



(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 202128657 A

(43)公開日：中華民國 110 (2021) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：109139798

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 11 月 13 日

(51)Int. Cl.：

*C07D401/14 (2006.01)**C07D417/14 (2006.01)**C07D403/14 (2006.01)**C07D413/14 (2006.01)**A61K31/4427(2006.01)**A61P25/00 (2006.01)*

(30)優先權：2019/11/13 美國

62/935,017

(71)申請人：香港商新旭生技股份有限公司(香港地區) APRINOIA THERAPEUTICS LIMITED
(HK)

香港

(72)發明人：張明奎 JANG, MING-KUEI (TW)；坦培思特 保羅 TEMPEST, PAUL (US)；林易嫻 LIN, YIH-SHYAN (TW)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：57 項 圖式數：1 共 167 頁

(54)名稱

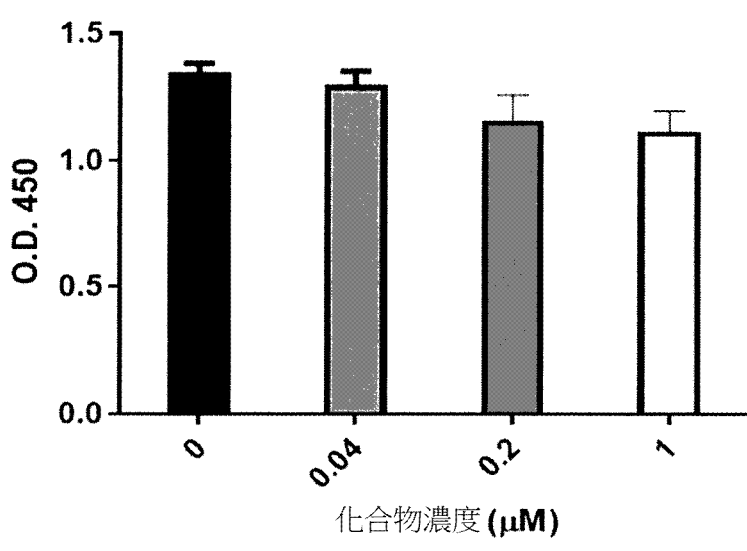
用於降解 TAU 蛋白聚集體的化合物及其用途

(57)摘要

本發明揭示用於降解 Tau 蛋白聚集體之新穎化合物、其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、非對映異構體、互變異構體、外消旋體、溶劑合物、代謝前驅體或前藥。本文亦揭示該等化合物、其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、非對映異構體、互變異構體、外消旋體、溶劑合物、代謝前驅體或前藥在製造用於治療 tau 蛋白病之藥劑中的用途，以及在個體中輔助治療 tau 蛋白病或治療 tau 蛋白病之方法。

Disclosed herein are novel compounds for degrading Tau protein aggregates, pharmaceutical acceptable salts, enantiomers, non-enantiomers, tautomers, racemates, solvates, metabolic precursors, or prodrugs thereof. Also disclosed herein are uses of the compounds, pharmaceutical acceptable salts, enantiomers, non-enantiomers, tautomers, racemates, solvates, metabolic precursors, or prodrugs thereof in manufacture a medicament for treating a tauopathy, as well as method for aiding in the treatment of a tauopathy or treating a tauopathy in a subject.

指定代表圖：



【圖1】

202128657

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於降解TAU蛋白聚集體的化合物及其用途

【英文發明名稱】

COMPOUNDS FOR DEGRADING TAU PROTEIN AGGREGATES
AND USES THEREOF

【中文】

本發明揭示用於降解Tau蛋白聚集體之新穎化合物、其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、非對映異構體、互變異構體、外消旋體、溶劑合物、代謝前驅體或前藥。本文亦揭示該等化合物、其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、非對映異構體、互變異構體、外消旋體、溶劑合物、代謝前驅體或前藥在製造用於治療tau蛋白病之藥劑中的用途，以及在個體中輔助治療tau蛋白病或治療tau蛋白病之方法。

【英文】

Disclosed herein are novel compounds for degrading Tau protein aggregates, pharmaceutical acceptable salts, enantiomers, non-enantiomers, tautomers, racemates, solvates, metabolic precursors, or prodrugs thereof. Also disclosed herein are uses of the compounds, pharmaceutical acceptable salts, enantiomers, non-enantiomers, tautomers, racemates, solvates, metabolic precursors, or prodrugs thereof in manufacture a medicament for treating a tauopathy, as well as method for aiding in the treatment of a tauopathy or treating a tauopathy in a subject.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於降解TAU蛋白聚集體的化合物及其用途

【英文發明名稱】

COMPOUNDS FOR DEGRADING TAU PROTEIN AGGREGATES
AND USES THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

【0001】估計神經退化性疾病每年影響5千萬美國人，造成難以估量的個人負擔以及每年數千億美元的醫療費用及生產力損失之經濟成本。tau蛋白病(tauopathy)為一類與人腦中Tau蛋白(微管相關蛋白tau，MAPT)之病理性聚集相關的神經退化性疾病，且包括阿茲海默氏症(Alzheimer's disease，AD)、肌肉萎縮性側索硬化(ALS)、亨汀頓氏舞蹈症(Huntington's disease，HD)、帕金森氏病(Parkinson's disease，PD)、匹克症(Pick's Disease，PiD)及進行性核上麻痹(PSP)。在tau蛋白病中，Tau聚集以朊病毒樣方式擴散通過腦部，諸如AD腦部中所見(H. Braak等人，Neurobiol Aging (1995), 16(3):271-78；H. Braak等人，Acta Neuropathol (2006) 112(4):389-404)，其中Tau病變以恆定時空模式表現。已發現主要由短原纖維組成之Tau傳播種子在不具有廣泛細胞Tau病變之腦區的突觸部分中顯著富集，指示Tau種子能夠沿著突觸連接的神經元網路擴散通過人腦。

【0002】儘管已經研究或當前正研究許多旨在移除聚集Tau物種的治療方法，但目前不存在阻止、預防或逆轉此類神經退化性疾病之進展的有

效治療。因此，需要能夠減緩此等神經退化性疾病之進展及/或預防其產生的新穎藥劑。此外，需要區分tau之病理性形式及呈其正常功能組態之tau以使得其正常細胞內功能不受破壞之藥劑。

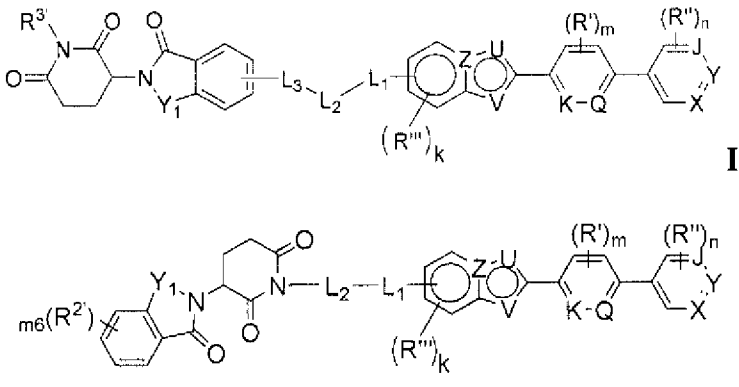
【發明內容】

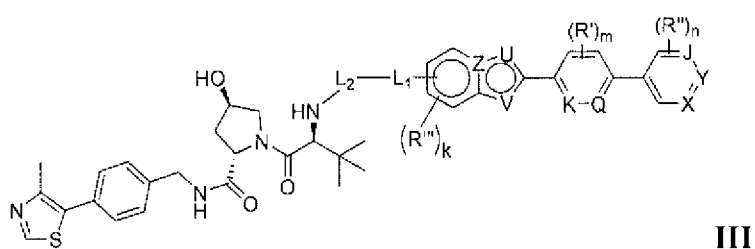
【0003】本發明係關於結合於Tau聚集體，且募集泛素E3接合酶以標記聚集體以用於蛋白質體降解及清除的新穎雙特異性結合化合物。此等化合物特異性結合於Tau聚集體，且區分Tau聚集體與單體(正常) Tau。此等結果表明化合物用於臨床的適合性，其在臨床具有促進病原性Tau清除的潛力，並且對人類tau蛋白病患者腦中正常/生理Tau物種的影響最小。

【0004】本發明提供用於治療一組與Tau聚集體有關之病症及異常的組合物及方法。本發明之方法包括向個體投與本文所述之雙特異性結合物或醫藥組合物，其包含可有效治療、緩解或預防與Tau聚集體相關之病症或異常的治療有效量之本發明化合物。在某些實施例中，治療有效量之本文所述化合物對阻止、預防或逆轉神經退化性疾病之進展有效。

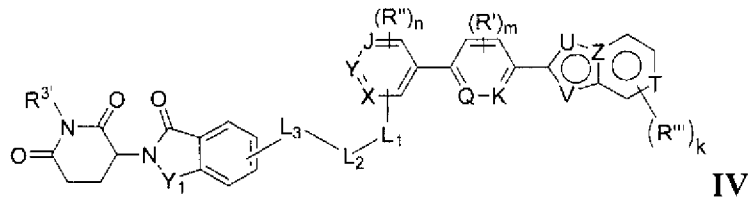
【0005】在一些實施例中，提供用於治療Tau相關神經退化性疾病之化合物的醫藥組合物。所提供之組合物包含有效量之如本文所描述之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0006】本發明之一個態樣為式(I)-(VI)中任一者之化合物：

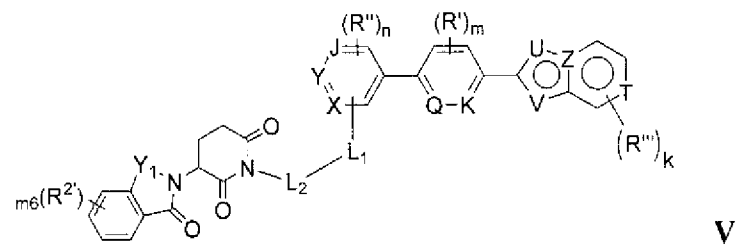




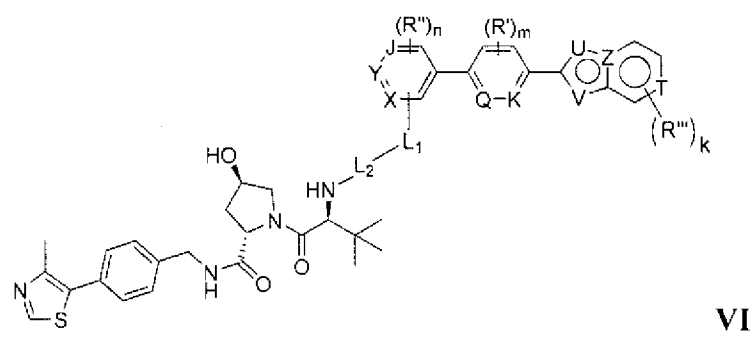
III



IV



V



VI

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、多晶型物、共晶、互變異構體、立體異構體、經同位素標記之衍生物或前藥，其中L₁、L₂、L₃、X、Y、J、Q、K、T、U、V、Z、Y₁、R'、R''、R'''、R^{2'}、R^{3'}、n、m、k及m₆如本文所定義。

【0007】本發明之另一態樣為一種組合物，其包含本發明之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0008】本發明之另一態樣為一種用於輔助治療個體的tau蛋白病的方法，該方法包含投與有效量的本發明化合物或本發明組合物，其中化合物或組合物治療個體或輔助治療個體。

【0009】本發明之另一態樣為本發明化合物之用途，其用於治療tau

蛋白病或tau相關疾病或病症。

【0010】本發明之另一態樣為本發明化合物之用途，其用於製造用於治療tau蛋白病或tau相關疾病或病症之藥劑。

【0011】本發明之另一態樣為本發明化合物之用途，其用於診斷tau蛋白病或tau相關疾病或病症。

【0012】本發明之另一態樣為一種套組，其包含本發明之化合物或本發明之組合物及關於其使用之印刷說明書。

【0013】本發明之另一態樣為一種用於合成本發明化合物之方法。

【0014】前述發明內容僅為說明性的且不意欲以任何方式為限制性的。除了本文所描述之說明性實施例及特徵之外，本發明之其他態樣、實施例、目標及特徵將自圖式及具體實施方式及申請專利範圍變得完全顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0015】圖1展示藉由APNmAb005 ELISA分析量測之Tau聚集體的降解。在1 μ M化合物162842處理後，與媒劑相比，光學密度(O.D.) 450值降低20%，反映Tau聚集體減少。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

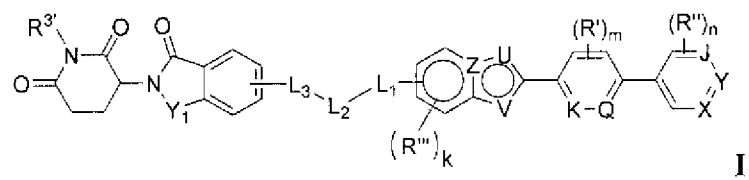
【0016】本申請案主張2019年11月13日申請之美國臨時申請案第62/935,017號之優先權，其內容以全文引用之方式併入本文中。

【0017】本發明提供特異性結合於Tau蛋白之聚集形式且亦結合於泛素E3接合酶之化合物。E3接合酶為將活化泛素轉移至靶向蛋白之特定位點的細胞內酶。

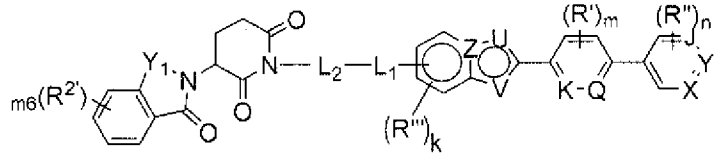
【0018】泛素係高度保守性小蛋白(8 kDa，76個胺基酸)，其在細胞內廣泛表現。在表現之後，泛素藉由泛素活化酶(「E1」)活化，隨後轉移至泛素結合酶(「E2」)。E3接合酶將泛素自E2酶轉移至目標受質。估計存在超過600種不同的E3接合酶，其識別多種不同蛋白質受質。一旦經泛素化，受質轉移至蛋白酶體，其使蛋白質降解成寡肽，最終使此等寡肽降解成單一胺基酸。泛素-蛋白酶體系統用以調節一些蛋白質之濃度，且用以降解及再循環受損或錯誤摺疊的蛋白質。

【0019】本發明提供用於治療一組與Tau聚集體有關之病症及異常的組合物及方法。本發明之方法包括向個體投與本文所述之化合物或醫藥組合物，其包含可有效治療、緩解或預防與Tau聚集體相關之病症或異常的治療有效量之本發明化合物。在某些實施例中，治療有效量之本文所述化合物對阻止、預防或逆轉神經退化性疾病之進展有效。

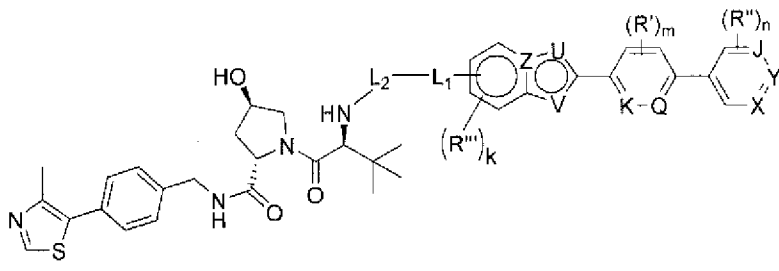
【0020】本發明之一個態樣為式(I)-(VI)中任一者之化合物：



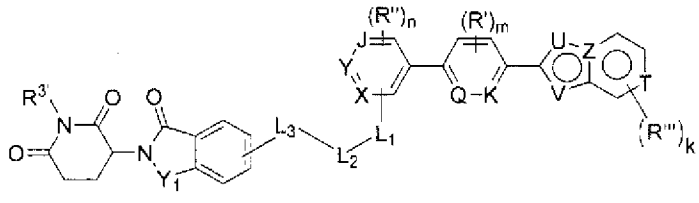
I



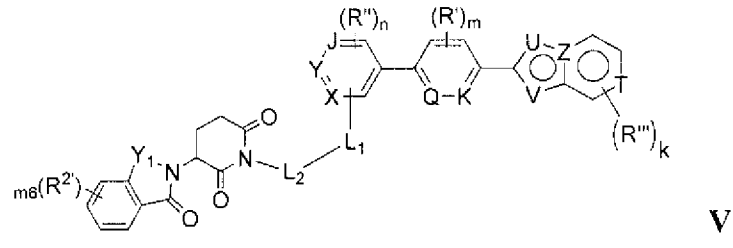
II



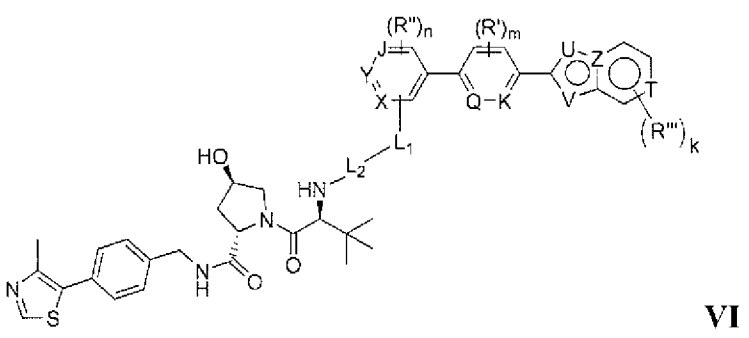
III



IV



V



VI

其中在式I中，R³為H或C₁₋₆烷基；Y₁為CH₂或 ；L₁為鍵、-

NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之鹼基、視情況經取代之烷基或氮保護基；L₃為鍵、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之鹼基、視情況經取代之烷基或氮保護基；L₂為經取代或未經取代之C₁₋₅₀烴鏈；Z為C或N；U為O、S或CH；V為N，其中Z及U不同時為雜原子；K

為CH或N；Q為CH或N；其中K及Q不同時為N；R'''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基胺基、C₁₋₆烷氧基及鹵素；k為0、1、2或3；R'在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基及C₁₋₆烷氧基；m為0、1、2、3或4；R''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷基胺基、C₃₋₆環烷基胺基、C₃₋₆環烷基及C₃₋₆雜環烷基；n為0、1或2；J為CR⁶或N；X為CR⁶或N；Y為CR⁶或N；其中J、X及Y中之至少一者為N，但J及Y不同時為N，X及Y不同時為N；R⁶獨立地選自由H、NH₂、C₁₋₆烷基及C₁₋₆烷氧基組成之群，其中NH₂、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基視情況經C₁₋₃烷基、C₃₋₆環烷基及/或鹵基中之1至3者取代；

在式II中，R^{2'}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基及NH₂；m⁶為0、1、2、3或4；Y₁為CH₂或；L₁為鍵、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基；L₂為經取代或未經取代之C₁₋₅₀烴鏈；Z為C或N；U為O、S或CH；V為N，其中Z及U不同時為雜原子；K為CH或N；Q為CH或N；其中K及Q不同時為N；R'''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基胺基、C₁₋₆烷氧基及鹵素；k為0、1、2或3；R'在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基及C₁₋₆烷氧基；m為0、1、2、3或4；R''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷基胺基、C₃₋₆環烷基及C₃₋₆雜環烷基；n為0、1或2；J為CR⁶或N；X為CR⁶或N；Y為CR⁶或N；

其中J、X及Y中之至少一者為N，但J及Y不同時為N，X及Y不同時為N； R^6 獨立地選自由H、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基組成之群，其中 NH_2 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基視情況經 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及/或鹵基中之1至3者取代；

在式III中， L_1 為鍵、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基； L_2 為經取代或未經取代之 C_{1-50} 烴鏈；Z為C或N；U為O、S或CH；V為N，其中Z及U不同時為雜原子；K為CH或N；Q為CH或N；其中K及Q不同時為N； R''' 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷氧基及鹵素；k為0、1、2或3； R' 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 C_{1-6} 烷氧基；m為0、1、2、3或4； R'' 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基胺基及 C_{3-6} 雜環烷基；n為0、1或2；J為 CR^6 或N；X為 CR^6 或N；Y為 CR^6 或N；其中J、X及Y中之至少一者為N，但J及Y不同時為N，X及Y不同時為N； R^6 獨立地選自由H、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基組成之群，其中 NH_2 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基視情況經 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及/或鹵基中之1至3者取代；

在式IV中， $R^{3'}$ 為H或 C_{1-6} 烷基； Y_1 為 CH_2 或； L_1 為鍵、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基； L_3 為鍵、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基； L_2 為經取代或未經取代之 C_{1-50} 烴鏈；Z為C或N；U為O、S或CH；V為N或NH；T為CH或N；其中U、Z、V及T

中之至多兩者含有雜原子；K為CH或N；Q為CH或N；其中K及Q不同時為N；R'''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基胺基、C₁₋₆烷氧基及鹵素；k為0、1、2或3；R'在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基及C₁₋₆烷氧基；m為0、1、2、3或4；R''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷基胺基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基胺基及C₃₋₆雜環烷基；n為0、1或2；J為CR⁶或N；X為CR⁶或N；Y為CR⁶或N；其中J、X及Y中之至少一者為N，但J及Y不同時為N，X及Y不同時為N；R⁶獨立地選自由H、NH₂、C₁₋₆烷基及C₁₋₆烷氧基組成之群，其中NH₂、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基視情況經C₁₋₃烷基、C₃₋₆環烷基及/或鹵基中之1至3者取代；

在式V中，R^{2'}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基及NH₂；m₆為0、1、2、3或4；Y₁為CH₂或；L₁為鍵、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基；L₂為經取代或未經取代之C₁₋₅₀烴鏈；Z為C或N；U為O、S或CH；V為N或NH；T為CH或N；其中U、Z、V及T中之至多兩者含有雜原子；K為CH或N；Q為CH或N；其中K及Q不同時為N；R'''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基胺基、C₁₋₆烷氧基及鹵素；k為0、1、2或3；R'在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基及C₁₋₆烷氧基；m為0、1、2、3或4；R''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷基胺基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基胺基及C₃₋₆雜環烷基；n

為0、1或2；J為CR⁶或N；X為CR⁶或N；Y為CR⁶或N；其中J、X及Y中之至少一者為N，但J及Y不同時為N，X及Y不同時為N；R⁶獨立地選自由H、NH₂、C₁₋₆烷基及C₁₋₆烷氧基組成之群，其中NH₂、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基視情況經C₁₋₃烷基、C₃₋₆環烷基及/或鹵基中之1至3者取代；

在式VI中，L₁為鍵、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基；L₂為經取代或未經取代之C₁₋₅₀烴鏈；Z為C或N；U為O、S或CH；V為N；T為CH或N；其中U、Z、V及T中之至多兩者含有雜原子；K為CH或N；Q為CH或N；其中K及Q不同時為N；R'''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基胺基、C₁₋₆烷氧基及鹵素；k為0、1、2或3；R'在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基及C₁₋₆烷氧基；m為0、1、2、3或4；R''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷基胺基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基胺基及C₃₋₆雜環烷基；n為0、1或2；J為CR⁶或N；X為CR⁶或N；Y為CR⁶或N；其中J、X及Y中之至少一者為N，但J及Y不同時為N，X及Y不同時為N；R⁶獨立地選自由H、NH₂、C₁₋₆烷基及C₁₋₆烷氧基組成之群，其中NH₂、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基視情況經C₁₋₃烷基、C₃₋₆環烷基及/或鹵基中之1至3者取代。

