



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201629012 A

(43) 公開日：中華民國 105 (2016) 年 08 月 16 日

(21) 申請案號：104140106

(22) 申請日：中華民國 104 (2015) 年 12 月 01 日

(51) Int. Cl. :

*C07D209/04 (2006.01)**C07D333/10 (2006.01)**C07D409/12 (2006.01)**C07D409/14 (2006.01)**C07D417/12 (2006.01)**C07D471/10 (2006.01)**C07D495/04 (2006.01)**C07D519/00 (2006.01)**A61K31/381 (2006.01)**A61K31/4025 (2006.01)**A61K31/404 (2006.01)**A61K31/4155 (2006.01)**A61K31/416 (2006.01)**A61K31/422 (2006.01)**A61K31/425 (2006.01)**A61K31/4365 (2006.01)**A61K31/438 (2006.01)**A61K31/4436 (2006.01)**A61K31/4523 (2006.01)**A61K31/47 (2006.01)**A61K31/4985 (2006.01)**A61K31/506 (2006.01)**A61K31/5377 (2006.01)**A61K31/551 (2006.01)*

(30) 優先權：2014/12/02 南韓

10-2014-0170860

(71) 申請人：C & C 新藥研究所股份有限公司 (南韓) C&C RESEARCH LABORATORIES (KR)
南韓

(72) 發明人：朴瓚熙 PARK, CHAN HEE (KR)；李尚徽 LEE, SANG HWI (KR)；任峻桓 IM, JUNHWAN (KR)；李順玉 LEE, SOON OK (KR)；金鍾旼 KIM, JONGMIN (KR)；高廣碩 KO, KWANG SEOK (KR)；金炳昊 KIM, BYUNGHO (KR)；孔璿澁 KONG, MINJUNG (KR)；金美善 KIM, MI SUN (KR)；文炯朝 MOON, HYUNG JO (KR)

(74) 代理人：惲軼群

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 157 頁

(54) 名稱

雜環衍生物及其用途 (一)

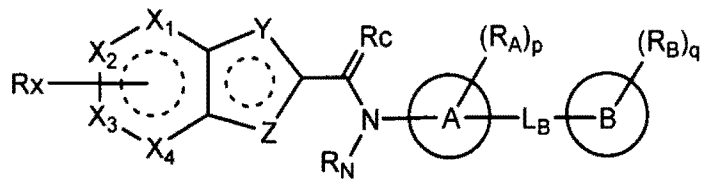
HETEROCYCLIC DERIVATIVES AND USE THEREOF

(57) 摘要

一種由式(I)代表之雜環衍生物或其醫藥上可接受之鹽類或空間異構物，其對於 STAT3 蛋白活化具抑制作用，並可用於預防或治療與 STAT3 蛋白活化相關之疾病。

A heterocyclic derivative represented by formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or a stereoisomer thereof, which has an inhibitory effect on the activation of STAT3 protein, and is useful for the prevention or treatment of diseases associated with the activation of STAT3 protein.

特徵化學式：



(I)

201629012 發明摘要

※ 申請案號：104140106

※ 申請日：104.12.01

【發明名稱】(中文/英文)

雜環衍生物及其用途(一)

HETEROCYCLIC DERIVATIVES AND USE THEREOF

【中文】

一種由式(I)代表之雜環衍生物或其醫藥上可接受之鹽類或空間異構物，其對於STAT3蛋白活化工具抑制作用，並可用於預防或治療與STAT3蛋白活化相關之疾病。

【英文】

A heterocyclic derivative represented by formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or a stereoisomer thereof, which has an inhibitory effect on the activation of STAT3 protein, and is useful for the prevention or treatment of diseases associated with the activation of STAT3 protein.

C07D 209/04, 333/10, 409/12, 409/14 (2006.01)

417/12, 471/10, 485/04, 519/00 (2006.01)

A61K 31/381, 31/4025, 31/404, 31/4155 (2006.01)

※IPC 分類：31/446, 31/422, 31/425 (2006.01)

31/4265, 31/438, 31/4436 (2006.01)

31/4523, 31/467, 31/4985 (2006.01)

31/506, 31/5377, 31/551 (2006.01)

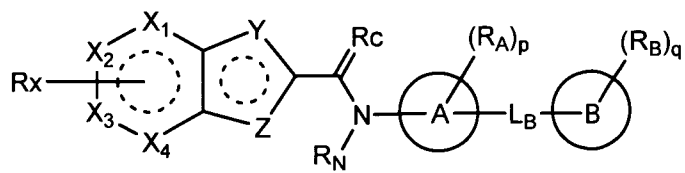
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第()圖。(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

(無)

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

雜環衍生物及其用途(一)

HETEROCYCLIC DERIVATIVES AND USE THEREOF

【技術領域】

發明領域

[0001]本發明相關於一種新穎之雜環化合物、其用於預防或治療與STAT蛋白，尤其是STAT3蛋白活化相關之疾病之用途，以及包含該化合物之醫藥組成物。

【先前技術】

發明背景

[0002]訊息傳遞子與轉錄活化子(STAT)蛋白為轉錄因子，其轉導各種來自胞外細胞介素和生長因子之訊號至核中。目前已知STAT蛋白有七種(7)亞型(即STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b與STAT6)，一般係由約750-850個胺基酸組成。此外，STAT蛋白的每一種亞型含有數個保守結構域，其在發揮STAT 蛋白功能方面扮演重要角色。特別的是，目前已報導STAT蛋白N-端至C-端有五個(5)結構域，包括捲曲-捲曲結構域、DNA結合結構域、連接子結構域、SH2結構域，以及反式激活結構域(TAD))。此外，自1998年起，已報導STAT1、STAT3、STAT4與STAT5之X-光晶體結構(Becker S *et al.*, *Nature*, 1998, 394； Vinkemeier U *et al.*, *Science*, 1998, 279； Chen X *et al.*, *Cell*, 1998, 93；

D. Neculai *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 2005, 280)。一般而言，細胞介素與生長因子結合之受體可分為第I類與第II類。IL-2、IL-3、IL-5、IL-6、IL-12、G-CSF、GM-CSF、LIF、血小板生成素等，會結合至第I類受體，而 INF- α 、INF- γ 、IL-10等會結合至第II類受體(Schindler C *et al.*, *Annu. Rev. Biochem.*, 1995, 64; Novick D *et al.*, *Cell*, 1994, 77; Ho AS *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1993, 90)。其中，涉及STAT蛋白活化之細胞介素受體，可依據其細胞外結構域之結構形式分類為gp-130家族、IL-2家族、生長因子家族、干擾素家族，以及受體酪胺酸激酶家族。介白素-6家族細胞介素為代表性多功能細胞介素，其媒介各種生理活性。當介白素-6細胞介素結合至存在於細胞膜表面之IL-6受體時，它會吸引gp-130受體形成IL-6-gp-130受體複合物。同時，細胞內之JAK激酶(JAK1、JAK2、JAK3與Tyk2)會被召回至gp130之細胞內區域，而被磷酸化並活化。之後，潛在的細胞內STAT蛋白被吸引至受體，被JAK激酶磷酸化並活化。鄰近於STAT蛋白C-端SH2結構域之酪胺酸-705會被磷酸化，每一STAT蛋白單體之經活化酪胺酸-705會以相反方式結合至另一單體之SH2結構域，因而形成同元或異元二合體。該二合體會轉移至核內，並結合至特定DNA結合促進子上，以促進轉錄作用。經由轉錄過程，會產生各種與細胞增殖、存活、血管新生和免疫逃避有關之蛋白(Myc、細胞週期蛋白 D1/D2、Bcl-xL、Mcl、生存素、VEGF、HIF-1、免疫抑制劑等) (Stark *et al.*, *Annu. Rev. Biochem.*, 1997, 67; Levy

et al., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2002, 3)。

[0003]尤其是，STAT3蛋白已知在急性發炎反應及IL-6與EGF訊息傳遞路徑上扮演重要角色(Akira *et al.*, *Cell*, 1994, 76； Zhong *et al.*, *Science*, 1994, 264)。依據最近的臨床報告，在患有前列腺癌、胃癌、乳癌、肺癌、胰臟癌、腎癌、子宮癌、卵巢癌、頭頸癌等實體癌之病患體內，以及患有血液癌症如急性和慢性白血病、多發性骨髓瘤等之病患體內，STAT3蛋白會持續被活化。此外，已報導STAT3經活化之病患組存活率，明顯較低於STAT3未經活化之病患組存活率(Masuda *et al.*, *Cancer Res.*, 2002, 62； Benekli *et al.*, *Blood*, 2002, 99； Yuichi *et al.*, *Int. J. Oncology*, 2007, 30)。另一方面，STAT3被確認為小鼠胚胎幹細胞生長和維持之一必需因子，此研究使用STAT3剔除小鼠模型。另外，在組織特異性STAT3缺乏小鼠模型的研究表明，STAT3在細胞生長、細胞凋亡和細胞運動中具有重要作用，具組織特異性(Akira *et al.*, *Oncogene* 2000, 19)。此外，由於在各種癌細胞株中觀察到由反義STAT3誘發之細胞凋亡，因此STAT3被認為是一種有希望的新抗癌標的。STAT3也被認為是糖尿病、免疫相關疾病、C型肝炎、黃斑退化、人類乳突狀病毒感染、非何杰金氏淋巴瘤、肺結核等患者的治療潛在目標。同時，在一些最近的文獻中報導，新辨識出的Th17細胞與各種自體免疫疾病有關(Jacek Tabarkiewicz *et al.*, *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 2015, 11)。根據這些報告，Th17細胞分化和功能的控制被認為是在相關疾病治療上的良好目

標。特別是，由於STAT3依賴性IL-6和IL-23訊息傳遞已知為Th17細胞分化的重要因素(Xuexian O. Yang et al., *J. Biol. Chem.*, 2007, 282; Harris T J et al., *J. Immunol.*, 2007, 179), STAT3功能的抑制, 預期可有效治療與Th17細胞相關之疾病, 如系統性紅斑狼瘡、葡萄膜炎、類風濕性關節炎、自體免疫性甲狀腺疾病、發炎性腸病、乾癬和乾癬性關節炎(Jacek Tabarkiewicz et al., *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 2015, 11)。

[0004]最近, IL-6和IL-23抗體正進行與Th17細胞相關的關節炎與乾癬治療之臨床研究, 並展現出臨床療效(Nishimoto N. et al., *Arthritis Rheum.*, 2004, 50; Gerald G. et al., *N. Engl. J. Med.*, 2007, 356)。這也證實抑制STAT3訊息傳遞是此類疾病的有效治療方法。

[0005]相反地, 雖然具有與STAT3相同的細胞介素和生長因子細胞內反應路徑, STAT1卻會增加發炎及先天性與獲得性免疫, 以抑制癌細胞增生或導致促凋亡反應, 與STAT3不同(Valeria Poli et al., *Review, Landes Bioscience*, 2009)。

[0006]爲了開發STAT3抑製劑, 可以考慮下列方法: i) 以IL-6/GP-130/ JAK激酶抑制STAT3蛋白磷酸化, ii) 抑制經活化STAT3蛋白的二聚化, 以及iii)抑制STAT3二聚體結合至核內DNA。小分子STAT3抑製劑目前正在開發中。尤其是, OPB-31121與OPB-51602正進行實體癌或血癌病患之臨床試驗, 由Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd進行。此外,

S3I-201 (Siddiquee *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2007, 104)、S3I-M2001 (Siddiquee *et al.*, *Chem. Biol.*, 2007, 2)、LLL-12 (Lin *et al.*, *Neoplasia*, 2010, 12)、Stattic (Schust *et al.*, *Chem. Biol.* 2006, 13)、STA-21 (Song *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2005, 102)、SF-1-066 (Zhang *et al.*, *Biochem. Pharm.*, 2010, 79)與STX-0119 (Matsuno *et al.*, *ACS Med. Chem. Lett.*, 2010, 1)等，已報導在癌細胞生長抑制實驗與動物模式(體內異種移植模型)中皆具效果。此外，儘管已研究出模擬鄰近於SH2結構域結合位置之pY-705序列(STAT3)，或與JAK激酶結合之gp-130受體之胺基酸序列之胜肽化合物(Coleman *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2005, 48)，但由於會有如溶解度與細胞膜穿透度等問題，此類胜肽化合物之發展仍未成功。

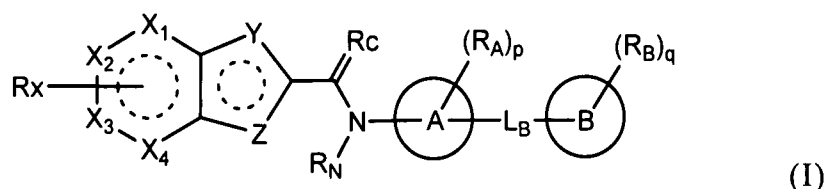
【發明內容】

發明概要

[0007]因此，本發明之一目標係提供一種新穎之雜環衍生物，用於抑制STAT3蛋白之活化。

[0008]本發明之另一目標係提供使用雜環衍生物，以預防或治療與STAT3蛋白活化相關疾病之用途。

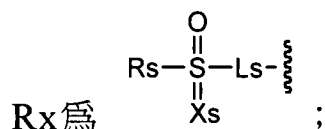
[0009]依據本發明之一觀點，係提供一種化合物，選自於由式(I)代表之雜環衍生物、其醫藥上可接受之鹽類與其空間異構物組成之族群：



其中

X_1 、 X_2 、 X_3 與 X_4 之一者為 $-C(-R_x)=$ ，以及其他每一者皆獨立地為 $-C(-R_x')=$ 或 $-N=$ ；

Y 與 Z 之一者為 $-S-$ 或 $-NH-$ ，且另一者為 $-CH=$ 或 $-N=$ ；



X_s 為 $=O$ 或 $=NH$ ；

L_s 為 $-C(-R_s')(-R_s'')$ 或 $-N(-R_s')$ ；

R_s 為 C_{1-6} 烷基、鹵化 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{2-7} 烯基、胺基、胺基 C_{1-6} 烷基或5-至10-元雜環基，或 R_s 連結至 R_s' 形成一鏈；

R_s' 與 R_s'' 每一者獨立地為氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、胺甲醯基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基胺基- C_{1-6} 烷基或二 C_{1-6} 烷基胺基- C_{1-6} 烷基，或 R_s' 與 R_s'' 共同連結形成一鏈，或 R_s' 連結至 R_s 以形成一鏈；

R_x' 每一者獨立地為氫、鹵素、硝基、胺基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵化 C_{1-6} 烷氧基，或 C_{1-6} 烷基磺基；

A 與 B 每一者獨立地為單環-或雙環-飽和或不飽和 C_{3-10} 碳環或5-至12-元雜環；

R_c 為 $=O$ 、 $=NH$ 、 $=N(-C_{1-6} \text{ 烷基})$ ，或 $=N(-OH)$ ；

R_N 為氫或 C_{1-6} 烷基，或 R_N 連結至 R_A 形成一鏈；

L_B 為 $-[C(-R_L)(-R_L')]_m-$ 、 $-[C(-R_L)(-R_L')]_n-O-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ ，或 $-C(=CH_2)-$ ，其中 m 為整數0至3， n 為整數1至3， R_L 與 R_L' 每一者獨立地為氫、羥

基、鹵素或C₁₋₆烷基，或R_L與R_{L'}共同連結形成一鏈；

R_A為氫、鹵素、氰基、C₁₋₆烷基、鹵化C₁₋₆烷基、氰基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷氧基、鹵化C₁₋₆烷氧基、氰基C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、二C₁₋₆烷基胺基、C₁₋₆烷基硫基、C₁₋₆烷基胺基羰基、二C₁₋₆烷基胺基羰基、C₂₋₈炔基、C₁₋₆烷氧基羰基胺基-C₁₋₆烷氧基、胺基C₁₋₆烷氧基或3-至6-元雜環基，或R_A連結至R_N形成一鏈；

R_B 為氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、側氧基、胺基磺基、磺基醯胺基、C₁₋₆烷基胺基、C₁₋₆烷基、鹵化C₁₋₆烷基、氰基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、鹵化C₁₋₆烷氧基、氰基C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈環烷基氧基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈烯基氧基、C₂₋₈炔基、C₂₋₈炔基氧基、C₁₋₆烷基胺基-C₁₋₆烷氧基、二C₁₋₆烷基胺基-C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基羰基、胺甲醯基、胺甲醯基-C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基硫基、C₁₋₆烷基亞磺醯基、C₁₋₆烷基磺基、5-至10-元雜環基、5-至10-元雜環基-C₁₋₆烷基、5-至10-元雜環基-C₁₋₆烷氧基，或5-至10-元雜環基-氧基；

p為整數0至4，且當p為2或更大時，R_A部分可彼此相同或相異；

q為整數0至4，且當q為2或更大時，R_B部分可彼此相同或相異；以及

該鏈之每一者獨立地為飽和或不飽和C₂₋₁₀烴鏈，不含或含有至少一雜基團於該鏈中，選自於由-O-、-NH-、-N=、-S-、-S(=O)-與-S(=O)₂-組成之族群，未經取代或經選自於鹵素、C₁₋₆烷基與C₁₋₆烷氧基之至少一者取代；以及

該雜環與雜環基部分之每一者係獨立地含有至少一雜基團，其選自於由-O-、-NH-、-N=、-S-、-S(=O)-與-S(=O)₂-組成之族群。

[0010] 依據本發明之另一觀點，係提供使用一化合物，其選自於由式(I)代表之雜環衍生物、其醫藥上可接受之鹽類與其空間異構物組成之族群，製造用於預防或治療與STAT3蛋白活化相關疾病之藥物的用途。

[0011] 依據本發明之又一觀點，係提供一種醫藥組成物，用於預防或治療與STAT3蛋白活化相關之疾病，包含作為活性成分之化合物，其選自於由式(I)代表之雜環衍生物、其醫藥上可接受之鹽類與其空間異構物組成之族群。

[0012] 依據本發明之又一觀點，係提供一種預防或治療哺乳動物中與STAT3蛋白活化相關之疾病之方法，其包含投予一化合物至哺乳動物中，該化合物選自於由式(I)代表之雜環衍生物、其醫藥上可接受之鹽類與其空間異構物組成之族群。

[0013] 由上式(I)代表之雜環衍生物、其醫藥上可接受之鹽類與其空間異構物，對於STAT3蛋白活化具絕佳之抑制效果，因此其可用於預防或治療與STAT3蛋白活化相關之疾病。

【圖式簡單說明】

(無)

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

[0014] 本發明更進一步詳述如下。

[0015] 在本發明之說明書中，術語“鹵素”係指氟、氯、溴或碘，除非另有指出。

[0016] 術語“烷基”係指直線形或分支烴部分，除非另有指出。

[0017] 術語“鹵化烷基”、“鹵化烷氧基”、“鹵化苯基”等，分別指經至少一鹵素取代之烷基、烷氧基與苯基。

[0018] 術語“碳環”係指芳香性或非芳香性烴環，其為飽和或不飽和，以及單環或多環自由基。術語“碳環”係指“碳環”自由基，並包括術語“環烷基”與“芳基”。術語“環烷基”係指飽和烴類自由基，其可為單環或多環。術語“芳基”係指芳香烴環，其可為單環或多環。

[0019] 術語“碳環”、“環烷基”與“芳基”係指如單環或多環，具3至20個碳原子，並可分別稱之為“C₃₋₂₀ 碳環”、“C₃₋₂₀ 環烷基”與“C₃₋₂₀ 芳基”。

[0020] 術語“雜環”係指具至少一雜原子之芳香或非芳香環，其為飽和或不飽和，以及單環或多環。術語“雜環基”係指“雜環”自由基，其包括術語“雜環烷基”與“雜芳基”。術語“雜環烷基”係指具至少一雜原子之飽和環自由基，其可為單環或多環。術語“雜芳基”係指具至少一雜原子之芳香環自由基，其可為單環或多環。

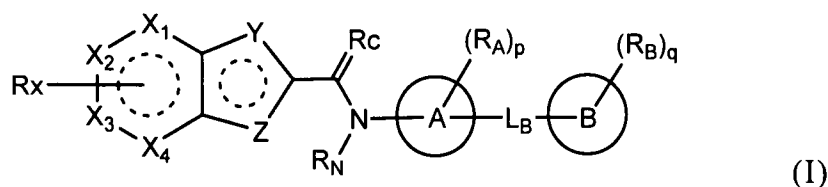
[0021] 術語“雜原子”可選自N、O與S。

[0022] 術語“雜環”、“雜環基”、“雜環烷基”與“雜芳基”係指如單環或多環，具3至20個雜原子及/或碳原子，且代

表“3-至20-元雜環”、“3-至20-元雜環基”、“3-至20-元雜環烷基”，以及“3-至20-元雜芳基”。

[0023]術語“鏈”係指飽和或不飽和 C_{2-10} 烴鏈，不含任何雜原子於鏈上，如乙烯基、丙烯基、丁烯基與 $-CH_2-CH=CH-$ ；或飽和或不飽和 C_{2-10} 烴鏈，含有至少一雜基團於鏈上，選自於由 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N=$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 與 $-S(=O)_2-$ ，例如 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-NH-$ 與 $-CH_2-CH_2-S(=O)_2-CH_2-O-$ ，除非另有指出。該鏈可經至少一基團取代，該基團選自於由鹵素、 C_{1-6} 烷基與 C_{1-6} 烷氧基組成之族群。

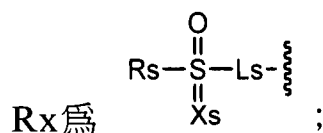
[0024]依據本發明之一觀點，係提供一種化合物，選自於由式(I)代表之雜環衍生物、其醫藥上可接受之鹽類與其空間異構物組成之族群：



其中

X_1 、 X_2 、 X_3 與 X_4 之一者為 $-C(-R_x)=$ ，以及其他每一者皆獨立地為 $-C(-R_x')$ 或 $-N=$ ；

Y 與 Z 之一者為 $-S-$ 或 $-NH-$ ，且另一者為 $-CH=$ 或 $-N=$ ；



X_s 為 $=O$ 或 $=NH$ ；

L_s 為 $-C(-R_s')(-R_s'')$ 或 $-N(-R_s')$ ；

R_s 為 C_{1-6} 烷基、鹵化 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6}

烷基羰基-C₁₋₆烷基、C₂₋₇烯基、胺基、胺基C₁₋₆烷基或5-至10-元雜環基，或R_S連結至R_{S'}形成一鏈；

R_{S'}與R_{S''}每一者獨立地為氫、鹵素、C₁₋₆烷基、胺甲醯基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基胺基-C₁₋₆烷基或二C₁₋₆烷基胺基-C₁₋₆烷基，或R_{S'}與R_{S''}共同連結形成一鏈，或R_{S'}連結至R_S以形成一鏈；

R_{X'}每一者獨立地為氫、鹵素、硝基、胺基、C₁₋₆烷氧基、鹵化C₁₋₆烷氧基，或C₁₋₆烷基磺基；

A與B每一者獨立地為單環-或雙環-飽和或不飽和C₃₋₁₀碳環或5-至12-元雜環；

R_C為=O、=NH、=N(-C₁₋₆烷基)，或=N(-OH)；

R_N為氫或C₁₋₆烷基，或R_N連結至R_A形成一鏈；

L_B為-[C(-R_L)(-R_{L'})]_m-、-[C(-R_L)(-R_{L'})]_n-O-、-O-、-NH-、-N(C₁₋₆烷基)-、-S(=O)₂-、-C(=O)-，或-C(=CH₂)-，其中m為整數0至3，n為整數1至3，R_L與R_{L'}每一者獨立地為氫、羥基、鹵素或C₁₋₆烷基，或R_L與R_{L'}共同連結形成一鏈；

R_A為氫、鹵素、氰基、C₁₋₆烷基、鹵化C₁₋₆烷基、氰基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷氧基、鹵化C₁₋₆烷氧基、氰基C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、二C₁₋₆烷基胺基、C₁₋₆烷基硫基、C₁₋₆烷基胺基羰基、二C₁₋₆烷基胺基羰基、C₂₋₈炔基、C₁₋₆烷氧基羰基胺基-C₁₋₆烷氧基、胺基C₁₋₆烷氧基或3-至6-元雜環基，或R_A連結至R_N形成一鏈；

R_B為氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、側氧基、胺基磺基、磺基醯胺基、C₁₋₆烷基胺基、C₁₋₆烷基、鹵化C₁₋₆

烷基、氰基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、鹵化C₁₋₆烷氧基、氰基C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈環烷基氧基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈烯基氧基、C₂₋₈炔基、C₂₋₈炔基氧基、C₁₋₆烷基胺基-C₁₋₆烷氧基、二C₁₋₆烷基胺基-C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基羰基、胺甲醯基、胺甲醯基-C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基硫基、C₁₋₆烷基亞磺醯基、C₁₋₆烷基磺基、5-至10-元雜環基、5-至10-元雜環基-C₁₋₆烷基、5-至10-元雜環基-C₁₋₆烷氧基，或5-至10-元雜環基-氧基；

p為整數0至4，且當p為2或更大時，R_A部分可彼此相同或相異；

q為整數0至4，且當q為2或更大時，R_B部分可彼此相同或相異；以及

該鏈之每一者獨立地為飽和或不飽和C₂₋₁₀烴鏈，不含或含有至少一雜基團於該鏈中，選自於由-O-、-NH-、-N=、-S-、-S(=O)-與-S(=O)₂-組成之族群，未經取代或經選自於鹵素、C₁₋₆烷基與C₁₋₆烷氧基之至少一者取代；以及

該雜環與雜環基部分之每一者係獨立地含有至少一雜基團，其選自於由-O-、-NH-、-N=、-S-、-S(=O)-與-S(=O)₂-組成之族群。

[0025]在式(I)之一較佳實施例中，

X₂與X₃之一者為-C(-R_x)=，且另一者為-C(-R_{x'})=或-N=；

X₁與X₄每一者獨立地為-C(-R_{x'})=或-N=；

Y與Z之一者為-S-或-NH-，且另一者為-CH=；

R_x與R_{x'}如同式(I)所定義，以及

R_c、R_N、A、B、L_B、R_A、R_B、p與q 如同上式(I)所定

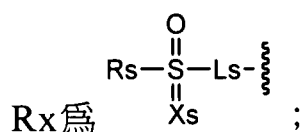
義。

[0026]在式(I)之一較佳實施例中，

X_2 與 X_3 之一者為 $-C(-R_x)=$ ，且另一者為 $-C(-R_{x'})=$ 或 $-N=$ ；

X_1 與 X_4 每一者獨立地為 $-C(-R_{x'})=$ 或 $-N=$ ；

Y 與 Z 之一者為 $-S-$ 或 $-NH-$ ，且另一者為 $-CH=$ ；



X_s 為 $=O$ 或 $=NH$ ；

L_s 為 $-C(-R_{s'})(-R_{s''})-$ 或 $-N(-R_{s'})-$ ；

R_s 為 C_{1-6} 烷基、鹵化 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基或5-至6-元雜環基，或 R_s 連結至 $R_{s'}$ 形成一鏈；

$R_{s'}$ 與 $R_{s''}$ 每一者獨立地為氫、鹵素或 C_{1-6} 烷基，或 $R_{s'}$ 與 $R_{s''}$ 共同連結形成一鏈，或 $R_{s'}$ 連結至 R_s 形成一鏈；

$R_{x'}$ 每一者獨立地為氫或鹵素；

該鏈之每一者獨立地為飽和或不飽和 C_{2-7} 烴鏈，不含或含有至少一雜原子，其選自於由O、N與S組成之族群；以及

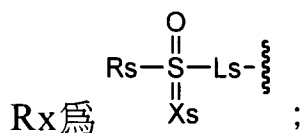
R_c 、 R_N 、 A 、 B 、 L_B 、 R_A 、 R_B 、 p 與 q 如同上式(I)所定義。

[0027]在式(I)之一較佳實施例中，

X_2 與 X_3 之一者為 $-C(-R_x)=$ ，且另一者為 $-C(-R_{x'})=$ 或 $-N=$ ；

X_1 與 X_4 每一者獨立地為 $-C(-R_{x'})=$ 或 $-N=$ ；

Y 與 Z 之一者為 $-S-$ 或 $-NH-$ ，且另一者為 $-CH=$ ；



X_s 爲 =O 或 =NH ;

L_s 爲 -C(- R_s')(- R_s'')- 或 -N(- R_s')- ;

R_s 爲 C_{1-6} 烷基、鹵化 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基或 5-至 6-元雜環基，或 R_s 連結至 R_s' 形成一鏈；

R_s' 與 R_s'' 每一者獨立地爲氫、鹵素或 C_{1-6} 烷基，或 R_s' 與 R_s'' 共同連結形成一鏈，或 R_s' 連結至 R_s 形成一鏈；

R_x 每一者獨立地爲氫或鹵素；

該鏈之每一者獨立地爲飽和或不飽和 C_{2-7} 烴鏈，不含或含有至少一雜原子，其選自於由 O、N 與 S 組成之族群；

R_c 與 R_N 如同上式 (I) 所定義；

A 爲苯或 5-至 10-元雜芳基，含有 1 至 3 個氮原子；

B 爲單環或雙環飽和或不飽和 C_{6-10} 碳環或 5-至 10-元雜環；

L_B 爲 -[C(- R_L)(- R_L')] $_m$ -、-O-、-NH-，或 -N(C_{1-6} 烷基)-，其中 m 爲 0 或 1， R_L 與 R_L' 每一者獨立地爲氫、羥基、鹵素或 C_{1-6} 烷基，或 R_L 與 R_L' 共同連結形成 C_{2-5} 烯基；

R_A 爲鹵素、 C_{1-6} 烷氧基羰基胺基- C_{1-6} 烷氧基、胺基 C_{1-6} 烷氧基，或 3-至 6-元雜環基；

R_B 爲鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵化 C_{1-6} 烷基氧基、 C_{2-6} 烯基氧基、 C_{2-6} 炔基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{3-10} 碳環-氧基，或 3-至 10-元雜環基- C_{1-3} 烷氧基；以及

該雜芳基、雜環與雜環基部分之每一者獨立地含有 1 至

3個雜原子，選自於由 O、N與S組成之族群。

[0028]在式(I)之一較佳實施例中，

X_1 與 X_4 為-CH=；

X_2 為-C(-R_x)=；

X_3 為-N=或-C(-R_{x'})-；

Y為-C=；

Z為-S-；

R_x 為

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Rs}-\text{S}-\text{Ls}-\text{Xs} \\ \parallel \\ \text{Xs} \end{array} ;$$

