.96-4.91 (m, 4H) ◦ LCMS (ESI) : m/z 447.3 (M+H) ⁺
5/11			¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.86 (br s, 2H), 7.53 (dt, J = 1.8, 7.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.96-4.91 (m, 4H), 3.69 (s, 3H) ◦ LCMS (ESI) : m/z 444.2 (M+H) ⁺
5/12			¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04-7.01 (m, 3H), 5.07-4.98 (m, 4H) ◦ LCMS (ESI) : m/z 463.3 (M+H) ⁺
5/13			¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.79 (br s, 2H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11-7.07 (m, 3H), 4.95 (s, 4H) ◦ LCMS (ESI) : m/z 479.1 (M+H) ⁺
5/14			¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.81 (br s, 2H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12-7.07 (m, 3H), 4.90 (s, 4H) ◦ LCMS (ESI) : m/z 495.3 (M+H) ⁺
5/15			¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.79 (br s, 2H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10-7.04 (m, 3H), 4.96-4.92 (m, 4H) ◦ LCMS (ESI) : m/z 479.2 (M+H) ⁺

#	建構組元	結構	分析數據
5/16	 (P6/3)		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.82 (br s, 1H), 11.79 (br s, 1H), 7.05-7.01 (m, 3H), 4.94 (s, 4H) ° LCMS (ESI) : m/z 465.3 (M+H) ⁺

【0241】

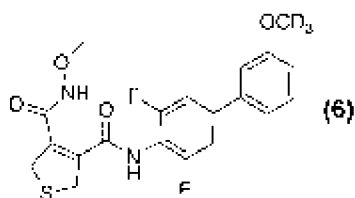
實例6：

步驟1：4-((3,5-二氟-3'-(甲氧基-*d*₃)-[1,1'-聯苯]-4-基)胺甲醯基)-2,5-二氫噻吩-3-甲酸(6a)



與上述相似，藉由使4,6-二氫-1*H*,3*H*-噻吩并[3,4-*c*]呋喃-1,3-二酮反應(*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005 ; 15:4854中所述之合成及偶合)，獲得呈白色固體之目標分子6a。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.01 (br s, 1H), 10.20 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.32-2.28 (m, 2H), 6.99 (dd, *J* = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 4.15-4.11 (m, 2H), 4.03-4.00 (m, 2H) ° LCMS (ESI) : m/z 395.2 (M+H)⁺ °

【0242】 步驟2：*N*³-(3,5-二氟-3'-(甲氧基-*d*₃)-[1,1'-聯苯]-4-基)-*N*⁴-甲氧基-2,5-二氫噻吩-3,4-二甲醯胺(6)



與上述相似，藉由使化合物6a反應，獲得呈白色固體之目標化合物6。¹H-NMR (500 MHz, MeOD-*d*₄) δ 7.38-7.32 (m, 3H), 7.20 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.96 (dd, *J* = 2.5, 8.0 Hz, 1H), 4.20-4.11 (m, 4H),

3.71 (s, 3H) 。 LCMS (ESI) : m/z 424.1 (M+H)⁺ 。

【0243】

實例6/1至6/3：

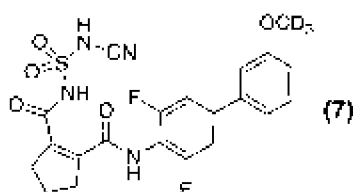
與針對以上實例6所述相似，使用如下所示之適宜建構組元製備下列實例。

#	建構組元	結構	分析數據
6/1			¹ H-NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 3H), 4.21-4.18 (m, 2H), 4.09-4.06 (m, 2H), 3.74 (s, 3H) 。 LCMS (ESI) : m/z 460.0 (M+H) ⁺
6/2			¹ H-NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 3H), 4.21 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 4.6 Hz, 2H) 。 LCMS (ESI) : m/z 490.0 (M+H) ⁺
6/3			¹ H-NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7.51-7.46 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 4.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 4.21 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 3.8 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 4.2 Hz, 2H) 。 LCMS (ESI) : m/z 490.0 (M+H) ⁺

【0244】

實例7：

N¹-(N-氰基磺醯基)-N²-(3,5-二氟-3'-(甲氧基-*d*3)-[1,1'-聯苯]-4-基)環戊-1-烯-1,2-二甲醯胺(7)

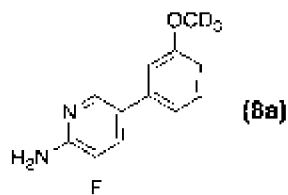


藉由使化合物2/1與溴化氰於含於DMF/H₂O中之KOH之溶液中反應，獲得目標分子7。LCMS (ESI) : m/z 480.1 (M+H)⁺。

【0245】

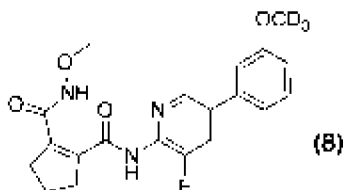
實例8 (逆相偶合程序) :

步驟1 : 3-氟-5-(3-(甲氧基-*d*₃)苯基)吡啶-2-胺 (**8a**)



向含於1,4-二噁烷(5mL)及H₂O(0.5mL)中之5-溴-3-氟吡啶-2-胺(400 mg)之溶液中添加(3-(甲氧基-*d*₃)苯基)硼酸(389 mg)、Cs₂CO₃(2.4 g)及Pd(dppf)Cl₂(40 mg)。將混合物在90°C下在N₂下攪拌2小時，冷卻至室溫，濃縮及藉由FCC(PE:EA=10:1)純化，以得到呈黃色固體之化合物**8a**。LCMS (ESI) : m/z 222.0 (M+H)⁺。

【0246】 步驟2 : *N*¹-(3-氟-5-(3-(甲氧基-*d*₃)苯基)吡啶-2-基)-*N*²-甲氧基環戊-1-烯-1,2-二甲醯胺 (**8**)



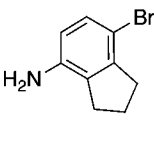
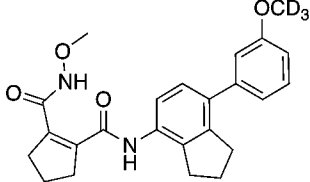
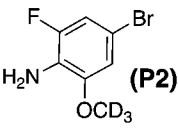
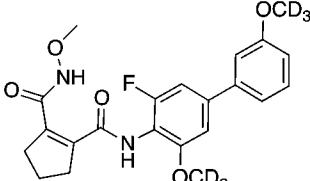
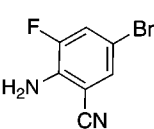
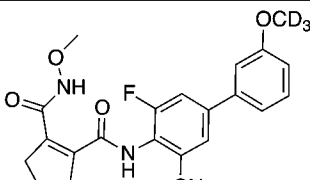
如實施例4，步驟3及步驟4中所述，藉由使化合物**8a**反應，獲得呈白色固體之目標分子**8**。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.39 (br s, 1H), 11.04 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.15 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.44-7.33 (m, 3H), 7.00 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.79 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.93-1.87 (m, 2H)。LCMS (ESI) : m/z 389.3 (M+H)⁺。

【0247】

實例8/1至8/3 :

與針對以上實例8所述相似，使用如下所示之適宜建構組元製備下列

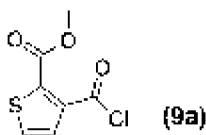
實例。

#	建構組元	結構	分析數據
8/1			$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7.63 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.87 (dd, J = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.00-2.97 (m, 4H), 2.89 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.10-1.96 (m, 4H) \circ LCMS (ESI) : m/z 410.2 (M+H) $^+$
8/2			$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.07-7.03 (m, 2H), 6.95-6.93 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.90 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.04-1.97 (m, 2H) \circ LCMS (ESI) : m/z 421.3 (M+H) $^+$
8/3			$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 11.45 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.13-8.07 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 3H), 7.01 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.83-2.70 (m, 4H), 1.96-1.90 (m, 2H) \circ LCMS (ESI) : m/z 413.2 (M+H) $^+$

【0248】

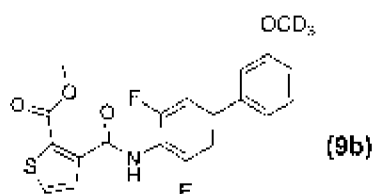
實例9：

步驟1：3-(氯羰基)噻吩-2-甲酸甲酯(9a)



向含於無水DCM (8 mL)中之2-(甲氧羰基)噻吩-3-甲酸(200 mg)之溶液中添加SOCl₂ (152 mg)。將該混合物在室溫下攪拌2小時及濃縮，以得到呈黃色固體之化合物9a，將其用於下個步驟無需進一步純化。

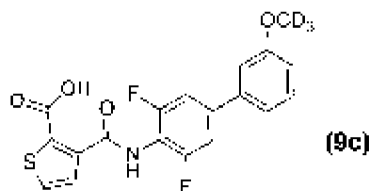
【0249】 步驟2：3-((3,5-二氟-3'-(甲氧基-*d*3)-[1,1'-聯苯]-4-基)胺甲醯基)噻吩-2-甲酸甲酯(9b)



在0°C下，向含於無水THF (2 mL)中之化合物4b (200 mg)之溶液中

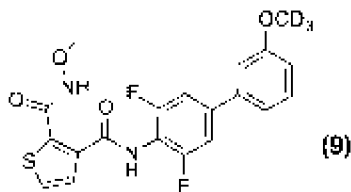
添加NaH (60%, 134 mg)。將反應混合物攪拌1小時及在0°C下逐滴添加含於無水THF(1 mL)中之粗製中間體**9a** (240 mg)之溶液。於添加後，將混合物在此溫度下攪拌30分鐘，用飽和NH₄Cl中止及用EA(3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾，濃縮及藉由FCC(PE:EA = 1 : 1)純化，以得到呈紅色固體之化合物**9b**。LCMS (ESI) : m/z 407.1 (M+H)⁺。