【0021】在某些實施例中，化合物具有式I結構。

【0022】在某些實施例中，化合物具有式II結構。

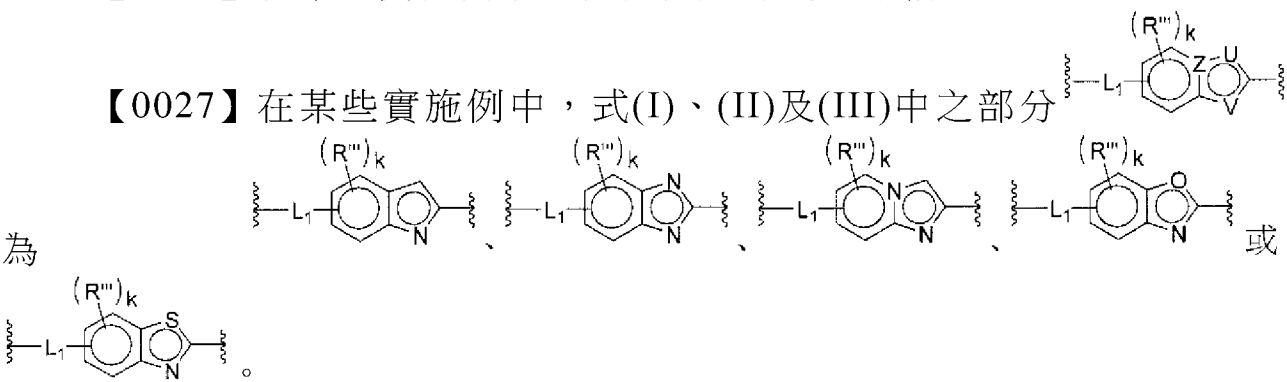
【0023】在某些實施例中，化合物具有式III結構。

【0024】在某些實施例中，化合物具有式IV結構。

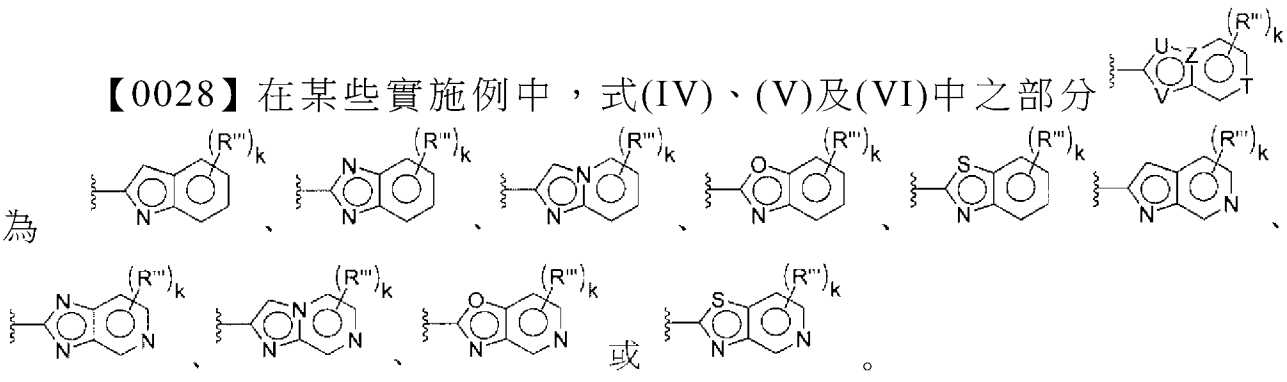
【0025】在某些實施例中，化合物具有式V結構。

【0026】在某些實施例中，化合物具有式VI結構。

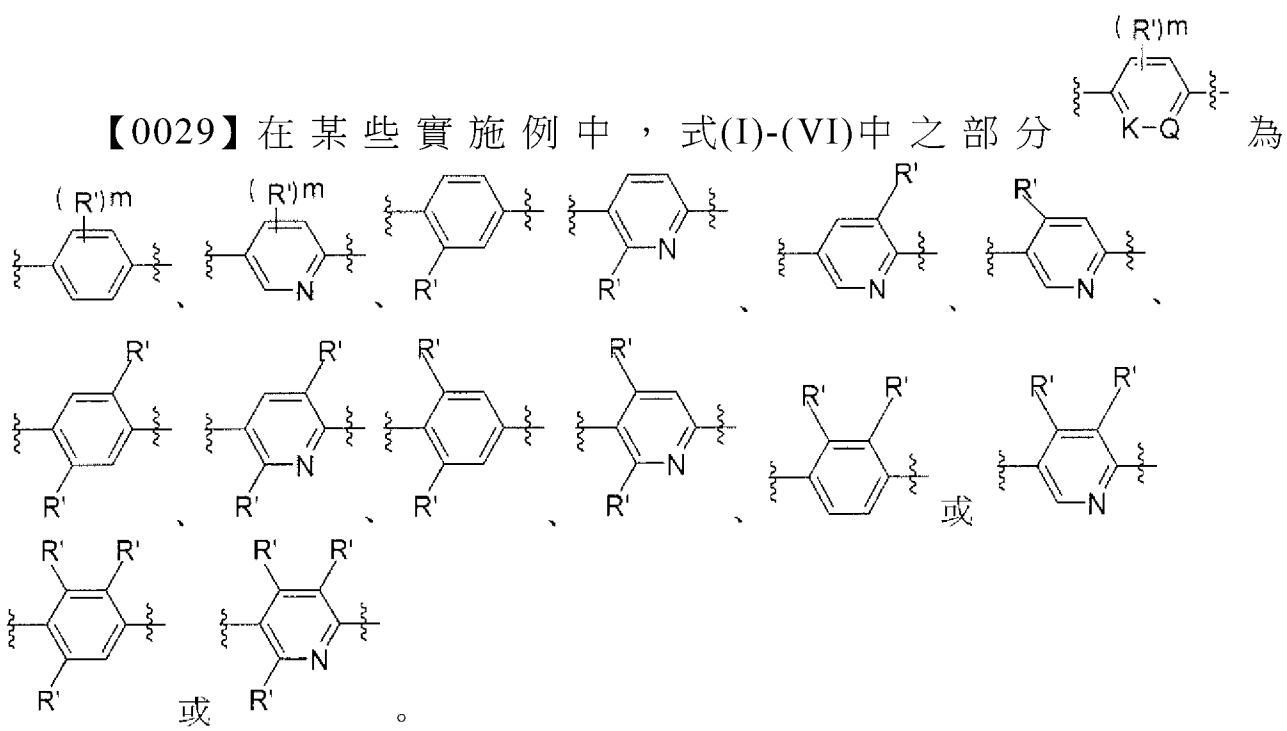
【0027】在某些實施例中，式(I)、(II)及(III)中之部分



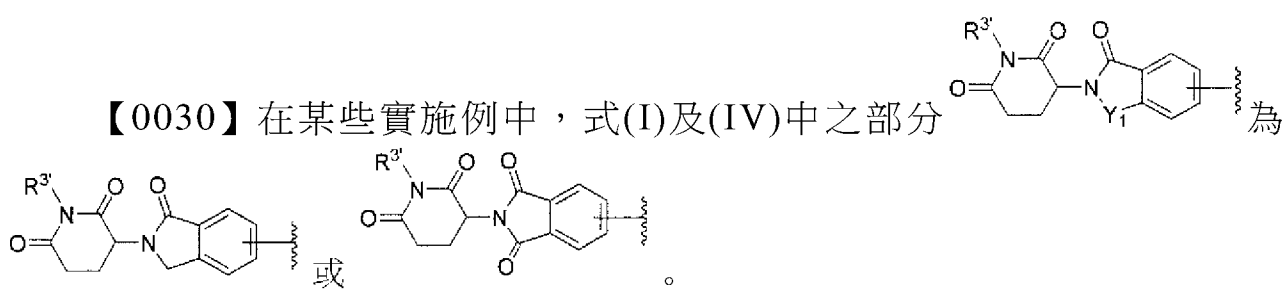
【0028】在某些實施例中，式(IV)、(V)及(VI)中之部分

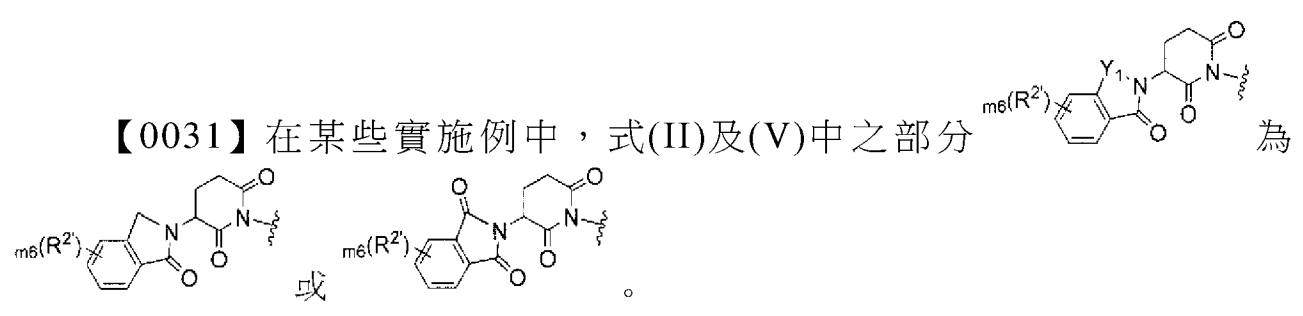


【0029】在某些實施例中，式(I)-(VI)中之部分



【0030】在某些實施例中，式(I)及(IV)中之部分





【0032】在本發明之一個實施例中，L1為鍵。

【0033】在本發明之一個實施例中，L1為-NH-、-O-或-S-。

【0034】在本發明之一個實施例中，L3為鍵。

【0035】在本發明之一個實施例中，L3為-NH-、-O-或-S-。

【0036】在本發明之一個實施例中，L2為經取代或未經取代之C₁₋₃₀ 烴鏈，視情況其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-或環狀部分置換，其中R^{a1}獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁₋₆烷基或氮保護基。

【0037】在某些實施例中，L2為未經取代之C₁₋₃₀烴鏈，視情況其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-或環狀部分置換，其中R^{a1}獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁₋₆烷基或氮保護基。

【0038】在某些實施例中，L2為經取代或未經取代之C₁₋₂₄烴鏈，視情況其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-或環狀部分置換，其中R^{a1}獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁₋₆烷基或氮保護基。

【0039】在某些實施例中，L2為未經取代之C₁₋₂₄烴鏈，視情況其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-或環狀部分置換，其中R^{a1}獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁₋₆烷基或氮保護基。

【0040】在某些實施例中，L2為經取代或未經取代之C₁₋₂₀烴鏈，視情況其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-或

環狀部分置換，其中R^{a1}獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁₋₆烷基或氮保護基。

【0041】在某些實施例中，L2為未經取代之C₁₋₂₀烴鏈，視情況其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-或環狀部分置換，其中R^{a1}獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁₋₆烷基或氮保護基。

【0042】在某些實施例中，L2之烴鏈之至少一個鏈原子獨立地經-O-置換。

【0043】在某些實施例中，L2之鏈長度包含至多50個連續共價鍵結原子，不包括氫原子及取代基。

【0044】在某些實施例中，L2長度包含至多例如46、45、40、35、32、30、25、23、20、15、14、12、11、10、9、8、7、6、5、3個連續共價鍵結原子，不包括氫原子及取代基。

【0045】在某些實施例中，L2中之原子中之任一者可經取代。在某些實施例中，連接基團L2中之原子中無一者經取代。在某些實施例中，連接基團中之碳原子中無一者經取代。

【0046】在某些實施例中，L2為含有不對稱碳/立構中心之連接基團，亦即，帶有4個連接至其上之不同基團之sp³混成碳原子。在某些實施例中，包含此類L2基團之化合物對映異構性增濃或實質上對映異構性增濃。在某些實施例中，包含此類L2基團之化合物為對映異構性純的。在某些實施例中，包含此類L2基團之化合物為外消旋的。

【0047】在某些實施例中，L2包含經取代或未經取代之伸碳環基、經取代或未經取代之伸雜環基、經取代或未經取代之伸芳基、經取代或未經取代之伸雜芳基或經取代或未經取代之伸雜烷基或其組合。在某些實施

例中，L2為經取代或未經取代之伸碳環基、經取代或未經取代之伸雜環基、經取代或未經取代之伸芳基、經取代或未經取代之伸雜芳基或經取代或未經取代之伸雜烷基。在某些實施例中，L2係選自由以下組成之群的連接基團：經取代及未經取代之伸烷基、經取代及未經取代之伸烯基、經取代及未經取代之伸炔基、經取代及未經取代之伸雜烷基、經取代及未經取代之伸雜烯基、經取代及未經取代之伸雜炔基、經取代及未經取代之伸雜環基、經取代及未經取代之伸碳環基、經取代及未經取代之伸芳基、經取代及未經取代之伸雜芳基，及其組合。

【0048】提及L2係本文所描述之二價部分之至少兩個實例之組合係指由第一二價部分之至少一個實例及第二二價部分之至少一個實例組成的連接基團，其中第一及第二二價部分相同或不同且在本文所述之二價部分的範疇內，且第一及第二二價部分之實例彼此連續共價連接。舉例而言，當L2為伸烷基及伸雜烷基連接基團之組合時，-伸烷基-伸雜烷基-、-伸烷基-(伸雜烷基)₂-及-伸雜烷基-伸烷基-伸雜烷基-均在L2之範疇內，其中連接基團中之任一者中的伸烷基之各實例可相同或不同，且連接基團中之任一者中的伸雜烷基之各實例可相同或不同。

【0049】在某些實施例中，L2包含經取代或未經取代之伸烷基之至少一個實例，例如經取代或未經取代之C₁₋₆伸烷基、經取代或未經取代之C₁₋₂伸烷基、經取代或未經取代之C₁₋₃伸烷基、經取代或未經取代之C₃₋₄伸烷基、經取代或未經取代之C₄₋₅伸烷基、經取代或未經取代之C₅₋₆伸烷基、經取代或未經取代之C₃₋₆伸烷基或經取代或未經取代之C₄₋₆伸烷基。例示性伸烷基包括未經取代之伸烷基，諸如亞甲基(-CH₂-)、伸乙基(-(CH₂)₂-)、伸正丙基(-(CH₂)₃-)、伸正丁基(-(CH₂)₄-)、伸正戊基(-(CH₂)₅-)

及伸正己基($-(\text{CH}_2)_6-$)。

【0050】在某些實施例中，L2包含經取代或未經取代之伸烯基之至少一個實例，例如經取代或未經取代之 C_{2-6} 伸烯基、經取代或未經取代之 C_{1-3} 伸烯基、經取代或未經取代之 C_{3-4} 伸烯基、經取代或未經取代之 C_{4-5} 伸烯基或經取代或未經取代之 C_{5-6} 伸烯基。

【0051】在某些實施例中，L2包含經取代或未經取代之伸炔基之至少一個實例，例如經取代或未經取代之 C_{2-6} 伸炔基、經取代或未經取代之 C_{2-3} 伸炔基、經取代或未經取代之 C_{3-4} 伸炔基、經取代或未經取代之 C_{4-5} 伸炔基或經取代或未經取代之 C_{5-6} 伸炔基。

【0052】在某些實施例中，L2包含經取代或未經取代之伸雜烷基之至少一個實例，例如經取代或未經取代之雜 C_{1-6} 伸烷基、經取代或未經取代之雜 C_{1-2} 伸烷基、經取代或未經取代之雜 C_{2-3} 伸烷基、經取代或未經取代之雜 C_{3-4} 伸烷基、經取代或未經取代之雜 C_{4-5} 伸烷基或經取代或未經取代之雜 C_{5-6} 伸烷基。例示性伸雜烷基包括未經取代之伸雜烷基，諸如- $(\text{CH}_2)_2-\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{O}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{O}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5\text{O}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_6-$ 及 $-\text{O}(\text{CH}_2)_6\text{O}-$ 及醯胺基(例如 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ 及 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$)。

【0053】在某些實施例中，L2包含經取代或未經取代之伸雜烯基之至少一個實例，例如經取代或未經取代之雜 C_{2-6} 伸烯基、經取代或未經取代之雜 C_{1-3} 伸烯基、經取代或未經取代之雜 C_{3-4} 伸烯基、經取代或未經取代之雜 C_{4-5} 伸烯基或經取代或未經取代之雜 C_{5-6} 伸烯基。

【0054】在某些實施例中，L2包含經取代或未經取代之伸雜炔基之至少一個實例，例如經取代或未經取代之雜 C_{2-6} 伸炔基、經取代或未經取

代之雜C₂₋₃伸炔基、經取代或未經取代之雜C₃₋₄伸炔基、經取代或未經取代之雜C₄₋₅伸炔基或經取代或未經取代之雜C₅₋₆伸炔基。

【0055】在某些實施例中，L2包含經取代或未經取代之伸碳環基之至少一個實例，例如經取代或未經取代之C₃₋₆伸碳環基、經取代或未經取代之C₃₋₄伸碳環基、經取代或未經取代之C₄₋₅伸碳環基或經取代或未經取代之C₅₋₆伸碳環基。

【0056】在某些實施例中，L2包含經取代或未經取代之伸雜環基之至少一個實例，例如經取代或未經取代之3-6員伸雜環基、經取代或未經取代之3-4員伸雜環基、經取代或未經取代之4-5員伸雜環基或經取代或未經取代之5-6員伸雜環基。在某些實施例中，L2之烴鏈之至少一個鏈原子獨立地經具有1至4個選自由氮、氧及硫組成之群的環雜原子之5-8員雜環基置換。在某些實施例中，L2之烴鏈之至少一個鏈原子獨立地經具有1至3個選自由氮及氧組成之群的環雜原子之6員雜環基置換。在某些實施例中，L2之烴鏈之至少一個鏈原子獨立地經吡啶、吡啶或嗎啉置換。

【0057】在某些實施例中，L2包含經取代或未經取代之伸芳基之至少一個實例，例如經取代或未經取代之伸苯基。在某些實施例中，L2之烴鏈之至少一個鏈原子獨立地經視情況經取代之苯基置換。

【0058】在某些實施例中，L2包含經取代或未經取代之伸雜芳基之至少一個實例，例如經取代或未經取代之5至6員伸雜芳基。

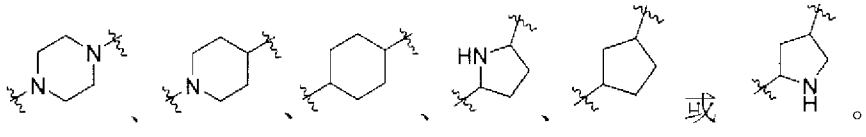
【0059】在某些實施例中，L₂為未經取代之烴鏈，視情況其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-NR^{a1}-置換，且R^{a1}之各實例獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁₋₆烷基或氮保護基，或視情況，R^{a1}之兩個實例與其插入原子結合在一起形成經取代或未經取代之雜環或經取代或未經取代之雜

芳環。在某些實施例中， R^{a1} 之至少一個實例為氫。在某些實施例中， R^{a1} 之至少一個實例為經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基(例如經取代或未經取代之甲基或乙基)。在某些實施例中， R^{a1} 之至少一個實例為氮保護基(例如苯甲基(Bn)、碳酸第三丁酯(BOC或Boc)、胺基甲酸苯甲酯(Cbz)、碳酸9-芴基甲基酯(Fmoc)、三氟乙醯基、三苯基甲基、乙醯基或對甲苯磺醯胺(Ts))。

【0060】在某些實施例中，L2為視情況經取代之 C_{1-45} 烴鏈，視情況其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{a1}-$ 、 $-S-$ 或環狀部分置換，其中 R^{a1} 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基或氮保護基。在某些實施例中，L2為未經取代之 C_{1-45} 烴鏈，視情況其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{a1}-$ 、 $-S-$ 或環狀部分置換，其中 R^{a1} 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基或氮保護基。在某些實施例中，L2為視情況經取代之 C_{1-24} 烴鏈，視情況其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{a1}-$ 、 $-S-$ 或環狀部分置換，其中 R^{a1} 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基或氮保護基。在某些實施例中，L2為未經取代之 C_{1-24} 烴鏈，視情況其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{a1}-$ 、 $-S-$ 或環狀部分置換，其中 R^{a1} 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基或氮保護基。在某些實施例中，L2為視情況經取代之 C_{1-20} 烴鏈，視情況其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{a1}-$ 、 $-S-$ 或環狀部分置換，其中 R^{a1} 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基或氮保護基。在某些實施例中，L2為未經取代之 C_{1-20} 烴鏈，視情況其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{a1}-$ 、 $-S-$ 或環狀部分置換，其中 R^{a1} 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基或氮

保護基。在某些實施例中，L2為視情況經取代之C₁₋₃₀烴鏈，其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-O-或-NR^{a1}-置換。在某些實施例中，L2為未經取代之C₁₋₃₀烴鏈，其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-O-或-NR^{a1}-置換。在某些實施例中，L2為未經取代之C₁₋₃₀烴鏈，其中烴鏈之至少一個鏈原子獨立地經-O-置換。在某些實施例中，L2為未經取代之C₁₋₂₆烴鏈，其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-或-NR^{a1}-置換。在某些實施例中，L2為未經取代之C₁₋₂₀烴鏈，其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-O-置換。在某些實施例中，L2為未經取代之C₅₋₂₆烴鏈，其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-或-NR^{a1}-置換。在某些實施例中，L2為未經取代之C₅₋₂₆烴鏈，其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-O-置換。在某些實施例中，L2為未經取代之C₅₋₂₀烴鏈，其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-或-NR^{a1}-置換。在某些實施例中，L2為未經取代之C₅₋₂₀烴鏈，其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-O-或-NR^{a1}-置換。在某些實施例中，L2為未經取代之C₅₋₁₅烴鏈，其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-或-NR^{a1}-置換。在某些實施例中，L2為未經取代之C₁₅₋₂₀烴鏈，其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-或-NR^{a1}-置換。在某些實施例中，L2為未經取代之C₂₀₋₂₅烴鏈，其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-或-NR^{a1}-置換。在某些實施例中，L2為經取代或未經取代之C₁₋₄₅烴鏈。在某些實施例中，L2為經取代或未經取代之C₅₋₄₀烴鏈。在某些實施例中，L2之烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-、-S-、-NR^{a1}-、-N=或=N-置換。在某些實施例中，L2之烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-或-NR^{a1}-置換，其中R^{a1}獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁₋₆烷基或氮保護基。在某些實施

例中，L2為未經取代之C₁₋₂₆烴鏈，其中烴鏈之至少一個鏈原子獨立地經-O-置換。本文中之環狀部分係指伸環烷基或伸雜環烷基，諸如



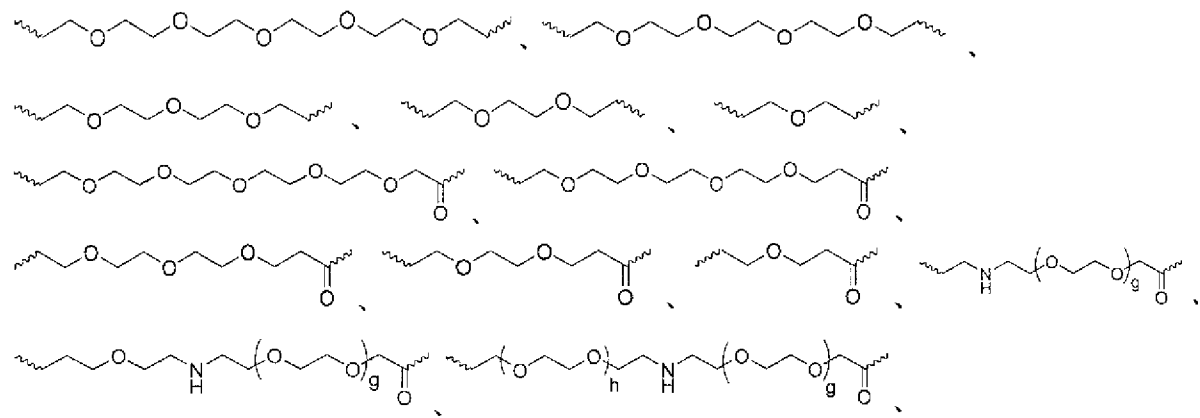
【0061】在某些實施例中，L2為全碳經取代或未經取代之C₁₋₄₅烴鏈。在某些實施例中，L2為全碳經取代或未經取代之C₁₋₃₀烴鏈。在某些實施例中，L2為全碳經取代或未經取代之C₁₋₂₆烴鏈。在某些實施例中，L2為全碳經取代或未經取代之C₁₋₂₄烴鏈。在某些實施例中，L2為全碳經取代或未經取代之C₁₋₂₀烴鏈。在某些實施例中，L2為全碳經取代或未經取代之C₁₋₂₀烴鏈。