L_s 為-C(-CH₃)(-CH₃)-；

R_s 為C₁₋₆烷基、鹵化C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羰基C₁₋₆烷基、C₂₋₇烯基、胺基、胺基C₁₋₆烷基，或5-至10-元雜環基，含有1至3個雜原子，選自於由 O、N與S組成之族群；

$R_{x'}$ 為氫、鹵素、硝基、胺基、C₁₋₆烷氧基、鹵化C₁₋₆烷氧基,或C₁₋₆烷基磺基；

R_c 為=O；

R_N 為氫；以及

A、B、L_B、R_A、R_B、p與q如同上式(I)所定義。

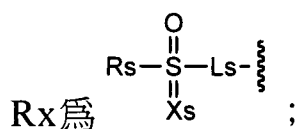
[0029]在式(I)之一較佳實施例中，

X_1 、 X_3 與 X_4 為-CH=；

X_2 為-C(-R_x)=；

Y為-C=；

Z為-S-；



Ls 爲 -C(-Rs')(-Rs'')- ;

Xs 爲 =O 或 =NH ;

Rs 爲 C₁₋₆ 烷基、鹵化 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基羰基-C₁₋₆ 烷基、C₂₋₇ 烯基、胺基、胺基 C₁₋₆ 烷基，或 5-至 10-元雜環基，含有 1 至 3 個雜原子，選自於由 O、N 與 S 組成之族群；

Rs' 與 Rs'' 每一者獨立地爲氫、鹵素、C₁₋₆ 烷基、胺甲醯基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基胺基-C₁₋₆ 烷基或二 C₁₋₆ 烷基胺基-C₁₋₆ 烷基，或 Rs' 與 Rs'' 共同連結形成一鏈，其中該鏈爲飽和或不飽和 C₂₋₁₀ 烴鏈，不含或含有至少一雜基團於鏈上，該雜基團選自於由 -O-、-NH-、-N=、-S-、-S(=O)- 與 -S(=O)₂- 組成之族群，以及未經取代或經選自於鹵素、C₁₋₆ 烷基與 C₁₋₆ 烷氧基之至少一者取代；

Rc 爲 =O；

R_N 爲氫；以及

A、B、L_B、R_A、R_B、p 與 q 如同上式(I)所定義。

[0030] 在式(I)之一較佳實施例中，

X₁、X₃ 與 X₄ 爲 -CH=；

X₂ 爲 -C(-Rx)=；

Y 爲 -C=；

Z 爲 -S-；

Rx 如同上式(I)所定義；

R_c 爲 =O ；

R_N 爲氫 ； 以及

A、B、 L_B 、 R_A 、 R_B 、p 與 q 如同上式(I)所定義。

[0031] 在式(I)之一較佳實施例中，

X_1 、 X_2 與 X_4 爲 -CH= ；

X_3 爲 -C(- R_x)= ；

Y 爲 -C= ；

Z 爲 -S- 或 -NH- ；

R_x 爲
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Rs}-\text{S}-\text{Ls}-\text{Xs} \\ \parallel \\ \text{Xs} \end{array} ;$$

X_s 爲 =O ；

L_s 爲 -C(-CH₃)(-CH₃)- ；

R_s 爲 甲基 ；

R_c 爲 =O ；

R_N 爲氫 ； 以及

A、B、 L_B 、 R_A 、 R_B 、p 與 q 如同上式(I)所定義。

[0032] 在式(I)之一較佳實施例中，若 A 爲 5-元雜環，則 m 爲整數 1 至 3。該 5-元雜環較佳爲 5-元芳香環，未經取代或經至少一基團取代，其選自於由鹵素、C₁₋₁₀ 烷基與鹵化 C₁₋₁₀ 烷基組成之族群。該 5-元雜環含有至少一雜原子，選自於由 N、S 與 O 組成之族群。

[0033] 本發明化合物之較佳範例列於下，其醫藥上可接受之鹽類與空間異構物亦包括於本發明範疇中：

1) *N*-(3-氯-5-(2-(3-乙氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-

基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺；

2) *N*-(3-氯-5-(2-(3-丙氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺；

3) *N*-(3-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺；

4) *N*-(3-溴-5-(2-(3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺；

5) *N*-(3-氯-5-(2-(3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺；

6) *N*-(3-甲氧基-5-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺；

7) *N*-(3-氯-5-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺；

8) *N*-(3-氯-5-(2-(3-(2-嗎啉基乙氧基)-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺；

9) *N*-(3-溴-5-(2-(3-異丙氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺；

10) *N*-(3-(2-(3-(丁-2-炔-1-基氧基)-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)-5-氯苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-

羧醯胺；

11) *N*-(3-氯-5-(2-(3-異丁氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯

胺；

12) *N*-(3-氯-5-(2-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

13) *N*-(3-氯-5-(2-(3-(2,2-二氟乙氧基)-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

14) *N*-(3-(2-(3-(烯丙基氧基)-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)-5-氯苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

15) *N*-(3-氯-5-(2-(3-環丙氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

16) *N*-(3-氯-5-(2-(3-異丙氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

17) *N*-(3-氯-5-(2-(4-甲氧基苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

18) *N*-(3-氯-5-(2-(4-氟苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

19) *N*-(3-氯-5-(2-(4-氟苯基)丙-2-基)苯基)-6-氟-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

§

§

- 20) *N*-(3-溴-5-(2-(4-氟苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 21) *N*-(3-氯-5-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)苯基)-5-((甲基磺基)甲基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 22) *N*-(3-氯-5-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 23) 6-氯-*N*-(3-氯-5-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 24) *N*-(3-氯-5-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)苯基)-5-(((三氟甲基)磺基)甲基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 25) *N*-(3-氯-5-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)苯基)-5-(氟(甲基磺基)甲基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 26) *N*-(3-氯-5-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)噻吩[2,3-*c*]吡啶-2-羧醯胺；
- 27) *N*-(3-氯-5-(2-(5-氯噻吩-2-基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 28) *N*-(3-氯-5-(2-(5-異丙基噻吩-2-基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 29) *N*-(3-氯-5-(2-(5-甲氧基噻吩-2-基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 30) *N*-(3-氯-5-(2-(2-甲氧基噻吩-3-基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 31) *N*-(3-氯-5-(2-(1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

- 32) *N*-(3-氯-5-(2-(4-甲基噻吩-2-基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 33) *N*-(3-氯-5-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)苯基)-5-(1-(甲基磺基)環丙基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 34) *N*-(3-氯-5-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)苯基)-5-(4-(甲基磺基)四氫-2*H*-吡喃-4-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 35) *N*-(3-氯-5-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)苯基)-6-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-1*H*-吡啶-2-羧醯胺；
- 36) *N*-(3-氯-5-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)苯基)-5-((*S*-甲基磺醯亞胺基)甲基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 37) *N*-(3-氯-5-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 38) *N*-(3-氯-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 39) *N*-(3-溴-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 40) *N*-(3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯基)-6-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-1*H*-吡啶-2-羧醯胺；
- 41) *N*-(3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-((甲基磺基)甲基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 42) *N*-(3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-(((三氟甲基)磺基)甲基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 43) *N*-(3-氯-5-(4-氟苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

44) *N*-(3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯基)-6-氟-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

45) 6-氯-*N*-(3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

46) *N*-(3-(4-氯苯氧基)-5-甲氧基苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

47) *N*-(3-氯-5-(3-氯-5-氟苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

48) *N*-(3-氯-5-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

49) *N*-(3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

50) *N*-(3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)噻吩[2,3-*c*]吡啶-2-羧醯胺；

51) *N*-(3-氯-5-(3-氯-4-氟苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

52) *N*-(3-氯-5-(3,4-二氟苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

53) *N*-(3-氯-5-(3-氟-5-甲氧基苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

54) *N*-(3-氯-5-(4-氯-3-氟苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

55) *N*-(3-氯-5-(2-(3-氯-5-甲氧基苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

56) *N*-(3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-(4-(甲基磺基)四氫-2*H*-吡喃-4-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

57) *N*-(3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-(2-((2-甲氧基乙基)磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

58) *N*-(3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯基)-6-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

59) *N*-(3-(吡啶-1-基)-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

60) *N*-(3-氯-5-((6-氯吡啶-3-基)氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

61) *N*-(3-氯-5-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

62) *N*-(2-氯-6-(3,5-二氯苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

63) *N*-(6-氯-4-(4-氯苯氧基)吡啶-2-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

64) *N*-(2-氯-6-(4-氯苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

65) *N*-(2-氯-6-((6-氯吡啶-3-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

66) *N*-(4-氯-6-(4-氯苯氧基)吡啶-2-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

67) *N*-(2-氯-6-(4-(三氟甲基)苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

68) *N*-(2-氯-6-(4-氟苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

69) *N*-(2-溴-6-(4-氯苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

70) *N*-(2-氯-6-(3-氯-5-甲氧基苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

71) *N*-(2-氯-6-(3-氯-4-氟苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

72) *N*-(2-氯-6-(4-氯-3-氟苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

73) *N*-(2-氯-6-(4-氯苯氧基)吡啶-4-基)-5-(1,1-二氧化四氫噻吩-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

74) *N*-(2-氯-6-(4-氯苯氧基)吡啶-4-基)-5-(1,1-二氧化四氫-2*H*-硫基吡喃-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

75) *N*-(2-氯-6-(4-氯苯氧基)嘧啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

76) *N*-(6-氯-2-(4-氯苯氧基)嘧啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

77) *N*-(2-(4-氯苯氧基)-6-氟吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

78) *N*-(2-(雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-基氧基)-6-氯吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

79) *N*-(2-氯-6-(3,4-二氟苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

80) *N*-(2-氯-6-(3-氯苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

81) *N*-(2-氯-6-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

82) *N*-(2-氯-6-(3,4-二氯苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

83) *N*-(2-氯-6-(4-氯-2-氟苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

84) *N*-(2-氯-6-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

85) *N*-(2-氯-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

86) *N*-(2-氯-6-((4-氯苯甲基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

87) *N*-(3-氯-5-(2-(3-(丙-1-炔-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

88) *N*-(1-(第三-丁基)-3-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-1*H*-吡啶-5-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

89) *N*-(3-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-1*H*-吡啶-5-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

90) *N*-(2-氯-6-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

91) *N*-(4-氯-6-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)吡啶-2-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

92) *N*-(3-氯-5-((2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

93) 第三-丁基 (2-(3-(4-氯苯氧基)-5-(5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺基)苯氧基)乙基)胺甲酸酯；

94) *N*-(3-(2-胺基乙氧基)-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

95) *N*-(5-氯-2',4'-二氟-[1,1'-雙苯基]-3-基)-5-((甲基磺基)甲基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

96) (8-氯-6-(4-氯苯氧基)-2,3-二氫-4*H*-苯並[*b*][1,4]嘔咩-4-基)(5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-基)甲酮；

97) *N*-(3-氯-5-(1-(4-氯苯基)環丙基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

98) *N*-(3-氯-5-((2,4-二氟苯基)(甲基)胺基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

99) *N*-(3-氯-5-((4-氯苯基)(甲基)胺基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

100) *N*-(2-氯-6-((4-氯苯基)(甲基)胺基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

101) *N*-(2-氯-6-((4-氯環己-3-烯-1-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

- 102) *N*-(2-氯-6-((八氫吡啶-7-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 103) *N*-(3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-甲醯亞胺醯胺 2,2,2-三氟醋酸酯；
- 104) *N*-(2-氯-6-(六氫吡咯並[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 105) *N*-(2-(4-(第三-丁基)哌啶-1-基)-6-氯吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 106) *N*-(2-氯-6-(八氫-2*H*-吡啶[1,2-*a*]吡啶-2-基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 107) *N*-(2-氯-6-(7-乙基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 108) *N*-(2-氯-6-(八氫異喹啉-2(1*H*)-基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 109) *N*-(2-氯-6-((5-甲基噻唑-2-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 110) *N*-(2-氯-6-((1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 111) *N*-(2-氯-6-((1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 112) *N*-(2-氯-6-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 113) *N*-(2-氯-6-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

114) *N*-(2-氯-6-((5-甲基噻吩-3-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

115) *N*-(2-氯-6-((2-甲基噻吩-3-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

116) *N*-(2-氯-6-((4,5-二甲基異噁唑-3-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

117) *N*-(2-氯-6-((5-(三氟甲基)噻吩-3-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

118) 甲基 3-((6-氯-4-(5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-carbox 醯胺基)吡啶-2-基)氧基)異噁唑-5-羧酸酯；

119) *N*-(2-氯-6-((4-甲基噻唑-2-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

120) *N*-(2-氯-6-((5-甲基噻吩-2-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；以及

121) *N*-(2-氯-6-((2-氯噻吩-3-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺。

[0034]上列化合物名稱係依據 PerkinElmer 之 ChemBioDraw Ultra 軟體 (Version 13.0.0.3015) 提供之命名法。

[0035]本發明係提供一種上式(I)代表之雜環衍生物之醫藥上可接受鹽類。醫藥上可接受鹽類應對於人體具低毒性，且不應對原始化合物的生物活性和物理化學性質有任何不利影響。醫藥上可接受的鹽類範例可包括可藥用游離酸與式(I)代表之鹼性化合物之酸加成鹽類、鹼金屬鹽類(鈉

鹽等)與鹼土金屬鹽類(鉀鹽，等)、有機鹼與式(I)代表之羧酸形成之有機鹼加成鹽類、胺基酸加成鹽類等。

[0036]本發明之適當鹽類形式範例可為無機酸或有機酸鹽類，其中無機酸可為氫氟酸、硫酸、硝酸、磷酸、過氯酸、溴酸等，以及有機酸可為乙酸、甲磺酸、乙磺酸、對-甲苯磺酸、富馬酸、馬來酸、丙二酸、鄰苯二甲酸、琥珀酸、乳酸、檸檬酸、葡糖酸、酒石酸、水楊酸、蘋果酸、草酸、苯甲酸、撲酸、天冬胺酸、麩胺酸等。可用於製備有機鹼加成鹽之有機鹼包括三(羥基甲基)甲基胺、二環己胺等。可用於製備胺基酸加成鹽之胺基酸包括天然胺基酸如丙胺酸與甘胺酸。

[0037]該鹽類可使用一般方法製備。例如，這些鹽類可經由將式(I)化合物溶解於水可混溶性溶劑如甲醇、乙醇、丙酮，和1,4-二噁烷中，加入游離酸或游離鹼，之後結晶該產物而製備。

[0038]此外，本發明的化合物可以具有不對稱碳中心，因此它們可以存在R或S形式、外消旋化合物、各自的對映體形式或混合物、各自的非對映體或混合物，及所有這些空間異構物與其混合物，皆屬於本發明範圍。

[0039]此外，本發明化合物亦包括式(I)代表之雜環衍生物之水合物或媒合物。水合物或媒合物可以已知方法製備，較佳為無毒和水溶性，尤佳為水或其上結合有1-5個分子醇類溶劑(特別是乙醇等)之水合物或媒合物。

[0040]本發明亦提供了一種使用選自於由式(I)代表之

雜環衍生物、其醫藥上可接受之鹽類與其空間異構物組成族群之一化合物，製造用於預防或治療與STAT3蛋白活化相關疾病之藥物的用途。

[0041]此外，本發明提供一種預防或治療哺乳動物中與STAT3蛋白活化相關疾病之方法，其包含投予一化合物至哺乳動物中，該化合物選自於由式(I)代表之雜環衍生物、其醫藥上可接受之鹽類與其空間異構物組成之族群。

[0042]此外，本發明提供一種醫藥組成物，用於預防或治療與STAT3蛋白活化相關之疾病，包含作為活性成分之一化合物，其選自於由式(I)代表之雜環衍生物、其醫藥上可接受之鹽類與其空間異構物組成之族群。

[0043]尤其是，與STAT3蛋白活化相關之疾病選自於由實體癌、血液學或血液癌症、放射或化學療法抵抗性癌症、轉移性癌症、發炎性疾病、免疫疾病、糖尿病、黃斑退化、人類乳突狀病毒感染和結核病組成之族群。

[0044]更特別的是，與STAT3蛋白活化相關之疾病選自於由乳癌、肺癌、胃癌、前列腺癌、子宮癌、卵巢癌、腎癌、胰臟癌、肝癌、大腸癌、皮膚癌、頭頸部癌、甲狀腺癌、骨肉瘤、急性或慢性白血病、多發性骨髓瘤、B或T細胞淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、自體免疫性疾病，包括類風濕關節炎、乾癬、肝炎、發炎性腸病、克隆氏症、糖尿病、黃斑退化、人類乳突狀病毒感染，以及肺結核組成之族群。

[0045]尤其是，上式(I)代表之雜環衍生物或其醫藥上可

接受鹽類或空間異構物，對於STAT3蛋白活化具有絕佳之抑制效果，因此本發明亦提供一種抑制STAT3蛋白之組成物，其包含該化合物作為活性成分。

[0046]本發明之醫藥組成物，除了上式(I)代表之雜環衍生物或其醫藥上可接受鹽類或空間異構物外，可更包括作為活性成分之一般無毒性醫藥上可接受之添加物，例如，載體、賦形劑、稀釋劑、佐劑等，依據一般方法配製為製劑。

[0047]本發明之醫藥組合物可配製成各種製劑形式，例如用於口服投藥之藥錠、藥片、粉劑、膠囊、糖漿或乳劑，或用於非經腸胃投藥如肌內、靜脈內或皮下注射等，較佳為用於口服投藥的製劑形式。

[0048]用於本發明醫藥組合物之添加劑範例可包括甜味劑、粘合劑、溶劑、溶助劑、潤濕劑、乳化劑、等張劑、吸收劑、崩解劑、抗氧化劑、防腐劑、潤滑劑、填料、調味劑等。例如，可包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纖維素、甘胺酸、二氧化矽、滑石、硬脂酸、硬脂精、硬脂酸鎂、矽酸鎂鋁、澱粉、明膠、黃耆膠、海藻酸、海藻酸鈉、甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈉、瓊脂、水、乙醇、聚乙二醇、聚乙炔基吡咯酮、氯化鈉、氯化鈣、橙香精、草莓香精、香草香料等。

[0049]本發明之醫藥組成物可配製為口服投藥製劑，藉由加入添加物至活性成分中，其中該添加物可包括纖維素、矽酸鈣、玉米澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、磷酸鈣、

硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、明膠、滑石、界面活性劑、懸浮劑、乳化劑、稀釋劑等。

[0050]本發明之醫藥組成物可配製為口服投藥製劑，藉由加入添加物至活性成分中，其中該添加物可包括水、生理食鹽水溶液、葡萄糖溶液、葡萄糖水溶液類似物、醇類、二醇、醚、油、脂肪酸、脂肪酸酯、甘油酯、界面活性劑、懸浮劑、乳化劑等。

[0051]本發明化合物較佳可投藥之劑量範圍為0.1至2,000 mg/日，以體重 70 kg之成人個體為基準。本發明化合物可每日投藥一次或分成數個劑量。本發明化合物的劑量可以根據健康狀況、年齡、體重、受試者性別、投藥途徑、疾病嚴重程度等而變化，且本發明範圍不受限於上述建議劑量。

範例

[0052]以下，本發明經由下列實施例而更具體地說明，但這些僅用於說明目的，且本發明不限於此。

[0053]使用於下列範例之縮寫定義如下。

[表1]

縮寫	全名
AlCl ₃	氯化鋁
AcOH	乙酸
AIBN	2,2'-偶氮二(2-甲基丙腈)
BINAP	2,2'-雙(二苯基膦)-1,1'-聯萘
BBr ₃	三溴化硼
濃鹽水	濃鹽水為具有飽和或接近飽和鹽類(通常為氯化鈉)之水
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -丁基鋰
第三-BuLi	第三-丁基鋰
第三-BuOH	第三-丁醇

CH ₃ CN	乙腈
CHCl ₃	氯仿
CHBr ₃	溴仿
CDCl ₃	氘化氯仿
CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
CH ₃ I	甲基碘
(COCl) ₂	草酰氯
Cs ₂ CO ₃	碳酸銫
CuI	碘化亞銅(I)
Cu ₂ O	氧化亞銅(I)
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0] 十一-7-烯
DEAD	二乙基偶氮二羧酸酯
DIPEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亞砜
DMSO- <i>d</i> ₆	二甲基亞砜- <i>d</i> ₆
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
Et ₂ O	乙醚
HATU	2-(7-氮雜-1H-苯並三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲陽離子六氟磷酸鹽
HBr	溴化氫
HCl	氯化氫
<i>n</i> -Hex	正己烷
H ₂ O	水
H ₂ O ₂	過氧化氫
K ₂ CO ₃	碳酸鉀
KOH	氫氧化鉀
LiAlH ₄	氫化鋁鋰
LiOH·H ₂ O	氫氧化鋰，單水合物
MeOH	甲醇
Na ₂ CO ₃	碳酸鈉
Na ₂ SO ₄	硫酸鈉
NaH	氫化鈉
NaHCO ₃	碳酸氫鈉
NaHSO ₄	硫酸氫鈉
NaH ₂ PO ₄	磷酸鈉單鹼基酸
NaIO ₄	過碘酸鈉
NaN ₃	疊氮化鈉
NaOH	氫氧化鈉

NaOMe	甲醇鈉
NaOt-Bu	第三-丁氧基鈉
NH ₄ Cl	氯化銨
Pd(dba) ₂	雙(二亞苺基丙酮)鈀(0)
Pd(PPh ₃) ₄	四(三苯基磷)鈀(0)
Pd(OAc) ₂	乙酸鈀(II)
PCl ₃	三氯化磷
PCl ₅	五氯化磷
PPh ₃	三苯基磷
RuCl ₃ ·H ₂ O	氯化鈦(III)水合物
SOCl ₂	亞硫醯氯
Tf ₂ O	三氟甲磺酸酐
THF	四氫呋喃
TiCl ₄	四氯化鈦
TFA	三氟醋酸
XPhos	4,5-雙(二苯基磷)-9,9-二甲基咕噸
Zn	鋅
ZnBr ₂	溴化鋅
ZnCl ₂	氯化鋅

中間物 1) 6-氟-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酸之合成

(a) 1-(溴甲基)-2,4-二氟-5-甲基苯之合成

[0054] 聚甲醛 (247.0 mg, 7.81 mmol) 溶於 33% HBr 之 AcOH (4.0 mL) 溶液中，加入 2,4-二氟-1-甲基苯 (1.0 g, 7.81 mmol) 與 ZnBr₂ (880.0 mg, 3.91 mmol)。反應混合物於 120°C 攪拌 4 小時、冷卻至室溫，加入飽和 NaHCO₃，並以 EtOAc 萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水 Na₂SO₄ 除水，並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(矽膠，*n*-Hex : EtOAc = 9 : 1)，得 1-(溴甲基)-2,4-二氟-5-甲基苯 (1.1 g, 64%)，為無色液體。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.20 (t, 1H, *J*=8.4Hz), 6.77 (t, 1H, *J*=9.5Hz), 4.46 (s, 2H), 2.24 (s, 3H)

(b) 1,5-二氟-2-甲基-4-((甲基磺基)甲基)苯之合成

[0055] 1-(溴甲基)-2,4-二氟-5-甲基苯 (260.0 mg, 1.18 mmol) 溶於無水 EtOH (6.0 mL) 中，加入甲烷亞磺酸鈉 (120.0 mg, 1.18 mmol)。反應混合物回流 2 小時，冷卻至室溫，並減壓濃縮。殘餘物以 Et₂O 再結晶，得 1,5-二氟-2-甲基-4-((甲基磺基)甲基)苯 (160.0 mg, 61%)，為白色固體。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.32 (t, 1H, *J*=8.3Hz), 6.86 (t, 1H, *J*=9.5Hz), 4.24 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)

(c) 1,5-二氟-2-甲基-4-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯之合成

[0056] 1,5-二氟-2-甲基-4-((甲基磺基)甲基)苯 (3.4 g, 15.40 mmol) 係溶於無水 DMF 中 (22.4 mL)，於 0°C 加入 NaO*t*-Bu (3.7 g, 38.60 mmol) 與 CH₃I (4.8 mL, 77.20 mmol)。反應混合物於 0°C 下攪拌，加入 H₂O，並以 EtOAc 萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水 Na₂SO₄ 除水，並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化 (矽膠，*n*-Hex : EtOAc = 4 : 1)，得 1,5-二氟-2-甲基-4-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯 (370.0 mg, 10%)，為白色固體。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.38 (t, 1H, *J*=9.2Hz), 6.75 (t, 1H, *J*=9.2Hz), 2.70-2.81 (m, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.74 (d, 6H, *J*=7.2Hz)

(d) 1-(溴甲基)-2,4-二氟-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯之合成

[0057] 1,5-二氟-2-甲基-4-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯 (370.0 mg, 1.49 mmol) 係溶於無水 1,2-二氯乙烷 (15.0

mL)，加入*N*-溴琥珀醯亞胺 (265.0 mg, 1.49 mmol)與AIBN (25.0 mg, 0.15 mmol)。反應混合物於100°C 回流15小時、冷卻至室溫、加入H₂O，並以CH₂Cl₂萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水Na₂SO₄除水，並減壓濃縮。殘餘物經矽膠管柱層析法純化 (*n*-Hex:EtOAc=4:1)，得1-(溴甲基)-2,4-二氟-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯(367.0 mg, 66%)，為白色固體。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.60 (t, 1H, *J*=8.5Hz), 6.88 (dd, 1H, *J*=12.4, 9.2Hz), 4.28 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.93 (d, 6H, *J*=2.6Hz)

(e) 2,4-二氟-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯甲醛之合成

[0058] 1-(溴甲基)-2,4-二氟-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯(367.0 mg, 1.12 mmol)溶解於無水CH₃CN(11.0 mL)中，加入4-甲基嗎啉*N*-氧化物(263.0 mg, 2.24 mmol)，並加入分子篩(1.0 g)。反應混合物於室溫下攪拌90分鐘，加入H₂O，並以EtOAc萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水Na₂SO₄除水，並減壓濃縮。殘餘物以CH₂Cl₂與*n*-Hex 再結晶，得2,4-二氟-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯甲醛(200.0 mg, 66%)，為白色固體。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 10.16 (s, 1H), 8.07 (t, 1H, *J*=8.6Hz), 7.56 (dd, 1H, *J*=12.6, 10.6Hz), 2.90 (s, 3H), 1.87 (d, 6H, *J*=2.5Hz)

(f) 甲基6-氟-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酸酯之合成

[0059] 2,4-二氟-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯甲醛(170.0 mg, 0.65 mmol)溶於無水DMF (11.0 mL)中，加入甲基2-巯基乙酸酯(58.0 μ L, 0.65 mmol)與K₂CO₃(179.6 mg, 1.30 mmol)。反應混合物於80°C攪拌5小時，冷卻至室溫，加入H₂O，並以EtOAc萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水Na₂SO₄除水，並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(矽膠，*n*-Hex : EtOAc = 1 : 1)，得甲基6-氟-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酸酯(165.0 mg, 77%)，為白色固體。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.08 (d, 1H, *J*=7.6Hz), 8.03 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, *J*=12.8Hz), 3.96 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.00 (d, 6H, *J*=2.6Hz)

(g) 6-氟-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酸之合成

[0060] 甲基6-氟-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酸酯(165.0 mg, 0.50 mmol)溶於THF (3.4 mL)與H₂O (1.6 mL)中，加入LiOH·H₂O (210.0 mg, 4.99 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌1小時，加入H₂O，並以EtOAc萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水Na₂SO₄除水，並減壓濃縮。殘餘物以CH₂Cl₂與*n*-Hex 再結晶，得6-氟-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酸(150.0 mg, quant)，為白色固體。

LC/MS ESI (-): 315 (M-1)

中間物 2) 5-((甲基磺基)甲基)苯並[b]噻吩-2-羧酸之合成

(a) 甲基5-甲基苯並[b]噻吩-2-羧酸酯之合成

[0061]重複中間物1-f之合成流程，除了使用2-氟-5-甲基苯甲醛(300.0 mg, 2.17 mmol)作為起始材料之外，得甲基5-甲基苯並[b]噻吩-2-羧酸酯(164.0 mg, 37%)。

LC/MS (ESI+): 207 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.99 (s, 1H), 7.29 (d, 1H, *J*=8.4Hz), 7.67 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H, *J*=8.3, 1.3Hz), 3.94 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)

(b)甲基5-(溴甲基)苯並[b]噻吩-2-羧酸酯之合成

[0062]重複中間物1-d之合成流程，除了使用甲基5-甲基苯並[b]噻吩-2-羧酸酯 (100.0 mg, 0.49 mmol)作為起始材料之外，得甲基5-(溴甲基)苯並[b]噻吩-2-羧酸酯(46.5 mg, 34%)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.04 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, *J*=8.4Hz), 7.50 (d, 1H, *J*=8.5Hz), 4.63 (s, 2H), 3.95 (s, 3H)

(c)甲基5-((甲基磺基)甲基)苯並[b]噻吩-2-羧酸酯之合成

[0063]重複中間物1-b之合成流程，除了使用甲基5-(溴甲基)苯並[b]噻吩-2-羧酸酯(45.0 mg, 0.16 mmol)作為起始材料之外，得甲基5-((甲基磺基)甲基)苯並[b]噻吩-2-羧酸酯(45.0 mg, quant)。

LC/MS (ESI+): 285 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.07 (s, 1H), 7.91-7.93 (m, 2H), 7.51 (d, 1H, *J*=8.4Hz), 4.37 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.80 (s,

3H)

(d) 5-((甲基磺基)甲基)苯並[b]噻吩-2-羧酸之合成

[0064]重複中間物 1-g 之合成流程，除了使用甲基 5-((甲基磺基)甲基)苯並[b]噻吩-2-羧酸酯(45.0 mg, 0.16 mmol)作為起始材料之外，得 5-((甲基磺基)甲基)苯並[b]噻吩-2-羧酸(39.3 mg, 90%)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.50 (brs, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, *J*=8.5Hz), 8.03 (s, 1H), 7.53 (d, 1H, *J*=8.5Hz), 4.62 (s, 2H), 2.94 (s, 3H)