【0250】 步驟3 : 3-((3,5-二氟-3'-(甲氧基-*d*3)-[1,1'-聯苯]-4-基)胺甲醯基)噻吩-2-甲酸(**9c**)



在0°C下，向含於MeOH (4 mL)及THF (1.5 mL)中之化合物**9b** (200 mg)之溶液中添加2N NaOH(1.0 mL)。然後將混合物在室溫下攪拌5小時，藉由2N HCl調整至pH = 5至6及濃縮。將殘留物藉由逆相急驟層析法(C18) (含0.1% NH₄HCO₃之水，10至100%MeCN)純化，以得到呈白色固體之化合物**9c**。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 3H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H)。LCMS (ESI) : m/z 393.1 (M+H)⁺。

【0251】 步驟4 : *N*3-((3,5-二氟-3'-(甲氧基-*d*3)-[1,1'-聯苯]-4-基)-*N*2-甲氧基噻吩-2,3-二甲醯胺(**9**)



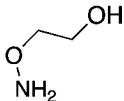
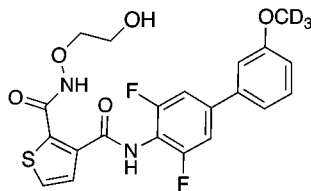
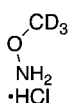
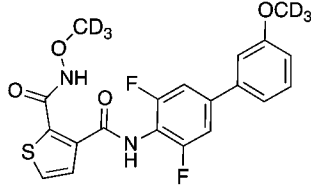
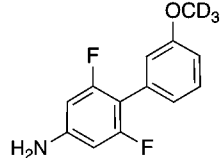
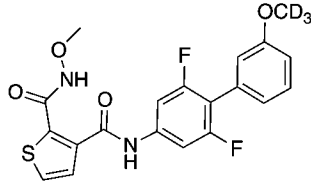
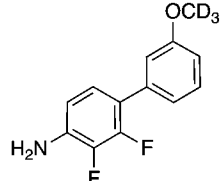
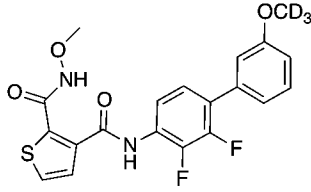
向含於MeCN(5 mL)中之**9c** (90 mg)之溶液中添加*O*-甲基脛胺鹽酸鹽

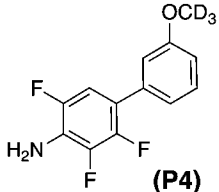
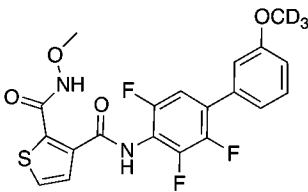
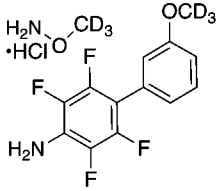
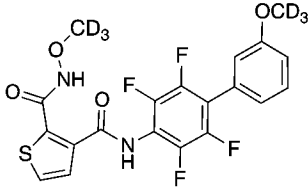
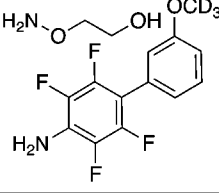
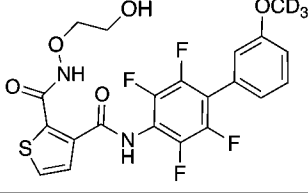
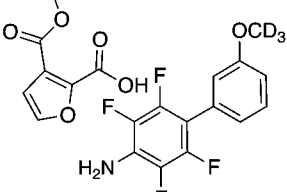
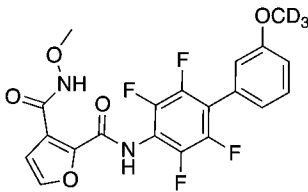
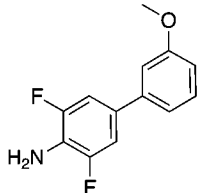
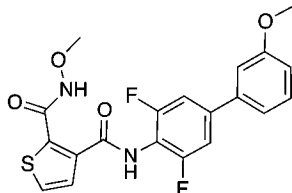
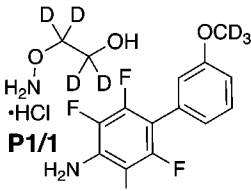
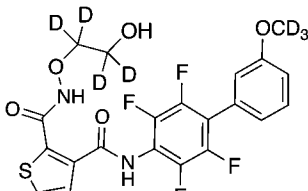
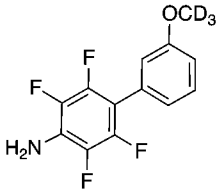
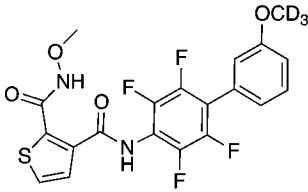
(28 mg)、TCFH(162 mg)及1-甲基咪唑(57 mg)。將混合物在室溫下攪拌4小時，濃縮及藉由逆相急驟層析法(C18) (含0.1% TFA之水，10%至100%MeCN)純化，以得到呈白色固體之目標化合物**9**。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 3H), 7.24-7.18 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 1H), 3.82 (s, 3H)。LCMS (ESI) : m/z 422.1 (M+H)⁺。

【0252】

實例9/1至9/11：

與針對以上實例9或其他實例所述相似，使用如下所示之適宜建構組元製備下列實例。

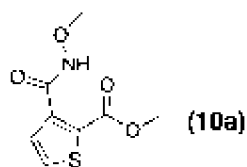
#	建構組元	結構	分析數據
9/1			¹ H-NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 3H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 1H), 4.05 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.78-3.75 (m, 2H)。LCMS (ESI) : m/z 452.0 (M+H) ⁺
9/2			¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 12.21 (br s, 1H), 10.61 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 3H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 1.8, 8.2 Hz, 1H)。LCMS (ESI) : m/z 425.1 (M+H) ⁺
9/3			LCMS (ESI) : m/z 422.1 (M+H) ⁺
9/4			¹ H-NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7.88 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 1.8, 8.2 Hz, 1H), 3.83 (m, 3H)。LCMS (ESI) : m/z 422.0 (M+H) ⁺

#	建構組元	結構	分析數據
9/5	 (P4)		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7.73 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 1H), 3.81 (m, 3H) \circ LCMS (ESI) : m/z 440.1 (M+H) $^+$
9/6	 $\text{H}_2\text{N}^+\text{H} \cdot \text{Cl}^-$		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7.79 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 3H) \circ LCMS (ESI) : m/z 461.1 (M+H) $^+$
9/7	 $\text{H}_2\text{N}^+\text{H} \cdot \text{Cl}^-$		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD- <i>d</i> 4) δ 7.77 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.07-7.05 (m, 3H), 4.06 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H), 3.78 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H) \circ LCMS (ESI) : m/z 488.0 (M+H) $^+$
9/8	 $\text{H}_2\text{N}^+\text{H} \cdot \text{Cl}^-$		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 12.37 (s, 1H), 12.29 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.15-7.09 (m, 4H), 3.76 (s, 3H) \circ LCMS (ESI) : m/z 442.1 (M+H) $^+$
9/9			$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 12.20 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.67-7.61 (m, 3H), 7.43-7.31 (m, 3H), 7.01 (dd, $J = 1.8, 8.2$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (s, 3H) \circ LCMS (ESI) : m/z 419.1 (M+H) $^+$
9/10	 $\text{H}_2\text{N}^+\text{H} \cdot \text{Cl}^-$ P1/1		$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 12.04 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.15-7.09 (m, 3H), 4.28 (br s, 1H) \circ LCMS (ESI) : m/z 492.2 (M+H) $^+$
9/11			$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 12.03 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.48 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.15-7.09 (m, 3H), 3.71 (s, 3H) \circ LCMS (ESI) : m/z 458.2 (M+H) $^+$

【0253】

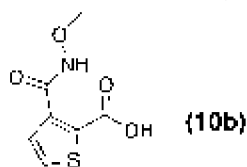
實例10：

步驟1：3-(甲氧基胺甲醯基)噻吩-2-甲酸甲酯(10a)



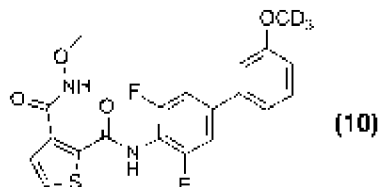
向含於MeCN (5 mL)中之2-(甲氧羰基)噻吩-3-羧酸(200 mg)之溶液中添加*O*-甲基脛胺鹽酸鹽(178 mg)、TCFH (361 mg)及1-甲基咪唑(264 mg)。將混合物在室溫下攪拌4小時，濃縮及藉由逆相急驟層析法(C18) (含0.1%TFA之水，10%至100%MeCN)純化，以得到呈白色固體之化合物**10a**。LCMS (ESI)：m/z 216.1 (M+H)⁺。

【0254】 步驟2：3-(甲氧基胺甲醯基)噻吩-2-甲酸(10b)



在0°C下，向含於MeOH(1 mL)及THF(3 mL)中之化合物**10a** (100 mg)之溶液中添加2N NaOH (2 mL)。將混合物在0°C下攪拌1小時，藉由添加2N HCl調整pH 5至6，濃縮及藉由逆相急驟層析法(C18) (含0.1%TFA之水，10至100% MeCN)純化，以得到呈白色固體之化合物**10b**。LCMS (ESI)：m/z 202.1 (M+H)⁺。

【0255】 步驟3：N²-(3,5-二氟-3'-(甲氧基-*d*3)-[1,1'-聯苯]-4-基)-N³-甲氧基噻吩-2,3-二甲醯胺(10)