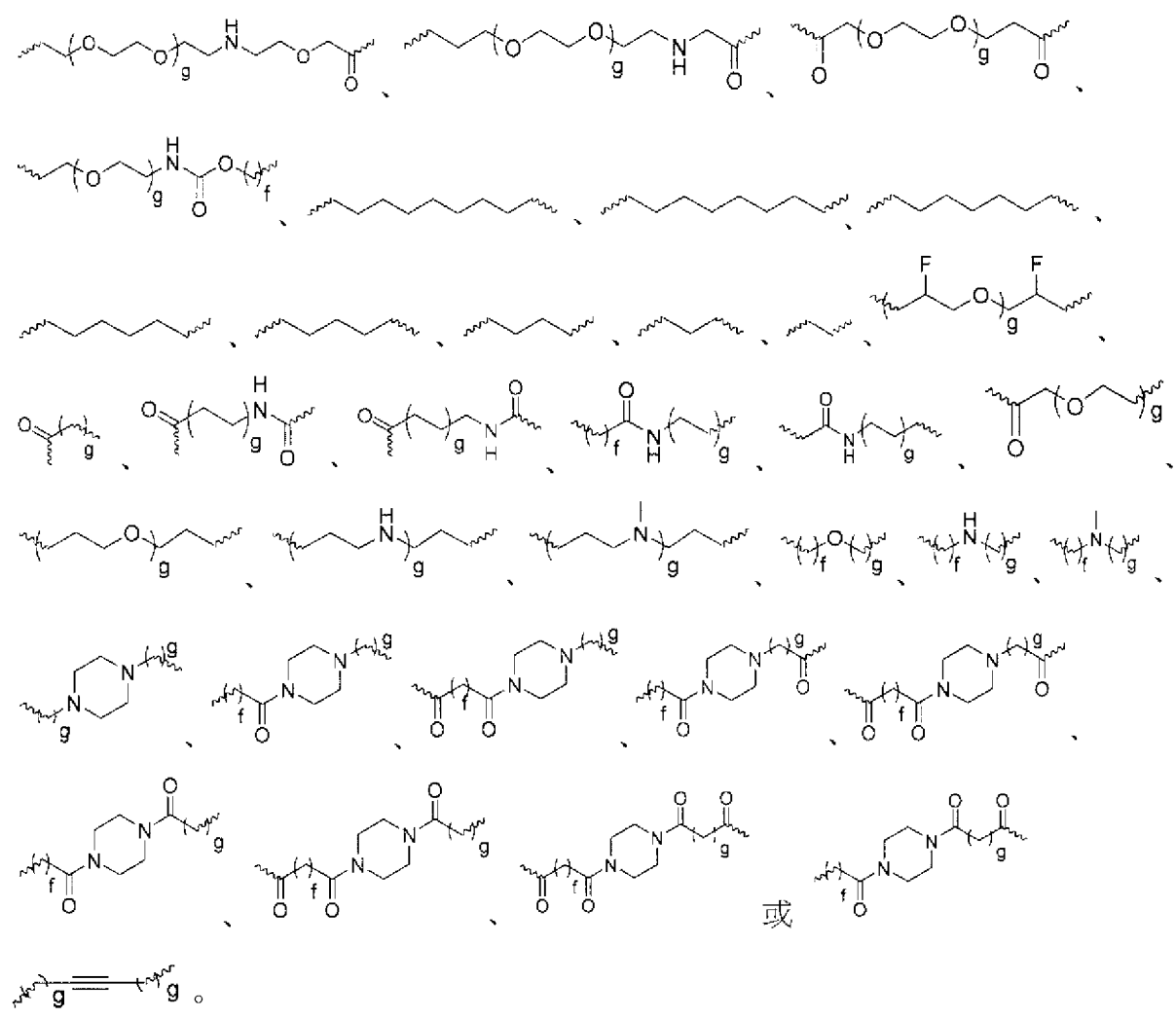
【0062】在某些實施例中，L2為 $\left(\text{O}-\text{CH}_2 \right)_g$ 。在某些實施例中，L2包括部分，其中g為1、2、3、4、5或6。在某些實施例中，g為1。在某些實施例中，g為2。在某些實施例中，g為3。在某些實施例中，g為4。在某些實施例中，g為5。在某些實施例中，g為6。

【0063】在某些實施例中，L2包括部分-NHC(=O)-。

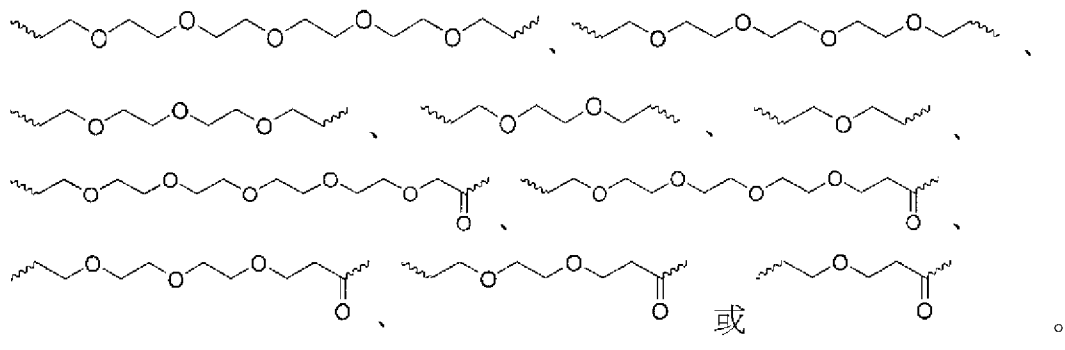
【0064】在某些實施例中，L2包括部分-NH-。

【0065】本發明之L2之實例包括但不限於：

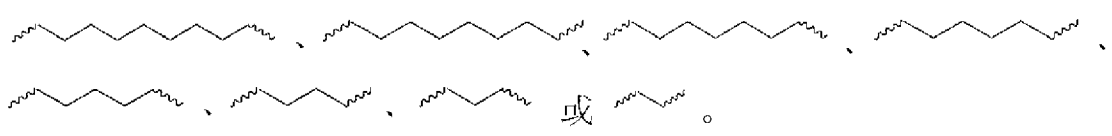




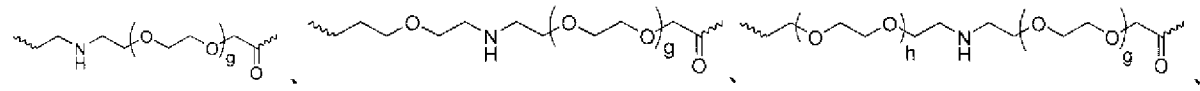
【0066】在某些實施例中，L2具有下式：

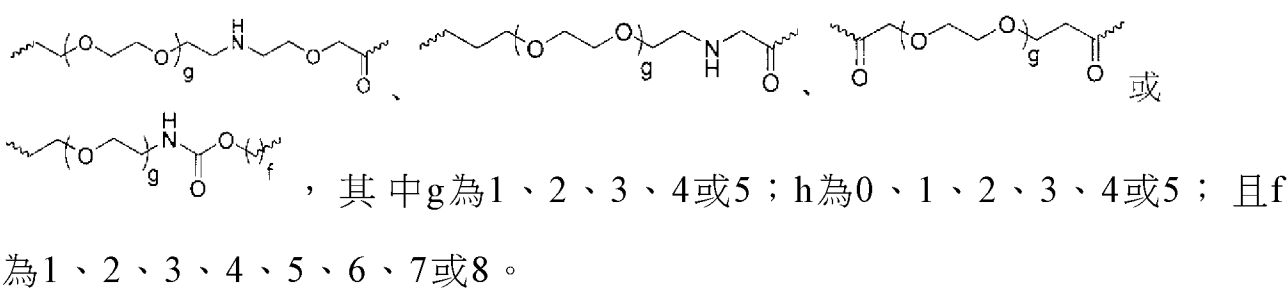


【0067】在某些實施例中，L2具有下式：

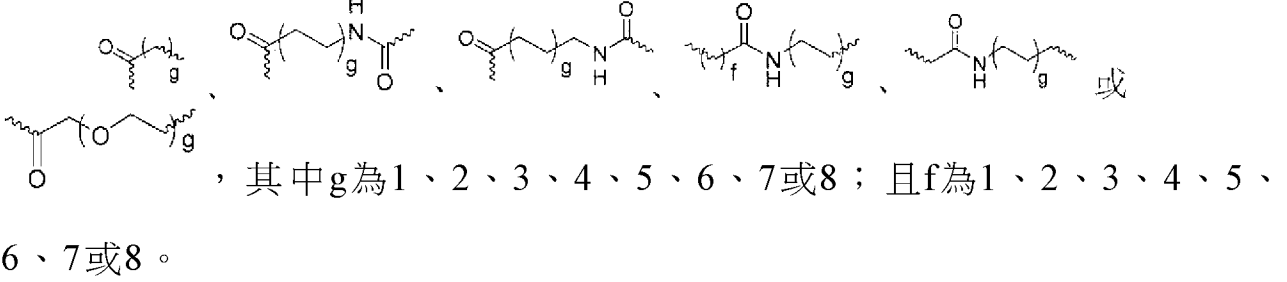


【0068】在某些實施例中，L2具有下式：

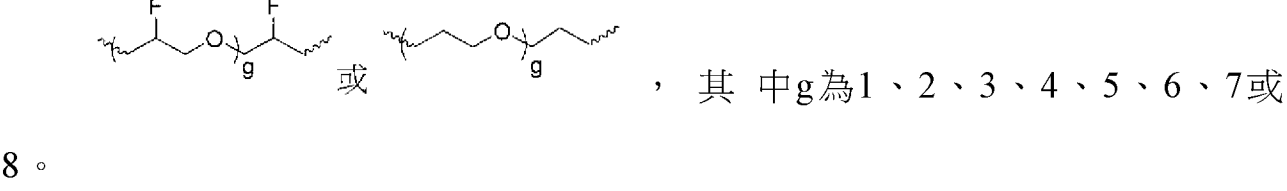




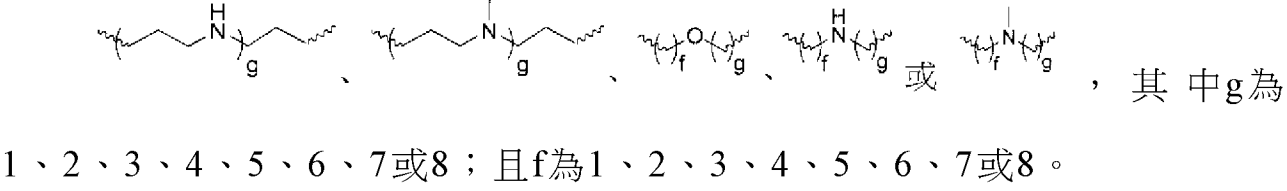
【0069】在某些實施例中，L2具有下式：



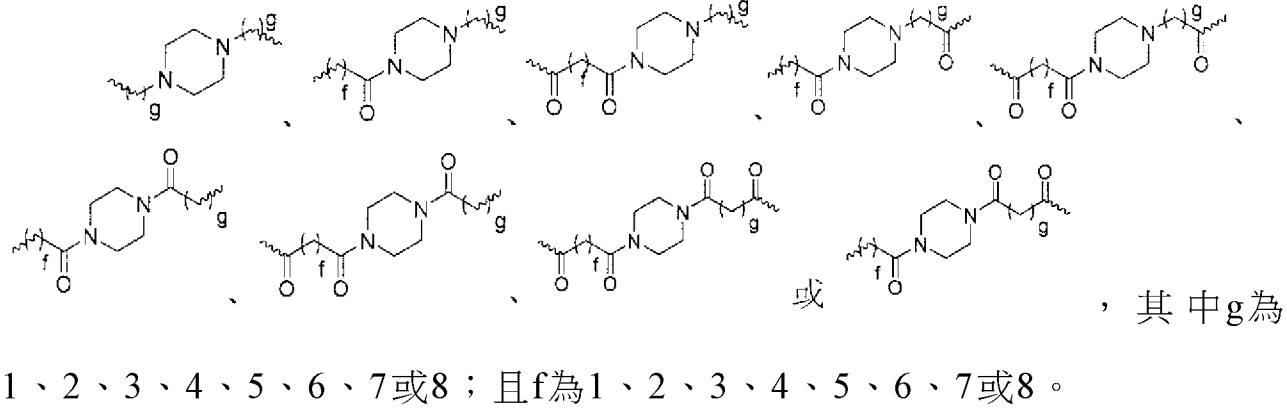
【0070】在某些實施例中，L2具有下式：

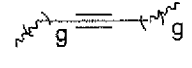


【0071】在某些實施例中，L2具有下式：

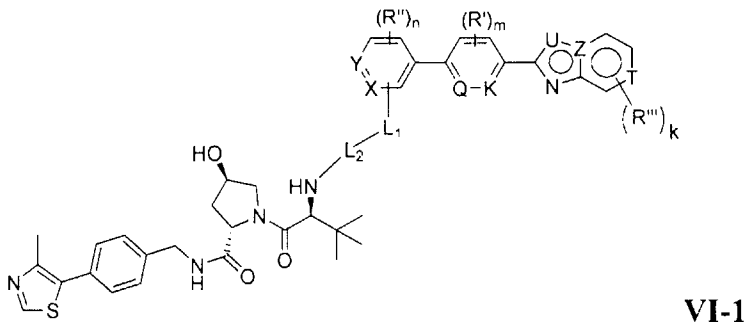
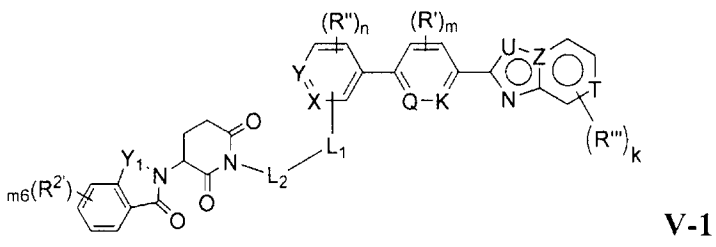
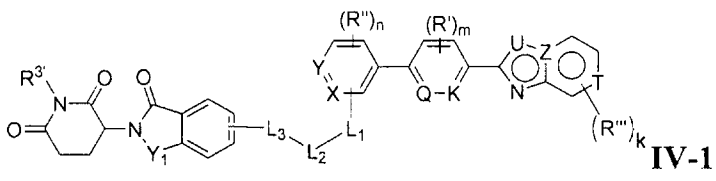
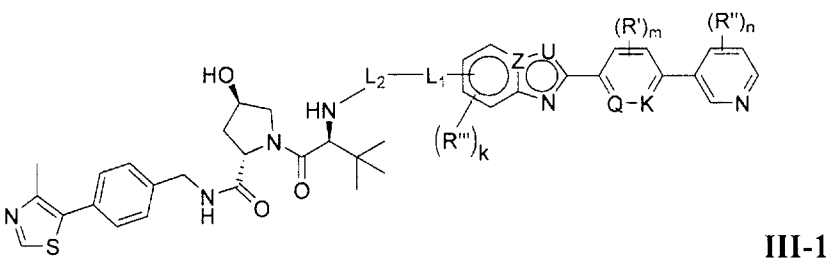
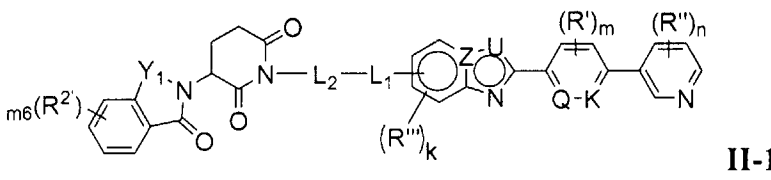
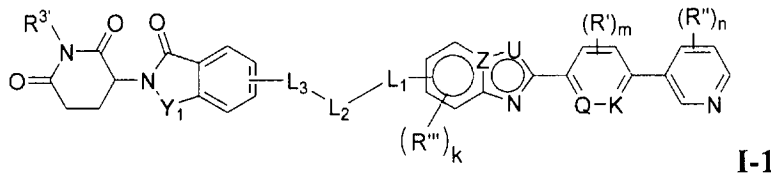


【0072】在某些實施例中，L2具有下式：



【0073】在某些實施例中，L2具有下式：，其中g為1、2、3、4、5、6、7或8。

【0074】 在某些實施例中，本發明之化合物具有如下結構中之任一者，



其中在式I-1中，R^{3'}為H或C₁₋₆烷基；Y₁為CH₂或 ；L₁為鍵、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷

基或氮保護基； L_3 為鍵、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基； L_2 為經取代或未經取代之 C_{1-50} 烴鏈；Z為C或N；U為O、S或CH；其中Z及U不同時為雜原子；Q為CH或N；K為CH或N；其中Q及K不同時為N； R''' 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷氧基及鹵素；k為0、1、2或3； R' 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 C_{1-6} 烷氧基；m為0、1、2、3或4； R'' 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基胺基及 C_{3-6} 雜環烷基；n為0、1或2；

在式II-1中， $R^{2'}$ 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基及 NH_2 ； m_6 為0、1、2、3或4； Y_1 為 CH_2 或； L_1 為鍵、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基； L_3 為鍵、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基； L_2 為經取代或未經取代之 C_{1-50} 烴鏈；Z為C或N；U為O、S或CH；其中Z及U不同時為雜原子；Q為CH或N；K為CH或N；其中Q及K不同時為N； R''' 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷氧基及鹵素；k為0、1、2或3； R' 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 C_{1-6} 烷氧基；m為0、1、2、3或4； R'' 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基胺基及 C_{3-6} 雜環烷基；n為0、1或2；

在式III-1中， L_1 為鍵、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基； L_3 為鍵、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基； L_2 為經取代或未經取代之 C_{1-50} 烴鏈；Z為C或N；U為O、S或CH；其中Z及U不同時為雜原子；Q為CH或N；K為CH或N；其中Q及K不同時為N； R''' 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷氧基及鹵素；k為0、1、2或3； R' 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 C_{1-6} 烷氧基；m為0、1、2、3或4； R'' 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基胺基及 C_{3-6} 雜環烷基；n為0、1或2；

在式IV-1中， $R^{3'}$ 為H或 C_{1-6} 烷基； Y_1 為 CH_2 或； L_1 為鍵、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基； L_3 為鍵、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基； L_2 為經取代或未經取代之 C_{1-50} 烴鏈；Z為C或N；U為O、S或CH；T為CH或N；其中僅U、Z及T中之一者為雜原子；Q為CH或N；K為CH或N；其中Q及K不同時為N； R''' 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷氧基及鹵素；k為0、1、2或3； R' 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 C_{1-6} 烷氧基；m為0、1、2、3或4； R'' 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基胺基及 C_{3-6} 雜環烷基；n為0、1或2；X為 CR^6 或N；Y為

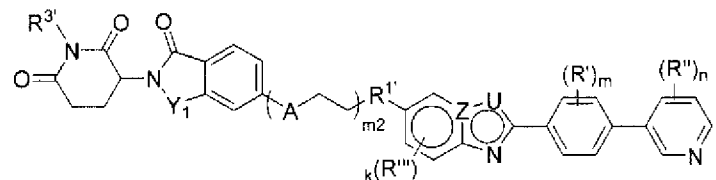
CR⁶或N；其中X及Y中之一者為N，而另一者為CR⁶；R⁶獨立地選自由H、NH₂、C₁₋₆烷基及C₁₋₆烷氧基組成之群，其中NH₂、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基視情況經C₁₋₃烷基、C₃₋₆環烷基及/或鹵基中之1至3者取代；

在式V-1中，R^{2'}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基及NH₂；m₆為0、1、2、3或4；Y₁為CH₂或；L₁為鍵、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基；L₃為鍵、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基；L₂為經取代或未經取代之C₁₋₅₀烴鏈；Z為C或N；U為O、S或CH；T為CH或N；其中僅U、Z及T中之一者為雜原子；Q為CH或N；K為CH或N；其中Q及K不同時為N；R'''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基胺基、C₁₋₆烷氧基及鹵素；k為0、1、2或3；R'在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基及C₁₋₆烷氧基；m為0、1、2、3或4；R''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷基胺基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基胺基及C₃₋₆雜環烷基；n為0、1或2；X為CR⁶或N；Y為CR⁶或N；其中X及Y中之一者為N，而另一者為CR⁶；R⁶獨立地選自由H、NH₂、C₁₋₆烷基及C₁₋₆烷氧基組成之群，其中NH₂、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基視情況經C₁₋₃烷基、C₃₋₆環烷基及/或鹵基中之1至3者取代；

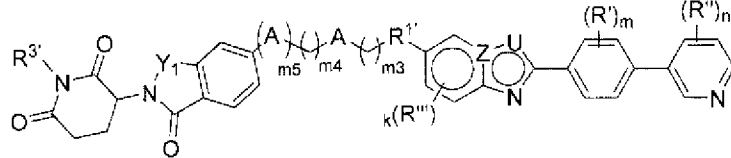
在式VI-1中，L₁為鍵、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基；L₃為鍵、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基；L₂為

經取代或未經取代之C₁₋₅₀烴鏈；Z為C或N；U為O、S或CH；T為CH或N；其中僅U、Z及T中之一者為雜原子；Q為CH或N；K為CH或N；其中Q及K不同時為N；R'''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基胺基、C₁₋₆烷氧基及鹵素；k為0、1、2或3；R'在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基及C₁₋₆烷氧基；m為0、1、2、3或4；R''在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷基胺基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基胺基及C₃₋₆雜環烷基；n為0、1或2；X為CR⁶或N；Y為CR⁶或N；其中X及Y中之一者為N，而另一者為CR⁶；R⁶獨立地選自由H、NH₂、C₁₋₆烷基及C₁₋₆烷氧基組成之群，其中NH₂、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基視情況經C₁₋₃烷基、C₃₋₆環烷基及/或鹵基中之1至3者取代。

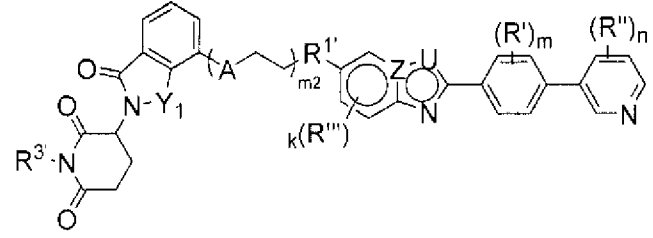
【0075】在某些實施例中，式I-1化合物具有以下式1、5、6、8、10或13，

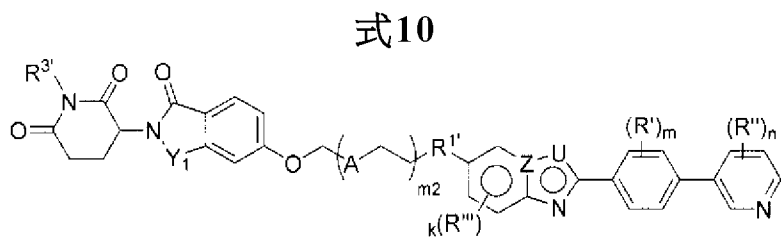
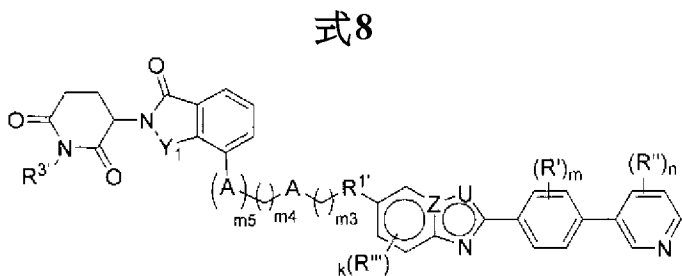
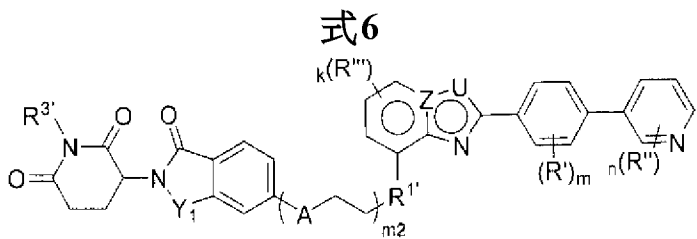


式1



式5





式13。

【0076】本發明之一實施例為**式1**化合物，其中R'為H、C₁₋₃鹵烷基或C₁₋₃烷氧基，較佳H、CF₃、CCl₃、甲氧基或乙氧基，更佳H、CF₃或甲氧基。

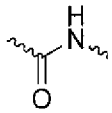
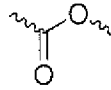
【0077】本發明之一實施例為**式1**化合物，其中m為0、1、2、3或4，較佳0或1。

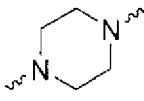
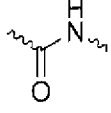
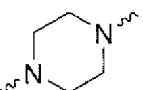
【0078】本發明之一實施例為**式1**化合物，其中R''為H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₅環烷基胺基及C₃₋₅雜環烷基，較佳H、F、Cl、NH₂、甲氧基、乙氧基、甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基、環丙基、環丁基或環戊基，更佳H、F、二甲基胺基或環丙基。

【0079】本發明之一實施例為**式1**化合物，其中n為0、1或2，較佳0或1。

【0080】本發明之一實施例為**式1**化合物，其中R'''為H、OH或鹵素，較佳H、OH、F或Cl，更佳H。

【0081】本發明之一實施例為**式1**化合物，其中k為0、1、2或3，較佳0或1。

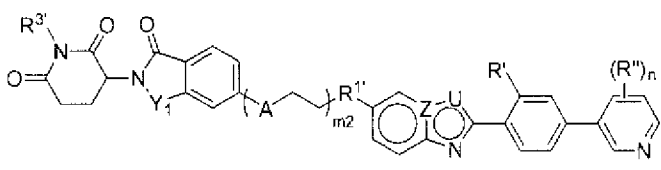
【0082】本發明之一實施例為**式1**化合物，其中R^{1'}為O、NH、
 或 .