中間物 3) 5-(((三氟甲基)磺基)甲基)苯並[b]噻吩-2-羧酸之合成

(a) 甲基 5-(((三氟甲基)磺基)甲基)苯並[b]噻吩-2-羧酸酯之合成

[0065] 甲基 5-(溴甲基)苯並[b]噻吩-2-羧酸酯(263.0 mg, 0.92 mmol)與三氟甲磺酸鈉(216.0 mg, 1.38 mmol)溶於丙腈中(4.6 mL)。反應混合物回流16小時，並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(矽膠，*n*-Hex : EtOAc = 4 : 1)，得甲基 5-(((三氟甲基)磺基)甲基)苯並[b]噻吩-2-羧酸酯 (171.8 mg, 55%)，為白色固體。

LC/MS (ESI+): 339 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.94-7.96 (m, 2H), 7.49 (dd, 1H, *J*=8.5, 1.6Hz), 4.61 (s, 2H), 3.97 (s, 3H)

(b) 5-(((三氟甲基)磺基)甲基)苯並[b]噻吩-2-羧酸之合成

[0066]重複中間物 1-g 之合成流程，除了使用甲基 5-(((三氟甲基)磺基)甲基)苯並[b]噻吩-2-羧酸酯 (210.0 mg, 0.62 mmol)作為起始材料之外，得 5-(((三氟甲基)磺基)甲基)苯並[b]噻吩-2-羧酸 (151.8 mg)，不需純化。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 13.62 (brs, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 8.12 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H, $J=8.5, 1.6\text{Hz}$), 5.41 (s, 2H)

中間物 4) 5-(氟(甲基磺基)甲基)苯並[b]噻吩-2-羧酸之合成

(a) 2-甲基-4-((甲基磺基)甲基)-1-硝基苯之合成

[0067]重複中間物 1-b 之合成流程，除了使用 4-(溴甲基)-2-甲基-1-硝基苯 (2.0 g, 8.69 mmol)作為起始材料之外，得 2-甲基-4-((甲基磺基)甲基)-1-硝基苯 (1.7 g, 86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.02 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.40-7.42 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.64 (s, 3H)

(b) 4-(氟(甲基磺基)甲基)-2-甲基-1-硝基苯之合成

[0068] 2-甲基-4-((甲基磺基)甲基)-1-硝基苯 (760.0 mg, 3.32 mmol)與 *N*-氟-*N*-(苯基磺基)苯磺醯胺 (2.1 g, 6.64 mmol) 溶於無水 THF (16.6 mL) 中，並於 -78°C 緩慢滴加入 1.6M *n*-BuLi 之 *n*-Hex 溶液 (4.2 mL, 6.64 mmol)。反應混合物攪拌 9 小時，於室溫下加入 H_2O ，並以 EtOAc 萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗、以無水 Na_2SO_4 除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(矽膠，*n*-Hex : EtOAc = 1 : 1)，得 4-(氟(甲基磺基)甲基)-2-甲基-1-硝基苯 (175.0 mg, 21%)，為

棕色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.05 (d, 1H, $J=8.9\text{Hz}$), 7.94 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 6.09 (d, 1H, $J=46.8\text{Hz}$), 3.04 (d, 3H, $J=1.6\text{Hz}$), 2.65 (s, 3H)

(c) 2-(溴甲基)-4-(氟(甲基磺基)甲基)-1-硝基苯之合成

[0069]重複中間物1-d之合成流程，除了使用4-(氟(甲基磺基)甲基)-2-甲基-1-硝基苯 (168.0 mg, 0.68 mmol)作為起始材料之外，得2-(溴甲基)-4-(氟(甲基磺基)甲基)-1-硝基苯 (129.5 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.05 (d, 1H, $J=8.9\text{Hz}$), 7.95 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 6.10 (d, 1H, $J=46.8\text{Hz}$), 4.84 (s, 2H), 2.65 (s, 3H)

(d) 5-(氟(甲基磺基)甲基)-2-硝基苯甲醛之合成

[0070]重複中間物1-e之合成流程，除了使用2-(溴甲基)-4-(氟(甲基磺基)甲基)-1-硝基苯(127.0 mg)作為起始材料之外，得5-(氟(甲基磺基)甲基)-2-硝基苯甲醛(13.5 mg，2步驟產率：8%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 10.44 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 8.13 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 7.97 (dd, 1H, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$), 6.21 (d, 1H, $J=47.0\text{Hz}$), 3.10 (d, 3H, $J=1.7\text{Hz}$)

(e) 甲基5-(氟(甲基磺基)甲基)苯並[b]噻吩-2-羧酸酯之合成

[0071]重複中間物1-f之合成流程，除了使用5-(氟(甲基磺基)甲基)-2-硝基苯甲醛 (10.0 mg, 0.04 mmol)作為起始材

料之外，得甲基5-(氟(甲基磺基)甲基)苯並[b]噻吩-2-羧酸酯 (11.0 mg, quant)。

LC/MS (ESI+): 303 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.11 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.63 (dd, 1H, $J=8.5, 1.6\text{Hz}$), 6.17 (d, 1H, $J=46.2\text{Hz}$), 3.97 (s, 3H), 3.02 (d, 3H, $J=1.4\text{Hz}$)

(f) 5-(氟(甲基磺基)甲基)苯並[b]噻吩-2-羧酸之合成

[0072]重複中間物1-g之合成流程，除了使用甲基5-(氟(甲基磺基)甲基)苯並[b]噻吩-2-羧酸酯(11.0 mg, 0.04 mmol)作為起始材料之外，得5-(氟(甲基磺基)甲基)苯並[b]噻吩-2-羧酸 (6.7 mg, 64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.23 (s, 1H), 8.17-8.20 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H, $J=8.5, 1.6\text{Hz}$), 6.93 (d, 1H, $J=45.2\text{Hz}$), 3.19 (d, 3H, $J=1.2\text{Hz}$)

中間物 5) 5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酸之合成

(a) 2-甲基-4-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-1-硝基苯之合成

[0073]重複中間物1-c之合成流程，除了使用2-甲基-4-((甲基磺基)甲基)-1-硝基苯(500.0 mg, 2.18 mmol)作為起始材料之外，得2-甲基-4-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-1-硝基苯 (308.0 mg, 55%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.00 (d, 1H, $J=9.2\text{Hz}$), 7.62-7.63 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.88 (s, 6H)

(b) 2-(溴甲基)-4-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-1-硝基苯之合

成

[0074]重複中間物1-d之合成流程，除了使用2-甲基-4-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-1-硝基苯(270.0 mg, 1.05 mmol)作為起始材料之外，得2-(溴甲基)-4-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-1-硝基苯(272.0 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.07 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.84 (d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 7.77 (dd, 1H, $J=8.7, 2.2\text{Hz}$), 4.86 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.91 (s, 6H)

(c) 5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-2-硝基苯甲醛之合成

[0075]重複中間物1-e之合成流程，除了使用2-(溴甲基)-4-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-1-硝基苯(270.0 mg)作為起始材料之外，得5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-2-硝基苯甲醛 (139.0 mg, 2步驟產率：49%)。

LC/MS (ESI+): 272 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 10.46 (s, 1H), 8.10-8.18 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.93 (s, 6H)

(d) 甲基5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酸酯之合成

[0076]重複中間物1-f之合成流程，除了使用5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-2-硝基苯甲醛 (137.0 mg, 0.51 mmol)作為起始材料之外，得甲基5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酸酯(140.0 mg, 89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.12 (d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 8.08 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.79 (dd, 1H, $J=8.7,$

1.9Hz), 3.96 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.93 (s, 6H)

(e) 5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酸之合成

[0077]重複中間物 1-g 之合成流程，除了使用甲基 5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酸酯(155.0 mg, 0.50 mmol)作為起始材料之外，得5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酸(115.0 mg, 78%)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.55 (brs, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, *J*=8.7Hz), 7.76 (dd, 1H, *J*=8.8, 1.7Hz), 2.73 (s, 3H), 1.83 (s, 6H)

中間物 6) 5-(1-(甲基磺基)環丙基)苯並[b]噻吩-2-羧酸之合成

(a) 2-甲基-4-(1-(甲基磺基)環丙基)-1-硝基苯之合成

[0078] 2-甲基-4-((甲基磺基)甲基)-1-硝基苯(500.0 mg, 2.18 mmol)、1,2-二溴乙烷(0.3 mL, 3.27 mmol)與四-*n*-丁基溴化銨(70.3 mg, 0.22 mmol)係溶於甲苯中(22.0 mL)，緩慢加入10N NaOH水溶液(0.7 mL, 6.54 mmol)。反應混合物於40°C加熱16小時，加入H₂O，並以EtOAc萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗、以無水Na₂SO₄除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(矽膠，*n*-Hex : EtOAc = 4 : 1)，得2-甲基-4-(1-(甲基磺基)環丙基)-1-硝基苯(92.0 mg, 17%)，為黃色油狀物。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.00 (d, 1H, *J*=8.4Hz), 7.58 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.89-1.92 (m, 2H), 1.30-1.33 (m, 2H)

(b) 2-(溴甲基)-4-(1-(甲基磺基)環丙基)-1-硝基苯之合成

[0079]重複中間物1-d之合成流程，除了使用2-甲基-4-(1-(甲基磺基)環丙基)-1-硝基苯(95.0 mg, 0.37 mmol)作為起始材料之外，得2-(溴甲基)-4-(1-(甲基磺基)環丙基)-1-硝基苯 (102.0 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.05 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.79 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.69 (dd, 1H, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$), 4.83 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.90-1.95 (m, 2H), 1.34-1.37 (m, 2H)

(c) 5-(1-(甲基磺基)環丙基)-2-硝基苯甲醛之合成

[0080]重複中間物1-e之合成流程，除了使用2-(溴甲基)-4-(1-(甲基磺基)環丙基)-1-硝基苯(100.0 mg)作為起始材料之外，得5-(1-(甲基磺基)環丙基)-2-硝基苯甲醛(40.6 mg，2步驟產率：41%)。

LC/MS (ESI+): 270 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 10.43 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 8.03-8.07 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.96-1.99 (m, 2H), 1.35-1.39 (m, 2H)

(d) 甲基5-(1-(甲基磺基)環丙基)苯並[b]噻吩-2-羧酸酯之合成

[0081]重複中間物1-f之合成流程，除了使用5-(1-(甲基磺基)環丙基)-2-硝基苯甲醛(40.0 mg, 0.15 mmol)作為起始材料之外，得甲基5-(1-(甲基磺基)環丙基)苯並[b]噻吩-2-羧酸酯(35.9 mg, 78%)。

LC/MS (ESI+): 311 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.04-8.07 (m, 2H), 7.88 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.90-1.91 (m, 2H), 1.34-1.36 (m, 2H)

(e) 5-(1-(甲基磺基)環丙基)苯並[b]噻吩-2-羧酸之合成

[0082]重複中間物 1-g 之合成流程，除了使用甲基 5-(1-(甲基磺基)環丙基)苯並[b]噻吩-2-羧酸酯(33.0 mg, 0.11 mmol)作為起始材料之外，得5-(1-(甲基磺基)環丙基)苯並[b]噻吩-2-羧酸(21.9 mg, 70%)。

LC/MS ESI (+): 297 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.57 (brs, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, *J*=8.5Hz), 7.67 (d, 1H, *J*=8.9Hz), 2.88 (s, 3H), 1.67-1.70 (m, 2H), 1.35-1.38 (m, 2H)

中間物 7) 6-氯-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酸之合成

(a) 1-(2-氯-4-氟-5-甲基苯基)乙-1-酮之合成

[0083] AlCl₃(5.8 g, 43.3 mmol)溶解於1,2-二氯乙烷(34.6 mL)中，並於0°C滴加入乙醯氯 (3.1 mL, 43.3 mmol)。加入 4-氯-2-氟-1-甲基苯 (5.0 g, 34.6 mmol)。反應混合物於0°C攪拌1小時，之後於60°C攪拌16小時。滴加入1N HCl水溶液，反應混合物以EtOAc萃取。有機萃取物以飽和NaHCO₃水溶液與濃鹽水清洗，以無水Na₂SO₄除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(矽膠，*n*-Hex : EtOAc = 9 : 1)，得1-(2-氯-4-氟-5-甲基苯基)乙-1-酮(4.9 g, 75%)，為黃色油

狀物。

LC/MS ESI (+): 187 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.48 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$),
7.10 (d, 1H, $J=9.1\text{Hz}$), 2.64 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)

(b) 2-(2-氯-4-氟-5-甲基苯基)丙-2-醇之合成

[0084] 1-(2-氯-4-氟-5-甲基苯基)乙-1-酮(4.9 g, 26.00 mmol)溶於THF (260.0 mL)中，並於 -8°C 滴加入3.0M甲基溴化鎂之 Et_2O (26.0 mL)溶液。反應混合物攪拌16小時，於 0°C 滴加入1N HCl水溶液中止反應，並以EtOAc萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗、以無水 Na_2SO_4 除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(胺矽膠， $n\text{-Hex} : \text{EtOAc} = 2 : 1$)，得2-(2-氯-4-氟-5-甲基苯基)丙-2-醇(4.3 g, 82%)，為無色油狀物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.50 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$),
7.04 (d, 1H, $J=9.1\text{Hz}$), 2.44 (s, 1H), 2.25 (d, 3H, $J=1.7\text{Hz}$),
1.70 (s, 6H)

(c) 2-(2-氯-4-氟-5-甲基苯基)丙-2-硫醇之合成

[0085] 2-(2-氯-4-氟-5-甲基苯基)丙-2-醇(4.3 g, 21.40 mmol)與Lawesson's試劑(5.2 g, 12.80 mmol)溶解於甲苯中(107.0 mL)，加入 H_2O (0.5 mL)。反應混合物於 50°C 攪拌16小時，加入 H_2O ，並以EtOAc萃取。有機萃取物以飽和 NaHCO_3 水溶液清洗，以無水 Na_2SO_4 除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(矽膠， $n\text{-Hex} : \text{DCM} = 4 : 1$)，得2-(2-氯-4-氟-5-甲基苯基)丙-2-硫醇(2.7 g, 59%)，為淡黃色

油狀物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.31 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.08 (d, 1H, $J=9.1\text{Hz}$), 2.89 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.92 (s, 6H)

(d) (2-(2-氯-4-氟-5-甲基苯基)丙-2-基)(甲基)硫烷之合成

[0086] NaOH (357.0 mg, 8.92 mmol) 溶於 EtOH (34.3 mL) 中，滴加入二甲基硫酸酯 (1.0 mL, 10.29 mmol)。加入 2-(2-氯-4-氟-5-甲基苯基)丙-2-硫醇 (1.5 g, 6.86 mmol)，反應混合物於室溫下攪拌 2 小時，加入 H_2O ，並以 EtOAc 萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗、以無水 Na_2SO_4 除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(矽膠， $n\text{-Hex} : \text{DCM} = 6 : 1$)，得 (2-(2-氯-4-氟-5-甲基苯基)丙-2-基)(甲基)硫烷 (1.5 g, 93%)，為無色油狀物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.27 (d, 1H, $J=7.7\text{Hz}$), 7.08 (d, 1H, $J=9.2\text{Hz}$), 2.25 (d, 3H, $J=1.7\text{Hz}$), 1.81-1.83 (m, 9H)

(e) 1-氯-5-氟-4-甲基-2-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯之合成

[0087] (2-(2-氯-4-氟-5-甲基苯基)丙-2-基)(甲基)硫烷 (1.5 g, 6.36 mmol) 溶於 AcOH (31.8 mL) 中，並滴加入 35 wt% H_2O_2 水溶液 (6.4 mL)。反應混合物於室溫下攪拌 16 小時，加入 H_2O ，並以 EtOAc 萃取。有機萃取物以飽和 NaHCO_3 水溶液與濃鹽水清洗，以無水 Na_2SO_4 除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(胺矽膠， $n\text{-Hex} : \text{EtOAc} = 4 : 1$)，得 1-氯-5-氟-4-甲基-2-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯 (1.6 g, 95%)，為

白色固體。

LC/MS ESI (+): 265 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.55 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$),
7.09 (d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 2.76 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.03 (s, 6H)

(f) 1-(溴甲基)-4-氯-2-氟-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯之
合成

[0088]重複中間物1-d之合成流程，除了使用1-氯-5-氟-4-甲基-2-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯(1.7 g, 6.35 mmol)作為起始材料之外，得1-(溴甲基)-4-氯-2-氟-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯(2.2 g)。

LC/MS ESI (+): 343 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.77 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$),
7.18 (d, 1H, $J=9.1\text{Hz}$), 4.47 (s, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.06 (s, 6H)

(g) 4-氯-2-氟-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯甲醛之合成

[0089]重複中間物1-e之合成流程，除了使用1-(溴甲基)-4-氯-2-氟-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯 (2.2 g)作為起始材料之外，得4-氯-2-氟-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯甲醛 (1.0 g，2步驟產率：57%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 10.29 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, $J=7.4\text{Hz}$), 7.34 (d, 1H, $J=9.6\text{Hz}$), 2.78 (s, 3H), 2.09 (s, 6H)

(h) 4-氯-2-氟-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酸酯之合成

[0090]重複中間物1-f之合成流程，除了使用4-氯-2-氟-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯甲醛(1.0 g, 3.59 mmol)作為起始

材料之外，得甲基6-氯-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酸酯(1.1 g, 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.27 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.14 (s, 6H)

(i) 6-氯-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酸之合成

[0091]重複中間物1-g之合成流程，除了使用甲基6-氯-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酸酯(1.1 g, 3.26 mmol)作為起始材料之外，得6-氯-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酸(998.0 mg, 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.67 (brs, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.04 (s, 6H)

中間物 8) 5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)噻吩[2,3-*c*]吡啶-2-羧酸之合成

(a) 2-(溴甲基)-4-甲基-5-硝基吡啶之合成

[0092]重複中間物1-d之合成流程，除了使用2,4-二甲基-5-硝基吡啶(2.5 g, 16.43 mmol)作為起始材料之外，得2-(溴甲基)-4-甲基-5-硝基吡啶(1.1 g, 28%)。

LC/MS ESI (+): 231 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 9.11 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 2.59 (s, 3H)

(b) 4-甲基-2-((甲基磺基)甲基)-5-硝基吡啶之合成

[0093]重複中間物1-b之合成流程，除了使用2-(溴甲基)-4-甲基-5-硝基吡啶(1.1 g, 4.76 mmol)作為起始材料之

外，得4-甲基-2-((甲基磺基)甲基)-5-硝基吡啶(980.0 mg, 89%)。

LC/MS ESI (+): 231 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 9.15 (s, 1H) 7.50 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.69 (s, 3H)

(c) 4-甲基-2-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-5-硝基吡啶之合成

[0094] 4-甲基-2-((甲基磺基)甲基)-5-硝基吡啶(980.0 mg, 4.25 mmol)溶解於無水DMF(21.2 mL)中，於0°C加入60wt% NaH (426.0 mg, 10.64 mmol)與CH₃I (0.8 mL, 12.75 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌16小時，於0°C加入H₂O，並以EtOAc萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水Na₂SO₄除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(矽膠，*n*-Hex : EtOAc = 2 : 1)，得4-甲基-2-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-5-硝基吡啶(290.0 mg, 26%)，為白色固體。

LC/MS ESI (+): 259 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 9.14 (s, 1H) 7.65 (s, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.92 (s, 6H)

(d) (*E*)-*N,N*-二甲基-2-(2-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-5-硝基吡啶-4-基)乙烯-1-胺之合成

[0095] 4-甲基-2-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-5-硝基吡啶(250.0 mg, 0.97 mmol)溶於無水DMF (1.2 mL)中，加入*N,N*-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(1.3 mL, 9.68 mmol)。反應混合物攪拌1小時，加入H₂O，並以EtOAc萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水Na₂SO₄除水並減壓濃縮。殘餘物經快速

管柱層析法純化(矽膠，*n*-Hex : EtOAc = 1 : 1)，得(*E*)-*N,N*-二甲基-2-(2-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-5-硝基吡啶-4-基)乙烯-1-胺 (250.0 mg, 82%)，為紅色固體。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.93 (s, 1H) 7.58 (s, 1H), 7.35 (d, 1H, *J*=13.2Hz), 5.98 (d, 1H, *J*=13.2Hz), 3.05 (s, 6H), 2.95 (s, 3H), 1.87 (s, 6H)

(e) 2-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-5-硝基異菸鹼醛之合成

[0096] (*E*)-*N,N*-二甲基-2-(2-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-5-硝基吡啶-4-基)乙烯-1-胺 (250.0 mg, 0.80 mmol) 溶於 THF (4.0 mL) 與 H₂O (4.0 mL) 中，加入偏過碘酸鈉 (512.0 mg, 2.39 mmol)。反應混合物於 40°C 攪拌 5 小時，加入 H₂O，並以 EtOAc 萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水 Na₂SO₄ 除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(矽膠，*n*-Hex : EtOAc = 1 : 1)，得 2-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-5-硝基異菸鹼醛 (130.0 mg, 60%)，為黃色固體。

LC/MS ESI (+): 273 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 10.55 (s, 1H) 9.41 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.95 (s, 6H)

(f) 甲基 5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)噻吩[2,3-*c*]吡啶-2-羧酸酯之合成

[0097] 重複中間物 1-f 之合成流程，除了使用 2-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-5-硝基異菸鹼醛 (130.0 mg, 0.48 mmol) 作為起始材料之外，得 甲基 5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)噻吩[2,3-*c*]吡啶-2-羧酸酯 (110.0 mg, 74%)。

LC/MS ESI (+): 314 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 9.16 (s, 1H) 8.10 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.98 (s, 6H)

(g) 5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)噻吩[2,3-*c*]吡啶-2-羧酸之合成

[0098]重複中間物 1-g 之合成流程，除了使用甲基 5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)噻吩[2,3-*c*]吡啶-2-羧酸酯(110.0 mg, 7.64 mmol)作為起始材料之外，得 5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)噻吩[2,3-*c*]吡啶-2-羧酸(100.0 mg, 95%)。

LC/MS ESI (+): 300 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.37 (s, 1H) 8.28 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.86 (s, 6H)

中間物 9) 6-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧酸之合成

(a) 2-氟-1-甲基-4-((甲基磺基)甲基)苯之合成

[0099]重複中間物 1-b 之合成流程，除了使用 4-(溴甲基)-2-氟-1-甲基苯(1.0 g, 4.92 mmol)作為起始材料之外，得 2-氟-1-甲基-4-((甲基磺基)甲基)苯(813.0 mg, 82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.23 (t, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.07-7.10 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)

(b) 2-氟-1-甲基-4-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯之合成

[0100]重複中間物 1-c 之合成流程，除了使用 2-氟-1-甲基-4-((甲基磺基)甲基)苯(813.0 mg, 4.02 mmol)作為起始材料之外，得 2-氟-1-甲基-4-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯(620 mg,

67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.26-7.32 (m, 2H), 7.21 (t, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 2.54 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.82 (s, 6H)

(c) 1-(溴甲基)-2-氟-4-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯之合成

[0101]重複中間物1-d之合成流程，除了使用2-氟-1-甲基-4-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯(620.0 mg, 2.69 mmol)之外，得1-(溴甲基)-2-氟-4-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯(680.0 mg, 79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.46 (m, 3H), 4.51 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.84 (s, 6H)

(d) 2-氟-4-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯甲醛之合成

[0102]重複中間物1-e之合成流程，除了使用1-(溴甲基)-2-氟-4-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯(650.0 mg, 2.10 mmol)作為起始材料之外，得2-氟-4-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯甲醛(330.0 mg, 64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 10.23 (s, 1H), 7.88 (t, 1H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.60-7.64 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.78 (s, 6H)

(e) 甲基6-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酸酯之合成

[0103]重複中間物1-f之合成流程，除了使用2-氟-4-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯甲醛 (350.0 mg, 1.43 mmol)作為起始材料之外，得甲基6-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酸酯(265.0 mg, 59%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H),

8.04 (d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.73 (dd, 1H, $J=8.6, 1.7\text{Hz}$), 3.90 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.84 (s, 6H)

(f) 6-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酸之合成

[0104]重複中間物 1-g 之合成流程，除了使用甲基 6-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酸酯(265.0 mg, 0.85 mmol)作為起始材料之外，得6-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酸(230.0 mg, 91%)。

LC/MS ESI (-): 297 (M-1)

中間物 10) 5-(4-(甲基磺基)四氫-2H-吡喃-4-基)苯並[b]噻吩-2-羧酸之合成

(a) 4-(4-氟-3-甲基苯基)四氫-2H-吡喃-4-醇之合成

[0105]4-溴-1-氟-2-甲基苯(1.0 g, 5.29 mmol)溶於無水 THF (26.0 mL)中，於-78°C加入1.6M之 *n*-BuLi 之 THF 溶液 (3.5 mL, 5.55 mmol)與四氫-4H-吡喃-4-酮 (556.0 mg, 5.55 mmol)。反應混合物於0°C攪拌2小時，加入H₂O，並以EtOAc 萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水Na₂SO₄除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(矽膠，*n*-Hex : EtOAc = 1 : 1)，得4-(4-氟-3-甲基苯基)四氫-2H-吡喃-4-醇 (800.0 mg, 72%)，為白色固體。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.31 (dd, 1H, $J=7.3, 2.2\text{Hz}$), 7.26 (m, 1H), 6.99 (t, 1H, $J=8.9\text{Hz}$), 3.84-3.98 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.08-2.18 (m, 2H), 1.65-1.69 (m, 3H)

(b) 4-(4-氟-3-甲基苯基)四氫-2H-吡喃-4-硫醇之合成

[0106] 重複中間物 7-c 之合成流程，除了使用4-(4-

氟-3-甲基苯基)四氫-2*H*-吡喃-4-醇(800.0 mg, 3.80 mmol)作為起始材料之外，得4-(4-氟-3-甲基苯基)四氫-2*H*-吡喃-4-硫醇(450.0 mg, 52%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ , 7.40 (dd, 1H, $J=7.4$, 2.4Hz), 7.32 (m, 1H), 7.10 (t, 1H, $J=8.9\text{Hz}$), 3.76-3.82 (m, 2H), 3.65-3.69 (m, 2H), 3.26 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.08-2.18 (m, 4H)

(c) 4-(4-氟-3-甲基苯基)-4-(甲基硫基)四氫-2*H*-吡喃之合成

[0107]重複中間物7-d之合成流程，除了使用4-(4-氟-3-甲基苯基)四氫-2*H*-吡喃-4-硫醇(450.0 g, 1.99 mmol)作為起始材料之外，得4-(4-氟-3-甲基苯基)-4-(甲基硫基)四氫-2*H*-吡喃 (300.0 mg, 63%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.33 (d, 1H, $J=7.4\text{Hz}$), 7.25 (m, 1H), 7.09 (t, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 3.77-3.82 (m, 2H), 3.57-3.62 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.04-2.12 (m, 4H), 1.60 (s, 3H)

(d) 4-(4-氟-3-甲基苯基)-4-(甲基磺基)四氫-2*H*-吡喃之合成

[0108]重複中間物7-e之合成流程，除了使用4-(4-氟-3-甲基苯基)-4-(甲基硫基)四氫-2*H*-吡喃(300.0 mg, 1.25 mmol)作為起始材料之外，得4-(4-氟-3-甲基苯基)-4-(甲基磺基)四氫-2*H*-吡喃 (300.0 mg, 89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.39 (dd, 1H, $J=7.0$,

2.4Hz), 7.33 (m, 1H), 7.10 (t, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 3.98-4.02 (m, 2H), 3.40 (t, 2H, $J=11.7\text{Hz}$), 2.55-2.63 (m, 2H), 2.42-2.47 (m, 5H), 2.33 (s, 3H)

(e) 4-(3-(溴甲基)-4-氟苯基)-4-(甲基磺基)四氫-2*H*-吡喃之合成

[0109]重複中間物1-d之合成流程，除了使用4-(4-氟-3-甲基苯基)-4-(甲基磺基)四氫-2*H*-吡喃(300.0 mg, 1.10 mmol)作為起始材料之外，得4-(3-(溴甲基)-4-氟苯基)-4-(甲基磺基)四氫-2*H*-吡喃(340.0 mg, 88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.59 (dd, 1H, $J=6.9$, 2.6Hz), 7.50 (m, 1H), 7.19 (t, 1H, $J=8.9\text{Hz}$), 4.54 (s, 2H), 3.98-4.02 (m, 2H), 3.36-3.42 (m, 2H), 2.55-2.65 (m, 2H), 2.42-2.50 (m, 5H)

(f) 2-氟-5-(4-(甲基磺基)四氫-2*H*-吡喃-4-基)苯甲醛之合成

[0110]重複中間物1-e之合成流程，除了使用4-(3-(溴甲基)-4-氟苯基)-4-(甲基磺基)四氫-2*H*-吡喃(350.0 mg, 1.00 mmol)作為起始材料之外，得2-氟-5-(4-(甲基磺基)四氫-2*H*-吡喃-4-基)苯甲醛(220.0 mg, 76%)。

LC/MS ESI (-): 285 (M-1)

(g) 甲基5-(4-(甲基磺基)四氫-2*H*-吡喃-4-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧酸酯之合成

[0111]重複中間物1-f之合成流程，除了使用2-氟-5-(4-(甲基磺基)四氫-2*H*-吡喃-4-基)苯甲醛(110.0 mg, 0.38

mmol)作為起始材料之外，得甲基5-(4-(甲基磺基)四氫-2*H*-吡喃-4-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧酸酯(124.0 mg, 91%)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ, 8.06-8.09 (m, 2H), 7.97 (d, 1H, *J*=8.7Hz), 7.66 (dd, 1H, *J*=8.7, 1.9Hz), 4.03-4.06 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.43 (t, 2H, *J*=11.6Hz), 2.56-2.72 (m, 4H), 2.49 (s, 3H)

(h) 5-(4-(甲基磺基)四氫-2*H*-吡喃-4-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧酸之合成

[0112]重複中間物 1-g 之合成流程，除了使用甲基5-(4-(甲基磺基)四氫-2*H*-吡喃-4-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧酸酯(124.0 mg, 0.35 mmol)作為起始材料之外，得5-(4-(甲基磺基)四氫-2*H*-吡喃-4-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧酸(104.0 mg, 87%)。

LC/MS ESI (-): 339 (M-1)