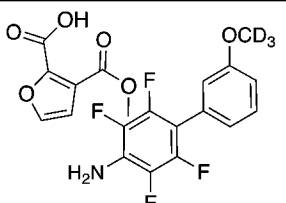
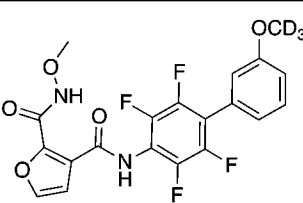
在0°C下，向含於無水DCM (5 mL)中之化合物**10b** (50 mg)之溶液中添加SOCl₂ (59 mg)。將混合物在0°C下攪拌2小時及濃縮，以得到粗製醯氯中間體。在0°C下，向含於無水THF (5 mL)中之化合物**4b** (59 mg)之溶

液中添加NaH (99 mg, 60重量%), 在0°C下攪拌10分鐘及然後在0°C下添加醯氯中間體。將混合物在0°C下攪拌2小時, 用飽和NH₄Cl水溶液中止及用EA (3 x 20 mL)萃取。將合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾, 濃縮及藉由逆相急驟層析法(C18) (含0.1%TFA之水, 10至100%MeCN)純化, 以得到呈白色固體之化合物**10**。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.28 (s, 1H), 11.94 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.43-7.31 (m, 3H), 7.00 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H)。LCMS (ESI): m/z 422.1 (M+H)⁺。

【0256】

實例10/1:

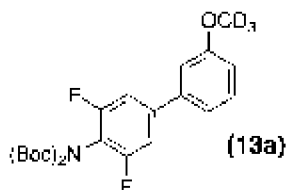
與針對以上實例10所述相似, 使用如下所示之適宜建構組元製備下列實例。

#	建構組元	結構	分析數據
10/1			¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.63 (br s, 2H), 8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16-7.08 (m, 4H), 3.78 (s, 3H)。LCMS (ESI): m/z 442.1 (M+H) ⁺

【0257】

實例13:

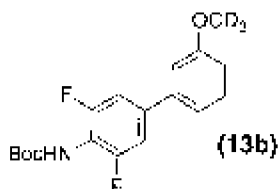
步驟1: (3,5-二氟-3'-(甲氧基-*d*₃)-[1,1'-聯苯]-4-基)亞胺基二碳酸二第三丁酯(**13a**)



向含於DMF(5mL)中之中間體**4b**(400 mg)之溶液中添加焦碳酸二第

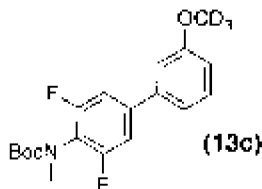
三丁酯(732 mg)及DIPEA(434 mg)。將混合物在室溫下攪拌8小時，濃縮及藉由製備型HPLC純化，以得到呈黃色固體之化合物**13a**。LCMS (ESI)：m/z 384.0 (M+H)⁺。

【0258】 步驟2：(3,5-二氟-3'-(甲氧基-*d*3)-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基甲酸第三丁酯(**13b**)



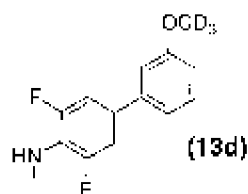
在0°C下，向含於THF(5 mL)中之化合物**13a** (500 mg)之溶液中添加2M KOH(3 mL)。將混合物在室溫下攪拌8小時，濃縮及藉由FCC(PE:EA = 5 : 1)純化，以得到呈黃色固體之化合物**13b**。LCMS (ESI)：m/z 284.0 (M+H-第三丁基)⁺。

【0259】 步驟3：(3,5-二氟-3'-(甲氧基-*d*3)-[1,1'-聯苯]-4-基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(**13c**)



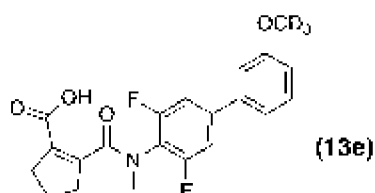
在0°C下，向含於無水THF(5 mL)中之化合物**13b**(200 mg)之溶液中添加NaH (118 mg，60重量%)。將混合物在0°C下攪拌1小時，然後添加CH₃I (101 mg)及將混合物攪拌過夜，濃縮及藉由製備型HPLC純化，以得到呈白色固體之化合物**13c**。LCMS (ESI)：m/z 287.1 (M+H-第三丁基)⁺。

【0260】 步驟4：3,5-二氟-3'-(甲氧基-*d*3)-*N*-甲基-[1,1'-聯苯]-4-胺(**13d**)



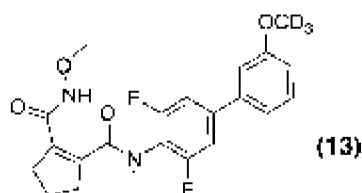
向含於1,4-二噁烷(5mL)中之化合物**13c** (190 mg)之溶液中添加含HCl之二噁烷(4M, 5mL)。將混合物在室溫下攪拌1小時及在真空下濃縮，以得到呈白色固體之化合物**13d**，將其用於下個步驟無需進一步純化。LCMS (ESI) : m/z 253.1 (M+H)⁺。

【0261】 步驟5：2-((3,5-二氟-3'-(甲氧基-*d*3)-[1,1'-聯苯]-4-基)(甲基)胺甲醯基)環戊-1-烯-1-甲酸(**13e**)



與上述相似，藉由使化合物**13d**與1-環戊烯-1,2-二甲酸酐偶合，製備化合物**13e**。LCMS (ESI) : m/z 391.1 (M+H)⁺。

【0262】 步驟6：N1-(3,5-二氟-3'-(甲氧基-*d*3)-[1,1'-聯苯]-4-基)-N2-甲氧基-N1-甲基環戊-1-烯-1,2-二甲醯胺(**13**)



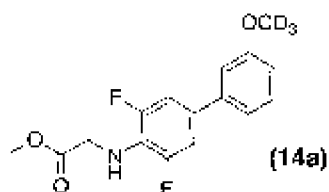
與以上實例9，步驟4中所述相似，藉由使化合物**13e**與*O*-甲基脛胺鹽酸鹽偶合，於經由製備型HPLC純化後，獲得呈白色固體之目標化合物**13**。¹H-NMR (400 MHz, MeOD-*d*4, E/Z-異構體之混合物) δ 7.40-7.36 (m, 3H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz, 1H), 3.74/3.67 (m, 3H), 3.31-3.30 (m, 3H), 2.83-2.37 (m, 4H), 2.19-2.09 (m, 0.61H), 1.86-1.77 (m, 1.36H)。LCMS (ESI) : m/z

420.3 (M+H)⁺。

【0263】

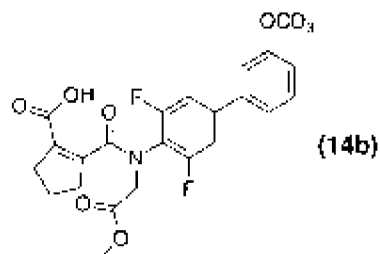
實例14：

步驟1：(3,5-二氟-3'-(甲氧基-*d*3)-[1,1'-聯苯]-4-基)甘胺酸甲酯(14a)



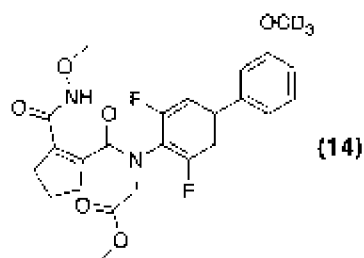
向含於甲苯(10 mL)中之中間體**4b**(500 mg)之溶液中添加2-溴乙酸甲酯(479 mg)及K₂CO₃(580 mg)。將混合物在110°C下攪拌4小時，冷卻至室溫，過濾，濃縮及藉由製備型HPLC純化，以得到呈白色固體之化合物**14a**。LCMS (ESI)：m/z 311.1 (M+H)⁺。

【0264】 步驟2：2-((3,5-二氟-3'-(甲氧基-*d*3)-[1,1'-聯苯]-4-基)(2-甲氧基-2-側氧基乙基)胺甲醯基)環戊-1-烯-1-甲酸(14b)



與上述相似，藉由使化合物**14a**與1-環戊烯-1,2-二甲酸酐偶合，製備目標化合物**14b**。LCMS (ESI)：m/z 449.1 (M+H)⁺。

【0265】 步驟3：*N*-(3,5-二氟-3'-(甲氧基-*d*3)-[1,1'-聯苯]-4-基)-*N*-(2-(甲氧基胺甲醯基)環戊-1-烯-1-羰基)甘胺酸甲酯(14)

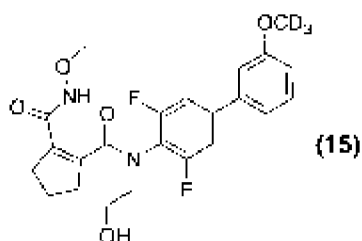


與以上實例9，步驟4中所述相似，藉由使化合物**14b**與O-甲基脛胺鹽酸鹽偶合，於經由製備型HPLC純化後，獲得呈白色固體之目標化合物**14**。LCMS (ESI)：m/z 478.2 (M+H)⁺。

【0266】

實例15：

步驟1：N1-(3,5-二氟-3'-(甲氧基-*d*3)-[1,1'-聯苯]-4-基)-N1-(2-羥乙基)-N2-甲氧基環戊-1-烯-1,2-二甲醯胺(**15**)