【0083】本發明之一實施例為**式1**化合物，其中A為O、NH、
 或 , 較佳O或 .

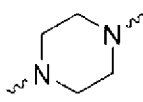
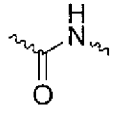
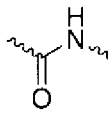
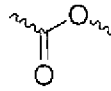
【0084】本發明之一實施例為**式1**化合物，其中m₂為2、3、4或6，較佳2或6。

【0085】本發明之一實施例為**式1**化合物，其中R^{3'}為H或C₁₋₃烷基，較佳H或甲基，更佳H。

【0086】本發明之一實施例為**式1**化合物，其具有如**式1-1**中所示之結構，



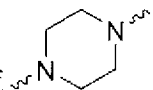
式1-1。

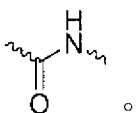
【0087】在**式1-1**中，R^{3'}為H或C₁₋₃烷基；Y₁為CH₂或 ；A為O、NH、
 或 ；m₂為1、2、3、4、5、6及7；R^{1'}為O、NH、
 或 ；U為O、S或CH；Z為C或N；其中U及Z不同時為雜原

子；R'為H、C₁₋₃鹵烷基或C₁₋₃烷氧基；R''為H、F、Cl、OH、NH₂、C₁₋₃烷氧基、甲基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基或環丙基胺基；n為0、1或2。

【0088】本發明之一實施例為式1-1化合物，其中m₂為2、3、4或6，較佳2或6。

【0089】本發明之一實施例為式1-1化合物，其中R^{3'}為H或甲基。

【0090】本發明之一實施例為式1-1化合物，其中A為O或.

【0091】本發明之一實施例為式1-1化合物，其中R^{1'}為O、NH或.

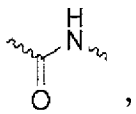
【0092】本發明之一實施例為式1-1化合物，其中Z為N，U為CH。

【0093】本發明之一實施例為式1-1化合物，其中Z為C，U為S或O。

【0094】本發明之一實施例為式1-1化合物，其中R''為H、F、Cl、OH、NH₂、甲氧基、甲基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、環丙基或環丙基胺基，較佳H、F、甲基胺基、二甲基胺基或環丙基胺基。

【0095】本發明之一實施例為式1-1化合物，其中R'為H、C₁₋₃氟烷基、甲氧基或乙氧基，較佳R'為H、甲氧基或CF₃。

【0096】本發明之一實施例為式5化合物，其中R^{3'}為H或C₁₋₃烷基，較佳H或甲基。

【0097】本發明之一實施例為式5化合物，其中A為O、NH或, 較佳O。

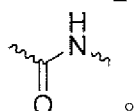
【0098】本發明之一實施例為式5化合物，其中m₄為0、1、2或3，

較佳0或3。

【0099】本發明之一實施例為**式5**化合物，其中m5為0、1、2或3，較佳0或1。

【0100】本發明之一實施例為**式5**化合物，其中m3為1、2、3、4、5或6，較佳3或5。

【0101】本發明之一實施例為**式5**化合物，其中R^{1'}為O、NH或



【0102】本發明之一實施例為**式5**化合物，其中R^{'''}為H、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基或鹵素，較佳H、甲基、甲氧基或F，更佳H。

【0103】本發明之一實施例為**式5**化合物，其中k為0、1、2或3，較佳0或1。

【0104】本發明之一實施例為**式5**化合物，其中Z為C，U為O或S。

【0105】本發明之一實施例為**式5**化合物，其中Z為N，U為CH。

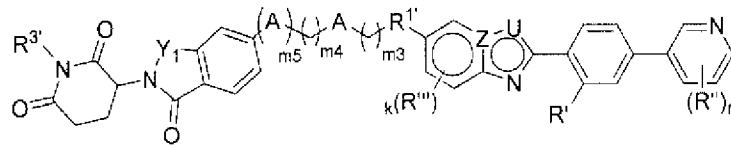
【0106】本發明之一實施例為**式5**化合物，其中R'為H、鹵素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃鹵烷基或C₁₋₃烷氧基，較佳H、F、CF₃、CCl₃、甲基或甲氧基，更佳H或CF₃。

【0107】本發明之一實施例為**式5**化合物，其中m為0、1、2或3，較佳0或1。

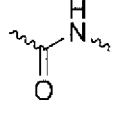
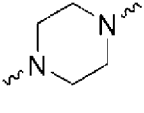
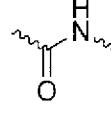
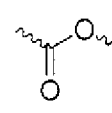
【0108】本發明之一實施例為**式5**化合物，其中R^{''}為H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃鹵烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₅環烷基胺基或C₃₋₅雜環烷基，較佳H、F、OH、NH₂、甲基、甲氧基、CF₃、CCl₃、甲基胺基、環丙基或二甲基胺基，更佳H、F、CF₃、環丙基、環丙基胺基或二甲基胺基。

【0109】本發明之一實施例為式5化合物，其中n為0、1或2，較佳0或1。

【0110】本發明之一實施例為式5化合物，其具有如式5-1中所示之結構，



式5-1

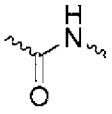
【0111】在式5-1中，R^{3'}為H或C₁₋₃烷基；Y₁為CH₂或 ；A為O、NH、或 ；m₅為0或1；m₄為0、1、2、3或4；m₃為1、2、3、4、5或6；R^{1'}為O、NH、或 ；Z為C或N；U為O、S或CH；其中Z及U不同時為雜原子；R^{'''}為H、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基或鹵素；R'為H、鹵素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃鹵烷基或C₁₋₃烷氧基；R''為H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃鹵烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₅環烷基胺基及C₃₋₅雜環烷基；n為0、1或2。

【0112】本發明之一實施例為式5-1化合物，其中A為O。

【0113】本發明之一實施例為式5-1化合物，其中m₅為0或1。

【0114】本發明之一實施例為式5-1化合物，其中m₄為0或3。

【0115】本發明之一實施例為式5-1化合物，其中m₃為3、5。

【0116】本發明之一實施例為式5-1化合物，其中R^{1'}為O、NH或 。

【0117】本發明之一實施例為式5-1化合物，其中Z為C，U為O或S。

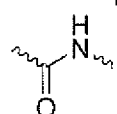
【0118】本發明之一實施例為**式5-1**化合物，其中Z為N，U為CH。

【0119】本發明之一實施例為**式5-1**化合物，其中R'為H、鹵素、C₁₋₃烷基、C₁₋₃氟烷基或C₁₋₃烷氧基，較佳H、甲基、CF₃、甲基或甲氧基，更佳H或CF₃。

【0120】本發明之一實施例為**式5-1**化合物，其中R''為H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃鹵烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₅環烷基胺基或C₃₋₅雜環烷基，較佳H、F、CF₃、胺基、甲基胺基、二甲基胺基、環丙基或環丙基胺基，更佳H、F、CF₃、二甲基胺基、環丙基胺基或環丙基。

【0121】本發明之一實施例為**式6**化合物，其中R^{3'}為H或C₁₋₃烷基，較佳H或甲基。

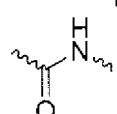
【0122】本發明之一實施例為**式6**化合物，其中A為O、NH或



，較佳O或NH。

【0123】本發明之一實施例為**式6**化合物，其中m₂為1、2、3、4、5、6或7，較佳2或6。

【0124】本發明之一實施例為**式6**化合物，其中R^{1'}為O、NH或



，較佳O或NH。

【0125】本發明之一實施例為**式6**化合物，其中Z為C或N，且U為O、S或CH，其中Z及U不同時為雜原子；較佳Z為C且U為S。

【0126】本發明之一實施例為**式6**化合物，其中R'''為H、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基或鹵素，較佳H、甲基、甲氧基或F，更佳H。

【0127】本發明之一實施例為**式6**化合物，其中R'為H、鹵素、OH、

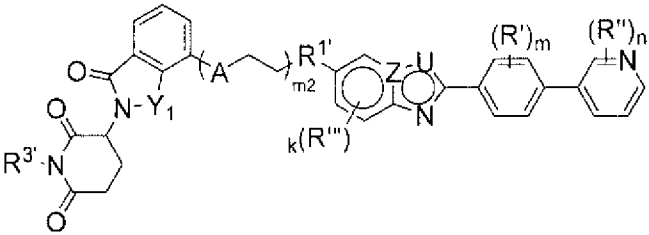
C₁₋₃烷基、C₁₋₃鹵烷基或C₁₋₃烷氧基，較佳H、F、CF₃、CCl₃、甲基或甲氧基，更佳H或CF₃。

【0128】本發明之一實施例為式6化合物，其中m為0、1、2或3，較佳0或1。

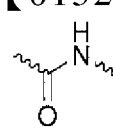
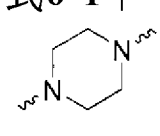
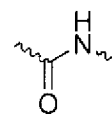
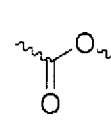
【0129】本發明之一實施例為式6化合物，其中R''為H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃鹵烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₅環烷基胺基或C₃₋₅雜環烷基，較佳H、F、OH、NH₂、甲基、甲氧基、CF₃、CCl₃、甲基胺基、環丙基、環丙基胺基或二甲基胺基，更佳H、F、CF₃、二甲基胺基、環丙基或環丙基胺基。

【0130】本發明之一實施例為式6化合物，其中n為0或1。

【0131】本發明之一實施例為式6化合物，其具有如式6-1中所示之結構，



式6-1

【0132】在式6-1中，R^{3'}為H或C₁₋₃烷基；Y₁為CH₂或 ；A為O、、或 ；m₂為1、2、3、4、5、6或7；R^{1'}為O、NH、或 ；R^{'''}為H、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基或鹵素；k為0、1、2或3；Z為C或N；U為O、S或CH；其中Z及U不同時為雜原子；R'為H、鹵素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃鹵烷基或C₁₋₃烷氧基；m為0、1、2或3；R''為H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃鹵烷基、C₁₋₃烷基胺

基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₅環烷基胺基或C₃₋₅雜環烷基；n為0、1或2。

【0133】本發明之一實施例為**式6-1**化合物，其中R^{3'}為H或甲基。

【0134】本發明之一實施例為**式6-1**化合物，其中A為O或NH。

【0135】本發明之一實施例為**式6-1**化合物，其中m₂為2或6。

【0136】本發明之一實施例為**式6-1**化合物，其中R^{1'}為O或NH。

【0137】本發明之一實施例為**式6-1**化合物，其中R'為H或CF₃。

【0138】本發明之一實施例為**式6-1**化合物，其中m為0、1、2或3，較佳0或1。

【0139】本發明之一實施例為**式6-1**化合物，其中R''為H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃鹵烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₅環烷基胺基或C₃₋₅雜環烷基，較佳H、F、CF₃、甲氧基、甲基、二甲基胺基、環丙基、環丙基胺基或甲基胺基，更佳H、CF₃、F、二甲基胺基、環丙基或環丙基胺基，最佳H、二甲基胺基、環丙基或環丙基胺基。

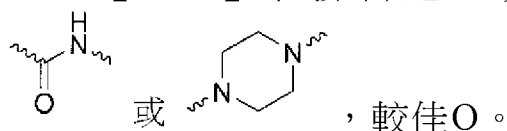
【0140】本發明之一實施例為**式6-1**化合物，其中n為0或1。

【0141】本發明之一實施例為**式6-1**化合物，其中R''在N原子的相鄰位置取代。

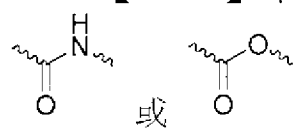
【0142】本發明之一實施例為**式8**化合物，其中R^{3'}為H或C₁₋₃烷基，較佳H或甲基。

【0143】本發明之一實施例為**式8**化合物，其中Y₁為CH₂或, 較佳CH₂。

【0144】本發明之一實施例為**式8**化合物，其中A為O、NH、



【0145】本發明之一實施例為**式8**化合物，其中 m_2 為1、2、3或4，較佳2。

【0146】本發明之一實施例為**式8**化合物，其中 $R^{1'}$ 為O、NH、
，較佳O。

【0147】本發明之一實施例為**式8**化合物，其中 $R^{1''}$ 為H、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或鹵素，較佳H、甲基、甲氧基或F，更佳H。

【0148】本發明之一實施例為**式8**化合物，其中 k 為0或1。

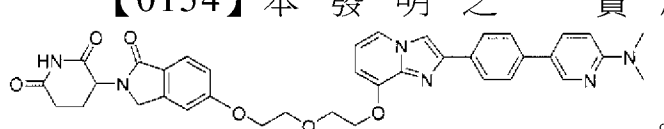
【0149】本發明之一實施例為**式8**化合物，其中Z為C或N；U為O、S或CH；其中Z及U不同時為雜原子；較佳Z為N且U為CH；較佳Z為C且U為S。

【0150】本發明之一實施例為**式8**化合物，其中 R' 為H、鹵素、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基或 C_{1-3} 烷氧基，較佳H、F、 CF_3 、 CCl_3 、甲基或甲氧基，更佳H或 CF_3 。

【0151】本發明之一實施例為**式8**化合物，其中 m 為0、1或2。

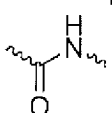
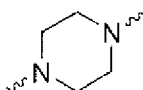
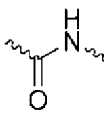
【0152】本發明之一實施例為**式8**化合物，其中 R'' 為H、鹵基、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{1-3} 烷基胺基、 C_{3-5} 環烷基、 C_{3-5} 環烷基胺基或 C_{3-5} 雜環烷基，較佳H、F、OH、 NH_2 、甲基、甲氧基、 CF_3 、 CCl_3 、甲基胺基、二甲基胺基、環丙基或環丙基胺基，更佳H、F、 CF_3 、環丙基或環丙基胺基。

【0153】本發明之一實施例為**式8**化合物，其中 n 為0、1或2。

【0154】本發明之一實施例為**式8**化合物，其為
。

【0155】本發明之一實施例為**式10**化合物，其中 $R^{3'}$ 為H或 C_{1-3} 烷基，較佳H或甲基。

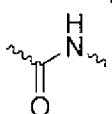
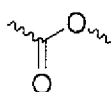
【0156】本發明之一實施例為**式10**化合物，其中 Y_1 為 CH_2 或, 較佳 CH_2 。

【0157】本發明之一實施例為**式10**化合物，其中A為O、NH、或, 較佳。

【0158】本發明之一實施例為**式10**化合物，其中 m_5 為0或1。

【0159】本發明之一實施例為**式10**化合物，其中 m_4 為0或1。

【0160】本發明之一實施例為**式10**化合物，其中 m_3 為1、2、3、4或5，較佳4。

【0161】本發明之一實施例為**式10**化合物，其中 $R^{1'}$ 為O、NH、或, 較佳O。

【0162】本發明之一實施例為**式10**化合物，其中 R''' 為H、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或鹵素，較佳H、甲基、甲氧基或F，更佳H。

【0163】本發明之一實施例為**式10**化合物，其中 k 為0或1。

【0164】本發明之一實施例為**式10**化合物，其中Z為C，U為S或O。

【0165】本發明之一實施例為**式10**化合物，其中Z為N，U為CH。

【0166】本發明之一實施例為**式10**化合物，其中 R' 為H、鹵素、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基或 C_{1-3} 烷氧基，較佳H、F、 CF_3 、 CCl_3 、甲基或甲氧基，更佳H或 CF_3 。

【0167】本發明之一實施例為**式10**化合物，其中 m 為0或1。

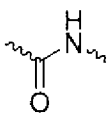
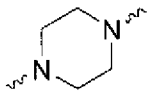
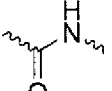
【0168】本發明之一實施例為**式10**化合物，其中 R'' 為H、鹵基、

OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃鹵烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₅環烷基胺基或C₃₋₅雜環烷基，較佳H、F、OH、NH₂、甲基、甲氧基、CF₃、CCl₃、甲基胺基、環丙基、環丙基胺基或二甲基胺基，更佳H、F或CF₃。

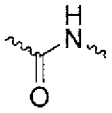
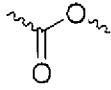
【0169】本發明之一實施例為**式10**化合物，其中n為0或1。

【0170】本發明之一實施例為**式13**化合物，其中R^{3'}為H或C₁₋₃烷基，較佳H或甲基。

【0171】本發明之一實施例為**式13**化合物，其中Y₁為CH₂或, 較佳CH₂。

【0172】本發明之一實施例為**式13**化合物，其中A為O、NH、或, 較佳。

【0173】本發明之一實施例為**式13**化合物，其中m₂為1、2、3或4，較佳1。

【0174】本發明之一實施例為**式13**化合物，其中R^{1'}為O、NH、或, 較佳NH。

【0175】本發明之一實施例為**式13**化合物，其中R^{'''}為H、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基或鹵素，較佳H、甲基、甲氧基或F，更佳H。

【0176】本發明之一實施例為**式13**化合物，其中k為0、1、2或3，較佳0或1。

【0177】本發明之一實施例為**式13**化合物，其中Z為C，U為S或O。

【0178】本發明之一實施例為**式13**化合物，其中Z為N，U為CH。

【0179】本發明之一實施例為**式13**化合物，其中R'為H、鹵素、

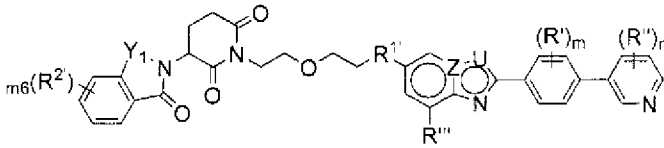
OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃鹵烷基或C₁₋₃烷氧基，較佳H、F、CF₃、CCl₃、甲基或甲氧基，更佳H或CF₃。

【0180】本發明之一實施例為**式13**化合物，其中m為0、1、2或3，較佳0或1。

【0181】本發明之一實施例為**式13**化合物，其中R''為H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃鹵烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₅環烷基胺基或C₃₋₅雜環烷基，較佳H、F、OH、NH₂、甲基、甲氧基、CF₃、CCl₃、甲基胺基、環丙基、環丙基胺基或二甲基胺基，更佳H、F、CF₃、二甲基胺基、環丙基或環丙基胺基，最佳二甲基胺基。

【0182】本發明之一實施例為**式13**化合物，其中n為0、1或2，較佳0或1。

【0183】**式II-1**化合物之一實施例具有以下**式3**，



式3。

【0184】本發明之一實施例為**式3**化合物，其中R^{2'}為H、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基胺基或NH₂，較佳H、OH或NH₂。

【0185】本發明之一實施例為**式3**化合物，其中m₆為0、1、2或3，較佳0或1。

【0186】本發明之一實施例為**式3**化合物，其中R^{1'}為O或NH。

【0187】本發明之一實施例為**式3**化合物，其中R'為H、鹵素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃鹵烷基或C₁₋₃烷氧基，較佳H、鹵素或C₁₋₃氟烷基，更佳H或F。

【0188】本發明之一實施例為**式3**化合物，其中m為0、1、2、3或

4，較佳0或1。

【0189】本發明之一實施例為**式3**化合物，其中R^{''}為H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₃烷氧基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₅環烷基胺基或C₁₋₃烷基胺基，較佳H、鹵基、甲基胺基、二甲基胺基、環丙基胺基或環丙基，更佳H、F或二甲基胺基。

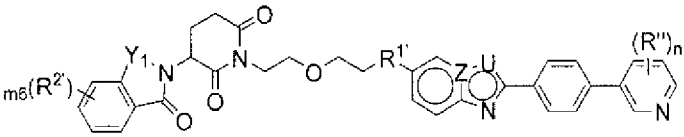
【0190】本發明之一實施例為**式3**化合物，其中n為0、1、2或3，較佳0、1或2。

【0191】本發明之一實施例為**式3**化合物，其中Z為C，U為O或S。

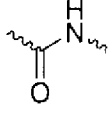
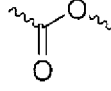
【0192】本發明之一實施例為**式3**化合物，其中Z為N，U為CH。

【0193】本發明之一實施例為**式3**化合物，其中R^{'''}為H、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基或鹵素，較佳H、F、甲基或甲氧基，更佳H。

【0194】本發明之一實施例為**式3**化合物，其具有如**式3-1**中所示之結構，



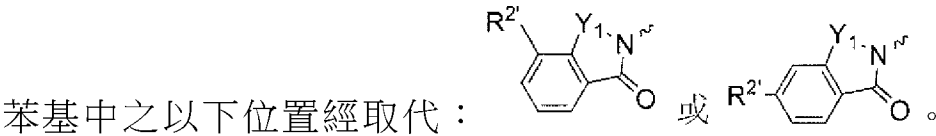
式3-1

在**式3-1**中，R^{2'}為H、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基胺基或NH₂；m₆為0、1、2或3；Y₁為CH₂或 ；R^{1'}為O、NH、或 ；Z為C或N；U為O、S或CH；其中Z及U不同時為雜原子；R^{''}為H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃鹵烷基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₅環烷基胺基或C₁₋₃烷基胺基；n為0、1或2。

【0195】本發明之一實施例為**式3-1**化合物，其中R^{2'}為H、NH₂或OH。

【0196】本發明之一實施例為**式3-1**化合物，其中 m_6 為0或1。

【0197】本發明之一實施例為**式3-1**化合物，其中當 m_6 為1時， $R^{2'}$ 在

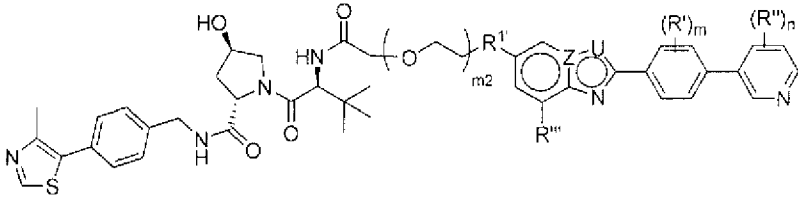


【0198】本發明之一實施例為**式3-1**化合物，其中 $R^{1'}$ 為O或NH。

【0199】本發明之一實施例為**式3-1**化合物，其中 R'' 為F、二甲基胺基、甲基胺基、環丙基或環丙基胺基。

【0200】本發明之一實施例為**式3-1**化合物，其中 n 為0、1或2。

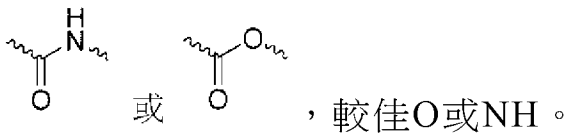
【0201】**式III-1**化合物之一實施例具有以下**式15**，



式15。

【0202】本發明之一實施例為**式15**化合物，其中 m_2 為1、2、3、4、5、6或7，較佳1、2、3、4、5或6，更佳2或5。

【0203】本發明之一實施例為**式15**化合物，其中 $R^{1'}$ 為O、NH、



【0204】本發明之一實施例為**式15**化合物，其中 R''' 為H、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或鹵素，較佳H、F、甲基或甲氧基，更佳H。

【0205】本發明之一實施例為**式15**化合物，其中Z為C，U為O或S。

【0206】本發明之一實施例為**式15**化合物，其中Z為N，U為CH。

【0207】本發明之一實施例為**式15**化合物，其中 R' 為H、鹵素、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基或 C_{1-3} 烷氧基，較佳H、鹵素或 C_{1-3} 氟烷基，更