中間物 11) 6-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-1*H*-吡啶-2-羧酸之合成

(a) 2-(3-溴-4-甲基苯基)丙-2-醇之合成

[0113]重複中間物7-b之合成流程，除了使用1-(3-溴-4-甲基苯基)乙-1-酮(1.0 g, 4.69 mmol)作為起始材料之外，得2-(3-溴-4-甲基苯基)丙-2-醇(1.0 g, 96%)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.67 (d, 1H, *J*=1.8Hz), 7.31 (dd, 1H, *J*=7.9, 1.8Hz), 7.20 (d, 1H, *J*=7.9Hz), 2.38 (s, 3H), 1.70 (s, 1H), 1.56 (s, 6H)

(b) 2-(3-溴-4-甲基苯基)丙-2-硫醇之合成

[0114]重複中間物7-c之合成流程，除了使用2-(3-溴-4-甲基苯基)丙-2-醇(1.0 g, 4.50 mmol)作為起始材料之外，得2-(3-溴-4-甲基苯基)丙-2-硫醇(1.0 g, 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.71 (s, 1H), 7.40 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.18 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 2.37 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 1.79 (s, 6H)

(c) 2-(3-溴-4-甲基苯基)丙-2-基)(甲基)硫烷之合成

[0115]重複中間物7-d之合成流程，除了使用2-(3-溴-4-甲基苯基)丙-2-硫醇(1.0 g, 4.08 mmol)作為起始材料之外，得2-(3-溴-4-甲基苯基)丙-2-基)(甲基)硫烷(872.7 mg, 83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.65 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.36 (dd, 1H, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$), 7.18 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 2.37 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.66 (s, 6H)

(d) 2-溴-1-甲基-4-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯之合成

[0116]重複中間物7-e之合成流程，除了使用2-(3-溴-4-甲基苯基)丙-2-基)(甲基)硫烷(871.0 mg, 3.36 mmol)作為起始材料之外，得2-溴-1-甲基-4-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯(973.7 mg, quant)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.76 (s, 1H), 7.51 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.27 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 2.56 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.82 (s, 6H)

(e) 2-溴-1-(溴甲基)-4-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯之合成

[0117]重複中間物1-d之合成流程，除了使用2-溴-1-甲

基-4-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯(972.0 mg, 3.34 mmol)作為起始材料之外，得2-溴-1-(溴甲基)-4-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯(894.4 mg, 72%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.82 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.61 (dd, 1H, $J=8.2, 2.0\text{Hz}$), 7.50 (d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 4.59 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.84 (s, 6H)

(f) 2-溴-4-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯甲醛之合成

[0118]重複中間物1-e之合成流程，除了使用2-溴-1-(溴甲基)-4-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯(890.0 mg, 2.41 mmol)作為起始材料之外，得2-溴-4-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯甲醛(475.9 mg, 65%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 10.36 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.92 (d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 7.74 (dd, 1H, $J=8.3, 1.2\text{Hz}$), 2.62 (s, 3H), 1.88 (s, 6H)

(g) 甲基(Z)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-(2-溴-4-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯基)丙烯酸酯之合成

[0119]2-溴-4-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯甲醛(441.0 mg, 1.45 mmol)、甲基2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-2-(二甲氧基磷酸基)醋酸酯(622.0 mg, 1.88 mmol)與DBU(330.0 mg, 2.17 mmol)係溶於 CH_2Cl_2 (14.5 mL)中。反應混合物於室溫下攪拌30分鐘，加入 H_2O ，並以 CH_2Cl_2 萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水 Na_2SO_4 除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(胺矽膠， $n\text{-Hex} : \text{EtOAc} = 1 : 1$)，得甲基(Z)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-(2-溴-4-(2-(甲基磺基)丙-2-

基)苯基)丙烯酸酯(570.0 mg, 77%)。

LC/MS ESI (+): 510 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.82 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.32-7.37 (m, 4H), 7.26-7.29 (m, 2H), 6.55 (brs, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.82 (s, 6H)

(h) 甲基 6-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-1*H*-吡啶-2-羧酸酯之合成

[0120] 甲基 (Z)-2-(((苄基氧基)羰基)胺基)-3-(2-溴-4-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯基)丙烯酸酯 (570.0 mg, 1.12 mmol)、CuI (42.5 mg, 0.22 mmol)、L-脯氨酸 (51.4 mg, 0.45 mmol) 與 K₂CO₃ (463.0 mg, 3.35 mmol) 溶於 1,4-二噁烷 (5.6 mL) 中。反應混合物於 100°C 攪拌 2 日，加入 H₂O，並以 EtOAc 萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水 Na₂SO₄ 除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(胺矽膠，*n*-Hex : EtOAc = 1 : 1)，得甲基 6-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-1*H*-吡啶-2-羧酸酯 (227.0 mg, 69%)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.02 (s, 1H), 7.67-7.69 (m, 2H), 7.37 (dd, 1H, *J*=8.6, 1.8Hz), 7.16 (d, 1H, *J*=1.5Hz), 3.88 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.80 (s, 6H)

(i) 6-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-1*H*-吡啶-2-羧酸氯化氫之合成

[0121] 重複中間物 1-g 之合成流程，除了使用甲基 6-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-1*H*-吡啶-2-羧酸酯 (227.0 mg, 0.77 mmol) 作為起始材料之外，得 6-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-1*H*-

吡啶-2-羧酸氯化氫(170.0 mg, 79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 13.02 (brs, 1H), 11.82 (s, 1H), 7.64-7.67 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H, $J=8.8, 1.6\text{Hz}$), 7.07 (d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$), 2.67 (s, 3H), 1.80 (s, 6H)

中間物 12) 5-(2-((2-甲氧基乙基)磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酸之合成

(a) 2-(4-氟-3-甲基苯基)丙-2-醇之合成

[0122]重複中間物7-b之合成流程，除了使用1-(4-氟-3-甲基苯基)乙-1-酮(1.0 g, 6.57 mmol)作為起始材料之外，得2-(4-氟-3-甲基苯基)丙-2-醇(872.0 mg, 79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.31 (dd, 1H, $J=7.4, 2.1\text{Hz}$), 7.25 (m, 1H), 6.95 (t, 1H, $J=8.9\text{Hz}$), 2.28 (s, 3H), 1.71 (s, 1H), 1.57 (s, 6H)

(b) 2-(4-氟-3-甲基苯基)丙-2-硫醇之合成

[0123]重複中間物7-c之合成流程，除了使用2-(4-氟-3-甲基苯基)丙-2-醇(872.0 mg, 5.18 mmol)作為起始材料之外，得2-(4-氟-3-甲基苯基)丙-2-硫醇(955.0 mg, 85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.37 (dd, 1H, $J=7.1, 2.3\text{Hz}$), 7.32 (m, 1H), 6.93 (t, 1H, $J=8.9\text{Hz}$), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 1.81 (s, 6H)

(c) (2-(4-氟-3-甲基苯基)丙-2-基)(2-甲氧基乙基)硫烷之合成

[0124]2-(4-氟-3-甲基苯基)丙-2-硫醇(400.0 mg, 2.17 mmol)溶解於無水DMF(16.3 mL)中，加入1-溴-2-甲氧基乙

烷(392.0 mg, 2.82 mmol)與 Cs_2CO_3 (1.4 g, 4.34 mmol)。反應混合物於 70°C 攪拌5小時，冷卻至室溫，加入 H_2O ，並以 EtOAc 萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水 Na_2SO_4 除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(矽膠， $n\text{-Hex} : \text{EtOAc} = 9 : 1$)，得(2-(4-氟-3-甲基苯基)丙-2-基)(2-甲氧基乙基)硫烷(420.0 mg, 80%)，為白色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.34 (dd, 1H, $J=7.4, 2.3\text{Hz}$), 7.29 (m, 1H), 6.92 (t, 1H, $J=8.9\text{Hz}$), 3.32 (t, 2H, $J=6.7\text{Hz}$), 3.26 (s, 3H), 2.43 (t, 2H, $J=6.7\text{Hz}$), 2.27 (s, 3H), 1.68 (s, 6H)

(d) 1-氟-4-(2-((2-甲氧基乙基)磺基)丙-2-基)-2-甲基苯之合成

[0125]重複中間物7-e之合成流程，除了使用(2-(4-氟-3-甲基苯基)丙-2-基)(2-甲氧基乙基)硫烷(420.0 mg, 1.73 mmol)作為起始材料之外，得1-氟-4-(2-((2-甲氧基乙基)磺基)丙-2-基)-2-甲基苯(410.0 mg, 86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.32-7.40 (m, 2H), 7.02 (t, 1H, $J=8.9\text{Hz}$), 3.64 (t, 2H, $J=6.7\text{Hz}$), 3.29 (s, 3H), 2.91 (t, 2H, $J=6.7\text{Hz}$), 2.30 (s, 3H), 1.82 (s, 6H)

(e) 2-(溴甲基)-1-氟-4-(2-((2-甲氧基乙基)磺基)丙-2-基)苯之合成

[0126]重複中間物1-d之合成流程，除了使用1-氟-4-(2-((2-甲氧基乙基)磺基)丙-2-基)-2-甲基苯(410.0 mg, 1.49 mmol)作為起始材料之外，得2-(溴甲基)-1-氟-4-(2-((2-

甲氧基乙基)磺基)丙-2-基)苯(40.0 mg, 8%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.65 (dd, 1H, $J=7.0$, 2.6Hz), 7.58 (m, 1H), 7.10 (t, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 4.52 (s, 2H), 3.64 (t, 2H, $J=6.5\text{Hz}$), 3.29 (s, 3H), 2.93 (t, 2H, $J=6.5\text{Hz}$), 1.84 (s, 6H)

(f) 2-氟-5-(2-((2-甲氧基乙基)磺基)丙-2-基)苯甲醛之合成

[0127]重複中間物1-e之合成流程，除了使用2-(溴甲基)-1-氟-4-(2-((2-甲氧基乙基)磺基)丙-2-基)苯(60.0 mg, 0.17 mmol)作為起始材料之外，得2-氟-5-(2-((2-甲氧基乙基)磺基)丙-2-基)苯甲醛(36.0 mg, 74%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 10.30 (s, 1H), 7.99 (dd, 1H, $J=6.4$, 2.7Hz), 7.93 (m, 1H), 7.17 (t, 1H, $J=9.2\text{Hz}$), 3.62 (t, 2H, $J=6.4\text{Hz}$), 3.23 (s, 3H), 2.87 (t, 2H, $J=6.4\text{Hz}$), 1.80 (s, 6H)

(g)甲基5-(2-((2-甲氧基乙基)磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酸酯之合成

[0128]重複中間物1-f之合成流程，除了使用2-氟-5-(2-((2-甲氧基乙基)磺基)丙-2-基)苯甲醛(36.0 mg, 0.13 mmol)作為起始材料之外，得甲基5-(2-((2-甲氧基乙基)磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酸酯(30.0 mg, 67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.10 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.78 (dd, 1H, $J=8.7$, 2.0Hz), 3.96 (s, 3H), 3.63 (t, 2H, $J=6.4\text{Hz}$), 3.25 (s, 3H), 2.91 (t, 2H,

$J=6.4\text{Hz}$), 1.93 (s, 6H)

(h) 5-(2-((2-甲氧基乙基)磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酸之合成

[0129]重複中間物 1-g 之合成流程，除了使用甲基 5-(2-((2-甲氧基乙基)磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酸酯 (30.0 mg, 0.08 mmol) 作為起始材料之外，得 5-(2-((2-甲氧基乙基)磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酸 (27.0 mg, 94%)。

LC/MS ESI (-): 341 (M-1)

中間物 13) 5-((*S*-甲基磺醯亞胺基)甲基)苯並[b]噻吩-2-羧酸之合成

(a) (4-氟-3-甲基苄基)(甲基)硫烷之合成

[0130] 4-(溴甲基)-1-氟-2-甲基苯 (1.0 g, 4.92 mmol) 與 甲 烷 硫 酸 鈉 (380.0 mg, 5.42 mmol) 係 溶 於 DMF (24.6 mL) 中。反應混合物於室溫下攪拌 16 小時，加入 H₂O，並以 EtOAc 萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水 Na₂SO₄ 除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(矽膠，*n*-Hex : CH₂Cl₂ = 4 : 1)，得 (4-氟-3-甲基苄基)(甲基)硫烷 (709.0 mg, 85%)，為無色液體。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.12 (d, 1H, $J=7.3\text{Hz}$), 7.06 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)

(b) (*E*)-*N*-((4-氟-3-甲基苄基)(甲基)-λ⁴-亞硫烷基)-4-硝基苯磺醯胺之合成

[0131] (4-氟-3-甲基苄基)(甲基)硫烷 (600.0 mg, 3.52

mmol)、4-硝基苯磺醯胺 (869.0 mg, 4.39 mmol)與(二乙醯氧基碘)苯 (1.7 g, 5.37 mmol)溶於CH₃CN (35.8 mL)中。反應混合物於90°C攪拌16小時，冷卻至室溫，並減壓濃縮。殘餘物經逆相管柱層析法純化(C18-矽膠，CH₃CN:H₂O)，得(*E*)-*N*-((4-氟-3-甲基苄基)(甲基)-λ⁴-亞硫烷基)-4-硝基苯磺醯胺(606.0 mg, 46%)。

LC/MS ESI (+): 371 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.18 (d, 2H, *J*=8.9Hz), 7.88 (d, 2H, *J*=8.9Hz), 7.01-7.05 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 4.16 (d, 1H, *J*=12.8Hz), 4.07 (d, 1H, *J*=12.8Hz), 2.66 (s, 3H), 2.20 (d, 3H, *J*=1.9Hz)

(c) *N*-((4-氟-3-甲基苄基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫烷基)-4-硝基苯磺醯胺之合成

[0132] (*E*)-*N*-((4-氟-3-甲基苄基)(甲基)-λ⁴-亞硫烷基)-4-硝基苯磺醯胺(600.0 mg, 1.62 mmol), RuCl₃·H₂O (36.5 mg, 0.16 mmol)與NaIO₄(520.0 mg, 2.43 mmol)溶於CH₂Cl₂/H₂O混合物(16.3 mL, 10/3 v/v)中。反應混合物於室溫下攪拌16小時，加入H₂O，並以CH₂Cl₂萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水Na₂SO₄除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(胺矽膠，*n*-Hex:EtOAc = 1:2)，得*N*-((4-氟-3-甲基苄基)(甲基)(側氧基)-λ⁶-亞硫烷基)-4-硝基苯磺醯胺(546.0 mg, 87%)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.32 (d, 2H, *J*=9.0Hz), 8.14 (d, 2H, *J*=9.0Hz), 7.30 (dd, 1H, *J*=6.9, 1.9Hz), 7.25 (m,

1H), 7.08 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.31 (d, 3H, $J=1.8\text{Hz}$)

(d) *N*-((3-(溴甲基)-4-氟苄基)(甲基)(側氧基)- λ^6 -亞硫烷基)-4-硝基苯磺醯胺之合成

[0133]重複中間物1-d之合成流程，除了使用*N*-((4-氟-3-甲基苄基)(甲基)(側氧基)- λ^6 -亞硫烷基)-4-硝基苯磺醯胺 (546.0 mg, 1.41 mmol)作為起始材料之外，得*N*-((3-(溴甲基)-4-氟苄基)(甲基)(側氧基)- λ^6 -亞硫烷基)-4-硝基苯磺醯胺 (657.0 mg, quant)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.32 (d, 2H, $J=9.0\text{Hz}$), 8.13 (d, 2H, $J=9.0\text{Hz}$), 7.52 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.13 (s, 3H)

(e) *N*-((4-氟-3-甲醯基苄基)(甲基)(側氧基)- λ^6 -亞硫烷基)-4-硝基苯磺醯胺之合成

[0134]重複中間物1-e之合成流程，除了使用*N*-((3-(溴甲基)-4-氟苄基)(甲基)(側氧基)- λ^6 -亞硫烷基)-4-硝基苯磺醯胺 (657.0 mg, 1.41 mmol)作為起始材料之外，得*N*-((4-氟-3-甲醯基苄基)(甲基)(側氧基)- λ^6 -亞硫烷基)-4-硝基苯磺醯胺 (357.7 mg, 63%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 10.38 (s, 1H), 8.33 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 8.14 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.92 (dd, 1H, $J=6.2, 2.4\text{Hz}$), 7.82-7.86 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 4.75-4.83 (m, 2H), 3.14 (s, 3H)

(f) 甲基5-((*S*-甲基磺醯亞胺基)甲基)苯並[*b*]噻吩-2-羧

酸酯之合成

[0135]重複中間物1-f之合成流程，除了使用*N*-((4-氟-3-甲醯基苄基)(甲基)(側氧基)- λ^6 -亞硫烷基)-4-硝基苯磺醯胺 (306.0 mg, 0.77 mmol)作為起始材料之外，得甲基5-((*S*-甲基磺醯亞胺基)甲基)苯並[*b*]噻吩-2-羧酸酯(139.0 mg, 65%)。

LC/MS ESI (+): 284 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.91-7.93 (m, 2H), 7.51 (dd, 1H, *J*=8.5, 1.7Hz), 4.52 (d, 1H, *J*=13.1Hz), 4.36 (d, 1H, *J*=13.1Hz), 3.97 (s, 3H), 3.77 (s, 1H), 2.97 (s, 3H)

(g) 5-((*S*-甲基磺醯亞胺基)甲基)苯並[*b*]噻吩-2-羧酸之合成

[0136]重複中間物1-g之合成流程，除了使用甲基5-((*S*-甲基磺醯亞胺基)甲基)苯並[*b*]噻吩-2-羧酸酯(137.0 mg, 0.48 mmol)作為起始材料之外，得5-((*S*-甲基磺醯亞胺基)甲基)苯並[*b*]噻吩-2-羧酸(93.4 mg, 46%)。

LC/MS ESI (+): 270 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.13 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, *J*=8.3Hz), 8.04 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H, *J*=8.4, 1.4Hz), 4.55-4.57 (m, 3H), 2.86 (d, 3H, *J*=3.5Hz)

中間物 14) 5-(1,1-二氧化四氫噻吩-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧酸之合成

(a)甲基 5-(1,1-二氧化四氫噻吩-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧

酸酯之合成

[0137] 四氫噻吩 1,1-二氧化物 (124.0 mg, 1.03 mmol) 溶於無水 THF (7.3 mL) 中，於 -20°C 滴加入 1M 雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰之 THF 溶液 (1.5 mL, 1.55 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 30 分鐘，並於 -20°C 加入 ZnCl₂ (211.0 mg, 1.55 mmol)。反應混合物緩慢回溫至室溫，加入甲基 5-溴苯並[b]噻吩-2-羧酸酯 (200.0 mg, 0.74 mmol), Pd(OAc)₂ (8.3 mg, 0.04 mmol) 與 XPhos (35.2 mg, 0.07 mmol)，並於 65°C 攪拌 5 小時。反應混合物冷卻至室溫，加入 H₂O，並以 EtOAc 萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水 Na₂SO₄ 除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(矽膠, *n*-Hex : EtOAc = 9 : 1)，得甲基 5-(1,1-二氧化四氫噻吩-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酸酯 (60.0 mg, 26%)，為米白色固體。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.06 (s, 1H), 7.89-7.91 (m, 2H), 7.49 (dd, 1H, *J*=8.4, 2.0Hz), 4.30 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.95-3.35 (m, 3H), 2.22-2.58 (m, 3H)

(b) 5-(1,1-二氧化四氫噻吩-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酸之合成

[0138] 重複中間物 1-g 之合成流程，除了使用甲基 5-(1,1-二氧化四氫噻吩-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酸酯 (70.0 mg, 0.23 mmol) 作為起始材料之外，得 5-(1,1-二氧化四氫噻吩-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酸 (60.0 mg, 90%)，為白色固體。

LC/MS ESI (-): 295 (M-1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.55 (s, 1H), 8.13 (s,

1H), 8.08 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 8.02 (s, 1H), 7.51 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 4.50 (m, 1H), 3.17-3.36 (m, 2H), 2.38-2.46 (m, 2H), 2.13-2.28 (m, 2H)

中間物 15) 5-(1,1-二氧化四氫-2*H*-硫基吡喃-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧酸之合成

(a) 甲基 5-(1,1-二氧化四氫-2*H*-硫基吡喃-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧酸酯之合成

[0139] 重複中間物14-a之合成流程，除了使用甲基5-溴苯並[*b*]噻吩-2-羧酸酯(95.0 mg, 0.35 mmol)與四氫-2*H*-硫基吡喃1,1-二氧化物(66.0 mg, 0.49 mmol)作為起始材料之外，得甲基5-(1,1-二氧化四氫-2*H*-硫基吡喃-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧酸酯 (26.0 mg, 23%)，為米白色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.06 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.53 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 4.15 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.09-3.29 (m, 2H), 1.56-2.59 (m, 6H)

(b) 5-(1,1-二氧化四氫-2*H*-硫基吡喃-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧酸之合成

[0140] 重複中間物1-g之合成流程，除了使用甲基5-(1,1-二氧化四氫-2*H*-硫基吡喃-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧酸酯 (26.0 mg, 0.08 mmol)作為起始材料之外，得5-(1,1-二氧化四氫-2*H*-硫基吡喃-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧酸(22.0 mg, 88%)，為白色固體。

LC/MS ESI (-): 309 (M-1)

範例1) *N*-(3-氯-5-(2-(3-乙氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙

-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺之合成

(a) 3-氯-5-硝基苯甲醯氯之合成

[0141] 3-氯-5-硝基苯甲酸 (5.0 g, 24.81 mmol) 溶於 SOCl_2 (10.0 mL, 137.00 mmol)，加入催化量之無水DMF。反應混合物於 110°C 回流2小時，並減壓濃縮，得3-氯-5-硝基苯甲醯氯 (5.3 g, quant.)，為黃色液體，不須純化。

(b) (3-氯-5-硝基苯基)(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)甲酮之合成

[0142] 3-氯-5-硝基苯甲醯氯 (5.0 g, 22.70 mmol) 溶於無水 Et_2O (230.0 mL) 中，加入 (3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基) 硼酸 (5.4 g, 22.70 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (1.3 g, 2.27 mmol)、 PPh_3 (1.2 g, 4.54 mmol) 與噻吩-2-羧酸酮 (4.3 g, 22.70 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌15小時，經矽藻土 (Celite) 過濾，並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化 (胺矽膠， $n\text{-Hex} : \text{EtOAc} = 9 : 1$)，得 (3-氯-5-硝基苯基)(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)甲酮 (4.2 g, 41%)，為黃色油狀物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.49 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.90 (s, 3H)

(c) 1-氯-3-(二氯(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)甲基)-5-硝基苯之合成

[0143] (3-氯-5-硝基苯基)(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)甲酮 (4.0 g, 10.65 mmol) 溶於1,2-二溴乙烷 (106.0 mL)

中，加入PCl₅ (11.1 g, 53.24 mmol)。反應混合物於110°C攪拌24小時，冷卻至室溫。反應混合物倒入NaHCO₃之冰水溶液中，劇烈攪拌，並以CH₂Cl₂萃取。有機萃取物以無水Na₂SO₄除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(胺矽膠，*n*-Hex : EtOAc = 20 : 1)，得1-氯-3-(二氯(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)甲基)-5-硝基苯(1.4 g, 30%)，為黃色油狀物。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.37 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.84 (s, 3H)

(d) 1-氯-3-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)-5-硝基苯之合成

[0144] 1M TiCl₄之CH₂Cl₂溶液 (0.6 mL, 0.63 mmol)係於-40°C加至1.2M二甲基鋅之甲苯溶液(7.8 mL, 9.41 mmol)中，並攪拌1小時。於-40°C緩慢滴加入1-氯-3-(二氯(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)甲基)-5-硝基苯(1.4 g, 3.14 mmol)之CH₂Cl₂溶液(11.4 mL)，反應混合物回溫至0°C並攪拌18小時。加入H₂O，反應混合物以CH₂Cl₂萃取。有機萃取物以無水Na₂SO₄除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(胺矽膠，*n*-Hex : EtOAc = 9 : 1)，得1-氯-3-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)-5-硝基苯(750.0 mg, 61%)，為黃色固體。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.07 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.62-6.65 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)

(e) 3-(2-(3-氯-5-硝基苯基)丙-2-基)-5-(三氟甲氧基)酚之合成

[0145] 1-氯-3-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)-5-硝基苯 (450.0 mg, 1.15 mmol) 溶於無水CH₂Cl₂(8.0 mL)中，並於0°C緩慢滴加入1M BBr₃之CH₂Cl₂溶液(3.5 mL, 3.46 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌8小時，於0°C加入H₂O，並以CH₂Cl₂萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水Na₂SO₄除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(矽膠，*n*-Hex : EtOAc = 3 : 1)，得3-(2-(3-氯-5-硝基苯基)丙-2-基)-5-(三氟甲氧基)酚 (380.0 mg, 88%)，為無色油狀物。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.07 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 1.69 (s, 6H)

(f) 1-氯-3-(2-(3-乙氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)-5-硝基苯之合成

[0146] 3-(2-(3-氯-5-硝基苯基)丙-2-基)-5-(三氟甲氧基)酚 (370.0 mg, 0.98 mmol) 溶於無水DMF (9.8 mL)中，加入K₂CO₃ (406.0 mg, 2.94 mmol)與碘化乙烷 (158.0 mL, 1.97 mmol)。反應混合物於40°C攪拌15小時，加入H₂O，並以EtOAc萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水Na₂SO₄除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(矽膠，*n*-Hex : EtOAc = 9 : 1)，得1-氯-3-(2-(3-乙氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)-5-硝基苯(386.0 mg, 97%)，為無色油狀物。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.07 (s, 1H), 8.00 (s, 1H),

7.48 (s, 1H), 6.60-6.63 (m, 3H), 3.98 (q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 1.69 (s, 6H), 1.40 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$)

(g) 3-氯-5-(2-(3-乙氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯胺之合成

[0147] 1-氯-3-(2-(3-乙氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)-5-硝基苯 (380.0 mg, 0.94 mmol) 溶於 MeOH/H₂O (10.0 mL, 9/1 v/v) 混合物中，於室溫下加入 Zn (616.0 mg, 9.43 mmol) 與 NH₄Cl (504.0 mg, 9.43 mmol)。反應混合物於 40°C 進行超音波震盪 40 分鐘，冷卻至室溫，經矽藻土過濾，並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(胺矽膠，*n*-Hex : EtOAc = 1 : 1)，得 3-氯-5-(2-(3-乙氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯胺 (350.0 mg, 98%)，為白色固體。

LC/MS ESI (+): 374 (M+H⁺)

(h) *N*-(3-氯-5-(2-(3-乙氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺之合成

[0148] 5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧酸 (38.8 mg, 0.13 mmol)、3-氯-5-(2-(3-乙氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯胺 (48.6 mg, 0.13 mmol) 與 HATU (53.0 mg, 0.14 mmol) 溶於無水 DMF (1.3 mL)，並加入 DIPEA (44.0 μL, 0.24 mmol)。反應混合物於 40°C 攪拌 3 小時，加入 H₂O，並以 CH₂Cl₂ 萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水 Na₂SO₄ 除水並減壓濃縮。殘餘物經逆相管柱層析法純化(C18-矽膠，0.1% 甲酸之 CH₃CN 溶液: 0.1% 甲酸之 H₂O 溶液)，得

N-(3-氯-5-(2-(3-乙氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺(35.0 mg, 41%)，為白色固體。

LC/MS ESI (+): 654 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.65 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, *J*=8.8Hz), 7.88 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, *J*=8.8Hz), 7.52 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.01 (q, 2H, *J*=6.9 Hz), 2.73 (s, 3H), 1.84 (s, 6H), 1.64 (s, 6H), 1.29 (t, 3H, *J*=6.9 Hz)

[0149]範例2至16之化合物係經由範例1之合成途徑合成，這些化合物之資料列於下。

[表2]

範例	化合物	分析數據
2	<i>N</i> -(3-氯-5-(2-(3-丙氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[<i>b</i>]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 668 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.65 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.88 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.53 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 3.93 (t, 2H, <i>J</i> =6.4Hz), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.67-1.73 (m, 2H) 1.64 (s, 6H), 0.96 (t, 3H, <i>J</i> =8.8Hz)
3	<i>N</i> -(3-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[<i>b</i>]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 606 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.50 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.72 (t, 2H, <i>J</i> =9.6Hz), 7.63 (s, 1H), 7.31 (t, 1H, <i>J</i> =8.0Hz), 7.01 (d, 1H, <i>J</i> =8.0Hz), 6.78 (d, 2H, <i>J</i> =6.4Hz), 6.70 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.65 (s, 6H)
4	<i>N</i> -(3-溴-5-(2-(3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[<i>b</i>]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 770 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.64 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (s, 1H),

	苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	8.10 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 8.04 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.59 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.81 (t, 1H, $J=51.9\text{ Hz}$), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.68 (s, 6H)
5	<i>N</i> -(3-氯-5-(2-(3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (-): 724 (M-1) $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: δ 10.66 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.92 (t, 1H, $J=1.6\text{Hz}$), 7.75 (dd, 1H, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.56 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.81 (tt, 1H, $J=51.6, 3.2\text{Hz}$), 2.74 (s, 3H), 1.86 (s, 6H), 1.69 (s, 6H)
6	<i>N</i> -(3-甲氧基-5-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 636 (M+1) $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: δ 10.48 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.73 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.41 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.79 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 6.71 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.84 (s, 6H), 1.62 (s, 6H)
7	<i>N</i> -(3-氯-5-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 640 (M+1) $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: δ 10.66 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.88 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.52 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.64 (s, 6H)
8	<i>N</i> -(3-氯-5-(2-(3-(2-嗎啉基乙氧基)-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 739 (M+1) $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: δ 10.65 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.89 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.54 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.07-4.10 (m, 2H), 3.54-3.55 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.43-2.64 (m, 6H), 1.85 (s, 6H), 1.64 (s, 6H)
9	<i>N</i> -(3-溴-5-(2-(3-異丙氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 712 (M+1) $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: δ 10.61 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 8.03 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.59 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.71 (s,