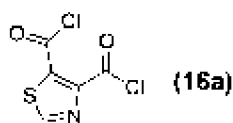


在0°C下，向含於無水THF(3 mL)中之化合物**14** (150 mg)之溶液中添加LiAlH₄ (25 mg)。將混合物在此溫度下攪拌2小時，用水(0.25 mL)中止及然後用10% NaOH (0.5 mL)及水(0.75 mL)稀釋。將反應混合物之有機層濃縮及藉由製備型HPLC純化，以得到呈白色固體之目標化合物**15**。¹H-NMR (400 MHz, MeOD-*d*4, E/Z-異構體之混合物) δ 7.40-7.36 (m, 3H), 7.23-7.17 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 1.8, 8.2 Hz, 1H), 3.92-3.58 (m, 7H), 2.88-2.37 (m, 4H), 2.15-1.75 (m, 2H)。LCMS (ESI)：m/z 450.1 (M+H)⁺。

【0267】

實例16-1及實例16-2：

步驟1：噻唑-4,5-二羰基二氯(**16a**)

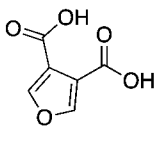
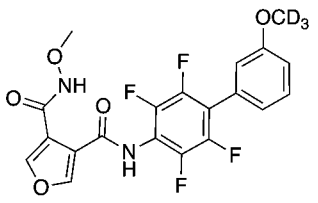
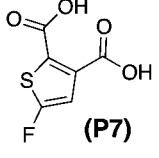
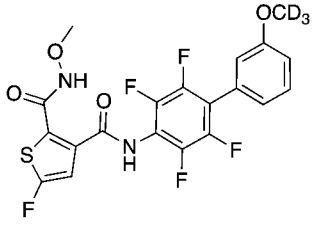
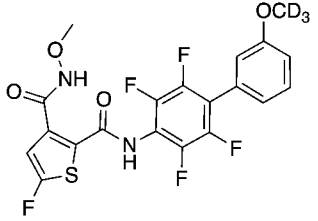


mg)。將混合物在室溫下攪拌4小時，濃縮及藉由製備型HPLC純化，以得到經分離之呈白色固體之化合物**16-1**及**16-2**。**16-1**：¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.42 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16-7.09 (m, 3H), 3.73 (s, 3H)。LCMS (ESI)：m/z 549.1 (M+H)⁺；**16-2**：¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.38 (br s, 1H), 12.72 (br s, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14-7.09 (m, 3H), 3.78 (s, 3H)。LCMS (ESI)：m/z 549.0 (M+H)⁺。

【0270】

實例16/1至16/3：

與針對以上實例16-1/16-2所述相似，使用如下所示之適宜建構組元製備下列實例。

#	構成元件	結構	分析數據
16/1			¹ H-NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 3H), 3.79 (s, 3H)。LCMS (ESI)：m/z 442.1 (M+H) ⁺
16/2	 (P7)		¹ H-NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 7.43 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 4H), 3.71 (s, 3H)。LCMS (ESI)：m/z 476.1 (M+H) ⁺
16/3			¹ H-NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ 7.42 (dd, J = 8.4, 7.6 Hz, 1H), 7.05-6.95 (m, 4H), 3.74 (s, 3H)。LCMS (ESI)：m/z 476.1 (M+H) ⁺

【0271】

實例17-1及實例17-2：

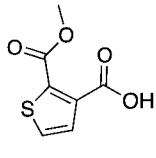
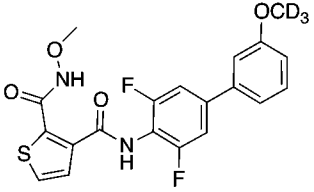
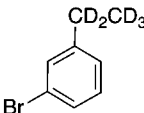
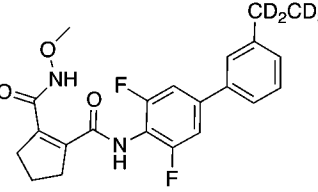
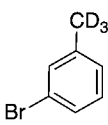
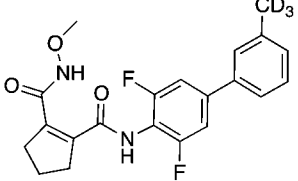
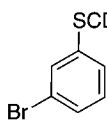
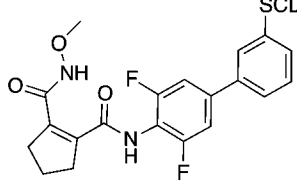
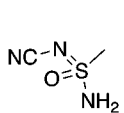
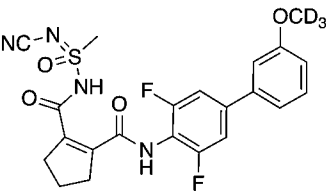
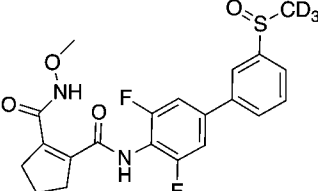
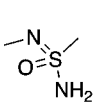
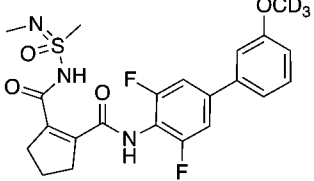
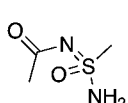
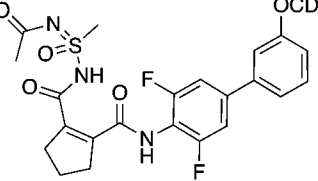
步驟1：2-(甲氧基胺甲醯基)-5-甲基噻吩-3-甲酸(**17a-1**)及3-(甲氧基

自得到經分離之呈白色固體之**17-1**及**17-2**。**17-1**： $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.99 (br s, 1H), 11.03 (br s, 1H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.15-7.08 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)。異構體藉由NOESY證實。LCMS (ESI) : m/z 472.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺；**17-2**： $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.34 (s, 1H), 12.28 (s, 1H), 7.48 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H), 7.13-7.08 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)。異構體藉由NOESY證實。LCMS (ESI) : m/z 472.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0273】

另外實例：

可與上述相似，使用適當建構組元製備下列實例。

建構組元	結構	建構組元	結構
			
			
		經由硫醚之氧化	
			

建構組元	結構	建構組元	結構

【0274】

實例200：人類DHODH抑制分析

使用N-端截短之重組hDHODH酶量測hDHODH之活體外抑制，如*J. Med. Chem.* 2006；49:1239中所述。簡言之，以約0.2 AU/min之平均斜率用作陽性對照(例如，不含抑制劑)之方式調整hDHODH濃度。標準分析混合物含有60 μM 2,6-二氯吡嗪、50 μM 癸基泛醌及100 μM 二氫乳清酸鹽。添加具有或不具有至少六種不同濃度之化合物之hDHODH酶及於50 mM TrisHCl、150 mM KCl及0.1% Triton X-100中在pH 8.0及30°C下

進行量測。藉由添加二氫乳清酸鹽及量測在600 nm下之吸收持續2分鐘來引發反應。針對IC₅₀值之測定，以一式三份記錄各數據點。以一式兩份記錄各數據點。獲得下列數據：

實例編號	IC ₅₀ 範圍	實例編號	IC ₅₀ 範圍	實例編號	IC ₅₀ 範圍
1	+++	4/9	+	5/16	+++
1/1	+++	4/10	0	6	+++
1/2	0	4/11	0	6/1	+++
1/3	+	4/12	0	6/2	+++
1/4	+++	4/13	+	6/3	+++
1/5	+++	4/14	+	8	+
1/6	+++	4/15	++	8/1	0
1/7	+++	4/22	+++	8/2	+
1/8	+	4/23	+++	8/3	+
1/9	+++	4/24	0	9	+++
1/10	++	4/25	+++	9/1	+++
1/11	++	4/26	+++	9/2	+++
1/12	+++	4/27	++	9/3	+++
1/13	+++	4/28	+++	9/4	+++
1/13	+++	4/29	+++	9/5	+++
2	+++	4/30	++	9/6	+++
2/1	+++	4/31	+++	9/7	+++
2/2	0	4/32	+++	9/8	+++
2/3	++	4/33	+	9/9	+++
2/4	+++	5	++	10	+++
2/5	+++	5/1	+++	10/1	+++
2/6	+++	5/2	++	13	0
2-1	++	5/3	++	14	+
2-1/1	+++	5/4	+++	15	0
3	++	5/5	+++	16-1	+++
3/1	+	5/6	++	16-2	++
3-1	0	5/7	0	16/1	+++
3-2	0	5/8	+	16/2	+++
4	++	5/9	+++	16/3	+++
4/1	+	5/10	+++	17-1	+++
4/2	++	5/11	+++	17-2	+++
4/3	+	5/12	+++		
4/4	++	5/13	+++		
4/5	0	5/14	+++		
4/8	0	5/15	+++		

如本文中所述之人類DHODH分析之IC₅₀範圍：+++：<100 nM；

++ : 100 nM至<1 μM ; + : 1 μM至<10 μM ; 0 : >10 μM。

[(02/5)]

配對比較：



實例編號	DIHODIE IC ₅₀
4/33	2.02 μM
維多莫司(比較例)	0.554 μM
比較例C6	>50 μM
比較例C7	ca. 10 μM

[(02/6)] 結論：實例4/33具有與配對羧酸(維多莫司)相似DIHODIE抑制，而配對羧酸鹽(比較例C6，等同於WO2004/056746中之實例4)之效力小得多，與之前提及相似。同樣，配對甲酰胺(比較例C7)僅為弱DIHODIE抑制劑。圖2顯示此實驗之代表性人類DIHODIE抑制曲線。



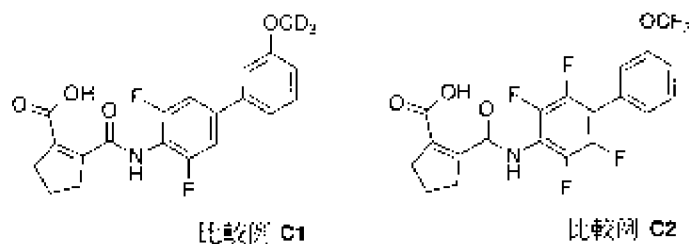
實例編號	DHODH IC ₅₀
4	0.174 μM
比較例 C1	0.061 μM
比較例 C4	14.0 μM
比較例 C5	16.1 μM