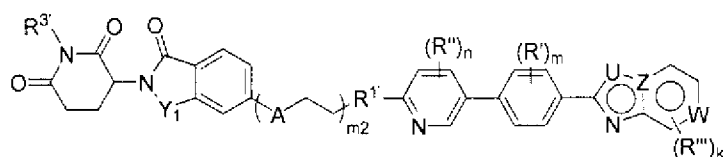
佳H、CF₃或F。

【0208】本發明之一實施例為式15化合物，其中m為0、1、2或3，較佳0、1或2，更佳0或1。

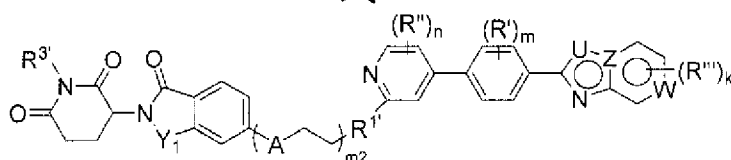
【0209】本發明之一實施例為式15化合物，其中R''為H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₃烷氧基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₅環烷基胺基或C₁₋₃烷基胺基，較佳H、鹵基、甲基胺基、二甲基胺基、環丙基胺基或環丙基，更佳H、F、甲基胺基、環丙基胺基或二甲基胺基，最佳H或二甲基胺基。

【0210】本發明之一實施例為式15化合物，其中n為0、1或2，較佳0或1。

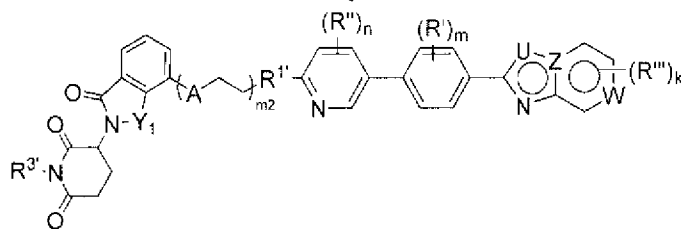
【0211】式IV-1化合物之一實施例具有以下式2、7、9、11、12或14，



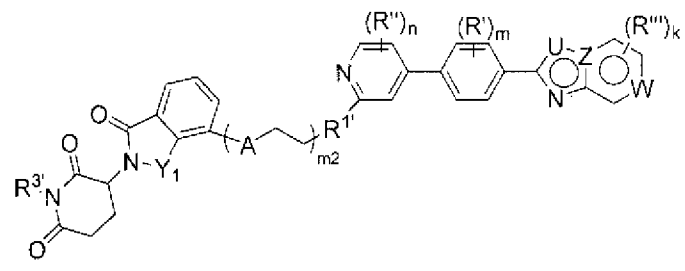
式2



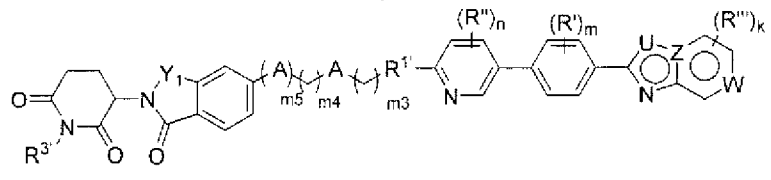
式7



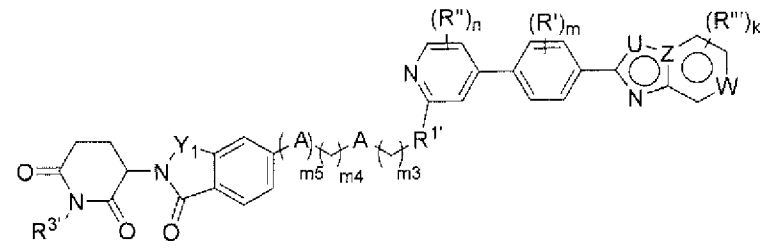
式9



式11



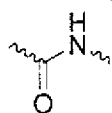
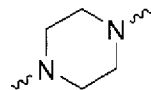
式12



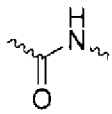
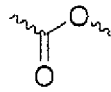
式14。

【0212】本發明之一實施例為**式2**化合物，其中R^{3'}為H或C₁₋₃烷基，較佳H或甲基。

【0213】本發明之一實施例為**式2**化合物，其中Y₁為CH₂或.

【0214】本發明之一實施例為**式2**化合物，其中A為O、NH、或，較佳O。

【0215】本發明之一實施例為**式2**化合物，其中m₂為2、3、4、5或6，較佳2或6。

【0216】本發明之一實施例為**式2**化合物，其中R^{1'}為O、NH、或，較佳NH。

【0217】本發明之一實施例為**式2**化合物，其中R^{''}為H、鹵基、

OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃鹵烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₅環烷基胺基或C₃₋₅雜環烷基，較佳H、F、OH、NH₂、甲基、甲氧基、CF₃、CCl₃、甲基胺基、二甲基胺基、環丙基或環丙基胺基，更佳H、F、CF₃、環丙基或環丙基胺基。

【0218】本發明之一實施例為**式2**化合物，其中n為0、1或2，較佳0或1。

【0219】本發明之一實施例為**式2**化合物，其中R'為H、鹵素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃鹵烷基或C₁₋₃烷氧基，較佳H、F、CF₃、CCl₃、甲基或甲氧基，更佳H或CF₃。

【0220】本發明之一實施例為**式2**化合物，其中m為0、1、2或3，較佳0、1或2。

【0221】本發明之一實施例為**式2**化合物，其中Z為C，U為O或S，W為CH。

【0222】本發明之一實施例為**式2**化合物，其中Z為N，U為CH，W為CH。

【0223】本發明之一實施例為**式2**化合物，其中Z為C，W為N，U為CH。

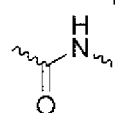
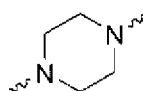
【0224】本發明之一實施例為**式2**化合物，其中R'''為H、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₁₋₃烷氧基或鹵素，較佳H、F、甲氧基、甲基胺基或二甲基胺基。

【0225】本發明之一實施例為**式2**化合物，其中k為0、1、2或3，較佳0、1或2，更佳0或1。

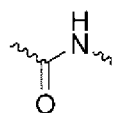
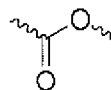
【0226】本發明之一實施例為**式7**化合物，其中R^{3'}為H或C₁₋₃烷基，

較佳H或甲基。

【0227】本發明之一實施例為式7化合物，其中Y₁為CH₂或.

【0228】本發明之一實施例為式7化合物，其中A為O、NH、或, 較佳O。

【0229】本發明之一實施例為式7化合物，其中m₂為2、3、4、5或6，較佳2或3。

【0230】本發明之一實施例為式7化合物，其中R'¹為O、NH、或, 較佳NH。

【0231】本發明之一實施例為式7化合物，其中R''為H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃鹵烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₅環烷基胺基或C₃₋₅雜環烷基，較佳H、F、OH、NH₂、甲基、甲氧基、CF₃、CCl₃、甲基胺基、二甲基胺基、環丙基或環丙基胺基，更佳H、F、CF₃、環丙基或環丙基胺基。

【0232】本發明之一實施例為式7化合物，其中n為0、1或2，較佳0或1。

【0233】本發明之一實施例為式7化合物，其中R'為H、鹵素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃鹵烷基或C₁₋₃烷氧基，較佳H、F、CF₃、CCl₃、甲基或甲氧基，更佳H或CF₃。

【0234】本發明之一實施例為式7化合物，其中m為0、1、2或3，較佳0、1或2。

【0235】本發明之一實施例為式7化合物，其中Z為C，U為O或S，W為CH。

【0236】本發明之一實施例為式7化合物，其中Z為N，U為CH，W為CH。

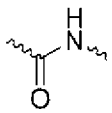
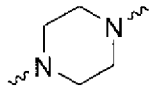
【0237】本發明之一實施例為式7化合物，其中Z為C，W為N，U為CH。

【0238】本發明之一實施例為式7化合物，其中R'''為H、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₁₋₃烷氧基或鹵素，較佳H、F、甲氧基、甲基胺基或二甲基胺基。

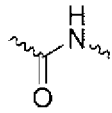
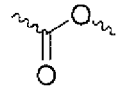
【0239】本發明之一實施例為式7化合物，其中k為0、1、2或3，較佳0、1或2，更佳0或1。

【0240】本發明之一實施例為式9化合物，其中R^{3'}為H或C₁₋₃烷基，較佳H或甲基。

【0241】本發明之一實施例為式9化合物，其中Y₁為CH₂或.

【0242】本發明之一實施例為式9化合物，其中A為O、NH、或, 較佳O。

【0243】本發明之一實施例為式9化合物，其中m₂為2、3、4、5或6，較佳2或3。

【0244】本發明之一實施例為式9化合物，其中R^{1'}為O、NH、或, 較佳NH。

【0245】本發明之一實施例為式9化合物，其中R''為H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃鹵烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₅環烷基胺基或C₃₋₅雜環烷基，較佳H、F、OH、NH₂、甲基、甲氧基、CF₃、CCl₃、甲基胺基、二甲基胺基、環丙基或環丙基胺基，更佳

H、F、CF₃、環丙基或環丙基胺基。

【0246】本發明之一實施例為式9化合物，其中n為0、1或2，較佳0或1。

【0247】本發明之一實施例為式9化合物，其中R'為H、鹵素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃鹵烷基或C₁₋₃烷氧基，較佳H、F、CF₃、CCl₃、甲基或甲氧基，更佳H或CF₃。

【0248】本發明之一實施例為式9化合物，其中m為0、1、2或3，較佳0、1或2。

【0249】本發明之一實施例為式9化合物，其中Z為C，U為O或S，W為CH。

【0250】本發明之一實施例為式9化合物，其中Z為N，U為CH，W為CH。

【0251】本發明之一實施例為式9化合物，其中Z為C，W為N，U為CH。

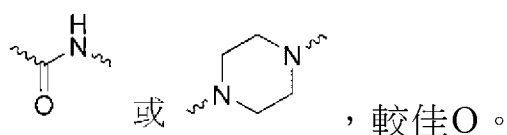
【0252】本發明之一實施例為式9化合物，其中R'''為H、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₁₋₃烷氧基或鹵素，較佳H、F、甲氧基、甲基胺基或二甲基胺基。

【0253】本發明之一實施例為式9化合物，其中k為0、1、2或3，較佳0、1或2，更佳0或1。

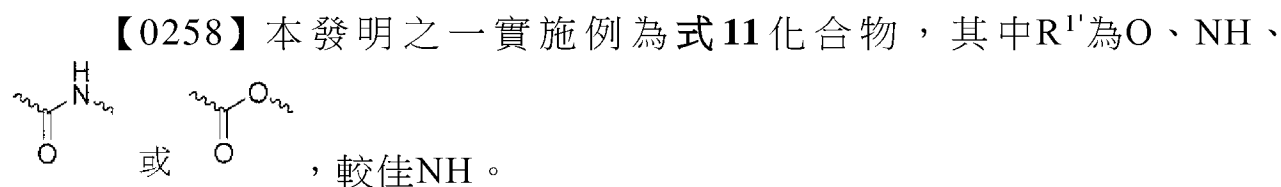
【0254】本發明之一實施例為式11化合物，其中R^{3'}為H或C₁₋₃烷基，較佳H或甲基。

【0255】本發明之一實施例為式11化合物，其中Y₁為CH₂或.

【0256】本發明之一實施例為式11化合物，其中A為O、NH、



【0257】本發明之一實施例為式11化合物，其中m2為2、3、4、5或6，較佳2或3。



【0259】本發明之一實施例為式11化合物，其中R''為H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃鹵烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₅環烷基胺基或C₃₋₅雜環烷基，較佳H、F、OH、NH₂、甲基、甲氧基、CF₃、CCl₃、甲基胺基、二甲基胺基、環丙基或環丙基胺基，更佳H、F、CF₃、環丙基或環丙基胺基。

【0260】本發明之一實施例為式11化合物，其中n為0、1或2，較佳0或1。

【0261】本發明之一實施例為式11化合物，其中R'為H、鹵素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃鹵烷基或C₁₋₃烷氧基，較佳H、F、CF₃、CCl₃、甲基或甲氧基，更佳H或CF₃。

【0262】本發明之一實施例為式11化合物，其中m為0、1、2或3，較佳0、1或2。

【0263】本發明之一實施例為式11化合物，其中Z為C，U為O或S，W為CH。

【0264】本發明之一實施例為式11化合物，其中Z為N，U為CH，W為CH。

【0265】本發明之一實施例為式11化合物，其中Z為C，W為N，U

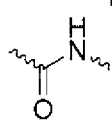
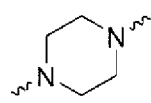
為CH。

【0266】本發明之一實施例為式11化合物，其中R'''為H、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₁₋₃烷氧基或鹵素，較佳H、F、甲氧基、甲基胺基或二甲基胺基。

【0267】本發明之一實施例為式11化合物，其中k為0、1、2或3，較佳0、1或2，更佳0或1。

【0268】本發明之一實施例為式12化合物，其中R^{3'}為H或C₁₋₃烷基，較佳H或甲基。

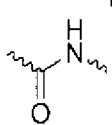
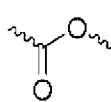
【0269】本發明之一實施例為式12化合物，其中Y₁為CH₂或, 較佳CH₂。

【0270】本發明之一實施例為式12化合物，其中A為O、NH、或, 較佳O。

【0271】本發明之一實施例為式12化合物，其中m₃為1、2、3、4、5或6，較佳2或3。

【0272】本發明之一實施例為式12化合物，其中m₄為0或1、2或3，較佳0或3。

【0273】本發明之一實施例為式12化合物，其中m₅為0或1、2或3，較佳0或1。

【0274】本發明之一實施例為式12化合物，其中R^{1'}為O、NH、或, 較佳NH。

【0275】本發明之一實施例為式12化合物，其中R''為H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃鹵烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅環烷

基、C₃₋₅環烷基胺基或C₃₋₅雜環烷基，較佳H、F、OH、NH₂、甲基、甲氧基、CF₃、CCl₃、甲基胺基、二甲基胺基、環丙基或環丙基胺基，更佳H、F、CF₃、環丙基或環丙基胺基。

【0276】本發明之一實施例為式12化合物，其中n為0、1或2，較佳0或1。

【0277】本發明之一實施例為式12化合物，其中R'為H、鹵素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃鹵烷基或C₁₋₃烷氧基，較佳H、F、CF₃、CCl₃、甲基或甲氧基，更佳H或CF₃。

【0278】本發明之一實施例為式12化合物，其中m為0、1、2或3，較佳0、1或2。

【0279】本發明之一實施例為式12化合物，其中Z為C，U為O或S，W為CH。

【0280】本發明之一實施例為式12化合物，其中Z為N，U為CH，W為CH。

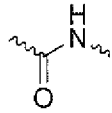
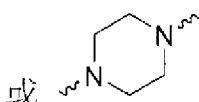
【0281】本發明之一實施例為式12化合物，其中Z為C，W為N，U為CH。

【0282】本發明之一實施例為式12化合物，其中R'''為H、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₁₋₃烷氧基或鹵素，較佳H、F、甲氧基、甲基胺基或二甲基胺基。

【0283】本發明之一實施例為式12化合物，其中k為0、1、2或3，較佳0、1或2，更佳0或1。

【0284】本發明之一實施例為式14化合物，其中R^{3'}為H或C₁₋₃烷基，較佳H或甲基。

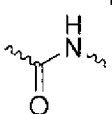
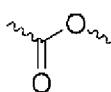
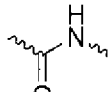
【0285】本發明之一實施例為**式14**化合物，其中Y₁為CH₂或, 較佳CH₂。

【0286】本發明之一實施例為**式14**化合物，其中A為O、NH、或, 較佳O。

【0287】本發明之一實施例為**式14**化合物，其中m₃為1、2、3、4、5或6，較佳2、3或4。

【0288】本發明之一實施例為**式14**化合物，其中m₄為0、1、2、3或4，較佳0或3。

【0289】本發明之一實施例為**式14**化合物，其中m₅為0或1、2或3，較佳0或1。

【0290】本發明之一實施例為**式14**化合物，其中R'¹為O、NH、或, 較佳。

【0291】本發明之一實施例為**式14**化合物，其中R''為H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃鹵烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₅環烷基胺基或C₃₋₅雜環烷基，較佳H、F、OH、NH₂、甲基、甲氧基、CF₃、CCl₃、甲基胺基、二甲基胺基、環丙基或環丙基胺基，更佳H、F、CF₃、環丙基或環丙基胺基。

【0292】本發明之一實施例為**式14**化合物，其中n為0、1或2，較佳0或1。

【0293】本發明之一實施例為**式14**化合物，其中R'為H、鹵素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃鹵烷基或C₁₋₃烷氧基，較佳H、F、CF₃、CCl₃、甲基或甲氧基，更佳H或CF₃。

【0294】本發明之一實施例為**式14**化合物，其中m為0、1、2或3，較佳0、1或2。

【0295】本發明之一實施例為**式14**化合物，其中Z為C，U為O或S，W為CH。

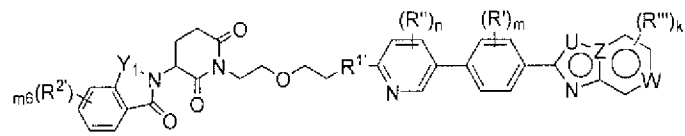
【0296】本發明之一實施例為**式14**化合物，其中Z為N，U為CH，W為CH。

【0297】本發明之一實施例為**式14**化合物，其中Z為C，W為N，U為CH。

【0298】本發明之一實施例為**式14**化合物，其中R'''為H、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₁₋₃烷氧基或鹵素，較佳H、F、甲氧基、甲基胺基或二甲基胺基。

【0299】本發明之一實施例為**式14**化合物，其中k為0、1、2或3，較佳0、1或2，更佳0或1。

【0300】**式V-1**化合物之一實施例具有以下**式4**，

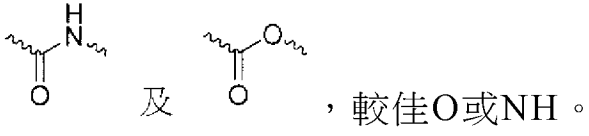


式4。

【0301】本發明之一實施例為**式4**化合物，其中R^{2'}為H、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基胺基或NH₂，較佳H、OH或NH₂。

【0302】本發明之一實施例為**式4**化合物，其中m₆為0、1、2或3，較佳0或1。

【0303】本發明之一實施例為**式4**化合物，其中R^{1'}為O、NH、



【0304】本發明之一實施例為**式4**化合物，其中R'為H、鹵素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃鹵烷基或C₁₋₃烷氧基，較佳H、鹵素或C₁₋₃氟烷基，更佳H或F。

【0305】本發明之一實施例為**式4**化合物，其中m為0、1、2、3或4，較佳0或1。

【0306】本發明之一實施例為**式4**化合物，其中R''為H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₃烷氧基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₅環烷基胺基或C₁₋₃烷基胺基，較佳H、鹵基、甲基胺基、二甲基胺基、環丙基胺基或環丙基，更佳H、F或二甲基胺基。

【0307】本發明之一實施例為**式4**化合物，其中n為0、1或2，較佳0或1。

【0308】本發明之一實施例為**式4**化合物，其中Z為C，U為O或S，W為CH。

【0309】本發明之一實施例為**式4**化合物，其中Z為N，U為CH，W為CH。

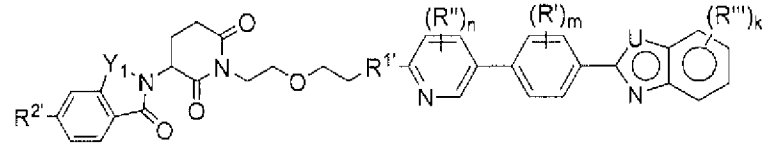
【0310】本發明之一實施例為**式4**化合物，其中Z為C，U為CH，W為N。

【0311】本發明之一實施例為**式4**化合物，其中R'''為H、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₁₋₃烷氧基或鹵素，較佳H、F、甲氧基、甲基胺基或二甲基胺基。

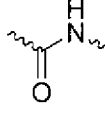
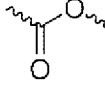
【0312】本發明之一實施例為**式4**化合物，其中k為0、1、2或3，較佳0、1或2，更佳0或1。

【0313】本發明之一實施例為**式4**化合物，其具有如**式4-1**中所示之

結構，



式4-1。

【0314】在式4-1中，R^{2'}為H、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基胺基或NH₂；Y₁為CH₂或；R^{1'}為O、NH、及；R''為H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃鹵烷基、C₁₋₃烷基胺基或C₃₋₅雜環烷基；n為0、1或2；R'為H、鹵素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃鹵烷基或C₁₋₃烷氧基；m為n為0、1或2；U為O或S；R'''為H、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₁₋₃烷氧基或鹵素；k為0、1、2、3或4。

【0315】本發明之一實施例為式4-1化合物，其中R^{1'}為NH。

【0316】本發明之一實施例為式4-1化合物，其中R''為H。

【0317】本發明之一實施例為式4-1化合物，其中R'為H。

【0318】本發明之一實施例為式4-1化合物，其中R^{2'}為OH。

【0319】本發明之一實施例為式4-1化合物，其中R'''為H、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₁₋₃烷氧基或鹵素，較佳H、F、甲氧基、甲基胺基或二甲基胺基。

【0320】本發明之一實施例為式4化合物，其中k為0、1、2或3，較佳0、1或2，更佳0或1。

【0321】本發明之一實施例為式4化合物，其中U為S。

【0322】式VI-1化合物之一實施例具有以下式16或17，

0或1。

【0329】本發明之一實施例為式16化合物，其中Z為C，U為O或S，W為CH。

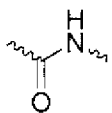
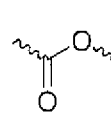
【0330】本發明之一實施例為式16化合物，其中Z為N，U為CH，W為CH。

【0331】本發明之一實施例為式16化合物，其中Z為C，U為CH，W為N。

【0332】本發明之一實施例為式16化合物，其中R'''為H、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₁₋₃烷氧基或鹵素，較佳H、F、甲氧基、甲基胺基或二甲基胺基。

【0333】本發明之一實施例為式16化合物，其中k為0、1、2或3，較佳0、1或2，更佳0或1。

【0334】本發明之一實施例為式17化合物，其中m₂為1、2、3、4、5或6，較佳2或5。

【0335】本發明之一實施例為式17化合物，其中R^{I'}為O、NH、 及 ，較佳NH。

【0336】本發明之一實施例為式17化合物，其中R'為H、鹵素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃鹵烷基或C₁₋₃烷氧基，較佳H、鹵素或C₁₋₃氟烷基，更佳H或F。

【0337】本發明之一實施例為式17化合物，其中m為0、1、2、3或4，較佳0或1。

【0338】本發明之一實施例為式17化合物，其中R''為H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₃烷氧基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₅環烷基胺基或C₁₋₃烷基胺基，較

佳H、鹵基、甲基胺基、二甲基胺基、環丙基胺基或環丙基，更佳H、F或二甲基胺基。

【0339】本發明之一實施例為式17化合物，其中n為0、1或2，較佳0或1。

【0340】本發明之一實施例為式17化合物，其中Z為C，U為O或S，W為CH。

【0341】本發明之一實施例為式17化合物，其中Z為N，U為CH，W為CH。

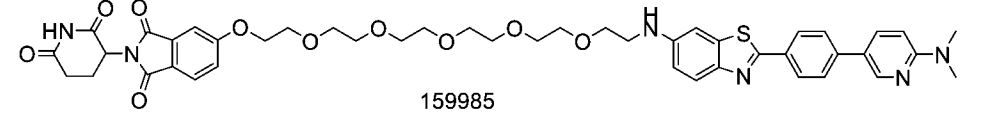
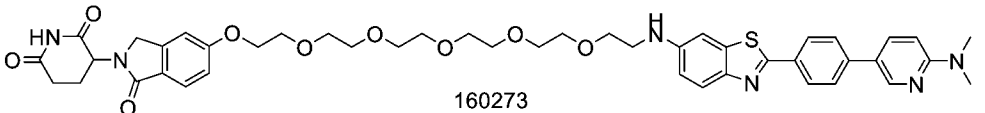
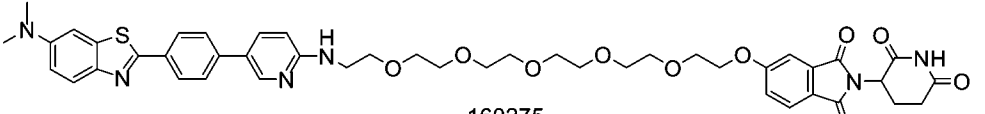
【0342】本發明之一實施例為式17化合物，其中Z為C，U為CH，W為N。