		1H), 4.65 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.64 (s, 6H), 1.24 (d, 6H, $J=6.0\text{Hz}$)
10	<i>N</i> -(3-(2-(3-(丁-2-炔-1-基氧基)-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)-5-氯苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (-): 676 (M-1) $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: δ 10.66 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.91 (t, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.75 (dd, 1H, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.55 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.86 (s, 6H), 1.80 (s, 3H), 1.66 (s, 6H)
11	<i>N</i> -(3-氯-5-(2-(3-異丁氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (-): 680 (M-1) $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: δ 10.66 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.90 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.54 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.76 (d, 2H, $J=6.4\text{Hz}$), 2.74 (s, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.86 (s, 6H), 1.66 (s, 6H), 0.97 (d, 6H, $J=6.8\text{Hz}$)
12	<i>N</i> -(3-氯-5-(2-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (-): 706 (M-1) $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: δ 10.66 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.90 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.55 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.82-4.88 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.86 (s, 6H), 1.67 (s, 6H)
13	<i>N</i> -(3-氯-5-(2-(3-(2,2-二氟乙氧基)-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (-): 688 (M-1) $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: δ 10.65 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.90 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H, $J=8.8, 1.6\text{Hz}$), 7.55 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.38 (tt, 1H, $J=54.4, 3.6\text{Hz}$), 4.38 (td, 2H, $J=14.4, 3.6\text{Hz}$), 2.74 (s, 3H), 1.86 (s, 6H), 1.67 (s, 6H)
14	<i>N</i> -(3-(2-(3-(烯丙基氧基)-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)-5-氯苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (-): 664 (M-1) $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: δ 10.65 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.54 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.37 (d, 1H, $J=18.0\text{Hz}$), 5.27 (d, 1H, $J=9.6\text{Hz}$), 4.60

		(d, 2H, $J=5.2\text{Hz}$), 2.74 (s, 3H), 1.84 (s, 6H), 1.66 (s, 6H)
15	<i>N</i> -(3-氯-5-(2-(3-環丙氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (-): 664 (M-1) $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.65 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.91 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.55 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.86 (s, 6H), 1.66 (s, 6H), 0.65-0.79 (m, 4H)
16	<i>N</i> -(3-氯-5-(2-(3-異丙氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-((甲基磺基)甲基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 640 (M+1) $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.61 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.03 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.60-4.66 (m, 3H), 2.93 (s, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.24 (d, 6H, $J=6.0\text{Hz}$)

範例 17) *N*-(3-氯-5-(2-(4-甲氧基苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺之合成

(a) 1-氯-3-(2-(4-甲氧基苯基)丙-2-基)-5-硝基苯之合成

[0150] 1-(2-溴丙-2-基)-3-氯-5-硝基苯 (30.0 mg, 0.11 mmol) 與苯甲醚 (0.1 mL, 1.07 mmol) 係溶於 1,2-二氯乙烷 (1.1 mL) 中，並加入 AlCl_3 (44.0 mg, 0.33 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 12 小時，加入 H_2O ，並以 CH_2Cl_2 萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水 Na_2SO_4 除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(矽膠， $n\text{-Hex} : \text{EtOAc} = 9 : 1$)，得 1-氯-3-(2-(4-甲氧基苯基)丙-2-基)-5-硝基苯 (40.0 mg, 90%)，為黃色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.03 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.11 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 6.84 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 3.81 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)

(b) 3-氯-5-(2-(4-甲氧基苯基)丙-2-基)苯胺之合成

[0151]重複範例1-g之合成流程，除了使用1-氯-3-(2-(4-甲氧基苯基)丙-2-基)-5-硝基苯(84.2 mg, 0.24 mmol)作為起始材料之外，得3-氯-5-(2-(4-甲氧基苯基)丙-2-基)苯胺(20.0 mg, 56%)。

LC/MS ESI (+): 276 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.14 (d, 2H, *J*=8.4Hz), 6.81 (d, 2H, *J*=8.6Hz), 6.64 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 1.59 (s, 6H)

(c) *N*-(3-氯-5-(2-(4-甲氧基苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺之合成

[0152]重複範例1-h之合成流程，除了使用3-氯-5-(2-(4-甲氧基苯基)丙-2-基)苯胺(81.0 mg, 0.27 mmol)作為起始材料之外，得*N*-(3-氯-5-(2-(4-甲氧基苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺(40.0 mg, 27%)。

LC/MS ESI (+): 556 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.64 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, *J*=8.4Hz), 7.87 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H, *J*=8.4, 1.6Hz), 7.54 (s, 1H), 7.17 (d, 2H, *J*=8.8Hz), 7.00 (s, 1H), 6.88 (d, 2H, *J*=8.8Hz), 3.74 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.86 (s, 6H), 1.64 (s, 6H)

[0153]範例18至範例36之化合物係經由範例17之合成途徑合成，這些化合物之資料列於下。

[表3]

範例	化合物	分析數據
18	<i>N</i> -(3-氯-5-(2-(4-氟苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 544 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.64 (brs, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.87 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.52 (s, 1H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.02(s, 1H), 2.73(s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.65 (s, 6H)
19	<i>N</i> -(3-氯-5-(2-(4-氟苯基)丙-2-基)苯基)-6-氟-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 562 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.66 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, <i>J</i> =7.7Hz), 8.02 (d, 1H, <i>J</i> =13.1Hz), 7.86 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.28 (dd, 2H, <i>J</i> =8.7, 5.5Hz), 7.13 (t, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.03 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 1.92 (s, 6H), 1.64 (s, 6H)
20	<i>N</i> -(3-溴-5-(2-(4-氟苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 588 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.61 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 8.00 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.56 (s, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.84 (s, 6H), 1.64 (s, 6H)
21	<i>N</i> -(3-氯-5-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)苯基)-5-((甲基磺基)甲基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 532 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.60 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, <i>J</i> =8.4Hz), 8.02 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.37 (d, 2H, <i>J</i> =8.6Hz), 7.27 (d, 2H, <i>J</i> =8.6Hz), 7.03 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.65 (s, 6H)
22	<i>N</i> -(3-氯-5-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 560 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.63 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.09 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.88 (m, 1H), 7.74 (dd, 1H, <i>J</i> =8.5, 1.6Hz), 7.50 (m, 1H), 7.37 (d, 2H, <i>J</i> =8.5Hz), 7.27 (d, 2H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.03 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.64 (s, 6H)
23	6-氯- <i>N</i> -(3-氯-5-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)	LC/MS ESI (+): 594 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.67 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H),

	苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	8.28 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.37 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.27 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.04 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.64 (s, 6H)
24	<i>N</i> -(3-氯-5-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)苯基)-5-(((三氟甲基)磺基)甲基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 586 (M+1) $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: δ 10.62 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.37 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.27 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.03 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 1.64 (s, 6H)
25	<i>N</i> -(3-氯-5-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)苯基)-5-(氟(甲基磺基)甲基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 550 (M+1) $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: δ 10.67 (s, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.21 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 8.13 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.59 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.49 (m, 1H), 7.37 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.27 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.03 (m, 1H), 6.94 (d, 1H, $J=45.0\text{Hz}$), 3.20 (s, 3H), 1.65 (s, 6H)
26	<i>N</i> -(3-氯-5-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)噻吩[2,3- <i>c</i>]吡啶-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 561 (M+1) $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: δ 10.83 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.38 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.28 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.08 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.88 (s, 6H), 1.66 (s, 6H)
27	<i>N</i> -(3-氯-5-(2-(5-氯噻吩-2-基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 566 (M+1) $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: δ 10.68 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.90 (m, 1H), 7.74 (dd, 1H, $J=8.8, 1.9\text{Hz}$), 7.63 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.99 (d, 1H, $J=3.9\text{Hz}$), 6.86 (d, 1H, $J=3.9\text{Hz}$), 2.74 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.71 (s, 6H)
28	<i>N</i> -(3-氯-5-(2-(5-異丙基噻吩-2-基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 574 (M+1) $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: δ 10.67 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.88 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.67 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.75 (d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 6.67 (d, 1H, $J=3.3\text{Hz}$), 3.08 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.70 (s, 6H), 1.22 (d, 6H, $J=6.8\text{Hz}$)
29	<i>N</i> -(3-氯-5-(2-(5-甲氧基噻吩-2-基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 562 (M+1) $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: δ 10.65 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (s, 1H),

		8.10 (d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.87 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.64 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.58 (d, 1H $J=3.8\text{Hz}$), 6.10 (d, 1H $J=3.8\text{Hz}$), 3.79 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.66 (d, 6H)
30	<i>N</i> -(3-氯-5-(2-(2-甲氧基噻吩-3-基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 562 (M+1) $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: δ 10.62 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.84 (t, 1H, $J=1.6\text{Hz}$), 7.75 (d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$), 7.55 (s, 1H), 6.97 (d, 1H $J=1.6\text{Hz}$), 6.80 (d, 2H $J=2.0\text{Hz}$), 3.63 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.62 (s, 6H)
31	<i>N</i> -(3-氯-5-(2-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡咯-2-基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 529 (M+1) $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: δ 10.69 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.88 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.50 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.62 (d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$), 6.10 (m, 1H), 5.94 (t, 1H, $J=1.6\text{Hz}$), 3.09 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.61 (s, 6H)
32	<i>N</i> -(3-氯-5-(2-(4-甲基噻吩-2-基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 546 (M+1) $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: δ 10.69 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.88 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H, $J=8.4, 1.6\text{Hz}$), 7.64 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.95 (s, 1H) 6.78 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.17 (s, 3H) 1.85 (s, 6H), 1.70 (s, 6H)
33	<i>N</i> -(3-氯-5-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)苯基)-5-(1-(甲基磺基)環丙基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 558 (M+1) $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: δ 10.65 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.87 (m, 1H), 7.66 (dd, 1H, $J=8.2, 1.4\text{Hz}$), 7.50 (m, 1H), 7.37 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.27 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.03 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 1.68-1.71 (m, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.37-1.40 (m, 2H)
34	<i>N</i> -(3-氯-5-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)苯基)-5-(4-(甲基磺基)四氫-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 602 (M+1) $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: δ 10.65 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.88 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.50 (s, 1H), 7.37 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.27 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.04 (s, 1H), 3.91 (d, 2H, $J=10.8\text{Hz}$), 3.20 (t, 2H, $J=11.8\text{Hz}$), 2.73 (d, 2H, $J=12.7\text{Hz}$),

		2.65 (s, 3H), 2.33 (t, 2H, $J=12.0\text{Hz}$), 1.64 (s, 6H)
35	<i>N</i> -(3-氯-5-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)苯基)-6-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 543 (M+1) $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.85 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.68-7.70 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 4H), 7.28 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.00 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.81 (s, 6H), 1.65 (s, 6H)
36	<i>N</i> -(3-氯-5-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)苯基)-5-((<i>S</i> -甲基磺醯亞胺基)甲基)苯並[<i>b</i>]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 531 (M+1) $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.58 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.07 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.04 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.55 (dd, 1H, $J=8.4, 1.6\text{Hz}$), 7.51 (m, 1H), 7.37 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.27 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.03 (m, 1H), 4.47-4.56 (m, 3H), 2.80 (s, 3H), 1.65 (s, 6H)

範例 37) *N*-(3-氯-5-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺之合成

(a) 1-氯-3-硝基-5-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯之合成

[0154] 1-溴-3-氯-5-硝基苯 (200.0 mg, 0.84 mmol), 4-(三氟甲氧基)酚(220.0 mg, 1.69 mmol)、CuI (80.6 mg, 0.42 mmol)、*N,N*-二甲基甘胺酸 (87.2 mg, 0.42 mmol)與 Cs_2CO_3 (826.9 mg, 2.53 mmol)溶於無水1,4-二噁烷(5.0 mL)。反應混合物於120°C攪拌15小時，冷卻至室溫，加入 H_2O ，並以EtOAc萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水 Na_2SO_4 除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(矽膠，*n*-Hex)，得1-氯-3-硝基-5-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯(160.0 mg, 61%)，為黃色油狀物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.95 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.26-7.30 (m, 3H), 7.09 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$)

(b) 3-氯-5-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯胺之合成

[0155]重複範例1-g之合成流程，除了使用1-氯-3-硝基-5-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯(160.0 mg, 0.52 mmol)作為起始材料之外，得3-氯-5-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯胺 (130.0 mg, 79%)，為米白色油狀物。

LC/MS ESI (+): 304 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.31 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 6.95 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 6.41 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.76 (brs, 2H)

(c) *N*-(3-氯-5-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺之合成

[0156]重複範例1-h之合成流程，除了使用3-氯-5-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯胺(130.0 mg, 0.42 mmol)與5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧酸 (150.0 mg, 0.55 mmol)作為起始材料之外，得*N*-(3-氯-5-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺 (75.0 mg, 47%)，為白色固體。

LC/MS ESI (+): 584 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.74 (brs, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.79 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.46 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.40 (t, 1H, $J=1.8$ Hz), 7.26 (d, 2H, $J=8.9\text{Hz}$), 6.96 (t, 1H, $J=1.8$ Hz), 2.73(s, 3H), 1.85 (s, 6H)

[0157]範例38至範例61之化合物係經由範例37之合成途徑合成，這些資料列於下。

[表4]

範例	化合物	分析數據
38	<i>N</i> -(3-氯-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 568 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.77 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, <i>J</i> =1.5Hz), 8.10 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.82 (s, 1H), 7.81 (d, 2H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.75 (dd, 1H, <i>J</i> =8.8, 1.8Hz), 7.47 (m, 1H), 7.30 (d, 2H, <i>J</i> =8.5Hz), 7.05 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)
39	<i>N</i> -(3-溴-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (-): 576 (M-1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.69 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, <i>J</i> =8.4Hz), 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, <i>J</i> =8.4Hz), 7.52 (d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.42 (s, 1H), 7.18 (d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.04 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.86 (s, 6H)
40	<i>N</i> -(3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯基)-6-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-1 <i>H</i> -吡啶-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 517 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.90 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.70 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.67 (s, 1H), 7.52 (d, 2H, <i>J</i> =8.9Hz), 7.45 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.36 (dd, 1H, <i>J</i> =8.7, 1.8Hz), 7.19 (d, 2H, <i>J</i> =8.9Hz), 6.89 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.80 (s, 6H)
41	<i>N</i> -(3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-((甲基磺基)甲基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 506 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.68 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, <i>J</i> =8.3Hz), 8.03 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.36 (m, 1H), 7.18 (d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 6.92 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 2.93 (s, 3H)
42	<i>N</i> -(3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-(((三氟甲基)磺基)甲基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 560 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.70 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15-8.18 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.51 (d, 2H, <i>J</i> =8.9Hz), 7.35 (m, 1H), 7.18 (d, 2H, <i>J</i> =8.9Hz), 6.92 (m, 1H), 5.41 (s, 2H)
43	<i>N</i> -(3-氯-5-(4-氟苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 518 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.72 (brs, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.74-7.76 (m, 2H), 7.30-7.34 (m, 3H), 7.20-7.23 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)

44	<i>N</i> -(3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯基)-6-氟-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 552 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.74 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, <i>J</i> =7.6Hz), 8.02 (d, 1H, <i>J</i> =13.1Hz), 7.75 (s, 1H), 7.51 (d, 2H, <i>J</i> =8.6Hz), 7.34 (s, 1H), 7.18 (d, 2H, <i>J</i> =8.6Hz), 6.93 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.92 (s, 6H)
45	6-氯- <i>N</i> -(3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 568 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.74 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.51 (d, 2H, <i>J</i> =8.9Hz), 7.34 (m, 1H), 7.18 (d, 2H, <i>J</i> =8.9Hz), 6.93 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.05 (s, 6H)
46	<i>N</i> -(3-(4-氯苯氧基)-5-甲氧基苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 530 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.53 (brs, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.73 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.47 (d, 2H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.30 (s, 1H), 7.11 (d, 2H, <i>J</i> =8.9Hz), 7.04 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.73(s, 3H), 1.85 (s, 6H)
47	<i>N</i> -(3-氯-5-(3-氯-5-氟苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 552 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.76 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, <i>J</i> =1.6Hz), 8.10 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.81 (m, 1H), 7.75 (dd, 1H, <i>J</i> =8.7, 1.8Hz), 7.44 (m, 1H), 7.32 (dt, 1H, <i>J</i> =8.6, 2.0Hz), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)
48	<i>N</i> -(3-氯-5-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 584 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.78 (brs, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.59 (t, 1H, <i>J</i> =8.0Hz), 7.44 (s, 1H) 7.15-7.26 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.86 (s, 6H)
49	<i>N</i> -(3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 534 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.70 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.73-7.76 (m, 2H), 7.51 (d, 2H, <i>J</i> =8.9Hz), 7.36 (m, 1H), 7.18 (d, 2H, <i>J</i> =8.9Hz), 6.91 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)

50	<i>N</i> -(3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)噻吩[2,3- <i>c</i>]吡啶-2-羧酰胺	LC/MS ESI (+): 535 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.91 (brs, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.52 (d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.36 (s, 1H), 7.19 (d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 6.96 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.87 (s, 6H)
51	<i>N</i> -(3-氯-5-(3-氯-4-氟苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酰胺	LC/MS ESI (+): 552 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.71 (brs, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, <i>J</i> =1.6Hz), 8.10 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.73-7.77 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)
52	<i>N</i> -(3-氯-5-(3,4-二氟苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酰胺	LC/MS ESI (+): 536 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.70 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.73-7.77 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)
53	<i>N</i> -(3-氯-5-(3-氟-5-甲氧基苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酰胺	LC/MS ESI (+): 548 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.75 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.57-6.61 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)
54	<i>N</i> -(3-氯-5-(4-氯-3-氟苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酰胺	LC/MS ESI (+): 552 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.72 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, <i>J</i> =1.4Hz), 8.10 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.79 (m, 1H), 7.75 (dd, 1H, <i>J</i> =8.8, 1.8Hz), 7.66 (t, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.41 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H, <i>J</i> =10.4, 2.7Hz), 6.99-7.04 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)
55	<i>N</i> -(3-氯-5-(2-(3-氯-5-甲氧基苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酰胺	LC/MS ESI (+): 564 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.71 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, <i>J</i> =1.6 Hz), 8.09 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.79 (t, 1H, <i>J</i> =1.8H), 7.74 (dd, 1H, <i>J</i> =8.7, 1.8Hz), 7.39 (t, 1H, <i>J</i> =1.9H), 6.96 (t, 1H, <i>J</i> =1.9H), 6.91 (t, 1H, <i>J</i> =1.9H), 6.77 (t, 1H, <i>J</i> =1.9H), 6.70 (t, 1H, <i>J</i> =2.1H), 3.79 (s, 3H), 2.72 (s, 3H) 1.84 (s, 6H)

56	N-(3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-(4-(甲基磺基)四氢-2H-吡喃-4-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 576 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.73 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.76 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, <i>J</i> =9.1Hz), 7.51 (d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.36 (s, 1H), 7.18 (d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 6.93 (s, 1H), 3.91 (d, 2H, <i>J</i> =9.7Hz), 3.20 (t, 2H, <i>J</i> =11.7Hz), 2.74 (d, 2H, <i>J</i> =13.3Hz), 2.65 (s, 3H), 2.33 (t, 2H, <i>J</i> =12.3Hz)
57	N-(3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-(2-((2-甲氧基乙基)磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 578 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.72 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, <i>J</i> =8.6Hz), 7.74-7.77 (m, 2H), 7.52 (d, 2H, <i>J</i> =8.9Hz), 7.37 (s, 1H), 7.19 (d, 2H, <i>J</i> =8.9Hz), 6.93 (s, 1H), 3.49 (t, 2H, <i>J</i> =6.3Hz), 3.11-3.14 (m, 5H), 1.85 (s, 6H)
58	N-(3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯基)-6-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 534 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.69 (s, 1H), 8.30-8.33 (s, 2H), 8.02 (d, 1H, <i>J</i> =8.6Hz), 7.76 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, <i>J</i> =8.6Hz), 7.51 (d, 2H, <i>J</i> =8.9Hz), 7.37 (s, 1H), 7.18 (d, 2H, <i>J</i> =8.9Hz), 6.92 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.84 (s, 6H)
59	N-(3-(吡啶-1-基)-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 555 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.74 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.45 (d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.08 (d, 2H, <i>J</i> =9.2Hz), 6.76-6.78 (m, 2H), 5.89 (s, 1H), 3.82 (t, 4H, <i>J</i> =6.4Hz), 2.74 (s, 3H), 2.33-2.34 (m, 2H), 1.85 (s, 6H)
60	N-(3-氯-5-((6-氯吡啶-3-基)氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 535 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.73 (s, 1H), 8.33-8.37 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, <i>J</i> =8.6Hz), 7.71-7.79 (m, 3H), 7.62 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.39 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)
61	N-(3-氯-5-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 535 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.76 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, <i>J</i> =2.6Hz), 8.22 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.03 (dd, 1H, <i>J</i> =8.7, 2.7Hz), 7.74-7.80 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.21 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.09 (s, 1H), 2.73 (s, 3H),

		1.85 (s, 6H)
--	--	--------------

範例 62) *N*-(2-氯-6-(3,5-二氯苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺之合成

(a) 2-氯-6-(3,5-二氯苯氧基)吡啶-4-胺之合成

[0158] 2,6-二氯吡啶-4-胺(200.0 mg, 1.22 mmol)與3,5-二氯酚(400.0 mg, 2.45 mmol) 溶於環丁砜(6.1 mL)中，加入K₂CO₃(339.0 mg, 2.45 mmol)。反應混合物於160°C攪拌16小時，冷卻至室溫，加入H₂O，並以EtOAc萃取。有機萃取物以1N NaOH水溶液與濃鹽水清洗，以無水Na₂SO₄除水並減壓濃縮。殘餘物經逆相管柱層析法純化(C18-矽膠，0.1%甲酸之CH₃CN溶液: 0.1% 甲酸之H₂O溶液)，得2-氯-6-(3,5-二氯苯氧基)吡啶-4-胺(121.0 mg, 34%)，為白色固體。

LC/MS ESI (+): 289 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.46 (s, 1H), 7.24 (d, 2H, *J*=1.8Hz), 6.63 (brs, 2H), 6.35 (d, 1H, *J*=1.6Hz), 6.00 (d, 1H, *J*=1.6Hz)

(b) *N*-(2-氯-6-(3,5-二氯苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺之合成

[0159] 5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧酸(50.0 mg, 0.16 mmol)溶於CH₂Cl₂(1.6 mL)中，加入DMF(1.2 μL, 0.01 mmol)與(COCl)₂(16.1 μL, 0.18 mmol)。反應混合物於25°C攪拌2小時，並減壓濃縮，得5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧基氯。在殘餘物中加入2-氯-6-(3,5-二氯苯氧基)吡啶-4-胺(50.9 mg, 0.17 mmol)與吡啶(550.0

μL)，於30°C攪拌16小時，並減壓濃縮。殘餘物經逆相管柱層析法純化(C18-矽膠，0.1%甲酸之CH₃CN溶液: 0.1%甲酸之H₂O溶液)，得*N*-(2-氯-6-(3,5-二氯苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺(62.0 mg, 65%)，為白色固體。

LC/MS ESI (+): 569 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.14 (brs, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, *J*=2.8Hz), 8.13 (d, 1H, *J*=8.7Hz), 7.77 (dd, 1H, *J*=8.7, 1.8Hz), 7.71 (d, 1H, *J*=1.3Hz), 7.56 (t, 1H, *J*=1.8Hz), 7.44 (d, 2H, *J*=1.8Hz), 7.39 (d, 1H, *J*=1.4Hz), 2.74 (s, 3H), 1.86 (s, 6H)

[0160] 範例63至範例86之化合物係經由範例62之合成途徑合成，這些化合物之資料列於下。

[表5]

範例	化合物	分析數據
63	<i>N</i> -(6-氯-4-(4-氯苯氧基)吡啶-2-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[<i>b</i>]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 535 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.59 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.74-7.77 (m, 2H), 7.59 (d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.33 (d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 6.94 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.86 (s, 6H)
64	<i>N</i> -(2-氯-6-(4-氯苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[<i>b</i>]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 535 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.10 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.79 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.67 (s, 1H), 7.53 (d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.33 (s, 1H), 7.27 (d, 2H, <i>J</i> =8.8Hz), 2.75 (s, 3H), 1.86 (s, 6H)
65	<i>N</i> -(2-氯-6-((6-氯吡啶-3-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-	LC/MS ESI (+): 536 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.18 (brs, 1H), 8.39-8.41 (m, 2H), 8.25 (s,

	基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	1H), 8.11 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.83 (d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.76 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.63-7.67 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.86 (s, 6H)
66	<i>N</i> -(4-氯-6-(4-氯苯氧基)吡啶-2-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 535 (M+1) $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.27 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 8.04 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H, $J=8.8, 1.6\text{Hz}$), 7.51 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.28 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 6.93 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)
67	<i>N</i> -(2-氯-6-(4-(三氟甲基)苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 569 (M+1) $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.15 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.86 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.79 (dd, 1H, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$), 7.73 (s, 1H), 7.43-7.46 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.87 (s, 6H)
68	<i>N</i> -(2-氯-6-(4-氟苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 519 (M+1) $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.11 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$), 8.14 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.79 (dd, 1H, $J=8.7, 1.9\text{Hz}$), 7.68 (d, 1H, $J=1.2\text{Hz}$), 7.27-7.35 (m, 5H), 2.76 (s, 3H), 1.87 (s, 6H)
69	<i>N</i> -(2-溴-6-(4-氯苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (-): 577 (M-1) $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.06 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.83 (d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$), 7.77 (dd, 1H, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.54 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.37 (s, 1H), 7.27 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 2.75 (s, 3H), 1.87 (s, 6H)
70	<i>N</i> -(2-氯-6-(3-氯-5-甲氧基苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 565 (M+1) $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.15 (brs, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$), 8.10 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.75 (dd, 1H, $J=8.7, 1.9\text{Hz}$), 7.69 (d, 1H, $J=1.4\text{Hz}$), 7.30 (d, 1H, $J=1.4\text{Hz}$), 6.96 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)
71	<i>N</i> -(2-氯-6-(3-氯-4-氟苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 553 (M+1) $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.08 (brs, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$), 8.10 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.76 (dd, 1H, $J=8.7, 1.9\text{Hz}$), 7.66 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H, $J=6.3, 2.9\text{Hz}$), 7.52 (t, 1H,

		$J=9.0\text{Hz}$), 7.33(d, 1H, $J=1.4\text{Hz}$), 7.27 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)
72	<i>N</i> -(2-氯-6-(4-氯-3-氟苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 553 (M+1) $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.18 (brs, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.77 (dd, 1H, $J=8.7$, 1.8Hz), 7.66-7.71 (m, 2H), 7.46 (dd, 1H, $J=10.2$, 2.7Hz), 7.37 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)
73	<i>N</i> -(2-氯-6-(4-氯苯氧基)吡啶-4-基)-5-(1,1-二氧化四氫噻吩-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	C/MS ESI (+): 533 (M+1) $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.07 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 8.05 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52-7.55 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.26 (d, 2H, $J=8.9\text{Hz}$), 4.55 (m, 1H), 3.20-3.26 (m, 2H), 2.38-2.44 (m, 2H), 2.12-2.28 (m, 2H)
74	<i>N</i> -(2-氯-6-(4-氯苯氧基)吡啶-4-基)-5-(1,1-二氧化四氫-2 <i>H</i> -硫基吡喃-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 547 (M+1) $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.07 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 8.03 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51-7.54 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.26 (d, 2H, $J=8.9\text{Hz}$), 4.60 (m, 1H), 3.25-3.33 (m, 2H), 1.67-2.41 (m, 6H)
75	<i>N</i> -(2-氯-6-(4-氯苯氧基)嘧啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 536 (M+1) $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 12.11 (brs, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.76 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.66 (s, 1H), 7.56 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.34 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 2.75 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)
76	<i>N</i> -(6-氯-2-(4-氯苯氧基)嘧啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 536 (M+1) $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 12.00 (brs, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.98 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, $J=10.2\text{Hz}$), 7.52 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.33 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 2.74 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)
77	<i>N</i> -(2-(4-氯苯氧基)-6-氟吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 519 (M+1) $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.17 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.78 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.54 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.32 (s, 1H), 7.28 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.21 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.86 (s, 6H)

78	N-(2-(雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-基氧基)-6-氮吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 517 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ 10.89 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.77 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.41 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.01 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.85 (s, 6H), 1.42 (m, 2H), 0.92 (d, 1H, J=13.0Hz)
79	N-(2-氯-6-(3,4-二氟苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 537 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 11.11 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.80 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.69 (s, 1H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.14-7.15 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.86 (s, 6H)
80	N-(2-氯-6-(3-氯苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 535 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 11.08 (brs, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.69 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.61 (s, 1H), 7.43 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.26-7.31 (m, 3H), 7.13 (d, 1H, J=8.6Hz), 2.67 (s, 3H), 1.89 (s, 6H)
81	N-(2-氯-6-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 585 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 11.05 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, J=1.6Hz), 8.05 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.70 (dd, 1H, J=8.7, 1.6Hz), 7.62 (d, 1H, J=1.2Hz), 7.53 (t, 1H, J=7.2Hz), 7.32 (s, 1H), 7.21-7.26 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.79 (s, 6H)
82	N-(2-氯-6-(3,4-二氯苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 569 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 11.04 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, J=1.6Hz), 8.06 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.71 (dd, 1H, J=8.7, 1.6Hz), 7.67 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.53 (d, 1H, J=1.6Hz), 7.32 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.3 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.21 (dd, 1H, J=8.0, 2.4Hz), 2.67 (s, 3H), 1.79 (s, 6H)
83	N-(2-氯-6-(4-氯-2-氟苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 553 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 11.04 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.71 (dd, 1H, J=8.7, 1.6Hz), 7.61 (s, 1H), 7.41 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.29 (d, 2H, J=8.8Hz), 2.67 (s, 3H)

		3H), 1.78 (s, 6H)
84	<i>N</i> -(2-氯-6-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[<i>b</i>]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 585 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.11 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.77 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.68 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35-7.37 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)
85	<i>N</i> -(2-氯-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[<i>b</i>]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 536 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.09 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.31 (d, 1H, <i>J</i> =2.4Hz), 8.19 (s, 1H), 8.01-8.07 (m, 2H), 7.71 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.68 (d, 1H, <i>J</i> =1.2Hz), 7.41 (s, 1H), 7.23 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 2.62 (s, 3H), 1.79 (s, 6H)
86	<i>N</i> -(2-氯-6-((4-氯苄基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[<i>b</i>]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 549 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.91 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.70 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.38-7.44 (m, 5H) 7.24 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.78 (s, 6H)

範例87) *N*-(3-氯-5-(2-(3-(丙-1-炔-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺之合成