【0277】 **結論**：可針對**實例4**觀察到相似趨勢，其具有與配對羧酸(比較例**C1**)相似DHODH抑制，而配對脛脲酸鹽(比較例**C4**)之效力小得多。相似適用於配對甲醯胺(比較例**C5**)，其亦僅顯示弱DHODH抑制。

【0278】

實例201：DHODH抑制劑與人類URAT1攝取轉運蛋白之活體外相互作用研究

於人類URAT1攝取轉運蛋白分析(宿主細胞系：MDCKII)中，量測在存在DHODH抑制劑下(在10 μM之濃度下)探針受質至細胞之累積。在具有目錄編號MDCKII-URAT1-LV之SOLVO下執行分析。20 μM尿酸用作探針受質。參考抑制劑為在300 μM之濃度下之苯溴馬隆(benzbromarone)，其用作內部對照。獲得下列數據：



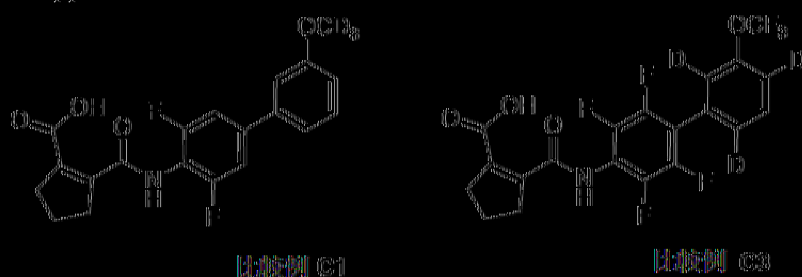
實例編號	在10 μM下之人類URAT1攝取轉運蛋白刺激
比較例 C1	173%
1/1	<20%
2/1	22%
4	26%
比較例 C2	64%
1	28%
2	72%
3	<20%

(0279) 結論：比較例C1 (含有羧酸部分)在研究之條件下刺激URAT1介導之尿酸累積多達不利173%，而具有羧酸生物電子等排體部分之配對在較低程度上，即，於<20至26%之範圍內刺激URAT1介導之尿酸累積。代替經羧酸刺激之URAT1介導之尿酸累積，可針對至少與N-(甲磺醯基)甲醯胺(實例1)或與四唑部分(實例3)之配對之比較例C2觀察到相似趨勢，其程度較低，即，各自為28%及<20%。總之，與羧酸配對相比，來自本發明之實例顯示與URAT1轉運蛋白之更少相互作用及因此更少擾亂尿酸穩態，降低血尿發生之風險。

(0280)

實例202a：A-B及B-A滲透性(Caco-2，pH 7.4/7.4)

Caco-2細胞系為人類結腸腺癌細胞系，其於培養物中分化及與人類小腸之上皮襯裡相似。使用來自Eurofins Discovery Services之標準協定(條項編號3319及3321)量測10 μ M之測試化合物在兩個方向跨Caco-2單層之表觀滲透性(P_{app})。獲得下列資料：



實例編號	A-B滲透性	回收率	B-A滲透性	回收率
C1	0.68 nm/s	17%	8.8 nm/s	69%
4	16 nm/s	60%	2.6 nm/s	52%

(0281) 經口服與之藥物之吸收需要藥物跨腸上皮屏障之移動。腸滲透性為決定活體內吸收之速率及程度之關鍵特徵及與藥物候選之生物可利用率相關。雖然比較例C1 (含有羧酸部分)具有低滲透性，但是具有羧酸生物電子等排體部分之配對(實例4)具有自頂端(A)至基底(B)腔室之高

得多的滲透性。

【0282】

實例202b：動力學水溶性及logD

於pH 7.4下之PBS中之動力學水溶性係藉由比較含有有機溶劑(MeOH/水，60/40 v/v)之校準標準(200 μM)之主峰之峰面積與PBS緩衝液樣品之對應峰之峰面積來測定。此外，層析法純度(%)經定義為主峰之峰面積相對於校準標準之HPLC層析圖之總積分峰面積。產生各測試化合物之校準標準之層析圖連同具有標記之最大吸光度之UV/VIS光譜。使用來自Eurofins Discovery Services之標準協定(條項編號435)在230 nm之波長下量測動力學水溶性。

【0283】 以含有有機溶劑(MeOH/水，60/40 v/v)之校準標準(100 μM)之主峰之峰面積測定化合物之總量。測定緩衝液中之化合物之量為不同組合物之三種有機水性樣品之水相中之對應峰的組合體積校正且加權面積。使用自動加權系統確保來自具有可良好定量峰信號之彼等樣品之原始數據的較佳使用。藉由減法計算有機物中之化合物之量。隨後，以有機相中之化合物之量除以水相中之化合物之量之Log₁₀來計算分配係數(logD，正辛醇/PBS在pH 7.4下) (Eurofins Discovery Services條項編號417)。獲得下列數據(n.t. =未測試)：

實例編號	溶解度	logD
比較例 C1	220 μM	1.0
1/1	227 μM	0.9
2/1	235 μM	0.5
比較例 C3	187 μM	2.6
1	237 μM	n.t.
3	207 μM	n.t.

【0284】 與羧酸配對相比，來自本發明之實例之分配係數logD之更低值指示與親脂性環境(諸如脂質雙層)相比，化合物在更高程度上於水性環境(諸如血清)中，這對其藥物相似性及藥物動力學有益。與羧酸配對相比，來自本發明之實例亦具有更高水溶性。

【0285】

實例203：對SARS-CoV-2之抗病毒活性

病毒複製分析(YFP)及細胞活力分析已大致述於 *Pathogens* 2021；10:1076 中及適用於提供下列結果之本發明之化合物：如本文中所述之 SARS-CoV-2 分析之 EC₅₀ 範圍：

實例編號	EC ₅₀ 範圍	CC ₅₀ 範圍	實例編號	EC ₅₀ 範圍	CC ₅₀ 範圍
1	++	>100	4/26	++++	>100
1/1	+	>100	4/27	++++	>100
1/2	++	>100	4/28	++++	>100
1/3	+	72	4/29	++++	>100
1/4	0	>100	4/30	+++	>100
1/5	+++	>100	4/31	++++	>100
1/6	+	>100	4/32	++++	>100
1/7	+++	>100	5	+++	>100
1/12	++++	>100	5/1	++++	59
1/14	0	>100	5/2	++++	>100
2	++	>100	5/3	+++	>100
2/1	0	>100	5/4	++++	>100
2/2	++	>100	5/5	++++	>100
2/3	++	>100	5/6	+++	>100
2/4	+++	>100	6	++++	>100
2/5	++++	>100	6/1	++++	>100
2/6	+++	>100	6/2	+++	>100
2-1	++	>100	6/3	++++	>100
2-1/1	++	55	8	0	>100
3	+++	>100	8/1	+++	100
3/1	+	48	8/2	+++	>100
3-1	+++	>100	8/3	+++	>100
3-2	+++	>100	9	++++	>100
4	+++	>100	9/1	++++	>100

實例編號	EC ₅₀ 範圍	CC ₅₀ 範圍	實例編號	EC ₅₀ 範圍	CC ₅₀ 範圍
4/1	+++	>100	9/2	++++	>100
4/2	+++	>100	9/3	++++	48
4/3	++	>100	9/4	++++	>100
4/4	+++	>100	9/5	++++	81
4/9	+++	>100	9/6	++++	70
4/11	+	>100	9/7	++++	94
4/12	+++	>100	9/8	++++	68
4/13	+++	>100	10	++++	>100
4/14	+++	>100	10/1	++++	>100
4/15	++	>100	13	++	>100
4/22	++++	>100	16/1	++++	>100
4/23	++++	>100	17-1	++++	60
4/25	++++	>100	17-2	++++	72

如本文中所述之SARS-CoV-2分析之EC₅₀範圍：++++：< 1 μM；+++：<10 μM；++：10 μM至<25 μM；+：25 μM至<50 μM；0：≥50 μM。

【0286】

實例204：利用核苷類似物對SARS-CoV-2之協同抗病毒活性

評估實例1連同核苷類似物EIDD-1931 (CAS：3258-02-4)之協同效能。

【0287】藉由病毒複製抑制分析之組合藥物評估之方法已於 *Pathogens* 2021；10:1076中公開。將Caco-2細胞以25000個細胞/孔於96孔板中培養，利用SARS-CoV-2 d6-YFP在0.003之MOI下感染及用實例1、EIDD-1931或藥物之組合處理，在單一化合物之各自4 × EC₅₀濃度下開始。藉由固定細胞中之病毒驅動之YFP表現之定量螢光檢測以感染後(p.i.) 30小時測定病毒複製。透過病毒編碼之YFP報告子表現量測之病毒複製之抑制特性以一式四份測定之橫條圖(平均值±SD)呈現。藉由使用CompuSyn演算法計算組合藥物評估，如 *Int. J. Mol. Sci.* 2021；22:575中

所述。

【0288】 圖1中顯示代表性實驗。化合物**1**顯示當與核苷類似物**EIDD-1931** (CAS : 3258-02-4)組合時，對SARS-CoV-2之協同抗病毒效應。

【0289】

實例205：小鼠藥物動力學

於3隻雄性及3隻雌性小鼠(C57BL/6J，8週齡)中於口服或靜脈內盒式給藥後評價本發明之化合物之藥物動力學以評估口服生物可利用率。劑量為5 mg/kg (口服)及1 mg/kg (靜脈內)，應用體積為5 mL/kg (口服)及0.5 mL/kg (靜脈內)，媒劑針對口服為5%聚乙二醇-12-羥基硬酯酸酯 (solutol)，95% NaCl溶液(以0.9%鹽水濃度)及針對靜脈內為5%聚乙二醇-12-羥基硬酯酸酯，5%乙醇，90% NaCl溶液(以0.9%鹽水濃度)。在各指定時間點(於給藥後0.5、1、2、4、8及24小時)，自尾靜脈收集20 μ L全血至Li-肝素管中，於採樣之1至2分鐘內在乾冰上凍乾及儲存在-20°C直至處理用於LC-MS分析。所獲得之數據係如下：