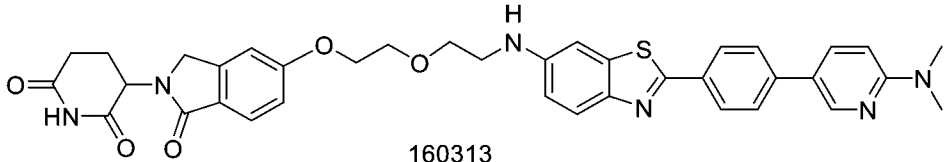
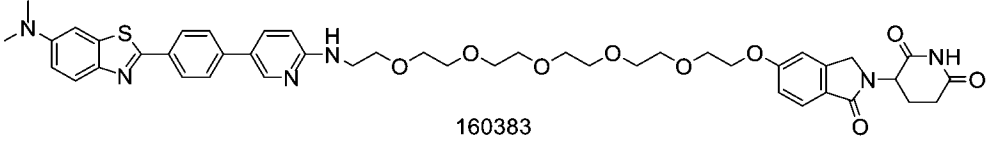
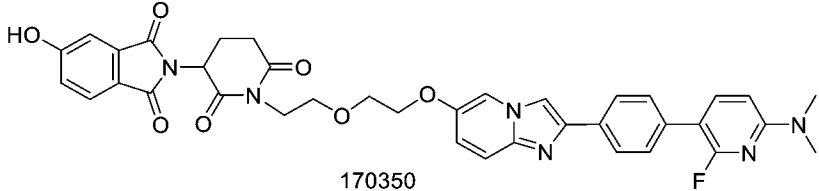
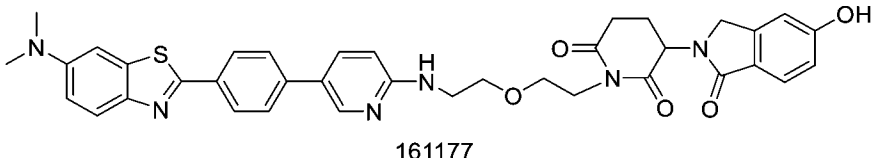
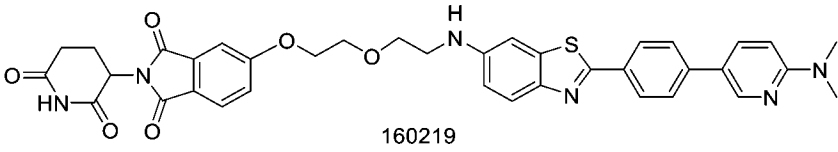
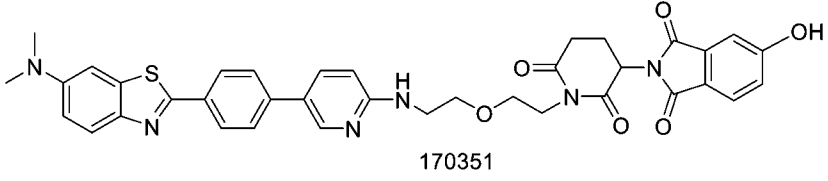
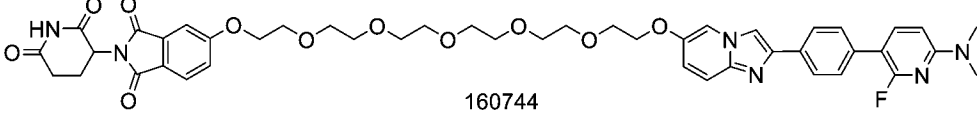
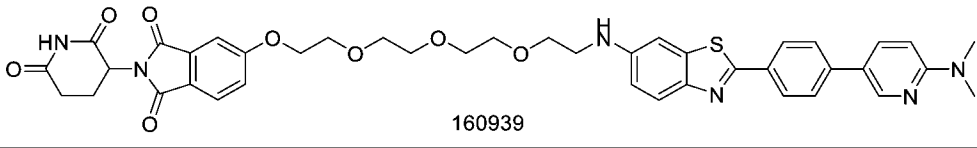
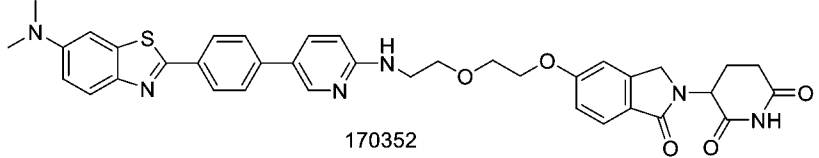
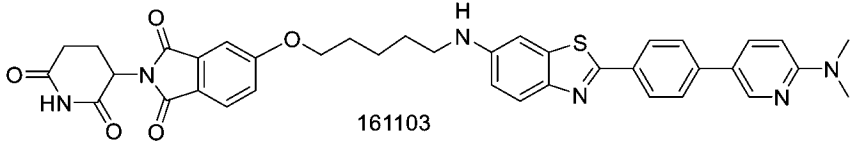
【0343】本發明之一實施例為式17化合物，其中R'''為H、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₁₋₃烷氧基或鹵素，較佳H、F、甲氧基、甲基胺基或二甲基胺基。

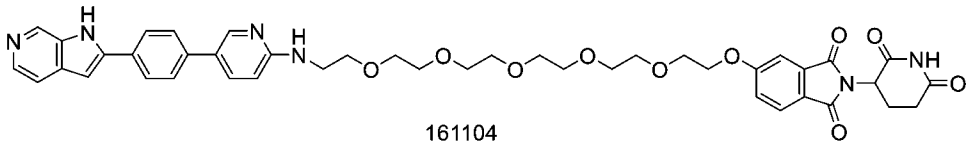
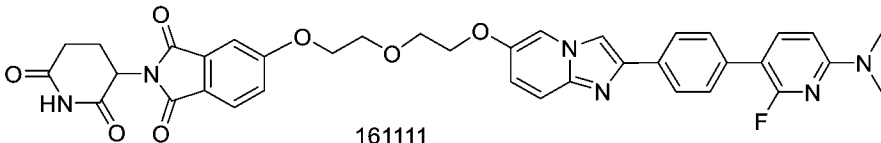
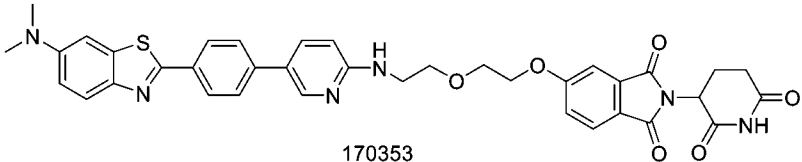
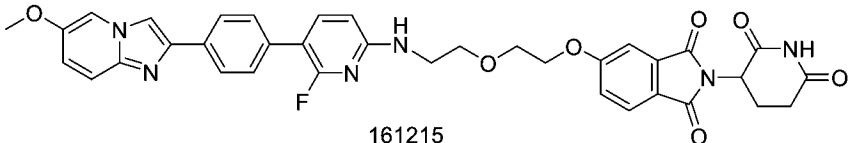
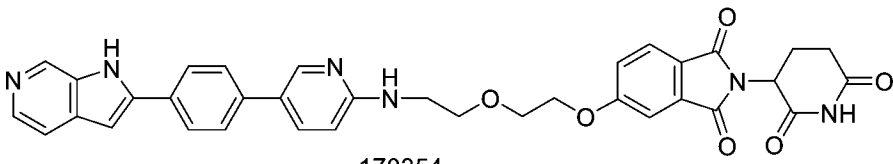
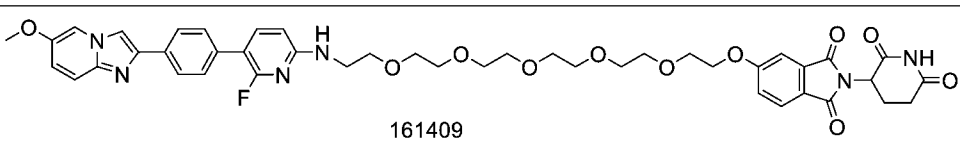
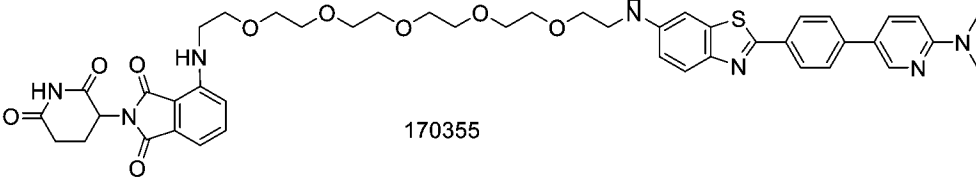
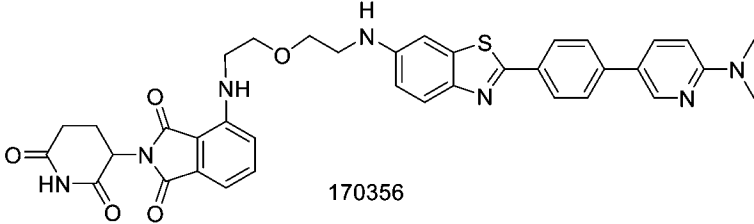
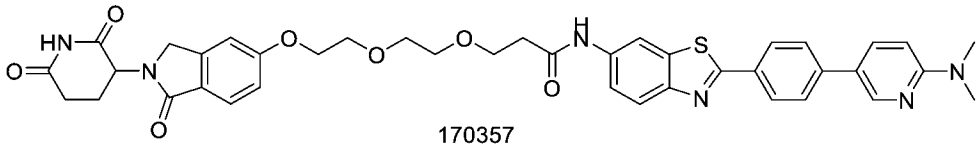
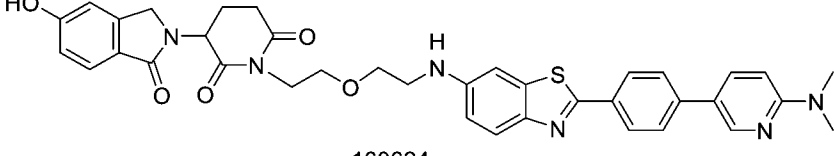
【0344】本發明之一實施例為式17化合物，其中k為0、1、2或3，較佳0、1或2，更佳0或1。

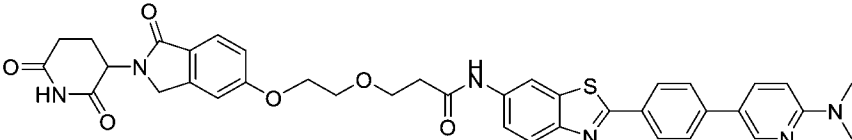
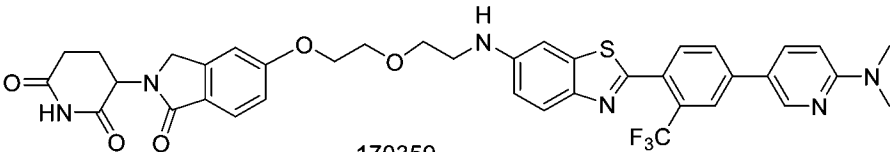
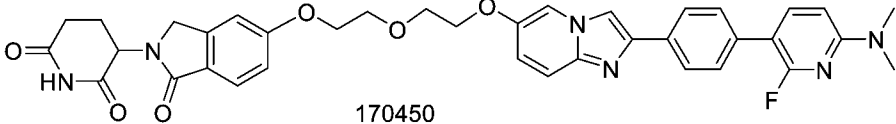
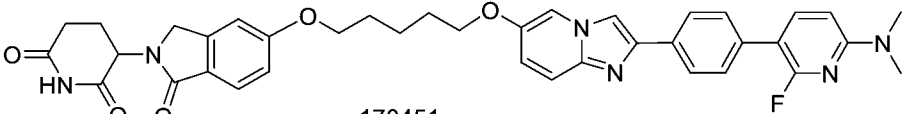
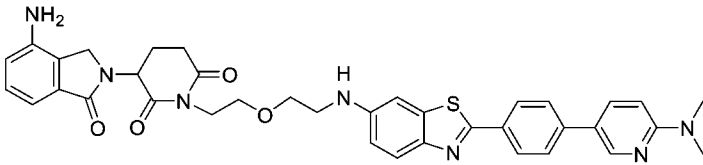
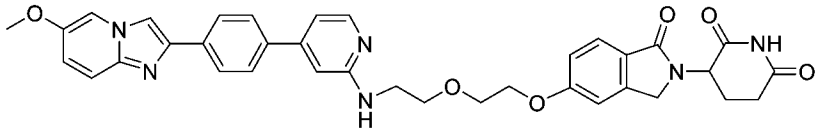
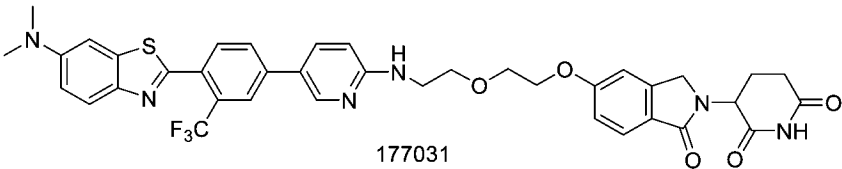
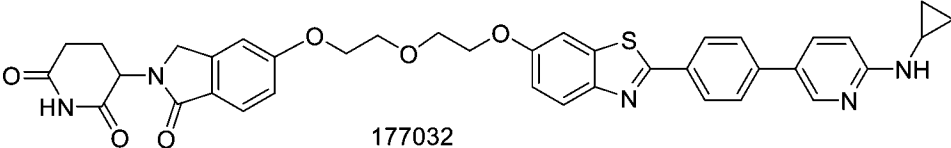
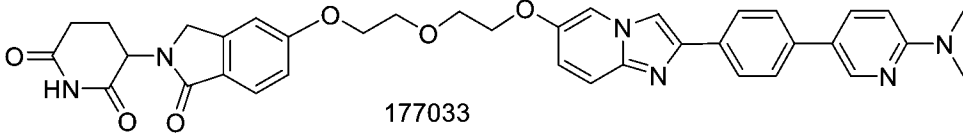
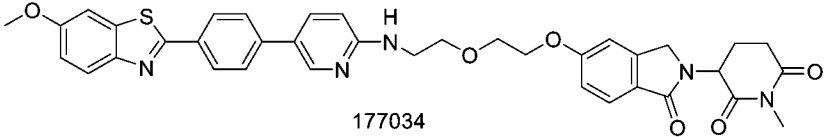
【0345】本發明之一些實施例為具有表1中描繪之結構的化合物。

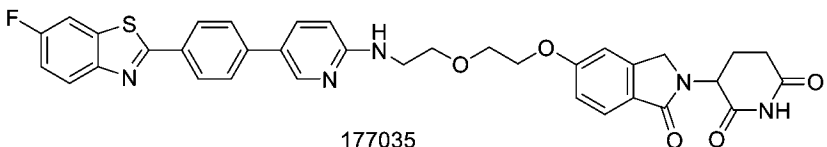
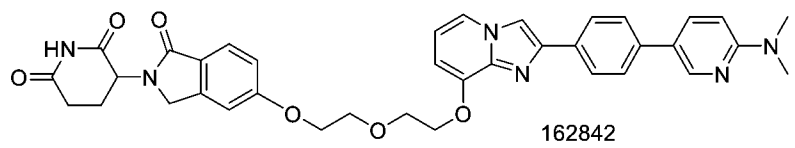
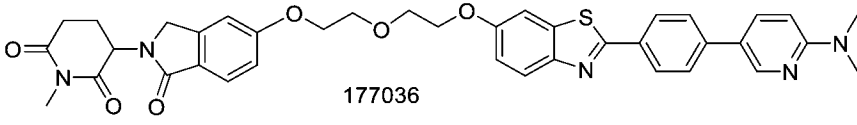
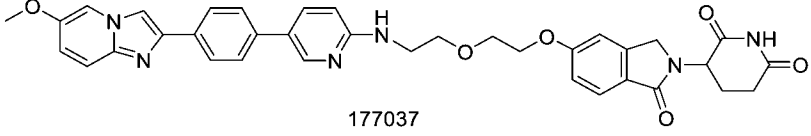
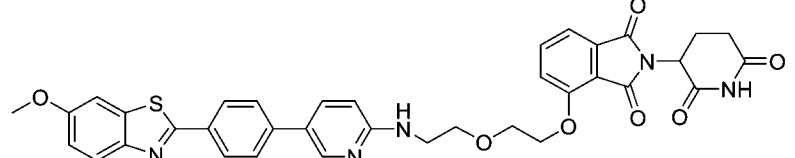
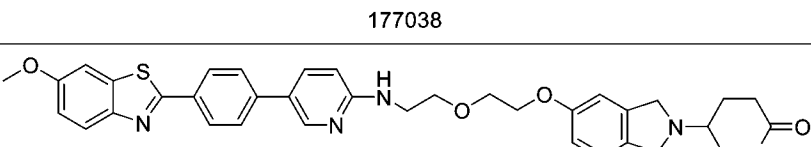
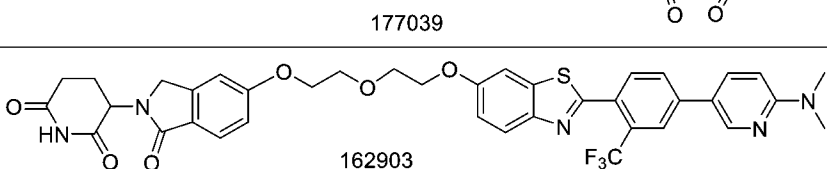
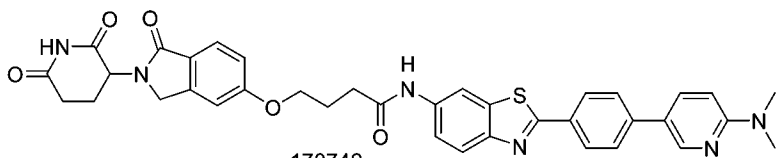
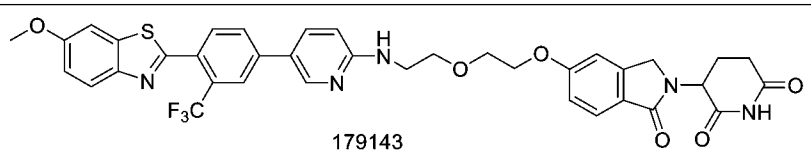
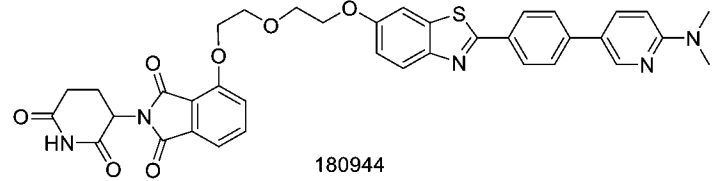
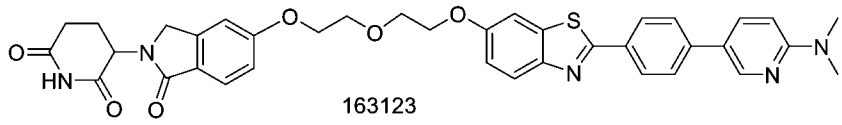
表1.

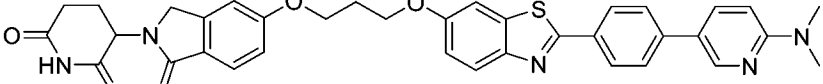
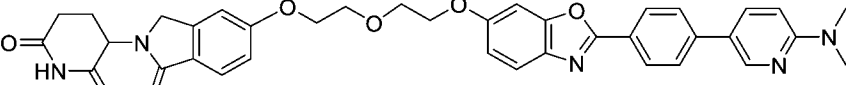
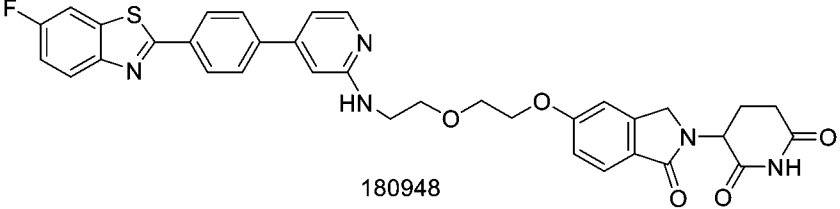
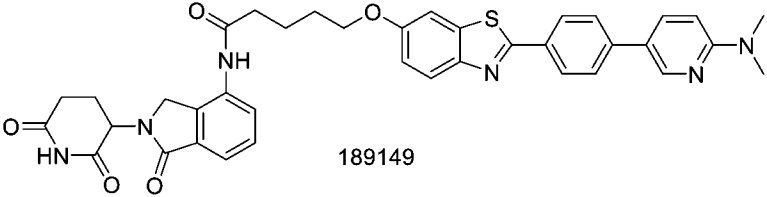
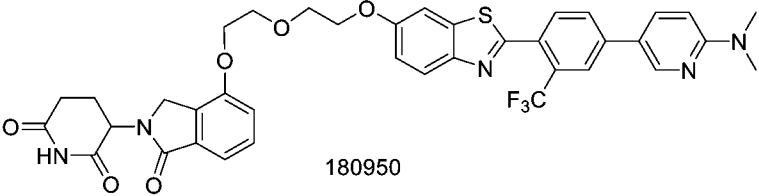
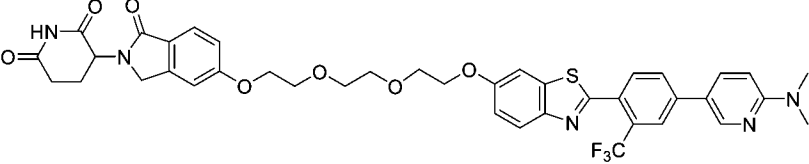
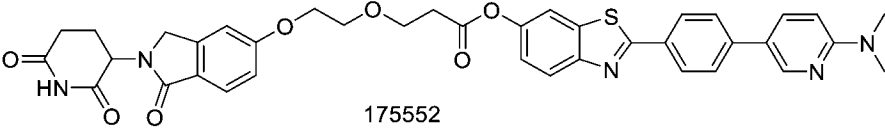
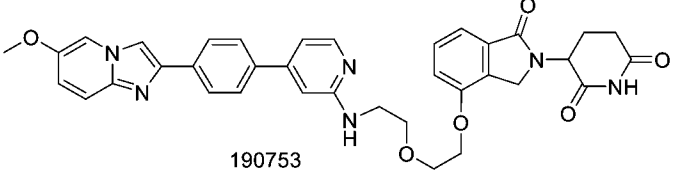
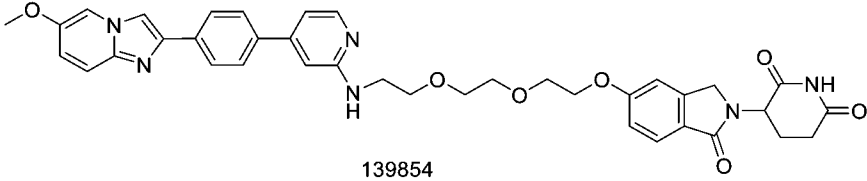
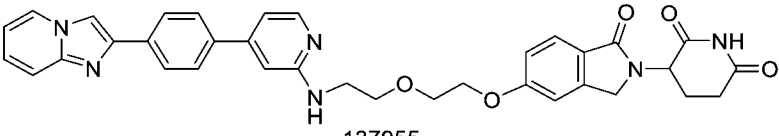
 159985
 160273
 160275