(a) 3-(2-(3-氯-5-硝基苯基)丙-2-基)-5-(三氟甲氧基)苯基三氟甲烷磺酸酯之合成

[0161] 3-(2-(3-氯-5-硝基苯基)丙-2-基)-5-(三氟甲氧基)酚 (100.0 mg, 0.27 mmol) 係溶於CH₂Cl₂ (2.7 mL) 中，於0°C 緩慢滴加入吡啶 (109.0 μL, 1.35 mmol) 與Tf₂O (45.0 μL, 0.27 mmol)。反應混合物於0°C攪拌2小時，加入H₂O，並以CH₂Cl₂萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水Na₂SO₄除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(矽膠，*n*-Hex : EtOAc = 9 : 1)，得3-(2-(3-氯-5-硝基苯基)丙-2-基)-5-(三氟

甲氧基)苯基三氟甲烷磺酸酯(120.0 mg, 88%), 爲無色液體。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.13 (t, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 7.99 (t, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 7.45 (t, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 7.08-7.10 (m, 2H), 7.04 (t, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 1.75 (s, 6H)

(b) 1-氯-3-硝基-5-(2-(3-(丙-1-炔-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯之合成

[0162] 3-(2-(3-氯-5-硝基苯基)丙-2-基)-5-(三氟甲氧基)苯基三氟甲烷磺酸酯(280.0 mg, 0.55 mmol)溶於無水DMF (5.5 mL)中, 並於室溫下加入1-(三甲基矽烷基)-1-丙炔 (123.0 μL , 0.83 mmol) · $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (64.0 mg, 0.06 mmol) · CuI (21.0 mg, 0.11 mmol) 與 DIPEA (480.0 μL , 2.75 mmol)。反應混合物於 90°C 攪拌15小時, 冷卻至室溫, 加入 H_2O , 並以 CH_2Cl_2 萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗, 以無水 Na_2SO_4 除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化 (矽膠, $n\text{-Hex} : \text{CH}_2\text{Cl}_2 = 4 : 1$), 得1-氯-3-硝基-5-(2-(3-(丙-1-炔-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯(120.0 mg, 55%), 爲無色液體。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.08 (t, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 7.99 (t, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 7.46 (t, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 7.11-7.13 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)

(c) 3-氯-5-(2-(3-(丙-1-炔-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯胺之合成

[0163] 重複範例1-g之合成流程, 除了使用1-氯-3-硝基-5-(2-(3-(丙-1-炔-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯

(120.0 mg, 0.32 mmol) 作為起始材料之外，得 3-氯-5-(2-(3-(丙-1-炔-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯胺 (93.0 mg, 84%)。

LC/MS ESI (+): 368 (M+1)

(d) *N*-(3-氯-5-(2-(3-(丙-1-炔-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺之合成

[0164] 重複範例 1-h 之合成流程，除了使用 3-氯-5-(2-(3-(丙-1-炔-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯胺 (55.0 mg, 0.15 mmol) 作為起始材料之外，得 *N*-(3-氯-5-(2-(3-(丙-1-炔-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺 (23.5 mg, 33%)。

LC/MS ESI (+): 648 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.65 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, *J*=8.8Hz), 7.90 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, *J*=8.8Hz), 7.50 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.65 (s, 6H)

範例88) *N*-(1-(第三-丁基)-3-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-1*H*-吡啶-5-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺之合成

(a) 4-(4-氯苯基)-4-甲基-3-側氧基戊腈之合成

[0165] 2-(4-氯苯基)-2-甲基丙酸 (500.0 mg, 2.52 mmol) 係溶於 THF (10.0 mL) 中，加入羰基二咪啶 (490.0 mg, 3.02

mmol)，並攪拌2小時。在反應混合物中加入一溶液，其由溶解CH₃CN(0.2 mL, 8.31 mmol)於THF(10.0 mL)中而製備，於-78°C緩慢滴加入1.6M之*n*-BuLi之THF溶液(4.7 mL, 7.56 mmol)，並攪拌1小時。所得混合物於-78°C攪拌2小時，加入H₂O，並以EtOAc萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水Na₂SO₄除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(矽膠，*n*-Hex : CH₂Cl₂ = 1 : 2)，得4-(4-氯苯基)-4-甲基-3-側氧基戊腈(333.0 mg, 59%)，為米白色油狀物。

LC/MS ESI (-): 220 (M-1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.38 (d, 2H, *J*=8.4Hz), 7.19 (d, 2H, *J*=8.8Hz), 3.30 (s, 2H), 1.53 (s, 6H)

(b) 1-(第三-丁基)-3-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-1*H*-吡啶-5-胺之合成

[0166] 第三-丁基脒氯化物(463.0 mg, 3.72 mmol)溶於EtOH (1.9 mL)中，加入NaOH (119.0 g, 2.97 mmol)。4-(4-氯苯基)-4-甲基-3-側氧基戊腈(330.0 mg, 1.49 mmol)之EtOH (1.0 mL)溶液係滴加入反應混合物中。反應混合物於80°C攪拌12小時，加入H₂O，並以EtOAc萃取。有機萃取物以無水Na₂SO₄除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(胺矽膠，*n*-Hex : EtOAc = 1 : 1)，得1-(第三-丁基)-3-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-1*H*-吡啶-5-胺 (130.0 mg, 30%)，為白色固體。

LC/MS ESI (+): 292 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.25 (d, 2H, *J*=9.2Hz),

7.19 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 5.24 (s, 1H), 3.41 (s, 2H), 1.62 (s, 9H),
1.59 (s, 6H)

(c) *N*-(1-(第三-丁基)-3-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-1*H*-吡啶-5-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺之合成

[0167]重複範例1-h之合成流程，除了使用1-(第三-丁基)-3-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-1*H*-吡啶-5-胺(100.0 mg, 0.34 mmol)作為起始材料之外，得*N*-(1-(第三-丁基)-3-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-1*H*-吡啶-5-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺(78.0 mg, 40%)。

LC/MS ESI (+): 572 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.35 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.76 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.30-7.35 (m, 4H), 6.08 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.63 (s, 6H), 1.57 (s, 9H)。

範例 89) *N*-(3-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-1*H*-吡啶-5-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺之合成

[0168] *N*-(1-(第三-丁基)-3-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-1*H*-吡啶-5-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺(30.0 mg, 0.05 mmol)係溶於甲酸中(4.0 mL)。反應混合物於80°C攪拌12小時，並減壓濃縮，以飽和NaHCO₃水溶液鹼化(pH=9)，並以EtOAc萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水Na₂SO₄除水並減壓濃縮。殘餘物經逆相管柱層析法純化(C18-矽膠，0.1%甲酸之CH₃CN溶液：0.1%甲酸之H₂O溶

液)，得*N*-(3-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-1*H*-吡啶-5-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺(17.0 mg, 67%)，為白色固體。

LC/MS ESI (+): 516 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.30 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, *J*=8.8Hz), 7.74 (d, 1H, *J*=8.8Hz), 7.38 (d, 2H, *J*=8.4Hz), 7.29 (d, 2H, *J*=8.4Hz), 6.50 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.86 (s, 6H), 1.67 (s, 6H)

範例90與範例91) *N*-(2-氯-6-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺 與 *N*-(4-氯-6-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)吡啶-2-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺之合成

(a) 4,6-二氯-*N*-甲氧基-*N*-甲基異菸鹼醯胺之合成

[0169] 4,6-二氯異菸鹼酸(3.0 g, 15.6 mmol)溶於無水CH₂Cl₂ (100.0 mL)中，並滴加入催化量之(COCl)₂ (2.1 mL, 23.40 mmol)與無水DMF，之後於0°C攪拌1小時。反應混合物減壓乾燥1小時，殘餘物溶於無水CH₂Cl₂ (100.0 mL)中，並於0°C加入*N,O*-二甲基羥基胺 (4.6 g, 46.80 mmol)與吡啶 (7.5 mL, 93.60 mmol)。反應混合物於0°C攪拌1小時，加入H₂O，並以CH₂Cl₂萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水Na₂SO₄除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(胺矽膠，*n*-Hex : EtOAc = 1 : 4)，得4,6-二氯-*N*-甲氧基-*N*-甲基異菸鹼醯胺(3.5 g, 83%)，為白色固體。

LC/MS ESI (+): 235 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.56 (brs, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.36 (s, 3H)

(b) (4,6-二氯吡啶-2-基)(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)甲酮之合成

[0170] 1-溴-3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯 (5.0 g, 18.45 mmol) 溶於 THF (90.0 mL) 中，於 -78°C 滴加入 1.7M 之第三-BuLi 之戊烷溶液 (11.4 mL, 19.30 mmol)，並攪拌 1 小時。緩慢加入 4,6-二氯-N-甲氧基-N-甲基異菸鹼醯胺 (3.5 g, 14.88 mmol) 之 THF (10.0 mL) 溶液，反應混合物於 0°C 攪拌 2 小時，加入 H₂O，並以 EtOAc 萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水 Na₂SO₄ 除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(矽膠，*n*-Hex : CH₂Cl₂ = 1 : 10)，得(4,6-二氯吡啶-2-基)(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)甲酮(2.4 g, 44%)，為黃色固體。

LC/MS ESI (+): 366 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.00 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.89 (s, 3H)

(c) 2,4-二氯-6-(二氯(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)甲基)吡啶之合成

[0171] 重複範例 1-c 之合成流程，除了使用(4,6-二氯吡啶-2-基)(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)甲酮 (2.4 g, 6.55 mmol) 作為起始材料之外，得 2,4-二氯-6-(二氯(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)甲基)吡啶(2.1 g, 76%)。

LC/MS ESI (+): 420 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.76 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.84 (s, 3H)

(d) 2,4-二氯-6-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)吡啶之合成

[0172]重複範例1-d之合成流程，除了使用2,4-二氯-6-(二氯(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)甲基)吡啶(2.1 g, 4.98 mmol)作為起始材料之外，得2,4-二氯-6-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)吡啶(1.3 g, 69%)，為米白色油狀物。

LC/MS ESI (+): 380 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.19 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.69 (s, 6H)

(e) 2-氯-6-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)吡啶-4-胺之合成與(f) 4-氯-6-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)吡啶-2-胺之合成

[0173]2,4-二氯-6-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)吡啶 (50.0 mg, 0.13 mmol)、 NaN_3 (17.0 mg, 0.26 mmol)、 Cu_2O (18.7 mg, 0.131 mmol)與L-脯胺酸(19.5 mg, 0.17 mmol)溶於無水DMSO(1.0 mL)中。反應混合物於 100°C 攪拌12小時、冷卻至室溫，加入 H_2O ，並以EtOAc萃取。有機萃取物以無水 Na_2SO_4 除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(胺矽膠， $n\text{-Hex} : \text{EtOAc} = 9 : 1$)，得2-氯

-6-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)吡啶-4-胺 (14.0 mg, 30%)與4-氯-6-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)吡啶-2-胺 (4.0 mg, 8%)，為米白色油狀物。

(e) LC/MS ESI (+): 361 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 6.74 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.37 (d, 1H, *J*=1.2Hz), 6.14 (d, 1H, *J*=1.2Hz), 4.13 (brs, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.64 (s, 6H)

(f) LC/MS ESI (+): 361 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 6.72 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.43 (brs, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.62 (s, 6H)

(g) *N*-(2-氯-6-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺之合成

[0174]重複範例1-h之合成流程，除了使用2-氯-6-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)吡啶-4-胺 (38.0 mg, 0.11 mmol)作為起始材料之外，得*N*-(2-氯-6-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺(20.0 mg, 30%)，為白色固體。

LC/MS ESI (+): 641 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.99 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, *J*=8.8Hz), 7.89 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, *J*=8.8Hz), 7.56 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.86 (s, 6H), 1.68 (s, 6H)

(h) *N*-(4-氯-6-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)吡啶-2-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺之合成

[0175]重複範例1-h之合成流程，除了使用4-氯-6-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)吡啶-2-胺(20.0 mg, 0.06 mmol)作為起始材料之外，得*N*-(4-氯-6-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)吡啶-2-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺(12.0 mg, 34%)，為白色固體。

LC/MS ESI (+): 641 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.16 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, *J*=8.8Hz), 8.09 (d, 1H, *J*=2.0Hz), 7.77 (dd, 1H, *J*=8.8, 2.0Hz), 7.20 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.79-6.81 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.86 (s, 6H), 1.74 (s, 6H)

範例92) *N*-(3-氯-5-((2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺之合成

(a) 4-(3-溴-5-氯苯氧基)-2,2,6,6-四甲基哌啶之合成

[0176]1-溴-3-氯-5-硝基苯(200.0 mg, 0.42 mmol)溶於無水DMF(2.1 mL)中，並加入2,2,6,6-四甲基哌啶-4-醇 (66.0 mg, 0.42 mmol)與60wt% NaH (50.4 mg, 1.26 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌2小時，加入H₂O，並以EtOAc萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水Na₂SO₄除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(矽膠，*n*-Hex : EtOAc = 9 : 1)，得4-(3-溴-5-氯苯氧基)-2,2,6,6-四甲基哌啶(160.0 mg,

54%)，為米白色油狀物。

LC/MS ESI (+): 346 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.09 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 2.02-2.06 (m, 2H), 1.20-1.30 (m, 14H)

(b) 3-氯-5-((2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基)苯胺之合成
[0177]重複範例91-e之合成流程，除了使用4-(3-溴-5-氯苯氧基)-2,2,6,6-四甲基哌啶(34.0 mg, 0.10 mmol)作為起始材料之外，得3-氯-5-((2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基)苯胺(16.0 mg, 58%)。

LC/MS ESI (+): 283 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 6.31 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.70 (brs, 2H), 2.03-2.05 (m, 2H), 1.18-1.23 (m, 14H)

(c) *N*-(3-氯-5-((2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺之合成

[0178]重複範例1-h之合成流程，除了使用3-氯-5-((2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基)苯胺(16.0 mg, 0.06 mmol)作為起始材料之外，得*N*-(3-氯-5-((2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺(9.0 mg, 28%)，為白色固體。

LC/MS ESI (+): 563 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.53 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.68 (dd, 1H, $J=8.8$,

2.0Hz), 7.41 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.66-4.71 (m, 1H), 1.88 (dd, 2H, $J=12.4, 4.0$ Hz), 1.79 (s, 6H), 1.14 (s, 6H), 1.07-1.10 (m, 2H), 1.02 (s, 6H)

範例93) 第三-丁基 (2-(3-(4-氯苯氧基)-5-(5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-甲醯胺基)苯氧基)乙基)胺甲酸酯之合成

(a) 1-(4-氯苯氧基)-3-甲氧基-5-硝基苯之合成

[0179]重複範例40-a之合成流程，除了使用1-溴-3-甲氧基-5-硝基苯 (500.0 mg 1.71 mmol)作為起始材料之外，得1-(4-氯苯氧基)-3-甲氧基-5-硝基苯(400.0 mg, 66%)。

LC/MS ESI (+): 280 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.48 (t, 1H, $J=2.2$ Hz), 7.37 (t, 1H, $J=2.1$ Hz), 7.36 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.00 (d, 2H, $J=8.9$ Hz), 6.83 (t, 1H, $J=2.1$ Hz), 3.87 (s, 3H)

(b) 3-(4-氯苯氧基)-5-硝基酚之合成

[0180]重複範例1-e之合成流程，除了使用1-(4-氯苯氧基)-3-甲氧基-5-硝基苯 (396.0 mg, 1.42 mmol)作為起始材料之外，得3-(4-氯苯氧基)-5-硝基酚(307.0 mg, 82%)。

LC/MS ESI (+): 266 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.39 (t, 1H, $J=2.2$ Hz), 7.35 (d, 2H, $J=8.9$ Hz), 7.33 (t, 1H, $J=2.1$ Hz), 6.98 (d, 2H, $J=8.9$ Hz), 6.74 (t, 1H, $J=2.2$ Hz)

(c) 第三-丁基 (2-(3-(4-氯苯氧基)-5-硝基苯氧基)乙基)胺甲酸酯之合成

[0181] 3-(4-氯苯氧基)-5-硝基酚 (297.0 mg, 1.11 mmol) 溶於無水DMF(10.0 mL)中，加入K₂CO₃ (231.0 mg, 1.68 mmol)，於室溫下攪拌10分鐘，加入第三-丁基(2-溴乙基)胺甲酸酯(300.0 mg, 1.34 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌16小時，加入H₂O，並以EtOAc萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水Na₂SO₄除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(矽膠，*n*-Hex : EtOAc = 6 : 1)，得第三-丁基(2-(3-(4-氯苯氧基)-5-硝基苯氧基)乙基)胺甲酸酯(435.0 mg, 95%)。

LC/MS ESI (+): 409 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.44 (t, 1H, *J*=2.1Hz), 7.37 (t, 1H, *J*=2.1Hz), 7.36 (d, 2H, *J*=8.9Hz), 6.98 (d, 2H, *J*=8.9Hz), 6.79 (t, 1H, *J*=2.2Hz), 4.90 (brs, 1H), 4.04 (t, 2H, *J*=5.1Hz), 3.51-3.55 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)

(d) 第三-丁基(2-(3-胺基-5-(4-氯苯氧基)苯氧基)乙基)胺甲酸酯之合成

[0182] 重複範例1-g之合成流程，除了使用第三-丁基(2-(3-(4-氯苯氧基)-5-硝基苯氧基)乙基)胺甲酸酯(425.0 mg, 1.04 mmol)作為起始材料之外，得第三-丁基(2-(3-胺基-5-(4-氯苯氧基)苯氧基)乙基)胺甲酸酯(360.0 mg, 92%)。

LC/MS ESI (+): 379 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.28 (d, 2H, *J*=8.9Hz), 6.96 (d, 2H, *J*=8.9Hz), 5.98 (t, 1H, *J*=2.0Hz), 5.91-5.94 (m, 2H), 3.92 (t, 2H, *J*=5.0Hz), 3.73 (brs, 2H), 3.46-3.50 (m, 2H),

1.44 (s, 9H)

(e) 第三-丁基(2-(3-(4-氯苯氧基)-5-(5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-甲醯胺基)苯氧基)乙基)胺甲酸酯之合成

[0183] 重複範例 1-h 之合成流程，除了使用 第三-丁基(2-(3-胺基-5-(4-氯苯氧基)苯氧基)乙基)胺甲酸酯(211.0 mg, 0.56 mmol) 作為起始材料之外，得 第三-丁基(2-(3-(4-氯苯氧基)-5-(5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-甲醯胺基)苯氧基)乙基)胺甲酸酯(360.0 mg, 98%)，為白色固體。

LC/MS ESI (+): 682 (M+Na)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.53 (brs, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, *J*=8.7Hz), 7.73 (d, 1H, *J*=8.7Hz), 7.47 (d, 2H, *J*=8.7Hz), 7.29 (s, 1H), 7.12 (d, 2H, *J*=8.9Hz), 7.02-7.04 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.94-3.97 (m, 2H), 3.28-3.32 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.38 (s, 9H)

範例 94) *N*-(3-(2-胺基乙氧基)-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺之合成

[0184] 第三-丁基(2-(3-(4-氯苯氧基)-5-(5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-甲醯胺基)苯氧基)乙基)胺甲酸酯(187.0 mg, 0.28 mmol) 溶於無水 CH₂Cl₂ (3.0 mL) 中，並於 0°C 加入 TFA (220.0 μL, 2.84 mmol)。反應混合物於室溫攪拌 5 小時，加入飽和 NaHCO₃，並以 CH₂Cl₂ 萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水 Na₂SO₄ 除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(胺矽膠，CH₂Cl₂: MeOH = 20:1)，

得 *N*-(3-(2-胺基乙氧基)-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺(81.0 mg, 51%), 爲白色固體。

LC/MS ESI (+): 559 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.54 (brs, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, *J*=8.7Hz), 7.74 (d, 1H, *J*=8.7Hz), 7.50 (d, 2H, *J*=8.7Hz), 7.32 (s, 1H), 7.12 (d, 2H, *J*=8.9Hz), 7.04 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.90-3.94(t, 2H, *J*=5.6Hz), 2.87-2.90 (t, 2H, *J*=5.6Hz), 2.51 (s, 3H), 2.00 (brs, 2H), 1.85 (s, 6H)

範例95) *N*-(5-氯-2',4'-二氟-[1,1'-雙苯基]-3-基)-5-((甲基磺基)甲基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺之合成

(a) 3'-氯-2,4-二氟-5'-硝基-1,1'-雙苯基之合成

[0185] 1-溴-3-氯-5-硝基苯 (1.0 g, 4.23 mmol)、(2, 4-二氟苯基)硼酸 (0.7 g, 4.23 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (490.0 mg, 0.42 mmol) 與 Na₂CO₃ (1.4 g, 12.70 mmol) 係加至 DME/H₂O (42.0 mL, 4/1 v/v) 混合物中。反應混合物於 90°C 攪拌 3 小時，加入 H₂O，並以 EtOAc 萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水 Na₂SO₄ 除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(矽膠，*n*-Hex : EtOAc = 9 : 1)，得 3'-氯-2,4-二氟-5'-硝基-1,1'-雙苯基 (1.1 g, 96%)，爲白色固體。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.27 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.26-7.46 (m, 1H), 6.98-7.03 (m, 2H)

(b) 5-氯-2',4'-二氟-[1,1'-雙苯基]-3-胺之合成

[0186]重複範例1-g之合成流程，除了使用3'-氯-2,4-二氟-5'-硝基-1,1'-雙苯基(1.1 g, 4.08 mmol)作為起始材料之外，得5-氯-2',4'-二氟-[1,1'-雙苯基]-3-胺(830.0 mg, 85%)。
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.33-7.37 (m, 1H), 6.85-6.93 (m, 3H), 6.68 (m, 2H), 3.81 (brs, 2H)

(c) *N*-(5-氯-2',4'-二氟-[1,1'-雙苯基]-3-基)-5-((甲基磺基)甲基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺之合成

[0187]重複範例1-h之合成流程，除了使用5-氯-2',4'-二氟-[1,1'-雙苯基]-3-胺 (40.0 mg, 0.17 mmol)作為起始材料之外，得*N*-(5-氯-2',4'-二氟-[1,1'-雙苯基]-3-基)-5-((甲基磺基)甲基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺(30.8 mg, 41%)。

LC/MS ESI (+): 492 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.76 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, *J*=8.4Hz), 8.06 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.54 (d, 1H, *J*=8.4Hz), 7.43 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 2.94 (s, 3H)

範例 96) (8-氯-6-(4-氯苯氧基)-2,3-二氫-4*H*-苯並[b][1,4]嘔啉-4-基)(5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-基)甲酮之合成

(a) 6-溴-8-氯-3,4-二氫-2*H*-苯並[b][1,4]嘔啉之合成

[0188]2-胺基-4-溴-6-氯酚(100.0 mg, 0.45 mmol)、二溴乙烷(0.1 mL, 1.12 mmol)與K₂CO₃(186.0 mg, 1.35 mmol)係溶於無水DMF(1.5 mL)中。反應混合物於125°C攪拌15小時，加入H₂O，並以EtOAc萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，

以無水Na₂SO₄除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(矽膠，*n*-Hex : EtOAc = 3 : 1)，得6-溴-8-氯-3,4-二氫-2*H*-苯並[*b*][1,4]嘔啉(70.0 mg, 63%)，為白色固體。

LC/MS ESI (+): 248 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.84 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.31-4.33 (m, 2H), 3.42-3.45 (m, 2H), 3.97 (brs, 1H)

(b) 8-氯-6-(4-氯苯氧基)-3,4-二氫-2*H*-苯並[*b*][1,4]嘔啉之合成

[0189] 6-溴-8-氯-3,4-二氫-2*H*-苯並[*b*][1,4]嘔啉(60.0 mg, 0.24 mmol)、4-氯酚(62 mg, 0.48 mmol)、CuI (23.0 mg, 0.12 mmol)、*N,N*-二甲基甘胺酸(24.9 mg, 0.24 mmol)與Cs₂CO₃ (236.0 mg, 0.72 mmol)係加入無水1,4-二噁烷(2.4 mL)中。反應混合物於120°C攪拌15小時，加入H₂O，並以EtOAc萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水Na₂SO₄除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(胺矽膠，*n*-Hex : EtOAc = 9 : 1)，得8-氯-6-(4-氯苯氧基)-3,4-二氫-2*H*-苯並[*b*][1,4]嘔啉(42.0 mg, 42%)。

LC/MS ESI (+): 296 (M+1)

(c) (8-氯-6-(4-氯苯氧基)-2,3-二氫-4*H*-苯並[*b*][1,4]嘔啉-4-基)(5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-基)甲酮之合成

[0190] 重複範例1-h之合成流程，除了使用8-氯-6-(4-氯苯氧基)-3,4-二氫-2*H*-苯並[*b*][1,4]嘔啉(20.0 mg, 0.07 mmol)作為起始材料之外，得(8-氯-6-(4-氯苯氧基)-2,3-二氫-4*H*-

苯並[b][1,4]噁吡-4-基)(5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-基)甲酮 (13.0 mg, 33%)，為白色固體。

LC/MS ESI (+): 576 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.20 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, *J*=8.6Hz), 7.88 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, *J*=8.7Hz), 7.02-7.09 (m, 4H), 6.79 (d, 2H, *J*=8.3Hz), 4.46-4.51 (m, 2H), 4.10-4.16 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.84 (s, 6H)

範例97) *N*-(3-氯-5-(1-(4-氯苯基)環丙基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺之合成

(a) (3-氯-5-硝基苯基)(4-氯苯基)甲酮之合成

[0191] 3-氯-5-硝基苯甲酸(2.0 g, 9.92 mmol)與DMF (0.1 mL, 0.99 mmol)溶於SOCl₂ (3.6 mL, 49.60 mmol)中。反應混合物於80°C攪拌3小時，並減壓濃縮，得3-氯-5-硝基苯甲醯氯。殘餘物溶於氯化苯(20.0 mL)、AlCl₃ (4.0 g, 29.80 mmol)於0°C加入，並於50°C攪拌5小時。於0°C加入H₂O，反應混合物以EtOAc萃取。有機萃取物以飽和NaHCO₃水溶液與濃鹽水清洗，以無水Na₂SO₄除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(矽膠，*n*-Hex : DCM = 4 : 1)，得(3-氯-5-硝基苯基)(4-氯苯基)甲酮 (2.8 g, 96%)，為黃色固體。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.46 (m, 1H), 8.44 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.75 (d, 2H, *J*=8.5Hz), 7.54 (d, 2H, *J*=8.5Hz)

(b) 1-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙烯基)-5-硝基苯之合成

[0192] 溴(甲基)三苯基磷烷(5.3 g, 19.10 mmol)溶於

THF (25.0 mL)中，係於0°C滴加入1.6M之*n*-BuLi之*n*-Hex (12.0 mL, 19.10 mmol)溶液，並攪拌30分鐘。反應混合物係於0°C緩慢加至(3-氯-5-硝基苯基)(4-氯苯基)甲酮(2.8 g, 9.56 mmol)之THF (8.0 mL)溶液中。反應混合物於室溫下攪拌12小時，加入H₂O，並以EtOAc萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水Na₂SO₄除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(矽膠，*n*-Hex : DCM = 4 : 1)，得1-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙烯基)-5-硝基苯 (1.8 g, 65%)，為有顏色固體。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.18 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.36 (d, 2H, *J*=8.4Hz), 7.22 (d, 2H, *J*=8.4Hz), 5.63 (s, 1H), 5.60 (s, 1H)

(c) 1-氯-3-(2,2-二溴-1-(4-氯苯基)環丙基)-5-硝基苯之合成

[0193] 1-氯-3-(1-(4-氯苯基)乙烯基)-5-硝基苯(1.8 g, 6.19 mmol)、CHBr₃ (735.0 μL, 8.42 mmol)與苄基三乙基氯化銨(254.0 mg, 1.11 mmol)係溶於1,2-二氯乙烷中(6.2 mL)，加入NaOH (9.4 g, 235.0 mmol)之H₂O溶液(9.4 mL)。反應混合物於40°C攪拌16小時，加入H₂O，並以EtOAc萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水Na₂SO₄除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(矽膠，*n*-Hex : DCM = 4 : 1)，得1-氯-3-(2,2-二溴-1-(4-氯苯基)環丙基)-5-硝基苯 (2.2 g, 75%)，為黃色油狀物。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.22 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.44 (d, 2H, *J*=8.4Hz), 7.35 (d, 2H, *J*=8.4Hz),

2.50-2.55 (m, 2H)

(d) 3-氯-5-(1-(4-氯苯基)環丙基)苯胺之合成

[0194]重複範例1-g之合成流程，除了使用1-氯-3-(2,2-二溴-1-(4-氯苯基)環丙基)-5-硝基苯(2.2 g, 4.61 mmol)作為起始材料之外，得3-氯-5-(1-(4-氯苯基)環丙基)苯胺 (1.2 g, 95%)，為黃色油狀物。

LC/MS ESI (+): 278 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.24 (d, 2H, *J*=8.4Hz), 7.15 (d, 2H, *J*=8.4Hz), 6.56 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.66 (brs, 2H), 1.20-1.28 (m, 4H)

(e) *N*-(3-氯-5-(1-(4-氯苯基)環丙基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺之合成

[0195]重複範例1-h之合成流程，除了使用3-氯-5-(1-(4-氯苯基)環丙基)苯胺(46.7 mg, 0.17 mmol)作為起始材料之外，得*N*-(3-氯-5-(1-(4-氯苯基)環丙基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺(44.1 mg, 47%)。

LC/MS ESI (+): 558 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.64 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, *J*=8.7Hz), 7.84 (m, 1H), 7.74 (dd, 1H, *J*=8.7, 1.8Hz), 7.54 (m, 1H), 7.38 (d, 2H, *J*=8.6Hz), 7.29 (d, 2H, *J*=8.6Hz), 7.02 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.30-1.32 (m, 4H)

範例 98) *N*-(3-氯-5-((2,4-二氟苯基)(甲基)胺基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺之合成

(a) *N*-(3-氯-5-硝基苯基)-2,4-二氟苯胺之合成

[0196] 1-溴-3-氯-5-硝基苯(100.0 mg, 0.42 mmol)、2,4-二氟苯胺 (35.6 μ L, 0.35 mmol)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (18.3 mg, 0.02 mmol)、BINAP (21.9 mg, 0.04 mmol)與NaOt-Bu (47.5 mg, 0.49 mmol)加至無水甲苯中(3.5 mL)。反應混合物於150W之微波下，於110°C反應30分鐘。反應混合物冷卻至室溫，加入H₂O，並以EtOAc萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水Na₂SO₄除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(矽膠，*n*-Hex : EtOAc = 9 : 1)，得*N*-(3-氯-5-硝基苯基)-2,4-二氟苯胺(76.6 mg, 76%)，為黃色固體。