實例編號	C _{max}	t _{1/2}	AUC	F
1	♂ 754 ng/mL ♀ 1320 ng/mL	♂ 2.9 h ♀ 2.8 h	♂ 3200 ng*h/mL ♀ 7350 ng*h/mL	♂ 49% ♀ 217%
2/1	♂ 1500 ng/mL ♀ 2280 ng/mL	♂ 3.1 h ♀ 2.4 h	♂ 3070 ng*h/mL ♀ 8610 ng*h/mL	♂ 60% ♀ 144%
4	♂ 1110 ng/mL ♀ 690 ng/mL	♂ 1.1 h ♀ 1.3 h	♂ 1780 ng*h/mL ♀ 1210 ng*h/mL	♂ 63% ♀ 87%

縮略語：♂ =雄性，♀ =雌性，C_{max} =峰值血漿濃度，t_{1/2} =消除半衰期，AUC =曲線下面積(濃度-時間曲線自0至24小時之積分)，F =生物可利用率(全身可得部分)

【0290】 **結論**：實驗顯示良好PK性質可利用羧酸之生物電子等排體

獲得。

【0291】於另一配對分析中，測試*N*-甲氧基乙醯胺部分之氘代之效益：於3隻雌性小鼠(C57BL/6J，8週齡)中於口服或靜脈內盒式給藥後評價化合物之藥物動力學性質以評估口服生物可利用率。劑量為5 mg/kg (口服)及1 mg/kg (靜脈內)，應用體積為5 mL/kg (口服)及2 mL/kg (靜脈內)，媒劑針對口服為5%聚乙二醇-12-羥基硬酯酸酯，95% NaCl溶液(以0.9%鹽水濃度)及針對靜脈內應用為5%聚乙二醇-12-羥基硬酯酸酯，5%乙醇，90% NaCl溶液(以0.9%鹽水濃度)。在各指定時間點(針對口服，於給藥後0.25、0.5、1、2、4及8小時；針對靜脈內於給藥後0.083、0.25、0.5、1、4及8小時)，自尾靜脈收集20 μL全血至Li-肝素管中，於採樣之1至2分鐘內在乾冰上凍乾及儲存在-20°C直至處理用於LC-MS分析。所獲得之數據係如下：

實例編號	C _{max}	t _{1/2}	AUC _{-8h}	F
9	3000 ng/mL	2.6 h	12300 ng*h/mL	49%
9/6	6700 ng/mL	2.5 h	25000 ng*h/mL	76%
5/4	18000 ng/mL	>8 h	106000 ng*h/mL	39%
5/5	70000 ng/mL	>8 h	165000 ng*h/mL	56%

縮略語：C_{max} = 峰值血液濃度，t_{1/2} = 消除半衰期，AUC_{-8h} = 曲線下面積(濃度-時間曲線自0至8小時之積分)，F = 生物可利用率(全身可得部分)

【0292】**結論**：代謝穩定性可藉由在脆弱位置(即，*N*-甲氧基乙醯胺部分)處之選擇性氘代來改善。

【0293】

實例206：對所關注之SARS-CoV-2變異體之抗病毒活性

測試**實例9**針對所關注之δ及ο變異體之抗病毒活性，與針對SARS-CoV-2 WT相似。將Caco-2細胞用指定化合物之連續稀釋液處理及然後用

第 134 頁(發明說明書)

SARS-CoV-2報告病毒d6-YFP (WT)或 δ 及 \omicron 變異體之臨床分離株感染。藉由針對WT之YFP表現或利用dsRNA特異性抗體及螢光團偶合之二級抗體免疫螢光染色來定量經感染細胞之數目及計算各自EC₅₀濃度。獲得下列結果：

實例編號	EC ₅₀ WT	EC ₅₀ δ	EC ₅₀ \omicron
9	0.072 μ M	<0.003 μ M	<0.003 μ M

【0294】

實例207：對呼吸合胞病毒(RSV)之抗病毒活性

將Hep-2細胞用實例9或DMSO處理2天及藉由量測分子內ATP含量使用CellTiter-Glo發光細胞活力分析(Promega)來定量細胞活力。測定來自一式三份相對於DMSO對照之平均值 \pm SD。經由非線性回歸分析使用GraphPad Prism計算50%細胞毒性濃度(CC₅₀)。再次，將Hep-2細胞用實例9或DMSO處理及用三種不同RSV株感染。於經由內部GFP螢光(RSV-A2)或利用RSV特異性抗體(RSV-Long及RSV-B)染色之ICC感染2天後定量經感染細胞。測定來自一式三份相對於DMSO對照之平均值 \pm SD。經由非線性回歸分析使用GraphPad Prism計算50%抑制濃度(IC₅₀)。獲得下列結果：

實例編號	RSV-A2 IC ₅₀	RSV-Long IC ₅₀	RSV-B IC ₅₀	CC ₅₀
9	<0.1 μ M	<0.1 μ M	<0.1 μ M	45.3 μ M

【0295】

實例208：對人類鼻病毒之抗病毒活性

亦已在人類鼻病毒HRV-14上測試本發明之化合物之抗病毒活性。獲得下列結果：

實例編號	EC ₅₀	CC ₅₀
4	2.2 μM	>25 μM
9	0.014 μM	>25 μM
匹羅達韋 (pirodavir)	0.0003 μM	4.5 μM

【0296】

實例209：於大鼠及人類微粒體中之代謝穩定性

將**實例9** (在一個位置處經氘代)及**實例9/1** (在兩個位置處經氘代)及未經氘代之配對(**實例9/9**)各自使用彙集之SD-大鼠肝微粒體(RLM)及人類肝微粒體(HLM)之兩個不同批次培育60分鐘之週期。利用**實例1/7**及其未經氘代之配對**實例1/13**應用相似程序。藉由HPLC-MS/MS監測代謝。維拉帕米(Verapamil)用作陽性對照。自經量測之在0、10、30及60分鐘之剩餘化合物值(以一式兩份)計算固有清除率Cl_{int}。針對60分鐘之數據點係如下：

Cl _{int} (μl/min/mg蛋白質)	大鼠肝微粒體批次		人類肝微粒體批次	
	2110178 (Xenotech R1000, 雄性)	1110040 (Xenotech R1500, 雌性)	2110108 (Xenotech H1000, 雄性)	1210079 (Xenotech H1500, 雌性)
實例9/9	192	69.3	93.9	66.1
實例9	183	63.8	76.5	55.5
實例9/1	162	52.8	67.2	40.4
實例1/13	25.5	35.4	14.4	10.3
實例1/7	20.0	30.5	1.32	4.01
維拉帕米	79.8至85.2	27.8至28.7	45.3至61.6	33.2至54.4

【0297】 結論：代謝穩定性可藉由在脆弱位置(尤其苯甲醚烷基部分)處之選擇性氘代來改善。穩定性之進一步改善可藉由N-甲氧基乙醯胺部分之另外氘代(**實例9**至**實例9/1**)獲得。

【0298】

實例210：大鼠藥物動力學

於3隻雌性史道二氏(Sprague Dawley)大鼠(8週齡)中於口服盒式給藥(媒劑：5%聚乙二醇-12-羥基硬酯酸酯/95% NaCl溶液(以0.9%鹽水濃度；應用體積：5 mL/kg)後評價本發明之化合物之藥物動力學以評估測試項之暴露。在各指定時間點(於給藥後0.25、0.5、1、2、4及8小時)，自尾靜脈收集20 μ L血液至Li-肝素管中，在冰上冷卻及儲存在-20°C直至處理用於LC-MS分析。所獲得之數目係如下：

實例編號	C_{max}	$t_{1/2}$	AUC _{8h}	AUC _{inf}
5/9	17 μ M	6.6 h	91 μ M*h	185 μ M*h
5/4	21 μ M	7.9 h	125 μ M*h	271 μ M*h
5/5	19 μ M	8.4 h	113 μ M*h	252 μ M*h

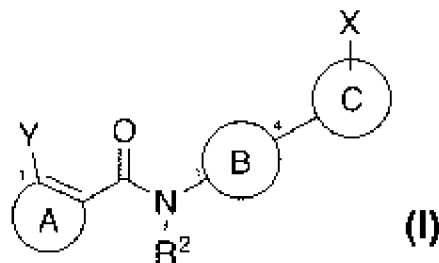
縮略語： C_{max} =峰值血液濃度， $t_{1/2}$ =消除半衰期，AUC_{8h} =曲線下面積(濃度-時間曲線自0至8小時之積分)，AUC_{inf} =計算至無限之曲線下面積

【0299】 **結論**：來自微粒體之代謝穩定性(實例209)良好地轉換為於活體內PK研究中之改善之生物可利用率。再次，經氬代之衍生物實例5/4及實例5/5更穩定且具有與未經氬代之配對實例5/9相比之更佳生物可利用率。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物



或其對映異構體、非對映異構體、互變異構體、溶劑化物或醫藥上可接受之鹽，其中

A選自具有一或多個視情況經氬置換之氫原子之5-員雜芳基、環戊烯基及雜環戊烯基，

該A未經取代或經獨立地選自由鹵素、-CN、-NO₂、側氧基、-OH、C₁₋₄-烷基、-O-C₁₋₄-烷基、氟-C₁₋₄-烷基及-O-氟-C₁₋₄-烷基組成之群之1至5個取代基取代，環A具有一或多個視情況經氬置換之烷基中之氫原子；