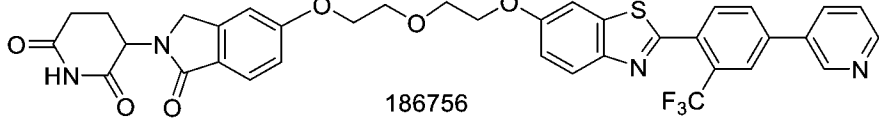
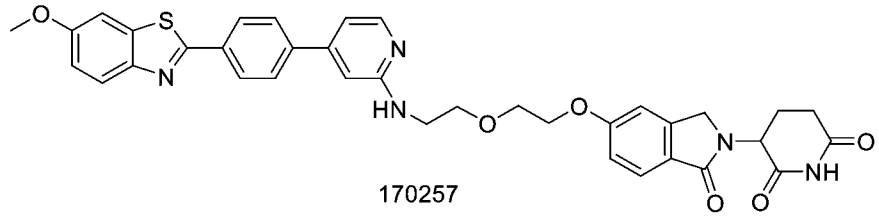
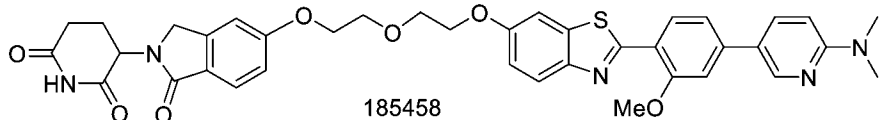
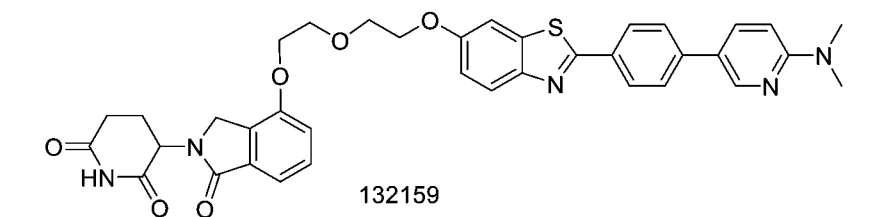
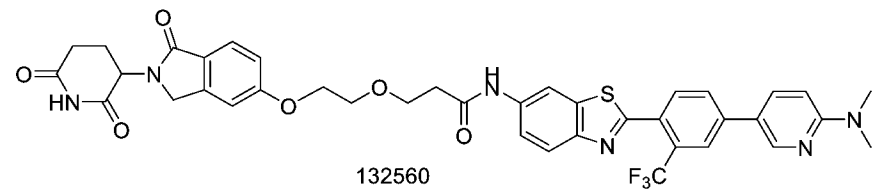
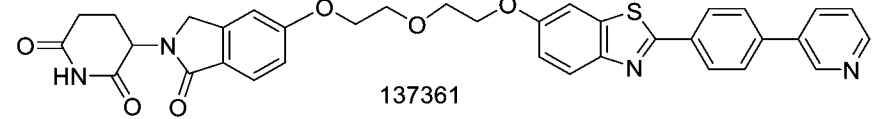
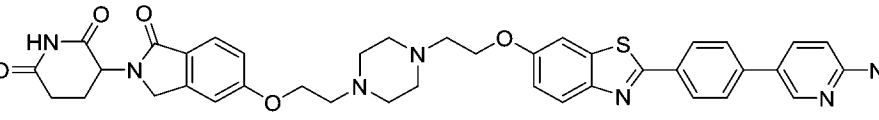
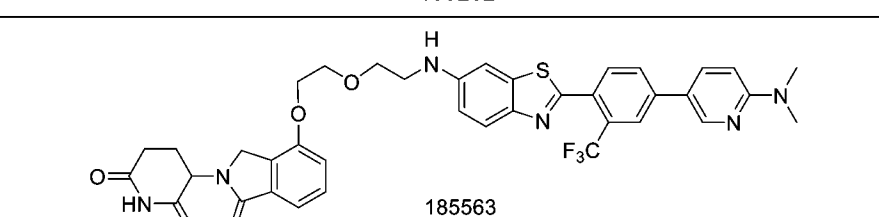
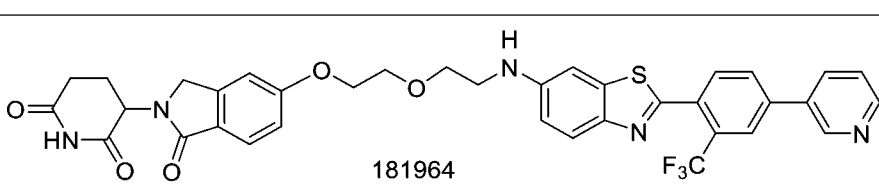
 160313
 160383
 170350
 161177
 160219
 170351
 160744
 160939
 170352
 161103

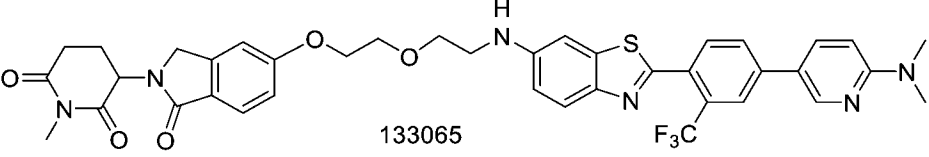
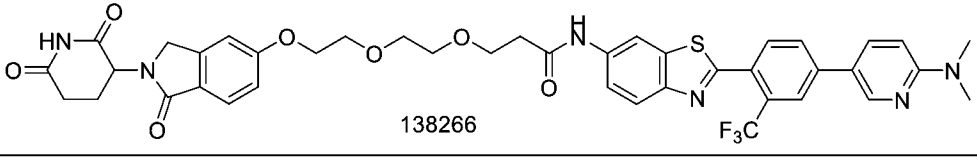
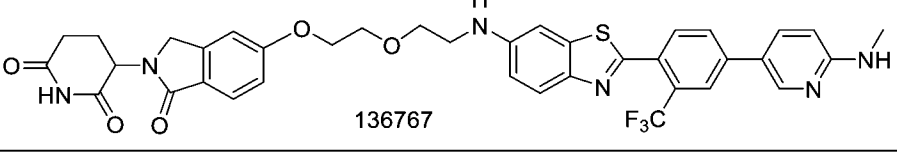
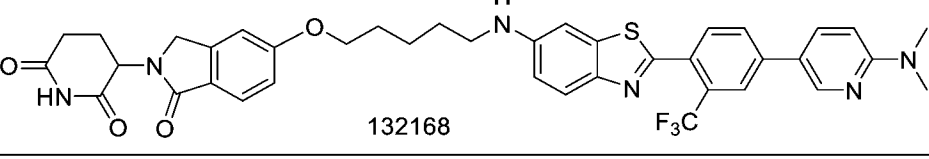
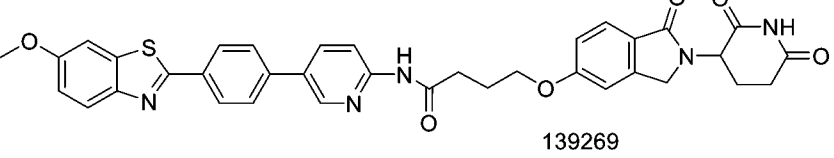
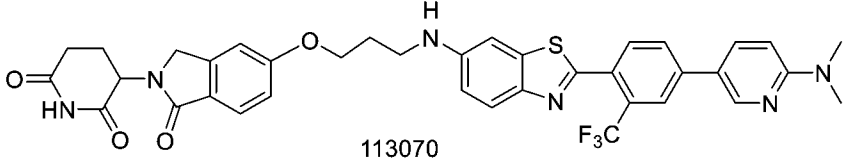
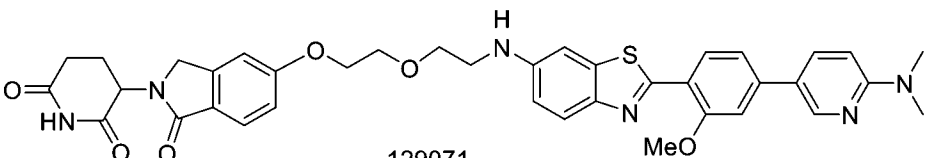
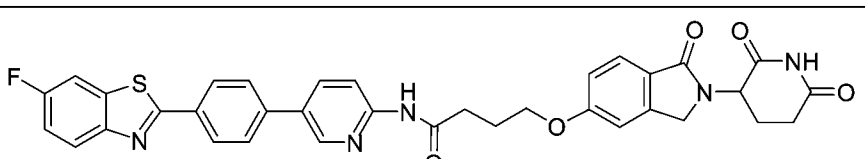
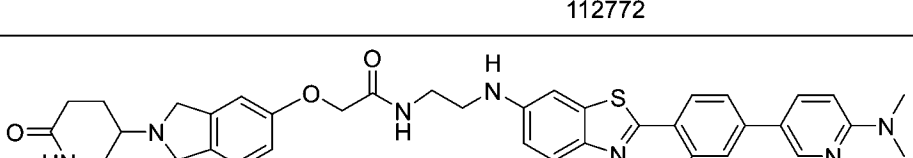
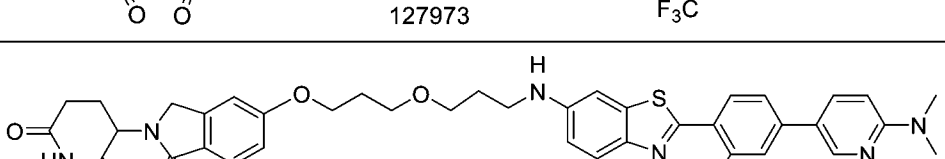
 161104
 161111
 170353
 161215
 170354
 161409
 170355
 170356
 170357
 160624

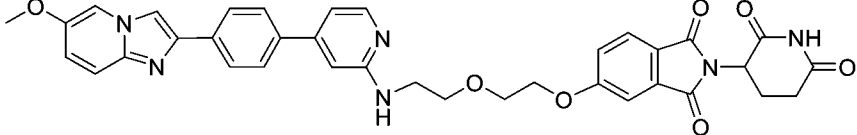
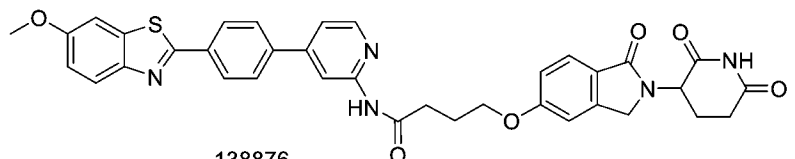
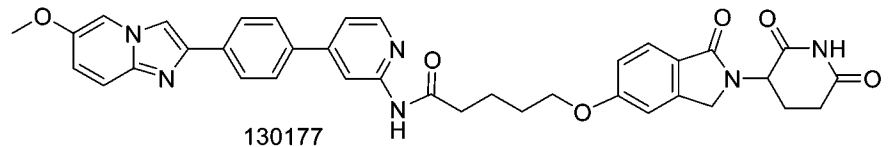
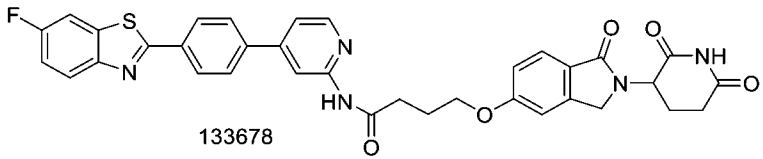
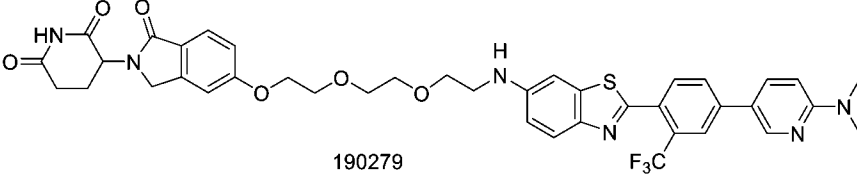
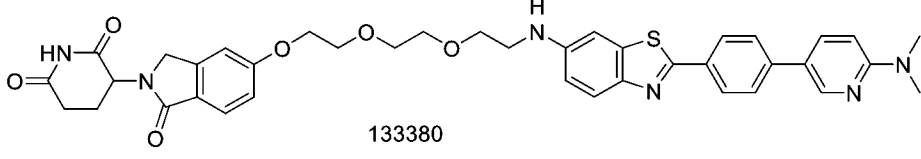
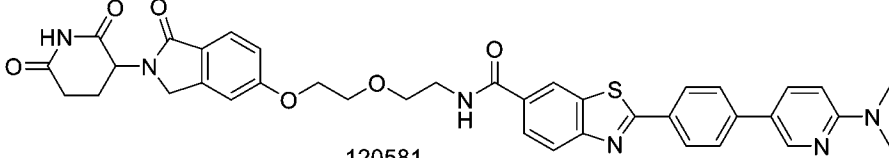
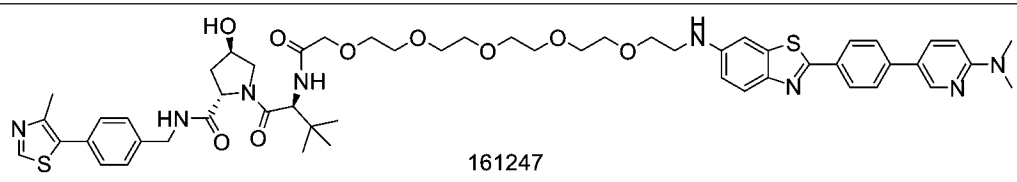
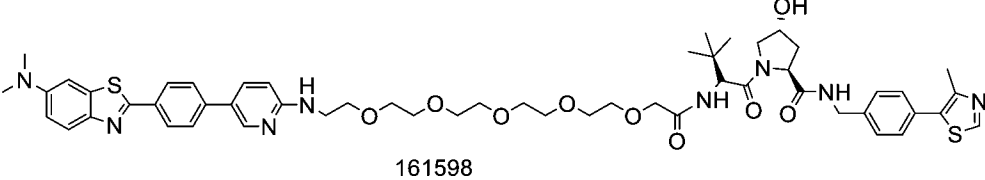
 170358
 170359
 170450
 170451
 162641
 162640
 177031
 177032
 177033
 177034

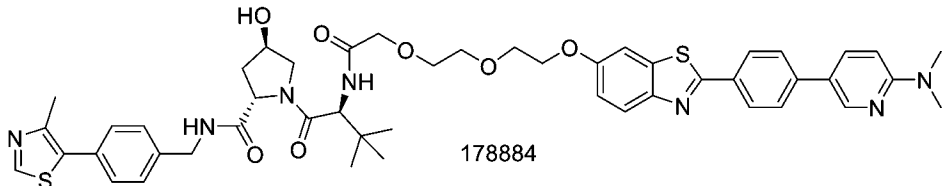
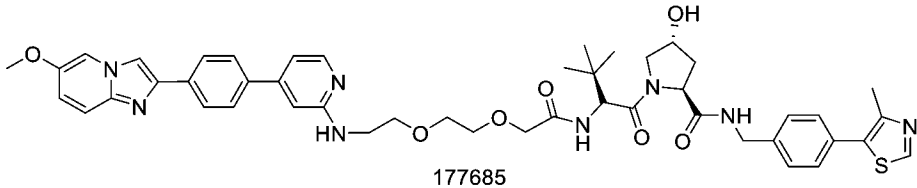
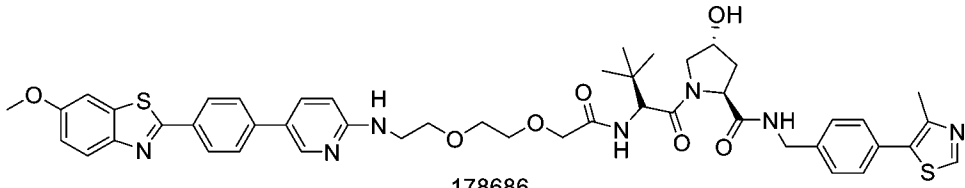
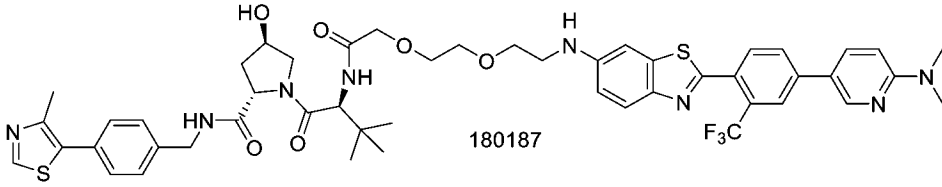
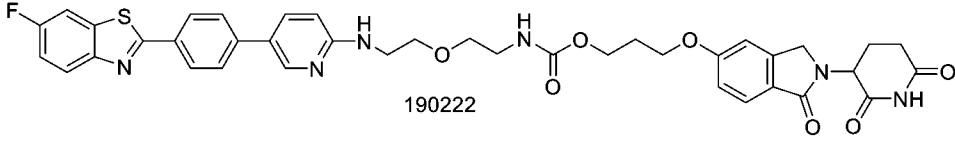
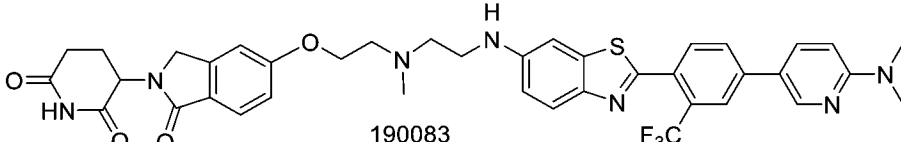
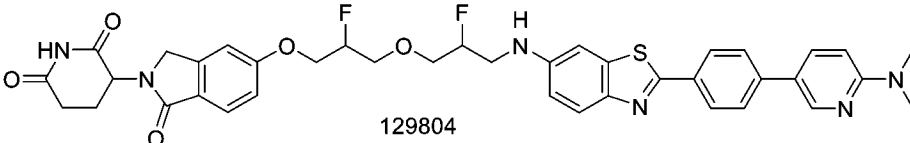
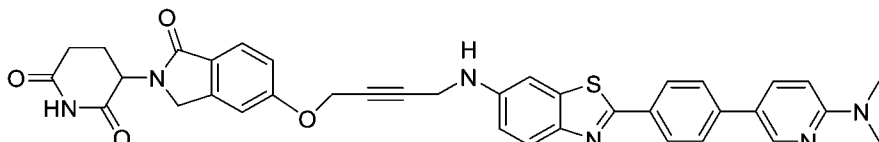
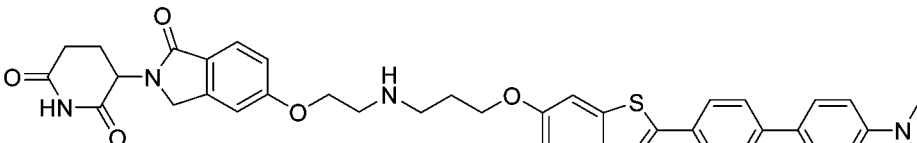
 177035
 162842
 177036
 177037
 177038
 177039
 162903
 170742
 179143
 180944
 163123

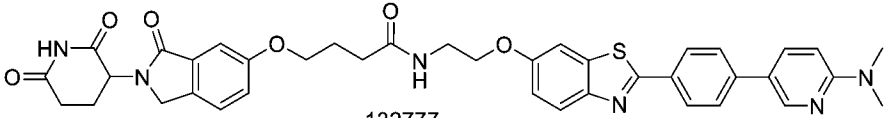
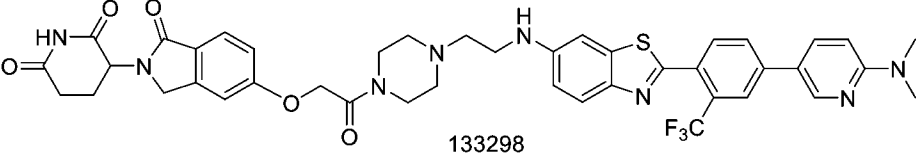
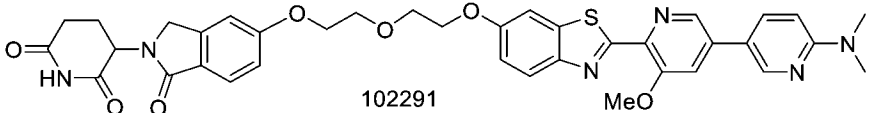
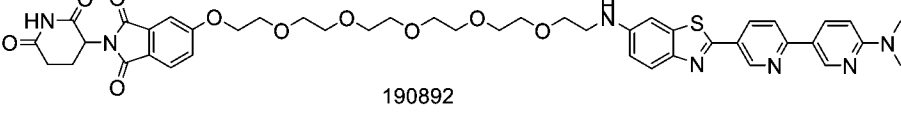
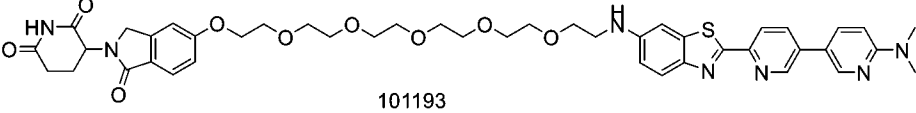
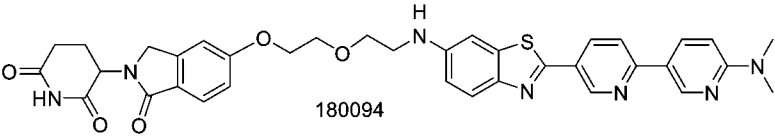
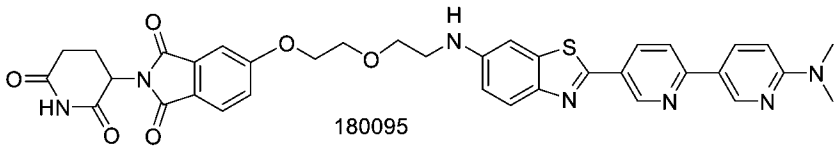
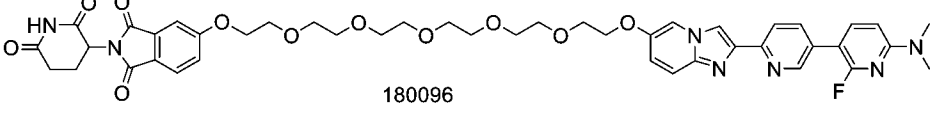
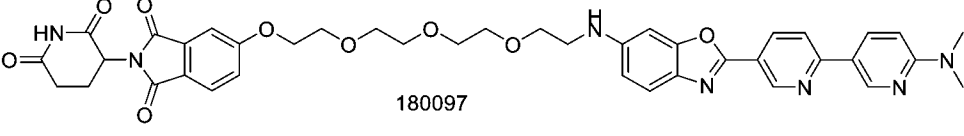
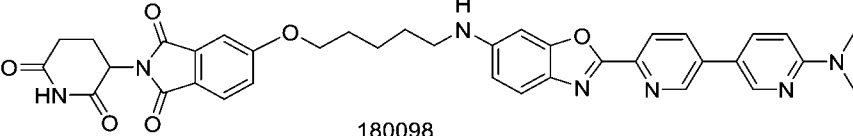
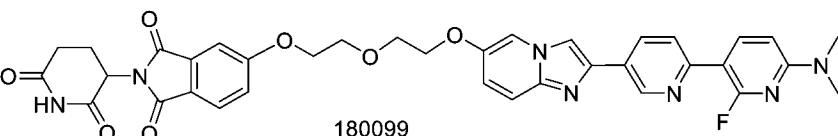
 184605
 163365
 180948
 189149
 180950
 174251
 175552
 190753
 139854
 137955

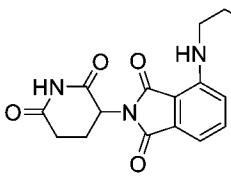
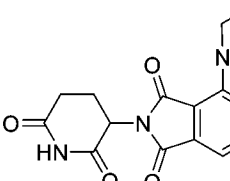
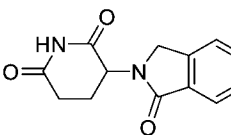
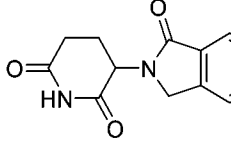
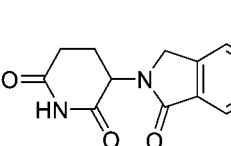
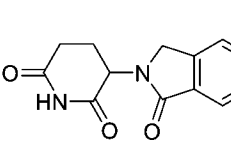
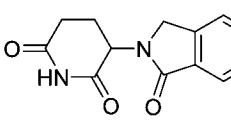
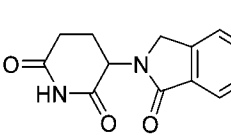
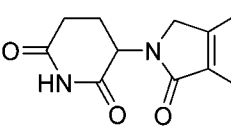
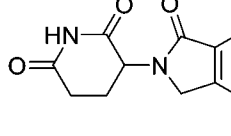
 186756
 170257
 185458
 132159
 132560
 137361
 180262
 185563
 181964