LC/MS ESI (+): 285 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.68 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.91-7.00 (m, 2H), 5.79 (s, 1H)

(b) *N*-(3-氯-5-硝基苯基)-2,4-二氟-*N*-甲基苯胺之合成

[0197] *N*-(3-氯-5-硝基苯基)-2,4-二氟苯胺(167.1 mg, 0.59 mmol)溶於DMF(6.0 mL)中，於0°C加入60wt% NaH (35.2 mg, 0.88 mmol)與CH₃I (73.1 μ L, 1.17 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌1小時，加入H₂O，並以EtOAc萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水Na₂SO₄除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(矽膠，*n*-Hex : EtOAc = 9 : 1)，得*N*-(3-氯-5-硝基苯基)-2,4-二氟-*N*-甲基苯胺(172.4 mg, 98%)，為黃色固體。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.58 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.97-7.02 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 3.31 (s, 3H)

(c) 5-氯-*N*¹-(2,4-二氟苯基)-*N*¹-甲基苯-1,3-二胺之合成

[0198]重複範例1-g之合成流程，除了使用*N*-(3-氯-5-硝基苯基)-2,4-二氟-*N*-甲基苯胺(172.4 mg, 0.58 mmol)作為起始材料之外，得5-氯-*N*¹-(2,4-二氟苯基)-*N*¹-甲基苯-1,3-二胺(148.4 mg, 96%)，為紅色油狀物。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.22 (m, 1H), 6.87-6.94 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.60 (brs, 2H), 3.18 (s, 3H)

(d) *N*-(3-氯-5-((2,4-二氟苯基)(甲基)胺基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺之合成

[0199]重複範例1-h之合成流程，除了使用5-氯-*N*¹-(2,4-二氟苯基)-*N*¹-甲基苯-1,3-二胺(35.6 mg, 0.13 mmol)作為起始材料之外，得*N*-(3-氯-5-((2,4-二氟苯基)(甲基)胺基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺(57.2 mg, 79%)，為白色固體。

LC/MS ESI (+): 549 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.45 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, *J*=8.7Hz), 7.73 (m, 1H), 7.41-7.53 (m, 3H), 7.21 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 1.84 (s, 6H)

[0200]範例99與範例100之化合物係經由範例98之合成途徑合成，這些化合物之資料列於下。

[表6]

範例	化合物	分析數據

99	N-(3-氯-5-((4-氯苯基)(甲基)胺基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 547 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.51 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.74 (dd, 1H, <i>J</i> =8.7, 1.4Hz), 7.52 (s, 1H), 7.42 (d, 2H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.25 (s, 1H), 7.19 (d, 2H, <i>J</i> =8.7Hz), 6.73 (s, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)
100	N-(2-氯-6-((4-氯苯基)(甲基)胺基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 548 (M+1) ¹ H-NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.68 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, <i>J</i> =1.6Hz), 8.09 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.74 (dd, 1H, <i>J</i> =8.7, 1.9Hz), 7.55 (d, 2H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.40 (d, 2H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.33 (d, 1H, <i>J</i> =1.3Hz), 6.88 (d, 1H, <i>J</i> =1.3Hz), 3.36 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.84 (s, 6H)

範例101) N-(2-氯-6-((4-氯環己-3-烯-1-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺之合成

(a) 4-胺基-6-氯吡啶-2-醇之合成

[0201] 2,6-二氯吡啶-4-胺(1.0 g, 6.13 mmol)溶於第三-BuOH (30.7 mL)中，加入KOH (516.0 mg, 9.20 mmol)。反應混合物於150°C攪拌15小時，加入H₂O並以EtOAc萃取。水層以1N HCl 水溶液酸化，之後以EtOAc萃取。有機萃取物以無水Na₂SO₄除水，並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(矽膠，MeOH : EtOAc = 1 : 10)，得4-胺基-6-氯吡啶-2-醇 (120.0 mg, 14%)，為米白色固體。

LC/MS ESI (+): 145 (M+1)

(b) 4-氯環己-3-烯-1-基苯甲酸酯之合成

[0202] 4-側氧基環己基苯甲酸酯(1.1 g, 4.76 mmol)溶於甲苯中(55.0 mL)，於-40°C加入PCl₅ (1.3 g, 6.05 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌2小時，加入H₂O，並以EtOAc萃取。有機萃取物以無水Na₂SO₄除水並減壓濃縮。殘餘物經快速

管柱層析法純化(矽膠，*n*-Hex : EtOAc = 1 : 4)，得4-氯環己-3-烯-1-基苯甲酸酯 (850.0 mg, 65%)，為米白色油狀物。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.03 (d, 2H, *J*=8.0Hz), 7.57 (t, 1H, *J*=7.6Hz), 7.44 (t, 2H, *J*=7.6Hz), 5.76 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 2.34-2.61 (m, 4H), 2.05-2.10 (m, 2H)

(c) 4-氯環己-3-烯-1-醇之合成

[0203] 4-氯環己-3-烯-1-基苯甲酸酯(400.0 mg, 1.69 mmol)溶於MeOH (8.4 mL)中，於0°C加入0.5M NaOMe之MeOH溶液(3.8 mL, 1.86 mmol)。反應混合物攪拌2小時，加入NaHSO₄與NaH₂PO₄緩衝溶液，並以CH₂Cl₂萃取。有機萃取物以無水Na₂SO₄除水並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(矽膠，*n*-Hex : EtOAc = 1 : 1)，得 4-氯環己-3-烯-1-醇(90.0 mg, 40%)，為白色油狀物。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 5.69 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 2.41-2.45 (m, 3H), 2.14 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 2H)

(d) 2-氯-6-((4-氯環己-3-烯-1-基)氧基)吡啶-4-胺之合成

[0204] 4-胺基-6-氯吡啶-2-醇(80.0 mg, 0.55mmol)溶於THF(2.0 mL)中，加入2-4-氯環己-3-烯-1-醇(81.0 mg, 0.61mmol)、2.2M之DEAD之甲苯溶液(377.0 μL, 0.83 mmol)與PPh₃ (189.0 mg, 0.72 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌15小時，並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(矽膠，*n*-Hex : EtOAc = 1 : 2)，得2-氯-6-((4-氯環己-3-烯-1-基)氧基)吡啶-4-胺 (51.0 mg, 36%)，為黃色油狀物。

LC/MS ESI (+): 259 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 6.21 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.72 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.43-2.51 (m, 4H), 1.98-2.02 (m, 2H)

(e) *N*-(2-氯-6-((4-氯環己-3-烯-1-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺之合成

[0205]重複範例67-b之合成流程，除了使用2-氯-6-((4-氯環己-3-烯-1-基)氧基)吡啶-4-胺(40.0 mg, 0.15mmol) 作為起始材料之外，得*N*-(2-氯-6-((4-氯環己-3-烯-1-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺(35.0 mg, 42%)。

LC/MS ESI (+): 539 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.96 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.78 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.46 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.81 (m, 1H), 5.21 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.43-2.68 (m, 4H), 2.01-2.03 (m, 2H)

範例102) *N*-(2-氯-6-((八氫吲哚-7-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺之合成

(a)八氫吲哚-7-醇之合成

[0206]六氫吲哚-7(1*H*)-酮 (220.0 mg, 1.58 mmol)溶於THF (12.5 ml)中，並於室溫下加入1.0M LiAlH_4 之THF溶液(3.95 ml, 3.95 mmol)。混合物於80°C攪拌30分鐘，並於0°C加入水。所得反應混合物經矽藻土(Celite)過濾並以 CH_2Cl_2 萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水 Na_2SO_4 除水、過濾並揮發，得八氫吲哚-7-醇(220.0 mg, 99%)，為無色液體。

LC/MS ESI (+): 142 (M+1)

¹H-NMR(400MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.63-4.64 (m, 1H), 2.86-2.93 (m, 2H), 1.86-1.97 (m, 3H), 1.56-1.79 (m, 5H), 1.25-1.40 (m, 2H), 0.98-1.07 (m, 1H)

(b) 2-氯-6-((八氫吲哚-7-基)氧基)吡啶-4-胺之合成

[0207] 八氫吲哚-7-醇(200.0 mg, 1.42 mmol)與2,6-二氯吡啶-4-胺(462.0 mg, 2.83 mmol)溶於環丁酮(7.0 ml)中，並於室溫下加入60wt% NaH (113.0 mg, 2.83 mmol)至其中。反應混合物於160°C攪拌1小時，並以EtOAc萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水Na₂SO₄除水、過濾並減壓濃縮。殘餘物經逆相管柱層析法純化(C18-矽膠，0.1%甲酸之CH₃CN溶液: 0.1%甲酸之H₂O溶液)，得2-氯-6-((八氫吲哚-7-基)氧基)吡啶-4-胺(200.0 mg, 52%)，為無色液體。

LC/MS ESI (+): 268 (M+1)

¹H-NMR(400MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.28 (s, 2H), 6.18 (d, 1H, *J*=1.6Hz), 5.74-5.76 (m, 1H), 4.72-4.80 (m, 1H), 2.89-3.01 (m, 2H), 2.12-2.16 (m, 1H), 1.86-2.06 (m, 4H), 1.62-1.83 (m, 3H), 1.47-1.56 (m, 1H), 1.27-1.37 (m, 1H), 1.15-1.27 (m, 1H)

(c) *N*-(2-氯-6-((八氫吲哚-7-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺之合成

[0208] 重複範例62-b之合成流程，除了使用2-氯-6-((八氫吲哚-7-基)氧基)吡啶-4-胺 (50.0 mg, 0.19 mmol)作為起始材料之外，得*N*-(2-氯-6-((八氫吲哚-7-基)氧基)吡啶-4-

基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺 (11.1 mg, 10%)。

LC/MS ESI (+): 548 (M+1)

¹H-NMR(400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.95 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, *J*=1.6Hz), 8.12-8.16 (m, 1H), 7.78 (dd, 1H, *J*=8.8, 1.6Hz), 7.45 (d, 1H, *J*=1.6Hz), 7.20 (d, 1H, *J*=1.2Hz), 4.88-4.94 (m, 1H), 2.94-3.08 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.22-2.26 (m, 1H), 1.95-1.96 (m, 4H), 1.79-1.90 (m, 6H), 1.60-1.76 (m, 3H), 1.23-1.42 (m, 3H)

範例103) *N*-(3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-甲醯亞胺醯胺 2,2,2-三氟乙酸酯之合成

(a) 5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺之合成

[0209] 5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧酸 (111.0 mg, 0.37 mmol) 溶於CH₂Cl₂ (3.6 mL) 中，滴加入(COCl)₂ (50.8 mg, 0.40 mmol) 與DMF (cat.)。反應混合物於室溫下攪拌1小時，並減壓濃縮，得5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧基氯。殘餘物溶於1,4-二噁烷(3.7 mL) 中，滴加入2N NH₃之MeOH溶液 (1.8 mL)。反應混合物於室溫下攪拌40分鐘，並減壓濃縮。殘餘物經逆相層析法純化(C18-矽膠，CH₃CN : H₂O)，得5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺 (110.0 mg, quant)。

LC/MS ESI (+): 298 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.26 (brs, 1H), 8.11 (d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 8.08 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.70 (dd, 1H, $J=8.7, 2.0\text{Hz}$), 7.66 (brs, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.83 (s, 6H)

(b) 乙基 5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-甲亞胺酸酯(carbimide)之合成

[0210] 5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺 (85.0 mg, 0.29 mmol) 溶於 CH_2Cl_2 中 (6.0 mL), 滴加入 1.0M 之三乙基銻四氟硼酸鹽之 CH_2Cl_2 溶液 (109.0 mL, 0.57 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 16 小時, 並以 CH_2Cl_2 萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗, 以無水 Na_2SO_4 除水, 並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(胺矽膠, CH_2Cl_2 : $\text{MeOH} = 9 : 1$), 得乙基 5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-甲亞胺酸酯(carbimide) (63.9 mg, 69%)。

LC/MS ESI (+): 326 (M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.15 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 8.03 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.70 (dd, 1H, $J=8.9, 1.8\text{Hz}$), 4.27 (q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 2.72 (s, 3H), 1.83 (s, 6H), 1.33 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$)

(c) *N*-(3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-甲醯亞胺醯胺 2,2,2-三氟乙酸酯之合成

[0211] 乙基 5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-甲亞胺酸酯(carbimide) (63.9 mg, 0.20 mmol) 與 3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯胺 (59.9 mg, 0.24 mmol) 溶於 DMF (0.4 mL) 中, 滴加入三乙基胺 (19.9 mg, 0.20 mmol)。反應混合物於 60°C

攪拌16小時，之後於100°C攪拌16小時。反應混合物經逆相管柱層析法純化(C18-矽膠，0.1%甲酸之CH₃CN溶液: 0.1%甲酸之H₂O溶液)，得*N*-(3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-甲醯亞胺醯胺 2,2,2-三氟乙酸酯(2.4 mg, 2%)，為白色固體。

LC/MS ESI (+): 533 (M+1)，游離形式

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.79 (brs, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, *J*=7.3Hz), 7.80 (d, 1H, *J*=8.6Hz), 7.49 (d, 2H, *J*=7.7Hz), 7.26 (brs, 1H), 7.18 (d, 2H, *J*=8.4Hz), 7.14 (brs, 1H), 6.96 (brs, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.86 (s, 6H)

範例104) *N*-(2-氯-6-(六氫吡咯並[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺之合成

(a) 2-氯-6-(六氫吡咯並[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)吡啶-4-胺之合成

[0212] 2,6-二氯吡啶-4-胺(50.0 mg, 0.31 mmol)與八氫吡咯[1,2-*a*]吡啶(77.6 mg, 0.61 mmol)溶於環丁酮(0.5 mL)中，之後於150°C加熱至隔日。加入更多的八氫吡咯並[1,2-*a*]吡啶(100.0 mg, 0.80 mmol)。反應混合物於150°C額外攪拌1日，之後冷卻至室溫，並以EtOAc萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水Na₂SO₄除水，並減壓濃縮。殘餘物經快速管柱層析法純化(矽膠，CH₂Cl₂ : MeOH = 7 : 1)，得2-氯-6-(六氫吡咯並[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)吡啶-4-胺(66.0 mg,

85%)，為淡黃色非晶形。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 6.00 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.31 (d, 1H, *J*=11.9Hz), 4.07 (d, 1H, *J*=12.2Hz), 4.02 (s, 2H), 3.11-3.15 (m, 2H), 2.94-3.01 (m, 1H), 2.57-2.63 (m, 1H), 2.28-2.31 (m, 1H), 2.15-2.19 (m, 1H), 2.03-2.08 (m, 2H), 1.77-1.83 (m, 2H), 1.47-1.50 (m, 1H)

(b) *N*-(2-氯-6-(六氫吡咯並[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺之合成

[0213]重複範例62-b之合成流程，除了使用2-氯-6-(六氫吡咯並[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)吡啶-4-胺(62.0 mg, 0.25 mmol)，得*N*-(2-氯-6-(六氫吡咯並[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺 (28.4 mg, 22%)。

LC/MS ESI (+): 533 (M+1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.73 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.12 (d, 1H, *J*=8.7Hz), 7.76 (dd, 1H, *J*=8.7, 1.8Hz), 7.22 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.23 (d, 1H, *J*=11.1Hz), 4.08 (d, 1H, *J*=12.4Hz), 3.00-3.09 (m, 2H), 2.87-2.94 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.55-2.60 (m, 1H), 2.03-2.16 (m, 2H), 1.86-1.97 (m, 8H), 1.66-1.76 (m, 2H), 1.33-1.43 (m, 1H)

[0214]範例105至範例108之化合物係依據範例104之合成途徑合成，這些化合物之資料列於下。

[表7]

5

範例	化合物	分析數據
105	<i>N</i> -(2-(4-(第三-丁基)哌啶-1-基)-6-氯吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[<i>b</i>]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 548 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.71 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.11 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.76 (dd, 1H, <i>J</i> =8.8, 2.0Hz), 7.17 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.24 (d, 2H, <i>J</i> =12.8Hz), 2.74-2.79 (m, 5H), 1.85 (s, 6H), 1.74 (d, 2H, <i>J</i> =11.2Hz), 1.14-1.26 (m, 3H), 0.85 (s, 9H)
106	<i>N</i> -(2-氯-6-(八氫-2 <i>H</i> -吡啶[1,2- <i>a</i>]吡啶-2-基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[<i>b</i>]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 547 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.74 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 7.76 (dd, 1H, <i>J</i> =8.8, 1.6Hz), 7.16 (d, 1H, <i>J</i> =8.8Hz), 4.04 (d, 1H, <i>J</i> =12.4Hz), 3.92 (d, 1H, <i>J</i> =11.6Hz), 2.88-2.94 (m, 1H), 2.81 (dd, 2H, <i>J</i> =5.6, 0.8Hz), 2.74 (s, 3H), 2.54-2.57 (m, 1H), 2.12-2.13 (m, 1H), 1.85-1.89 (m, 8H), 1.71-1.77 (m, 1H), 1.59-1.62 (m, 2H), 1.45-1.55 (m, 1H), 1.25-1.30 (m, 3H)
107	<i>N</i> -(2-氯-6-(7-乙基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[<i>b</i>]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 561 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.70 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.12 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.76 (dd, 1H, <i>J</i> =8.7, 1.9Hz), 7.02 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 3.36-3.41 (m, 4H), 3.26-3.31 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.60-2.67 (m, 1H), 2.39-2.45 (m, 3H), 1.90-2.02 (m, 2H), 1.86 (s, 6H), 1.74-1.79 (m, 2H), 1.02 (t, 3H, <i>J</i> =7.2Hz)
108	<i>N</i> -(2-氯-6-(八氫異喹啉-2(1 <i>H</i>)-基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[<i>b</i>]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 546 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.70 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.13 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.78 (dd, 1H, <i>J</i> =8.7, 1.9Hz), 7.16 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.24 (d, 1H, <i>J</i> =12.4Hz), 4.04 (d, 1H, <i>J</i> =12.4Hz), 2.81-2.87 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.87 (s, 6H), 1.70-1.75 (m, 2H), 1.62-1.66 (m, 2H), 1.22-1.31 (m, 3H), 1.10-1.21 (m, 3H), 0.97-1.04 (m, 3H)

範例109) *N*-(2-氯-6-((5-甲基噻唑-2-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺之合成

(a) 4-溴-2,6-二氯吡啶 1-氧化物之合成

[0215] 4-溴-2,6-二氯吡啶 (5.0 g, 22.04 mmol) 溶於 TFA (23.8 ml, 309.00 mmol) 中，並於室溫下加入 H₂O₂ (4.8 ml, 55.10 mmol)。混合物於 100°C 攪拌 14 小時，之後冷卻至室溫並過濾。濾液以 EtOAc 萃取。有機萃取物以 1N NaOH 清洗，以無水 Na₂SO₄ 除水、過濾並揮發，得 4-溴-2,6-二氯吡啶 1-氧化物 (2.7 g, 49%)，為黃色固體。

LC/MS ESI (+): 244 (M+1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.61 (s, 2H)

(b) 4-溴-2-氯-6-((5-甲基噻唑-2-基)氧基)吡啶 1-氧化物之合成

[0216] 4-溴-2,6-二氯吡啶 1-氧化物 (112.0 mg, 0.46 mmol) 係溶於 DMF (4.0 ml) 中，並於室溫下加入 5-甲基噻唑-2-醇 (53.0 mg, 0.46 mmol)、Cs₂CO₃ (300.0 mg, 0.92 mmol)。混合物於 40°C 攪拌 2 小時。反應混合物經逆相管柱層析法純化 (C18-矽膠，0.1% 甲酸之 CH₃CN 溶液: 0.1% 甲酸之 H₂O 溶液)，得 4-溴-2-氯-6-((5-甲基噻唑-2-基)氧基)吡啶 1-氧化物 (50.0 mg, 33%)，為黃色固體。

LC/MS ESI (+): 321 (M+1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (d, 1H, *J*=2.8 Hz), 7.67 (d, 1H, *J*=2.8 Hz), 6.77-6.78 (m, 1H), 2.02 (d, 3H, *J*=1.6 Hz)

(c) 2-((4-溴-6-氯吡啶-2-基)氧基)-5-甲基噻唑之合成

[0217] 4-溴-2-氯-6-((5-甲基噻唑-2-基)氧基)吡啶 1-氧化物(40.0 mg, 0.12 mmol)溶於CHCl₃ (1.2 ml)中，並於0 °C加入PCl₃ (33.0 μl, 0.37 mmol)。混合物於室溫下攪拌6小時，並以EtOAc萃取。有機萃取物以1N NaOH與濃鹽水清洗，以無水Na₂SO₄除水、過濾並揮發，得2-((4-溴-6-氯吡啶-2-基)氧基)-5-甲基噻唑(35.0 mg, 92%)，為象牙色固體。

LC/MS ESI (+): 305 (M+1)

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.48 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 2.21 (s, 3H)

(d) 2-氯-6-((5-甲基噻唑-2-基)氧基)吡啶-4-胺之合成

[0218] 2-((4-溴-6-氯吡啶-2-基)氧基)-5-甲基噻唑(30.0 mg, 0.10 mmol)溶於DMSO (1.0 ml)中，於室溫下加入Cu₂O (16.9 mg, 0.12 mmol)、疊氮化鈉(12.8 mg, 0.20 mmol)。混合物於100 °C攪拌1小時，並以EtOAc萃取。有機萃取物以濃鹽水清洗，以無水Na₂SO₄除水，過濾並減壓濃縮。殘餘物經逆相管柱層析法純化(C18-矽膠，0.1%甲酸之CH₃CN溶液: 0.1% 甲酸之H₂O溶液)，得2-氯-6-((5-甲基噻唑-2-基)氧基)吡啶-4-胺 (4.0 mg, 16%)，為米白色固體。

LC/MS ESI (+): 242 (M+1)

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.48 (d, 1H, *J*=1.6Hz), 7.38 (d, 1H, *J*=1.2Hz), 6.42 (d, 1H, *J*=1.6Hz), 6.44 (brs, 2H), 2.18 (d, 3H, *J*=1.2Hz)

(e) N-(2-氯-6-((5-甲基噻唑-2-基)氧基)吡啶-4-

基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺之合成

[0219]重複範例62-b之合成流程，除了使用2-氯-6-((5-甲基噻唑-2-基)氧基)吡啶-4-胺(4.0 mg, 0.02 mmol)，得N-(2-氯-6-((5-甲基噻唑-2-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺(1.1 mg, 13%)，為白色固體。

LC/MS ESI (+): 522 (M+1)

¹H-NMR(400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.33 (brs, 1H), 8.49 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, *J*=8.8Hz), 8.00 (d, 1H, *J*=1.2Hz), 7.77 (dd, 1H, *J*=8.8, 1.6Hz), 7.48 (d, 1H, *J*=1.2Hz), 2.74 (s, 3H), 2.22 (d, 3H, *J*=0.8Hz), 1.86 (s, 6H)

[0220]範例110至範例121之化合物係經由範例109之合成路徑合成，這些化合物之數據列於下。

[表8]

範例	化合物	分析數據
110	N-(2-氯-6-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 505 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.18 (brs, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, <i>J</i> =8.7Hz), 7.78 (dd, 1H, <i>J</i> =8.7, 1.9Hz), 7.72 (d, 1H, <i>J</i> =1.4Hz), 7.49 (d, 1H, <i>J</i> =1.4Hz), 7.45 (d, 1H, <i>J</i> =2.0Hz), 6.09 (d, 1H, <i>J</i> =2.0Hz), 3.65 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.86 (s, 6H)
111	N-(2-氯-6-((1,3,5-三甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 533 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.05 (brs, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, <i>J</i> =8.6Hz), 7.78 (d, 1H, <i>J</i> =8.6Hz), 7.67 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.86 (s, 6H)
112	N-(2-氯-6-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 505 (M+1) ¹ H-NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.08 (brs, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.25

	苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	(d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$), 8.13 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.89 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.66 (d, 1H, $J=1.2\text{Hz}$), 7.49 (s, 1H), 7.33 (d, 1H, $J=0.8\text{Hz}$) 3.86 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.86 (s, 6H)
113	<i>N</i> -(2-氯-6-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 520 (M+1) $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.15 (brs, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.80 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.68 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.87 (s, 6H)
114	<i>N</i> -(2-氯-6-((5-甲基噻吩-3-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 521 (M+1) $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.10 (brs, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.78 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.69 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.86 (s, 6H)
115	<i>N</i> -(2-氯-6-((2-甲基噻吩-3-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 521 (M+1) $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.08 (brs, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.79 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.65 (s, 1H), 7.40 (d, 1H, $J=5.4\text{Hz}$), 7.27 (s, 1H), 6.93 (d, 1H, $J=5.4\text{Hz}$), 2.75 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.86 (s, 6H)
116	<i>N</i> -(2-氯-6-((4,5-二甲基異噁唑-3-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 520 (M+1) $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.21 (brs, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.80 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.75 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.87 (s, 6H), 1.76 (s, 3H)
117	<i>N</i> -(2-氯-6-((5-(三氟甲基)噻吩-3-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 575 (M+1) $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.14 (brs, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.81 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.87 (s, 6H)
118	甲基 3-((6-氯-4-(5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺基)吡啶-2-基)氧基)異	LC/MS ESI (+): 550 (M+1) $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.20 (brs, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20

	噁唑-5-羧酸酯	(s, 1H), 8.07 (d, 1H, $J=9.2\text{Hz}$), 7.71 (brs, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.79 (s, 6H)
119	<i>N</i> -(2-氯-6-((4-甲基噁唑-2-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噁吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 522 (M+1) $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.63 (brs, 1H), 11.08 (brs, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$), 8.14 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.85 (s, 1H), 7.77-7.80 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.87 (s, 6H)
120	<i>N</i> -(2-氯-6-((5-甲基噁吩-2-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噁吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 304 (M+1), 521 (M+3) $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 11.16 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, $J=9.7\text{Hz}$), 7.77 (d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.71 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.64 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.85 (s, 6H)
121	<i>N</i> -(2-氯-6-((2-氯噁吩-3-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噁吩-2-羧醯胺	LC/MS ESI (+): 540 (M+1) $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.20 (brs, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.80 (d, 1H, $J=9.6\text{Hz}$), 7.69 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, $J=5.2\text{Hz}$), 7.39 (s, 1H), 7.09 (d, 1H, $J=6.0\text{Hz}$), 2.74 (s, 3H), 1.86 (s, 6H)

實驗範例

[0221] 上述範例製備之化合物係進行下列實驗。

**實驗範例1) 經由報導子基因試驗進行STAT3與STAT1
活性抑制之實驗**

1-1) 抑制STAT3活性之實驗

[0222] 人類前列腺癌細胞株(LNCaP穩定細胞株；質體 pSTAT3-TA-luc)，其含有穩定操作之STAT3促進子，培養於 RPMI1640培養液中(Cat No. 11875, Life Technologies)，其含有 10% 胎牛血清 (FBS) (Cat No. SH30396, Thermo Scientific) 與 150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ G-418溶液(Cat No. 04 727 894 001,

§

Roche)。使用LNCaP穩定細胞株進行之報導子基因試驗係於RPMI1640培養液中進行，其含有3% DCC-FBS，不含G-418溶液。LNCaP穩定細胞係種於二盤(2)白色96-孔盤中，每孔具有30,000個細胞/50 μ L。細胞培養於37°C、5% CO₂下24小時，之後以範例中列出之化合物處理，其已稀釋為各種濃度。之後，IL-6加至每一孔中，最終濃度為10 ng/mL。以各化合物與IL-6處理完成後，細胞於37°C、5% CO₂下培養24小時。於顯微鏡下觀察培養盤，藥物沉澱與特殊發現係研究並記錄。

[0223]螢光酵素試驗與細胞存活試驗分別於二盤中之各一盤進行。就螢光酵素試驗而言，96-孔盤中之液體培養液移除，之後加入20 μ L被動細胞裂解緩衝液至每一孔中。搖晃該盤30分鐘，每孔之螢光酵素活性係於PHERAstar™微盤讀取儀(BMG LABTECH)上測量，使用螢光酵素試驗系統(Cat No. E1501, Promega)。就細胞存活試驗而言，96-孔盤係置於室溫下30分鐘，加入20 μ L/孔之CellTiter-Glo溶液 (Cat No. G7573, Promega)，並搖晃10分鐘，以測量由範例中列出之化合物造成之細胞毒性，使用PHERAstar™微盤讀取儀(BMG LABTECH)。不含0.1% DMSO與刺激物之各孔，係使用作為陰性對照組，含有0.1% DMSO與刺激物之各孔則作為陽性對照組。

1-2) 抑制STAT1活性之實驗

[0224]人類骨肉瘤細胞株(U2OS穩定細胞株；pGL4-STAT1-TA-luc)，其含有穩定操作之STAT1促進子，培

養於McCoy 5'A培養液 (Cat No. 16600, Life Technologies) 中，其含有10% FBS (Cat No. SH30396, Thermo Scientific) 與1000 µg /mL G418溶液(Cat No. 04 727 894 001, Roche)。使用U2OS穩定細胞株之報導子基因試驗，係於McCoy 5'A培養液中進行，其含有10% FBS，不含G-418溶液。U2OS穩定細胞係培養於二盤(2)白色96-孔盤中，每孔具有25,000個細胞/50 µL。細胞培養於37°C、5% CO₂下24小時，之後以範例中列出之化合物處理，其已稀釋為各種濃度。之後，IFN-γ加至每一孔中，最終濃度為50 ng/mL。以各化合物與IFN-γ處理完成後，細胞於37°C、5% CO₂下培養8小時。於顯微鏡下觀察培養盤，藥物沉澱與特殊發現係研究並記錄。