B選自由5-至10-員環烷基、含有1至4個獨立地選自N、O及S之雜原子之4-至10-員雜環烷基、6-或10-員芳基及含有1至6個獨立地選自N、O及S之雜原子之5-至10-員雜芳基組成之群，

其中環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基未經取代或經1至4個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、-CN、-NO₂、側氧基、C₁₋₄-烷基、C₀₋₆-伸烷基-OR²¹、C₀₋₆-伸烷基-(3-至6-員環烷基)、C₀₋₆-伸烷基-(3-至6-員雜環烷基)、C₀₋₆-伸烷基-S(=O)_n(=NR²³)_mR²¹、C₀₋₆-伸烷基-NR²¹S(=O)_x(=NR²³)_yR²¹、C₀₋₆-伸烷基-S(=O)_x(=NR²³)_yNR²¹R²²、C₀₋₆-伸烷基-NR²¹S(=O)_x(=NR²³)_yNR²¹R²²、C₀₋₆-伸烷基-CO₂R²¹、C₀₋₆-伸烷基-O-COR²¹、C₀₋₆-伸烷基-CONR²¹R²²、C₀₋₆-伸烷基-NR²¹-COR²¹、C₀₋₆-伸

烷基-NR²¹-CONR²¹R²²、C₀₋₆-伸烷基-O-CONR²¹R²²、C₀₋₆-伸烷基-NR²¹-CO₂R²¹、C₀₋₆-伸烷基-NR²¹R²²，

其中烷基、伸烷基、3-至6-員環烷基及3-至6-員雜環烷基未經取代或經1至6個獨立地選自鹵素、-CN、側氧基、-OH、C₁₋₄-烷基、鹵基-C₁₋₄-烷基、-O-C₁₋₄-烷基及-O-鹵基-C₁₋₄-烷基之取代基取代；

且其中視情況該芳基或雜芳基部分中之兩個相鄰取代基形成視情況含有1至3個獨立地選自O、S或N之雜原子之5-至8-員部分不飽和環，

其中此另外環視情況經1至4個獨立地選自鹵素、-CN、側氧基、-OH、C₁₋₄-烷基、鹵基-C₁₋₄-烷基、-O-C₁₋₄-烷基及-O-鹵基-C₁₋₄-烷基之取代基取代，

且其中環B上之殘基-NR²處於相對於環C之1,4-位置，

B具有一或多個視情況經氘置換之氫原子；

C選自由5-至10-員環烷基、含有1至4個獨立地選自N、O及S之雜原子之4-至10-員雜環烷基、6-或10-員芳基及含有1至6個獨立地選自N、O及S之雜原子之5-至10-員雜芳基組成之群，

其中環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基未經取代或經1至4個獨立地選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、-CN、-NO₂、側氧基、C₁₋₄-烷基、C₀₋₆-伸烷基-OR³¹、C₀₋₆-伸烷基-(3-至6-員環烷基)、C₀₋₆-伸烷基-(3-至6-員雜環烷基)、C₀₋₆-伸烷基-S(=O)_n(=NR³³)_mR³¹、C₀₋₆-伸烷基-NR³¹S(=O)_x(=NR³³)_yR³¹、C₀₋₆-伸烷基-S(=O)_x(=NR³³)_yNR³¹R³²、C₀₋₆-伸烷基-NR³¹S(=O)_x(=NR³³)_yNR³¹R³²、C₀₋₆-伸烷基-CO₂R³¹、C₀₋₆-伸烷基-O-COR³¹、C₀₋₆-伸烷基-CONR³¹R³²、C₀₋₆-伸烷基-NR³¹-COR³¹、C₀₋₆-伸烷基-NR³¹-CONR³¹R³²、C₀₋₆-伸烷基-O-CONR³¹R³²、C₀₋₆-伸烷基-NR³¹-

CO_2R^{31} 、 C_{0-6} -伸烷基- $\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ ，

其中烷基、伸烷基、3-至6-員環烷基及3-至6-員雜環烷基未經取代或經1至6個獨立地選自鹵素、-CN、側氧基、-OH、 C_{1-4} -烷基、鹵基- C_{1-4} -烷基、-O- C_{1-4} -烷基及-O-鹵基- C_{1-4} -烷基之取代基取代；

且其中視情況該芳基或雜芳基部分中之兩個相鄰取代基形成視情況含有1至3個獨立地選自O、S或N之雜原子之5-至8-員部分不飽和環，

其中此另外環視情況經1至4個獨立地選自鹵素、-CN、側氧基、-OH、 C_{1-4} -烷基、鹵基- C_{1-4} -烷基、-O- C_{1-4} -烷基及-O-鹵基- C_{1-4} -烷基之取代基取代，

C具有一或多個視情況經氬置換之氫原子；

X選自H、D、鹵素、-CN、-NO₂、 C_{1-6} -烷基、-O- C_{1-6} -烷基、O-鹵基- C_{1-6} -烷基、 C_{0-6} -伸烷基-OR⁴¹、 C_{0-6} -伸烷基-(3-至6-員環烷基)、 C_{0-6} -伸烷基-(3-至6-員雜環烷基)、 C_{0-6} -伸烷基-S(=O)_n(=NR⁴³)_mR⁴¹、 C_{0-6} -伸烷基-NR⁴¹S(=O)_x(=NR⁴³)_yR⁴¹、 C_{0-6} -伸烷基-S(=O)_x(=NR⁴³)_yNR⁴¹R⁴²、 C_{0-6} -伸烷基-NR⁴¹S(=O)_x(=NR⁴³)_yNR⁴¹R⁴²、 C_{0-6} -伸烷基-CO₂R⁴¹、 C_{0-6} -伸烷基-O-COR⁴¹、 C_{0-6} -伸烷基-CONR⁴¹R⁴²、 C_{0-6} -伸烷基-NR⁴¹-COR⁴¹、 C_{0-6} -伸烷基-NR⁴¹-CONR⁴¹R⁴²、 C_{0-6} -伸烷基-O-CONR⁴¹R⁴²、 C_{0-6} -伸烷基-NR⁴¹-CO₂R⁴¹、 C_{0-6} -伸烷基-NR⁴¹R⁴²，其中雜環烷基包含1、2、3或4個獨立地選自N、O或S之雜原子，

其中烷基、伸烷基、環烷基及雜環烷基未經取代或經1至6個獨立地選自鹵素、-CN、側氧基、-OH、 C_{1-4} -烷基、鹵基- C_{1-4} -烷基、-O- C_{1-4} -烷基及-O-鹵基- C_{1-4} -烷基之取代基取代，

X具有一或多個視情況經氬置換之氫原子；

其中烷基未經取代或經1至3個獨立地選自鹵素、-CN、C₁₋₄-烷基、鹵基-C₁₋₄-烷基、3-至6-員環烷基、鹵基-(3-至6-員環烷基)、3-至6-員雜環烷基、鹵基-(3-至6-員雜環烷基)、-OH、側氧基、-O-C₁₋₄-烷基及-O-鹵基-C₁₋₄-烷基之取代基取代，其中雜環烷基包含1、2、3或4個獨立地選自N、O或S之雜原子，

R²具有一或多個視情況經氘置換之氫原子；

R¹⁰選自C₁₋₆-烷基、3-至6-員環烷基或3-至6-員雜環烷基，

其中烷基、環烷基及雜環烷基未經取代或經1至3個獨立地選自鹵素、-CN、C₁₋₄-烷基、鹵基-C₁₋₄-烷基、3-至6-員環烷基、鹵基-(3-至6-員環烷基)、3-至6-員雜環烷基、鹵基-(3-至6-員雜環烷基)、-OH、側氧基、-O-C₁₋₄-烷基及-O-鹵基-C₁₋₄-烷基之取代基取代，其中雜環烷基包含1、2、3或4個獨立地選自N、O或S之雜原子，

R¹⁰具有一或多個視情況經氘置換之氫原子；

R¹¹、R¹²、R²¹、R²²、R³¹、R³²、R⁴¹、R⁴²獨立地選自H、C₁₋₆-烷基、3-至6-員環烷基或3-至6-員雜環烷基，

其中烷基、環烷基或雜環烷基未經取代或經1至3個獨立地選自鹵素、-CN、C₁₋₄-烷基、鹵基-C₁₋₄-烷基、3-至6-員環烷基、鹵基-(3-至6-員環烷基)、3-至6-員雜環烷基、鹵基-(3-至6-員雜環烷基)、-OH、側氧基、-O-C₁₋₄-烷基及-O-鹵基-C₁₋₄-烷基之取代基取代，其中雜環烷基包含1、2、3或4個獨立地選自N、O或S之雜原子，

R¹¹及/或R¹²及/或R²¹及/或R²²及/或R³¹及/或R³²及/或R⁴¹及/或R⁴²具有一或多個視情況經氘置換之氫原子；

或當與其所連接之氮一起時，R¹¹及R¹²、R²¹及R²²、R³¹及R³²、R⁴¹

及 R^{42} 各自完成含有碳原子及視情況含有1或2個選自O、S或N之雜原子之3-至6-員環；且

其中此環未經取代或經1至3個獨立地選自鹵素、-CN、 C_{1-4} -烷基、鹵基- C_{1-4} -烷基、3-至6-員環烷基、鹵基-(3-至6-員環烷基)、3-至6-員雜環烷基、鹵基-(3-至6-員雜環烷基)、-OH、側氧基、-O- C_{1-4} -烷基及-O-鹵基- C_{1-4} -烷基之取代基取代，

R^{11} 及/或 R^{12} 及/或 R^{21} 及/或 R^{22} 及/或 R^{31} 及/或 R^{32} 及/或 R^{41} 及/或 R^{42} 具有一或多個視情況經氘置換之氫原子；

R^{13} 、 R^{23} 、 R^{33} 、 R^{43} 獨立地選自H、-CN、-NO₂、 C_{1-6} -烷基、-CO-O- C_{1-6} -烷基、3-至6-員環烷基或3-至6-員雜環烷基，

其中烷基、環烷基或雜環烷基未經取代或經1至3個獨立地選自鹵素、-CN、 C_{1-4} -烷基、鹵基- C_{1-4} -烷基、3-至6-員環烷基、鹵基-(3-至6-員環烷基)、3-至6-員雜環烷基、鹵基-(3-至6-員雜環烷基)、-OH、側氧基、-O- C_{1-4} -烷基及-O-鹵基- C_{1-4} -烷基之取代基取代，其中雜環烷基包含1、2、3或4個獨立地選自N、O或S之雜原子，

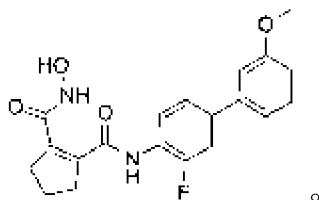
R^{13} 及/或 R^{23} 及/或 R^{33} 及/或 R^{43} 具有一或多個視情況經氘置換之氫原子；

n 、 m 、 x 、 y 獨立地選自0至2；

限制條件為針對連接至相同硫原子之該殘基之整數 m 及 n 之加總獨立地選自0至2；

限制條件為針對連接至相同硫原子之該殘基之整數 x 及 y 之加總獨立地選自1或2；

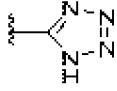
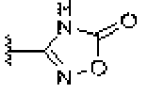
且限制條件為不包括下列結構：



【請求項2】

如請求項1之式(I)化合物或其溶劑化物或醫藥上可接受之鹽，其中

Y 選自 $-\text{CONH-CN}$ 、 $-\text{CONHOR}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、-

$\text{CONHS}(=\text{O})_x(=\text{NR}^{13})_y\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CONHS}(=\text{O})_y(=\text{NR}^{13})_y\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、、；

R^{10} 選自 C_{1-3} -烷基、環丙基或氧雜環丁烷-3-基，

其中烷基、環丙基或氧雜環丁烷-3-基未經取代或經1至3個獨立地選自F、 $-\text{CN}$ 、Me、 CHF_2 、 CF_3 、 $-\text{OH}$ 、側氧基、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 及 $-\text{OCF}_3$ 之取代基取代， R^{10} 具有一或多個視情況經氬置換之氫原子；

R^{11} 及 R^{12} 獨立地選自H或 C_{1-3} -烷基，

其中烷基未經取代或經1至3個獨立地選自F、 $-\text{CN}$ 、Me、 CHF_2 、 CF_3 、 $-\text{OH}$ 、側氧基、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 及 $-\text{OCF}_3$ 之取代基取代， R^{11} 及/或 R^{12} 具有一或多個視情況經氬置換之氫原子；

R^{13} 選自H、 $-\text{CN}$ 及 C_{1-3} -烷基，

其中烷基未經取代或經1至3個獨立地選自F、 $-\text{CN}$ 、Me、 CHF_2 、 CF_3 、 $-\text{OH}$ 、側氧基、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 及 $-\text{OCF}_3$ 之取代基取代， R^{13} 具有一或多個視情況經氬置換之氫原子；

x為1且y為1或x為2且y為0。

【請求項3】

如請求項1或2之式(I)化合物，其中

如前述請求項中任一項之化合物，其用作藥劑。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之化合物，其用於預防及/或治療適用於利用DHODH抑制劑治療之疾病、病症、治療適應症或醫學病狀。

【請求項12】

如請求項11使用之化合物，其中該疾病、病症、治療適應症或醫學病狀選自包含以下之群：風濕、急性免疫紊亂、自體免疫病、由惡性細胞增殖引起之疾病、發炎性疾病、由人類及動物之原蟲感染引起之疾病、由病毒感染及卡氏肺囊蟲(*pneumocystis carinii*)引起之疾病、纖維化、葡萄膜炎、鼻炎、哮喘、移植或關節病。

【請求項13】

如請求項12使用之化合物，其中該疾病、病症或治療適應症選自包含以下之群：移植物抗宿主及宿主抗移植物反應、類風濕性關節炎、多發性硬化、肌萎縮側索硬化、紅斑狼瘡、發炎性腸病、癌症、COVID-19、流行性感冒、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、原發性硬化性膽管炎及牛皮癬。

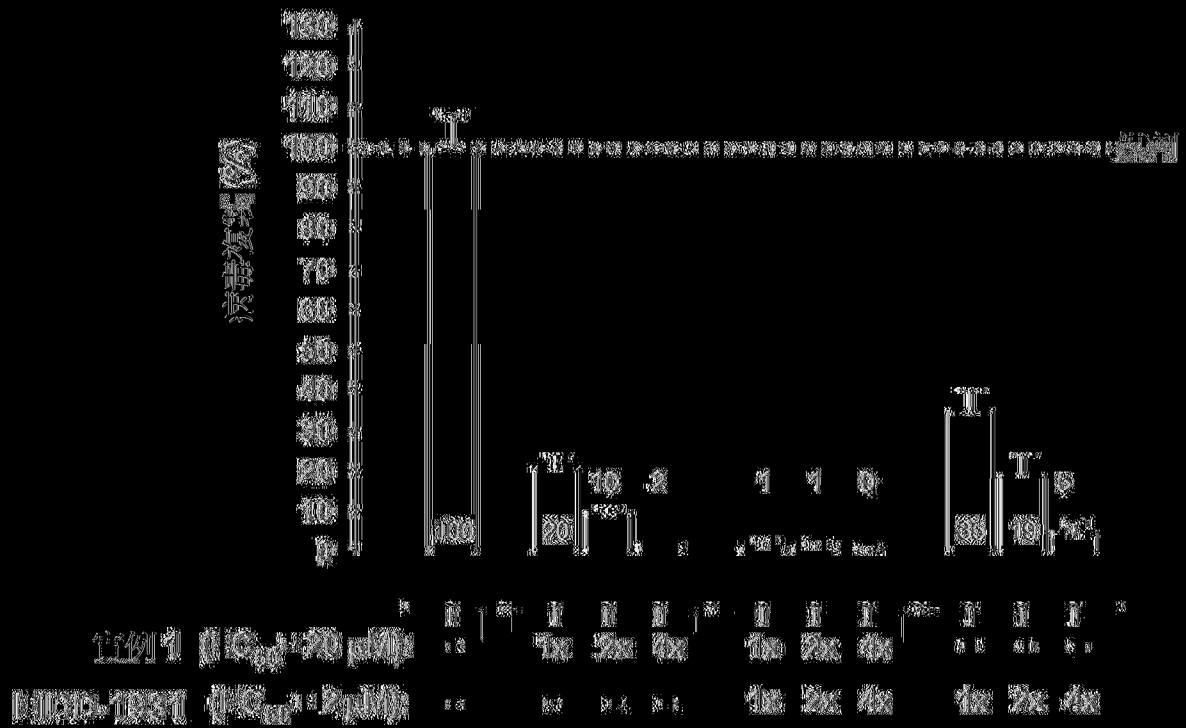
【請求項14】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至9中任一項之化合物及醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

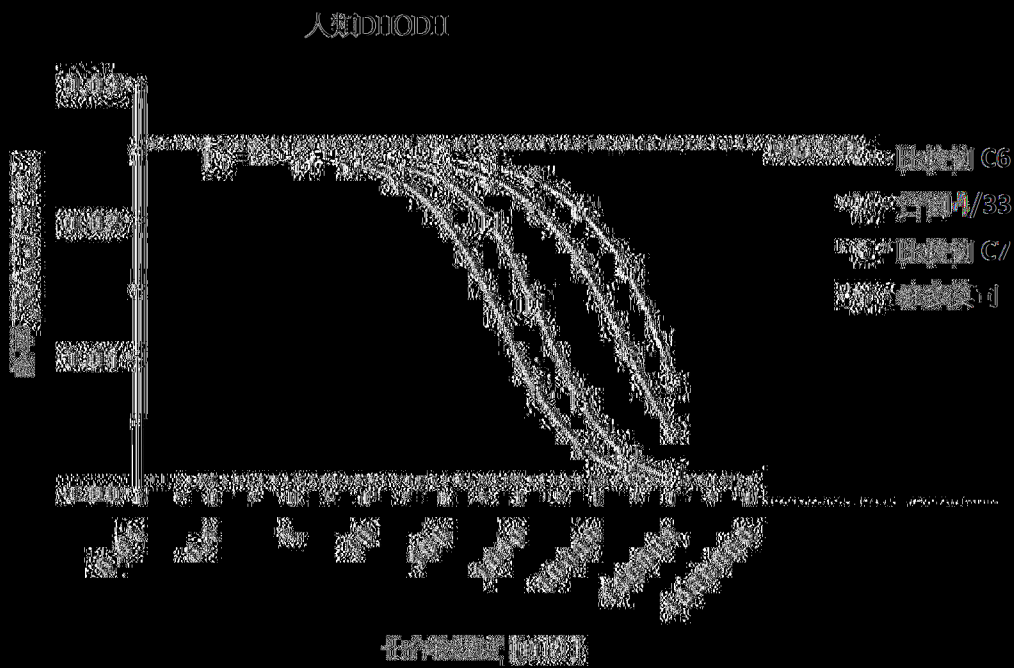
【請求項15】

如請求項14之醫藥組合物，其進一步包含一或多種選自消炎劑、抗病毒劑、免疫抑制劑及/或免疫調節劑、類固醇、非類固醇消炎劑、抗組胺劑、鎮痛劑及其適宜混合物之另外治療劑。

(發明圖式)



(圖1)



(圖2)