[0225] 螢光酵素試驗與細胞存活試驗分別於二盤中之各一盤進行。就螢光酵素試驗而言，96-孔盤中之液體培養液移除，之後加入20 µL被動細胞裂解緩衝液至每一孔中。搖晃該盤30分鐘，每孔之螢光酵素活性係於PHERAstarTM微盤讀取儀(BMG LABTECH)上測量，使用螢光酵素試驗系統 (Cat No. E1501, Promega)。就細胞存活試驗而言，96-孔盤係置於室溫下30分鐘，加入20 µL/孔之CellTiter-Glo溶液 (Cat No. G7573, Promega)，並搖晃10分鐘，以測量由範例中列出之化合物造成之細胞毒性，使用PHERAstarTM微盤讀取儀(BMG LABTECH)。不含0.1% DMSO與刺激物之各孔，係使用作為陰性對照組，含有0.1% DMSO與刺激物之各孔則作為陽性對照組。

[0226] 各範例列出之化合物對於STAT3與STAT1二聚合

化之抑制作用評估，係經由STAT3與STAT1報導子基因試驗而得，結果列於下表9。

[表9]

範例	IC ₅₀ (μM) pSTAT3	IC ₅₀ (μM) pSTAT1	範例	IC ₅₀ (μM) pSTAT3	IC ₅₀ (μM) pSTAT1
1	0.0076	>50	2	0.008	>50
3	0.0098	>50	4	0.0091	>50
5	0.028	>50	6	0.019	>50
7	0.0088	>50	8	0.061	>50
9	0.00065	>50	10	0.018	>50
11	0.0021	>50	12	0.0020	>50
13	0.01	>50	14	0.0083	>50
15	0.0057	>50	16	0.0057	>50
17	0.045	>50	18	0.031	>50
19	0.029	>50	20	0.067	>50
21	0.11	>50	22	0.015	>50
23	0.084	>50	24	0.90	>50
25	0.034	>50	26	0.065	>50
27	0.075	>50	28	0.0085	>50
29	0.0041	>50	30	0.0013	>50
31	0.0025	>50	32	0.010	>50
33	0.054	>50	34	8.7	>50
35	0.1	>50	36	0.064	42.1
37	0.015	>50	38	0.018	>50
39	0.0089	>50	40	0.21	>50
41	0.16	>50	42	1.25	>50
43	0.023	>50	44	0.019	>50
45	0.078	>50	46	0.054	>50
47	0.022	>50	48	0.014	>50
49	0.019	>50	50	0.078	>50
51	0.022	>50	52	0.025	>50
53	0.033	>50	54	0.014	>50
55	0.0022	>50	56	3.3	>50
57	0.027	>50	58	0.86	>50
59	0.31	>50	60	0.12	>50
61	0.08	>50	62	0.020	>50
63	0.034	>50	64	0.021	>50

65	0.079	>50	66	0.18	>50
67	0.0084	>50	68	0.011	>50
69	0.010	>50	70	0.024	>50
71	0.011	>50	72	0.01	>50
73	0.13	>50	74	0.12	>50
75	0.24	>50	76	0.39	3.1
77	0.10	>50	78	0.050	>50
79	0.041	>50	80	0.04	>50
81	0.0050	>50	82	0.0058	>50
83	0.0082	>50	84	0.0065	>50
85	0.11	>50	86	0.089	>50
87	0.0097	>50	88	>10	>50
89	0.14	>50	90	0.011	>50
91	0.0051	>50	92	5.5	9.6
93	0.072	>50	94	5.2	13.3
95	0.028	35.7	96	0.19	>50
97	0.025	>50	98	0.031	>50
99	0.11	>50	100	0.07	>50
101	0.0093	>50	102	2.1	14.5
103	0.18	>50	104	1.4	8.7
105	0.049	>50	106	0.43	8.5
107	>10	33.5	108	0.085	>50
109	0.46	>50	110	0.53	44.8
111	1.3	>50	112	0.32	18.9
113	0.18	>50	114	0.063	>50
115	0.019	>50	116	0.20	>50
117	0.028	>50	118	6.0	8.6
119	2.8	12.8	120	0.078	39.6
121	0.027	>50			

[0227]如表9所示，本發明化合物對於STAT3蛋白之活性具有絕佳之抑制作用，但對於STAT1蛋白活性則幾乎無抑制作用。

實驗範例2) 細胞生長抑制試驗

[0228]本發明化合物對於癌細胞生長之抑制作用係如下評估。癌細胞株包括前列腺癌細胞株(LNCaP, DU-145)、胃癌細胞株(NCI-N87)與乳癌細胞株(MDA-MB-468)，係以

每一者之供應商提供之流程培養。補充有10 ng/mL of IL-6之培養液係用於LNCaP，一種前列腺癌細胞株，當以藥物處理時。用於實驗之每一類型細胞係於96-孔盤中進行繼代培養，使用Tali™ Image-based Cytometer (Life Technologies) 計數各細胞之正確數目。在96-孔盤中，DU-145使用3,000個細胞/孔；NCI-N87使用5,000個細胞/孔；以及LNCaP與MDA-MB-468使用10,000個細胞/孔。之後以範例中列出之化合物處理，其已稀釋為各種濃度。化合物處理完成後，LNCaP、DU-145、NCI-N87細胞係於37°C、5% CO₂下培養96小時，而MDA-MB-468細胞係於37°C空氣中培養96小時。之後，細胞於顯微鏡下觀察培養盤，藥物沉澱與特殊發現係研究並記錄。之後，96-孔盤置於室溫下30分鐘，加入20 µL/孔之CellTiter-Glo溶液(Cat No. G7573, Promega)並搖晃10分鐘，之後進行測量，使用PHERAstar™微盤讀取儀(BMG LABTECH)，依據供應商之一般冷光儀流程。僅加入培養液但無細胞種入之孔係使用作為陰性對照組，而含有0.1% DMSO，而非範例中化合物，之培養液係使用作為陽性對照組。

[0229]範例中製備之化合物對於癌細胞生長之抑制結果列於下表10至13。

[表10]

範例	IC ₅₀ (µM) LNCap	範例	IC ₅₀ (µM) LNCap	範例	IC ₅₀ (µM) LNCap	範例	IC ₅₀ (µM) LNCap
16	0.0022	17	0.080	18	0.056	19	0.043
21	0.040	22	0.024	23	0.80	24	>1.1
25	0.072	27	0.029	33	0.030	34	>1.1

37	0.01	38	0.0083	41	0.12	42	>1.1
43	0.032	44	0.039	45	0.53	46	0.11
47	0.02	48	0.01	49	0.019	51	0.031
52	0.022	53	0.037	54	0.029	56	>1.1
58	0.24	63	0.046	64	0.013	66	0.26
67	0.047	88	>1.1	89	0.24	92	>1.1
93	0.26	94	>1.1	95	0.023	97	0.028
98	0.031	99	0.14	100	0.14		

[表11]

範例	IC ₅₀ (μ M) DU-145	範例	IC ₅₀ (μ M) DU-145	範例	IC ₅₀ (μ M) DU-145	範例	IC ₅₀ (μ M) DU-145
16	0.0018	17	0.039	18	0.023	19	0.022
21	0.017	22	0.014	23	0.04	24	>1.1
25	0.066	27	0.024	33	0.023	34	>1.1
37	0.0071	38	0.0053	41	0.063	42	>1.1
43	0.011	44	0.019	45	0.037	46	0.07
47	0.016	48	0.008	49	0.013	51	0.0082
52	0.015	53	0.02	54	0.0059	56	>1.1
58	0.11	63	0.032	64	0.0057	66	0.17
67	0.0053	88	>1.1	89	0.11	92	>1.1
93	0.1	94	>1.1	95	0.013	97	0.016
98	0.0066	99	0.046	100	0.026		

[表12]

範例	IC ₅₀ (μ M) NCI-N87	範例	IC ₅₀ (μ M) NCI-N87	範例	IC ₅₀ (μ M) NCI-N87	範例	IC ₅₀ (μ M) NCI-N87
9	0.02	10	0.01	11	0.011	12	0.025
13	0.028	14	0.010	15	0.0093	31	0.24
32	0.076	36	0.25	39	0.031	57	0.2
62	0.034	64	0.034	67	0.021	68	0.03
69	0.015	70	0.057	71	0.020	72	0.021
73	0.45	74	0.61	77	0.052	78	0.2
79	0.043	80	0.069	81	0.033	82	0.035
83	0.020	84	0.020	86	0.15	96	1.5
101	0.068	103	1.3	104	1.7	105	0.087
106	1.8	107	5.5	108	0.13	109	1.7
110	1.2	111	2.4	112	1	113	0.27
114	0.13	115	0.14	116	0.91	117	0.037
119	7.8	120	0.12	121	0.15		

[表13]

範例	IC ₅₀ (μM) MDA-MB-4 68	範例	IC ₅₀ (μM) MDA-MB-4 68	範例	IC ₅₀ (μM) MDA-MB-4 68	範例	IC ₅₀ (μM) MDA-MB-4 68
64	0.0065	71	0.0056	72	0.0040	79	0.0074
80	0.0084	81	0.0038	82	0.0041	83	0.0052
84	0.0026	86	0.024	10 9	0.068	11 5	0.021
11 6	0.062	11 7	0.0053	11 9	>0.1	12 0	0.026
12 1	0.027						

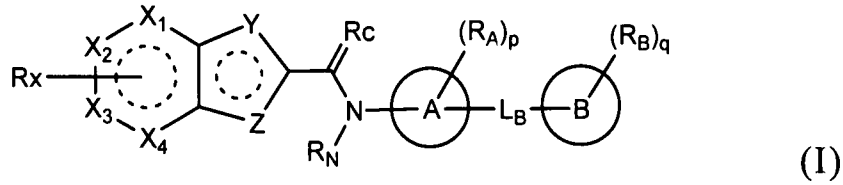
[0230]如表10至13所示，本發明化合物對於多種類型之癌細胞生長具有絕佳之抑制作用。

【符號說明】

(無)

申請專利範圍

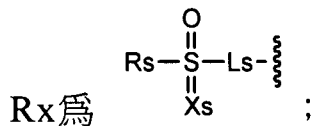
1. 一種化合物，選自於由式(I)代表之雜環衍生物、其醫藥上可接受之鹽類與其空間異構物組成之族群：



其中

X_1 、 X_2 、 X_3 與 X_4 之一者為 $-C(-R_x)=$ ，以及其他每一者皆獨立地為 $-C(-R_x')=$ 或 $-N=$ ；

Y 與 Z 之一者為 $-S-$ 或 $-NH-$ ，且另一者為 $-CH=$ 或 $-N=$ ；



X_s 為 $=O$ 或 $=NH$ ；

L_s 為 $-C(-R_s')(-R_s'')$ -或 $-N(-R_s')$ -；

R_s 為 C_{1-6} 烷基、鹵化 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{2-7} 烯基、胺基、胺基 C_{1-6} 烷基或5-至10-元雜環基，或 R_s 連結至 R_s' 形成一鏈；

R_s' 與 R_s'' 每一者獨立地為氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、胺甲醯基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基胺基- C_{1-6} 烷基 或 二 C_{1-6} 烷基胺基- C_{1-6} 烷基，或 R_s' 與 R_s'' 共同連結形成一鏈，或 R_s' 連結至 R_s 以形成一鏈；

R_x 每一者獨立地為氫、鹵素、硝基、胺基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵化 C_{1-6} 烷氧基，或 C_{1-6} 烷基磺基；

A與B每一者獨立地為單環-或雙環-飽和或不飽和C₃₋₁₀碳環或5-至12-元雜環；

R_C為=O、=NH、=N(-C₁₋₆烷基)，或=N(-OH)；

R_N為氫或C₁₋₆烷基，或R_N連結至R_A形成一鏈；

L_B為-[C(-R_L)(-R_L')]_m-、-[C(-R_L)(-R_L')]_n-O-、-O-、-NH-、-N(C₁₋₆烷基)-、-S(=O)₂-、-C(=O)-，或-C(=CH₂)-，其中m為整數0至3，n為整數1至3，R_L與R_L'每一者獨立地為氫、羥基、鹵素或C₁₋₆烷基，或R_L與R_L'共同連結形成一鏈；

R_A為氫、鹵素、氰基、C₁₋₆烷基、鹵化C₁₋₆烷基、氰基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷氧基、鹵化C₁₋₆烷氧基、氰基C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、二C₁₋₆烷基胺基、C₁₋₆烷基硫基、C₁₋₆烷基胺基羰基、二C₁₋₆烷基胺基羰基、C₂₋₈炔基、C₁₋₆烷氧基羰基胺基-C₁₋₆烷氧基、胺基C₁₋₆烷氧基或3-至6-元雜環基，或R_A連結至R_N形成一鏈；

R_B為氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、側氧基、胺基磺基、磺基醯胺基、C₁₋₆烷基胺基、C₁₋₆烷基、鹵化C₁₋₆烷基、氰基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、鹵化C₁₋₆烷氧基、氰基C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈環烷基氧基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈烯基氧基、C₂₋₈炔基、C₂₋₈炔基氧基、C₁₋₆烷基胺基-C₁₋₆烷氧基、二C₁₋₆烷基胺基-C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基羰基、胺甲醯基、胺甲醯基-C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基硫基、C₁₋₆烷基亞磺醯基、C₁₋₆烷基磺基、5-至10-元雜環基、5-至10-元雜環基-C₁₋₆烷基、5-至10-元雜環基-C₁₋₆烷

氧基、或5-至10-元雜環基-氧基；

p 為整數0至4，且當 p 為2或更大時， R_A 部分(moieties)可彼此相同或相異；

q 為整數0至4，且當 q 為2或更大時， R_B 部分可彼此相同或相異；以及

該鏈之每一者獨立地為飽和或不飽和 C_{2-10} 烴鏈，不含或含有至少一雜基團於該鏈中，該雜基團選自於由-O-、-NH-、-N=、-S-、-S(=O)-與-S(=O)₂-組成之族群，以及未經取代或經選自於下列所組成之族群之至少一者所取代：鹵素、 C_{1-6} 烷基與 C_{1-6} 烷氧基；以及

該雜環與雜環基部分之每一者係獨立地含有至少一雜基團，其選自於由-O-、-NH-、-N=、-S-、-S(=O)-與-S(=O)₂-組成之族群。

2. 如請求項1之化合物，其中

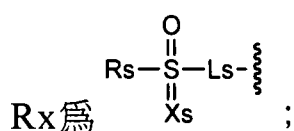
X_2 與 X_3 之一者為-C(-R_x)=，且另一者為-C(-R_{x'})=或-N=；

X_1 與 X_4 每一者獨立地為-C(-R_{x'})=或-N=；

Y與Z之一者為-S-或-NH-，且另一者為-CH=；以及

R_x與R_{x'}如同請求項1所定義。

3. 如請求項2之化合物，其中



X_s 為=O或=NH；

L_s 為-C(-R_{s'})(-R_{s''})-或-N(-R_{s'})-；

R_s 為 C_{1-6} 烷基、鹵化 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基或 5-至 6-元雜環基，或 R_s 連結至 R_s' 形成一鏈；

R_s' 與 R_s'' 每一者獨立地為氫、鹵素或 C_{1-6} 烷基，或 R_s' 與 R_s'' 共同連結形成一鏈，或 R_s' 連結至 R_s 形成一鏈；

R_x' 每一者獨立地為氫或鹵素；以及

該鏈之每一者獨立地為飽和或不飽和 C_{2-7} 烴鏈，不含或含有至少一雜原子，其選自於由 O、N 與 S 組成之族群。

4. 如請求項 3 之化合物，其中

A 為苯或含有 1 至 3 個氮原子之 5-至 10-元雜芳基；

B 為單環或雙環-飽和或不飽和 C_{6-10} 碳環或 5-至 10-元雜環；

L_B 為 $-[C(-R_L)(-R_L')]_m-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ ，或 $-N(C_{1-6}$ 烷基)-，其中 m 為 0 或 1， R_L 與 R_L' 每一者獨立地為氫、羥基、鹵素或 C_{1-6} 烷基，或 R_L 與 R_L' 共同連結形成 C_{2-5} 烯基；

R_A 為鹵素、 C_{1-6} 烷氧基羰基胺基- C_{1-6} 烷氧基、胺基 C_{1-6} 烷氧基、或 3-至 6-元雜環基；

R_B 為 鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵化 C_{1-6} 烷基氧基、 C_{2-6} 烯基氧基、 C_{2-6} 炔基氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{3-10} 碳環-氧基、或 3-至 10-元雜環基- C_{1-3} 烷氧基；以及

該雜芳基、雜環與雜環基部分之每一者獨立地含有 1 至 3 個雜原子，選自於由 O、N 與 S 組成之族群。

5. 如請求項 1 之化合物，其中

X_1 與 X_4 為 $-CH=$ ；

X_2 爲 $-C(-R_x)=$ ；

X_3 爲 $-N=$ 或 $-C(-R_{x'})-$ ；

Y 爲 $-C=$ ；

Z 爲 $-S-$ ；

R_x 爲 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Rs}-\text{S}-\text{Ls}-\text{---} \\ \parallel \\ \text{Xs} \end{array}$ ；

L_s 爲 $-C(-\text{CH}_3)(-\text{CH}_3)-$ ；

R_s 爲 C_{1-6} 烷基、鹵化 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基 C_{1-6} 烷基、 C_{2-7} 烯基、胺基、胺基 C_{1-6} 烷基，或含有 1 至 3 個雜原子之 5-至 10-元雜環基，該雜原子選自於由 O、N 與 S 組成之族群；

$R_{x'}$ 爲 氫、鹵素、硝基、胺基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵化 C_{1-6} 烷氧基、或 C_{1-6} 烷基磺基；

R_c 爲 $=O$ ；以及

R_N 爲 氫。

6. 如請求項 1 之化合物，其中

X_1 、 X_3 與 X_4 爲 $-CH=$ ；

X_2 爲 $-C(-R_x)=$ ；

Y 爲 $-C=$ ；

Z 爲 $-S-$ ；

R_x 爲 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Rs}-\text{S}-\text{Ls}-\text{---} \\ \parallel \\ \text{Xs} \end{array}$ ；

L_s 爲 $-C(-R_{s'})(-R_{s''})-$ ；

X_s 爲 $=O$ 或 $=NH$ ；

R_s 為 C_{1-6} 烷基、鹵化 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{2-7} 烯基、胺基、胺基 C_{1-6} 烷基，或含有 1 至 3 個雜原子之 5-至 10-元雜環基，該雜原子選自於由 O、N 與 S 組成之族群；

R_s' 與 R_s'' 每一者獨立地為氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、胺甲醯基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基胺基- C_{1-6} 烷基或二 C_{1-6} 烷基胺基- C_{1-6} 烷基，或 R_s' 與 R_s'' 共同連結形成一鏈，其中該鏈為飽和或不飽和 C_{2-10} 烴鏈，不含或含有至少一雜基團於該鏈中，該雜基團選自於由 -O-、-NH-、-N=、-S-、-S(=O)- 與 -S(=O)₂- 組成之族群，以及未經取代或經選自於下列所組成之族群之至少一者所取代：鹵素、 C_{1-6} 烷基與 C_{1-6} 烷氧基；

R_c 為 =O；以及

R_N 為氫。

7. 如請求項 1 之化合物，其中

X_1 、 X_3 與 X_4 為 -CH=；

X_2 為 -C(-R_x)=；

Y 為 -C=；

Z 為 -S-；

R_x 如同請求項 1 所定義；

R_c 為 =O；以及

R_N 為氫。

8. 如請求項 1 之化合物，其中

X_1 、 X_2 與 X_4 為 -CH=；

X_3 爲 $-C(-R_x)=$ ；

Y 爲 $-C=$ ；

Z 爲 $-S-$ 或 $-NH-$ ；

R_x 爲
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Rs}-\text{S}-\text{Ls}-\text{Xs} \\ \parallel \\ \text{Xs} \end{array}$$
 ；

X_s 爲 $=O$ ；

L_s 爲 $-C(-CH_3)(-CH_3)-$ ；

R_s 爲 甲基 ；

R_c 爲 $=O$ ； 以及

R_N 爲 氫 。

9. 如請求項1之化合物，其選自於由下列組成之族群：

1) *N*-(3-氯-5-(2-(3-乙氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺；

2) *N*-(3-氯-5-(2-(3-丙氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺；

3) *N*-(3-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺；

4) *N*-(3-溴-5-(2-(3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺；

5) *N*-(3-氯-5-(2-(3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並

[b]噻吩-2-羧醯胺；

6) *N*-(3-甲氧基-5-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺；

7) *N*-(3-氯-5-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺；

8) *N*-(3-氯-5-(2-(3-(2-嗎啉基乙氧基)-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺；

9) *N*-(3-溴-5-(2-(3-異丙氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺；

10) *N*-(3-(2-(3-(丁-2-炔-1-基氧基)-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)-5-氯苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺；

11) *N*-(3-氯-5-(2-(3-異丁氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺；

12) *N*-(3-氯-5-(2-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺；

13) *N*-(3-氯-5-(2-(3-(2,2-二氟乙氧基)-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]

噻吩-2-羧醯胺；

14) *N*-(3-(2-(3-(烯丙基氧基)-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)-5-氯苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

15) *N*-(3-氯-5-(2-(3-環丙氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

16) *N*-(3-氯-5-(2-(3-異丙氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-((甲基磺基)甲基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

17) *N*-(3-氯-5-(2-(4-甲氧基苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

18) *N*-(3-氯-5-(2-(4-氟苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

19) *N*-(3-氯-5-(2-(4-氟苯基)丙-2-基)苯基)-6-氟-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

20) *N*-(3-溴-5-(2-(4-氟苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

21) *N*-(3-氯-5-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)苯基)-5-((甲基磺基)甲基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

22) *N*-(3-氯-5-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

23) 6-氯-*N*-(3-氯-5-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

- 24) *N*-(3-氯-5-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)苯基)-5-(((三氟甲基)磺基)甲基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 25) *N*-(3-氯-5-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)苯基)-5-(氟(甲基磺基)甲基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 26) *N*-(3-氯-5-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)噻吩[2,3-*c*]吡啶-2-羧醯胺；
- 27) *N*-(3-氯-5-(2-(5-氯噻吩-2-基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 28) *N*-(3-氯-5-(2-(5-異丙基噻吩-2-基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 29) *N*-(3-氯-5-(2-(5-甲氧基噻吩-2-基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 30) *N*-(3-氯-5-(2-(2-甲氧基噻吩-3-基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 31) *N*-(3-氯-5-(2-(1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 32) *N*-(3-氯-5-(2-(4-甲基噻吩-2-基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 33) *N*-(3-氯-5-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)苯基)-5-(1-(甲基磺基)環丙基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 34) *N*-(3-氯-5-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)苯基)-5-(4-(甲基磺基)四氫-2*H*-吡喃-4-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 35) *N*-(3-氯-5-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)苯基)-6-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-1*H*-吡啶-2-羧醯胺；

36) *N*-(3-氯-5-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)苯基)-5-((*S*-甲基磺醯亞胺基)甲基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

37) *N*-(3-氯-5-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

38) *N*-(3-氯-5-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

39) *N*-(3-溴-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

40) *N*-(3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯基)-6-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-1*H*-吲哚-2-羧醯胺；

41) *N*-(3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-((甲基磺基)甲基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

42) *N*-(3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-(((三氟甲基)磺基)甲基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

43) *N*-(3-氯-5-(4-氟苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

44) *N*-(3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯基)-6-氟-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

45) 6-氯-*N*-(3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

46) *N*-(3-(4-氯苯氧基)-5-甲氧基苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

47) *N*-(3-氯-5-(3-氯-5-氟苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

48) *N*-(3-氯-5-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

49) *N*-(3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

50) *N*-(3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)噻吩[2,3-*c*]吡啶-2-羧醯胺；

51) *N*-(3-氯-5-(3-氯-4-氟苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

52) *N*-(3-氯-5-(3,4-二氟苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

53) *N*-(3-氯-5-(3-氟-5-甲氧基苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

54) *N*-(3-氯-5-(4-氯-3-氟苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

55) *N*-(3-氯-5-(2-(3-氯-5-甲氧基苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

56) *N*-(3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-(4-(甲基磺基)四氫-2*H*-吡喃-4-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

57) *N*-(3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-(2-((2-甲氧基乙基)磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

58) *N*-(3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯基)-6-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

59) *N*-(3-(吡啶-1-基)-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

- 60) *N*-(3-氯-5-((6-氯吡啶-3-基)氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 61) *N*-(3-氯-5-((5-氯吡啶-2-基)氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 62) *N*-(2-氯-6-(3,5-二氯苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 63) *N*-(6-氯-4-(4-氯苯氧基)吡啶-2-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 64) *N*-(2-氯-6-(4-氯苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 65) *N*-(2-氯-6-((6-氯吡啶-3-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 66) *N*-(4-氯-6-(4-氯苯氧基)吡啶-2-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 67) *N*-(2-氯-6-(4-(三氟甲基)苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 68) *N*-(2-氯-6-(4-氟苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 69) *N*-(2-溴-6-(4-氯苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 70) *N*-(2-氯-6-(3-氯-5-甲氧基苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；
- 71) *N*-(2-氯-6-(3-氯-4-氟苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

72) *N*-(2-氯-6-(4-氯-3-氟苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

73) *N*-(2-氯-6-(4-氯苯氧基)吡啶-4-基)-5-(1,1-二氧化四氫噻吩-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

74) *N*-(2-氯-6-(4-氯苯氧基)吡啶-4-基)-5-(1,1-二氧化四氫-2*H*-硫基吡喃-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

75) *N*-(2-氯-6-(4-氯苯氧基)嘧啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

76) *N*-(6-氯-2-(4-氯苯氧基)嘧啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

77) *N*-(2-(4-氯苯氧基)-6-氟吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

78) *N*-(2-(雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-基氧基)-6-氯吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

79) *N*-(2-氯-6-(3,4-二氟苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

80) *N*-(2-氯-6-(3-氯苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

81) *N*-(2-氯-6-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

82) *N*-(2-氯-6-(3,4-二氯苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

83) *N*-(2-氯-6-(4-氯-2-氟苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

84) *N*-(2-氯-6-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

85) *N*-(2-氯-6-((5-氯吡啶-2-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

86) *N*-(2-氯-6-((4-氯苯甲基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

87) *N*-(3-氯-5-(2-(3-(丙-1-炔-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

88) *N*-(1-(第三-丁基)-3-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-1*H*-吡啶-5-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

89) *N*-(3-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-1*H*-吡啶-5-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

90) *N*-(2-氯-6-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

91) *N*-(4-氯-6-(2-(3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)吡啶-2-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

92) *N*-(3-氯-5-((2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

93) 第三-丁基 (2-(3-(4-氯苯氧基)-5-(5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺基)苯氧基)乙基)胺甲

酸酯；

94) *N*-(3-(2-胺基乙氧基)-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

95) *N*-(5-氯-2',4'-二氟-[1,1'-雙苯基]-3-基)-5-((甲基磺基)甲基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

96) (8-氯-6-(4-氯苯氧基)-2,3-二氫-4*H*-苯並[*b*][1,4]嘓啉-4-基)(5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-基)甲酮；

97) *N*-(3-氯-5-(1-(4-氯苯基)環丙基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

98) *N*-(3-氯-5-((2,4-二氟苯基)(甲基)胺基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

99) *N*-(3-氯-5-((4-氯苯基)(甲基)胺基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

100) *N*-(2-氯-6-((4-氯苯基)(甲基)胺基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

101) *N*-(2-氯-6-((4-氯環己-3-烯-1-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

102) *N*-(2-氯-6-((八氫吲哚-7-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

103) *N*-(3-氯-5-(4-氯苯氧基)苯基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-甲醯亞胺醯胺 2,2,2-三氟醋酸酯；

104) *N*-(2-氯-6-(六氫吡咯並[1,2-*a*]吡啶-2(1*H*)-基)

吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺；

105) *N*-(2-(4-(第三-丁基)哌啶-1-基)-6-氯吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺；

106) *N*-(2-氯-6-(八氫-2*H*-吡啶[1,2-*a*]吡啶-2-基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺；

107) *N*-(2-氯-6-(7-乙基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺；

108) *N*-(2-氯-6-(八氫異喹啉-2(1*H*)-基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺；

109) *N*-(2-氯-6-((5-甲基噻唑-2-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺；

110) *N*-(2-氯-6-((1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺；

111) *N*-(2-氯-6-((1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺；

112) *N*-(2-氯-6-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺；

113) *N*-(2-氯-6-((3,5-二甲基異噁唑-4-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[b]噻吩-2-羧醯胺；

114) *N*-(2-氯-6-((5-甲基噻吩-3-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

115) *N*-(2-氯-6-((2-甲基噻吩-3-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

116) *N*-(2-氯-6-((4,5-二甲基異噁唑-3-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

117) *N*-(2-氯-6-((5-(三氟甲基)噻吩-3-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

118) 甲基 3-((6-氯-4-(5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺基)吡啶-2-基)氧基)異噁唑-5-羧酸酯；

119) *N*-(2-氯-6-((4-甲基噻唑-2-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；

120) *N*-(2-氯-6-((5-甲基噻吩-2-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺；以及

121) *N*-(2-氯-6-((2-氯噻吩-3-基)氧基)吡啶-4-基)-5-(2-(甲基磺基)丙-2-基)苯並[*b*]噻吩-2-羧醯胺。

10. 一種醫藥組成物，用於預防或治療與STAT3蛋白活化相關之疾病，該醫藥組成物包含作為活性成分之如請求項1-9任一項定義之化合物。

11. 如請求項10之醫藥組成物，其中該與STAT3蛋白活化相關之疾病選自於由實體癌、血液學或血液癌症、放射或

化學療法抵抗性癌症、轉移性癌症、發炎性疾病、免疫疾病、糖尿病、黃斑退化、人類乳突狀病毒感染和結核病組成之族群。

12. 如請求項11之醫藥組成物，其中該與STAT3蛋白活化相關之疾病選自於由乳癌、肺癌、胃癌、前列腺癌、子宮癌、卵巢癌、腎癌、胰臟癌、肝癌、大腸癌、皮膚癌、頭頸部癌、甲狀腺癌、骨肉瘤、急性或慢性白血病、多發性骨髓瘤、B或T細胞淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、自體免疫性疾病，包含類風濕關節炎、乾癬、肝炎、發炎性腸病、克隆氏症(Crohn's disease)、糖尿病、黃斑退化、人類乳突狀病毒感染，以及肺結核組成之族群。
13. 一種如請求項1-9任一項定義之化合物於製造一藥物之用途，該藥物係用於預防或治療與STAT3蛋白活化相關之疾病。
14. 一種預防或治療哺乳動物中與STAT3蛋白活化相關之疾病之方法，其包含投予如請求項1-9任一項定義之化合物至該哺乳動物中。