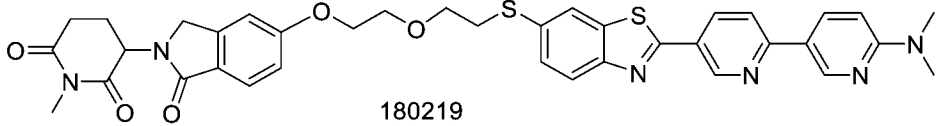
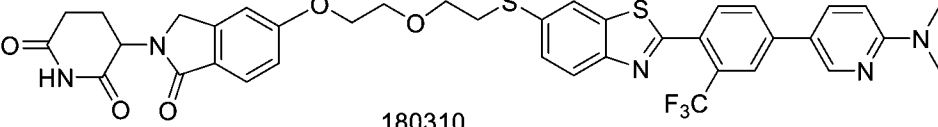
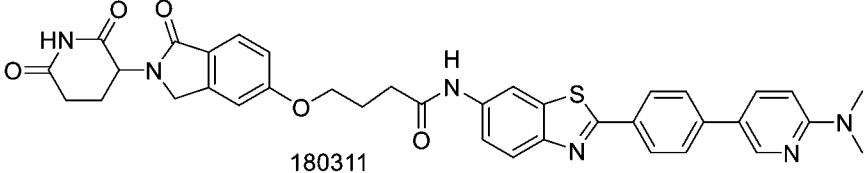
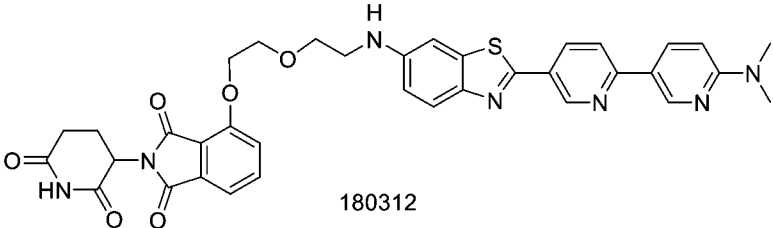
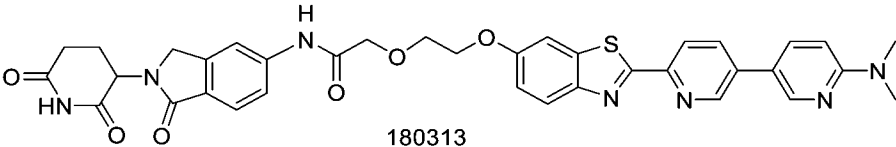
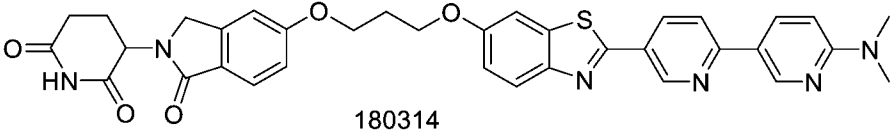
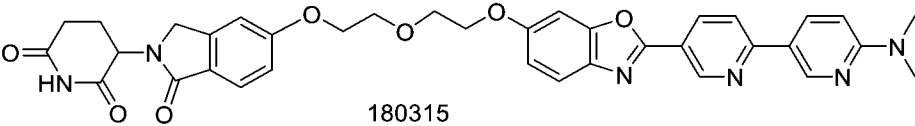
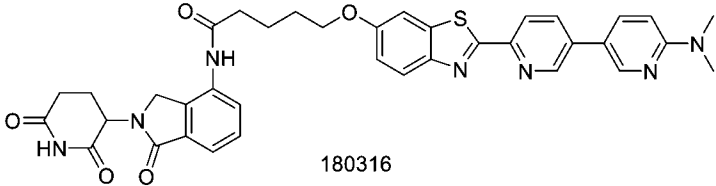
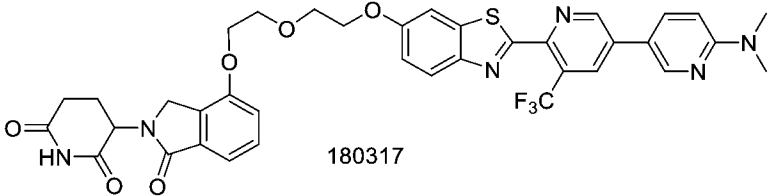
 133065
 138266
 136767
 132168
 139269
 113070
 129071
 112772
 127973
 123374

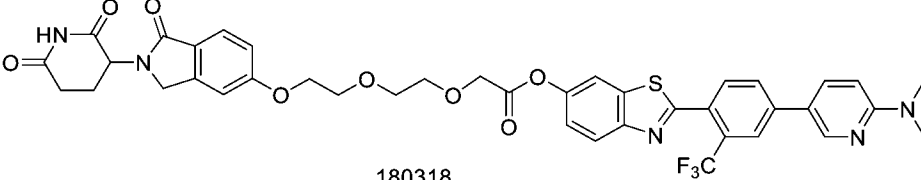
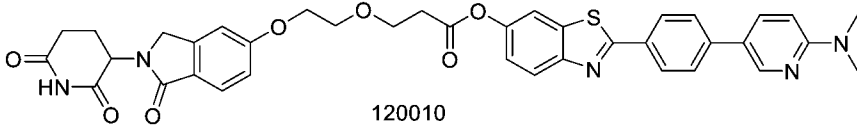
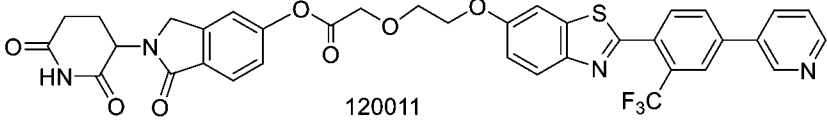
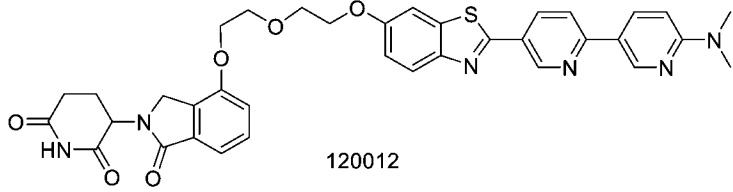
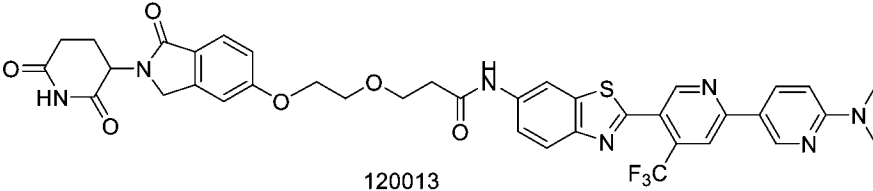
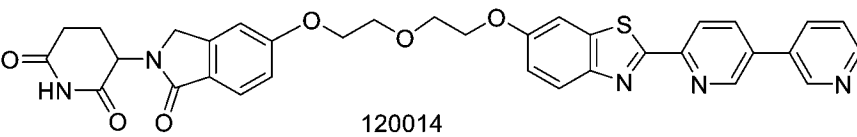
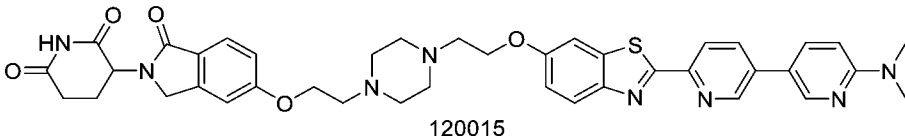
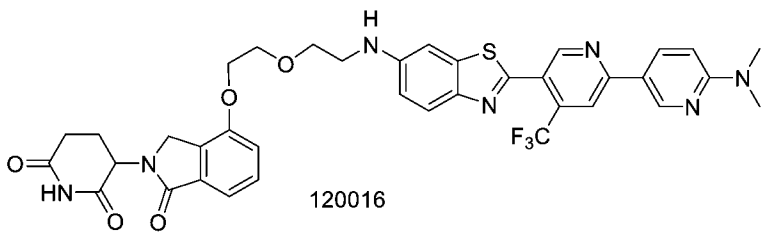
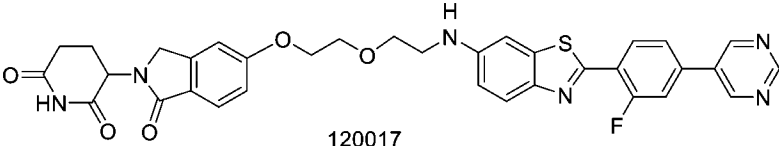
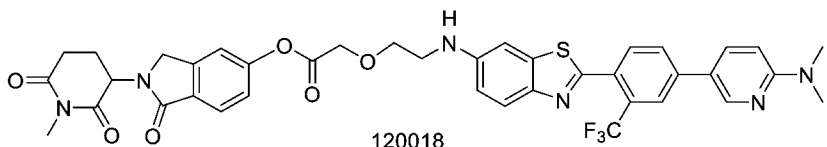
 129975
 138876
 130177
 133678
 190279
 133380
 120581
 161247
 161598

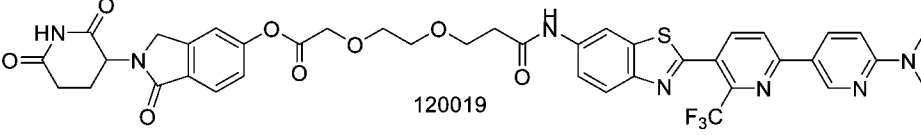
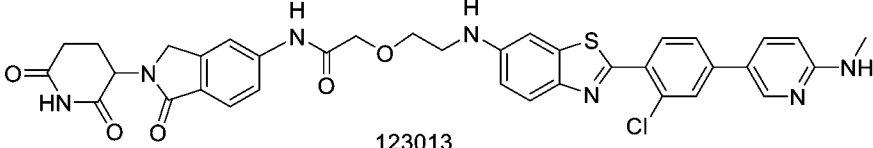
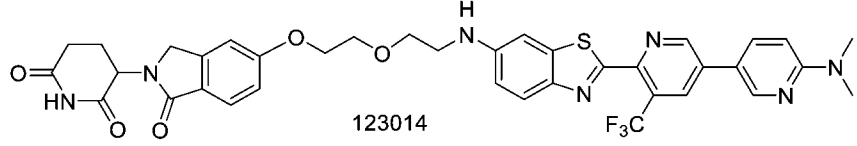
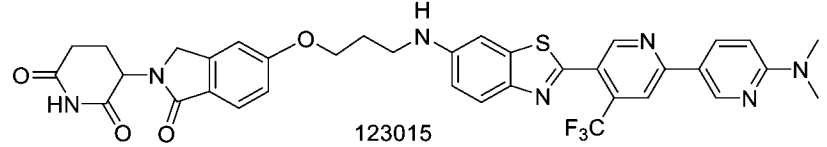
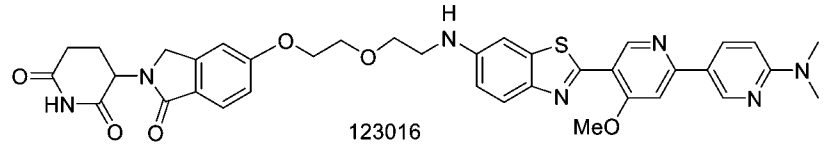
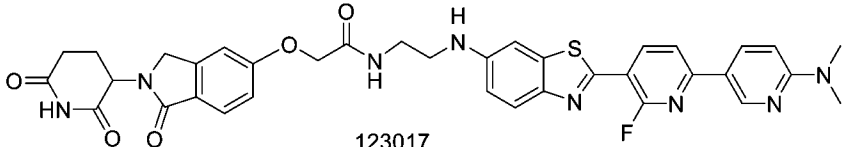
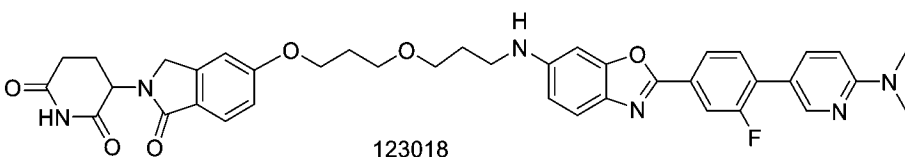
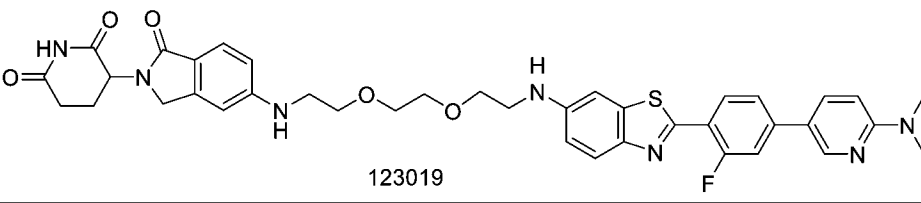
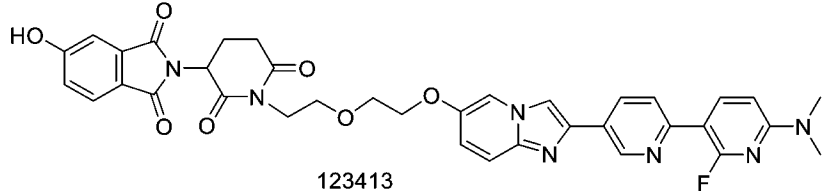
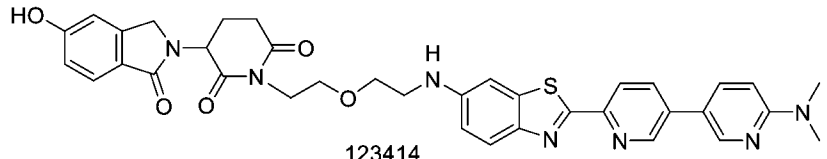
 178884
 177685
 178686
 180187
 190222
 190083
 129804
 134555
 134666

 132777
 133298
 102291
 190892
 101193
 180094
 180095
 180096
 180097
 180098
 180099

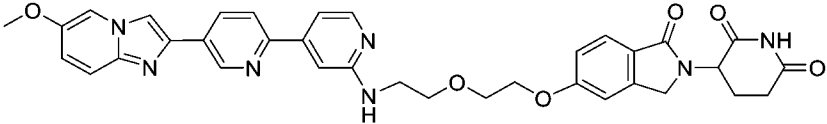
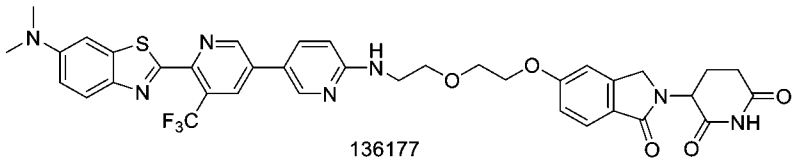
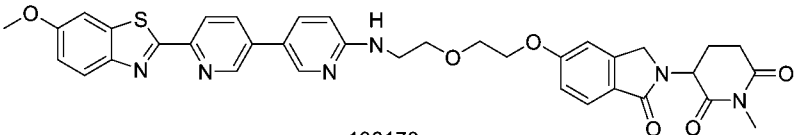
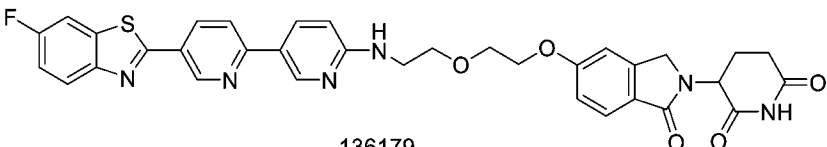
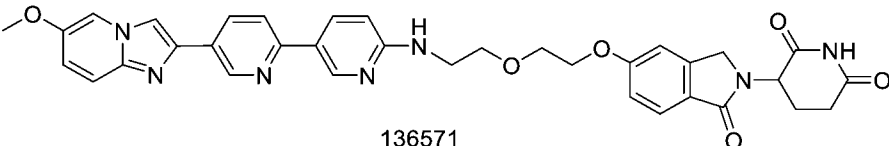
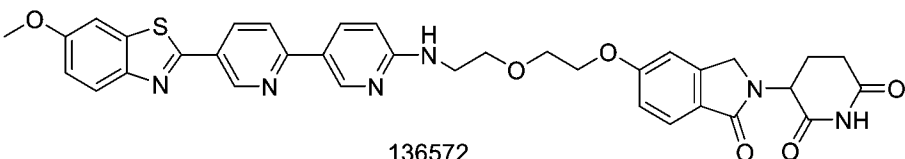
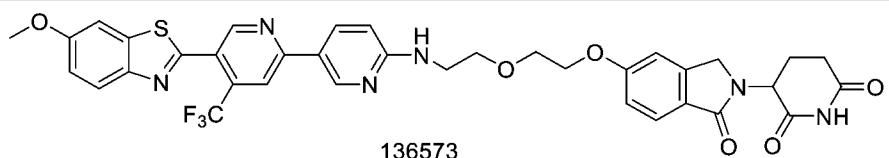
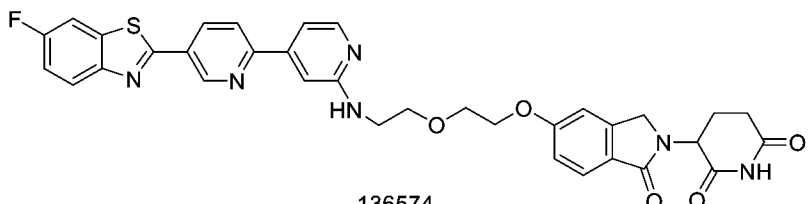
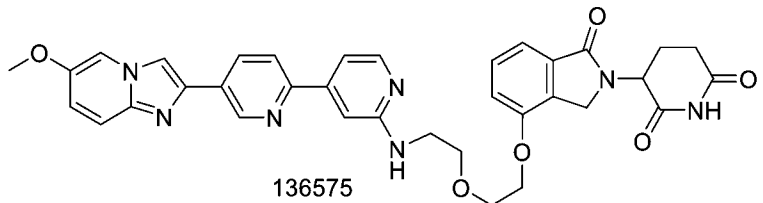
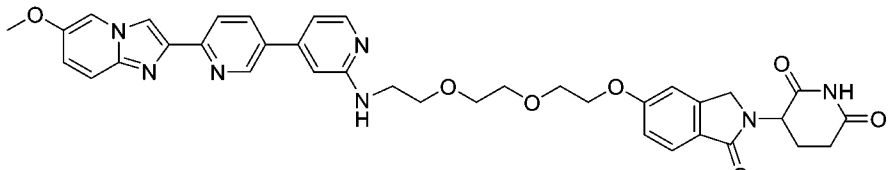
	180194
	180195
	180196
	180197
	180198
	180199
	180215
	180216
	180217
	180218

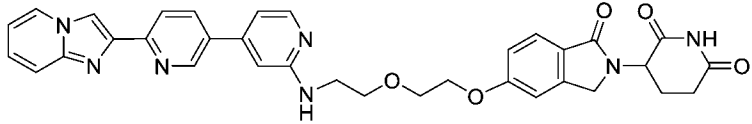
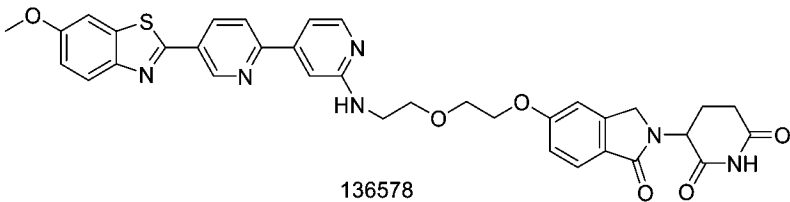
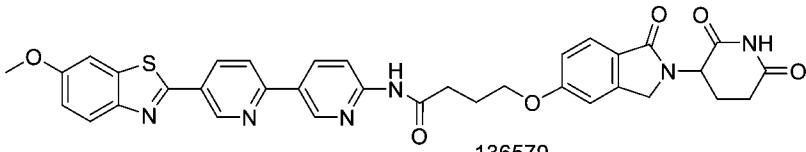
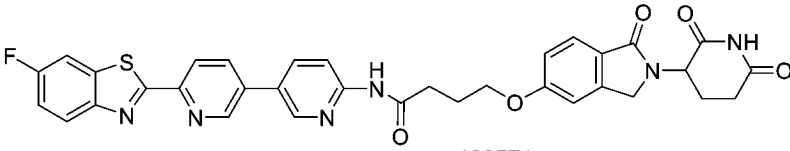
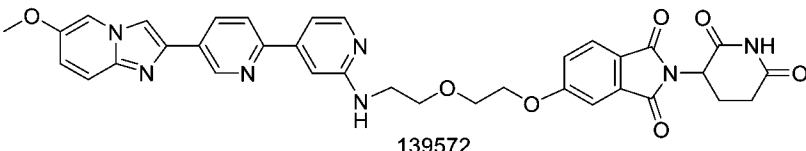
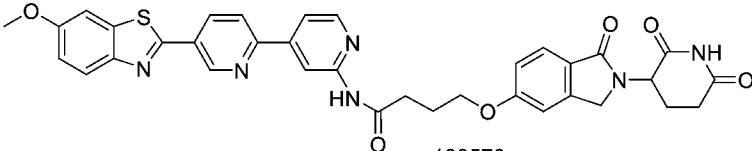
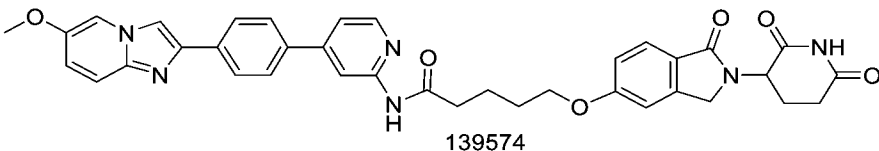
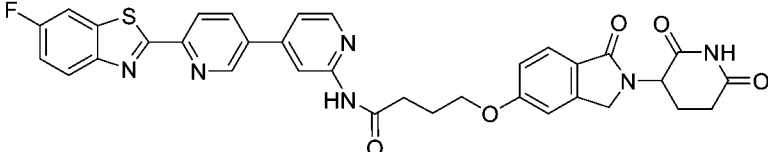
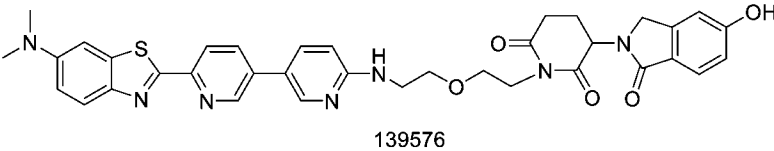
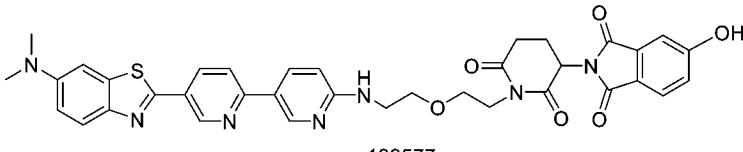
 180219
 180310
 180311
 180312
 180313
 180314
 180315
 180316
 180317

 180318
 120010
 120011
 120012
 120013
 120014
 120015
 120016
 120017
 120018

 120019
 123013
 123014
 123015
 123016
 123017
 123018
 123019
 123413
 123414

表單編號 A0202

 136176
 136177
 136178
 136179
 136571
 136572
 136573
 136574
 136575
 136576

 136577
 136578
 136579
 139571
 139572
 139573
 139574
 139575
 139576
 139577

【0346】在以下詳細描述中，參考隨附圖式，該等隨附圖式形成此處之一部分。在圖式中，除非上下文另外規定，否則類似符號通常指示類似組分。實施方式、圖式及申請專利範圍中所描述之說明性替代方案並不意欲為限制性的。在不脫離此處所呈現之主題之精神或範疇的情況下，可使用其他替代方案，且可進行其他改變。將容易理解，可按廣泛多種不同組態來配置、替換、組合及設計如本文中一般描述且在圖式中說明的態樣，所有前述內容明確地被考慮且形成本申請案之一部分。

【0347】一實施例為化合物，其中該化合物經同位素標記或放射性標記。一實施例為本發明之溶劑合物、水合物、鹽或酯或化合物。

【0348】本發明之一態樣為一種組合物，其包含本發明之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0349】本發明之一態樣為一種用於輔助治療個體的tau蛋白病的方法，該方法包含投與有效量的本發明化合物或本發明組合物，其中化合物或組合物治療個體。

【0350】在一些實施例中，tau蛋白病為神經退化性tau蛋白病。在一些實施例中，tau蛋白病係選自由以下組成之群：阿茲海默氏症(AD)、肌肉萎縮性側索硬化(ALS)、亨汀頓氏舞蹈症(HD)、帕金森氏病(PD)、庫-賈氏病(Creutzfeldt-Jacob disease)、拳擊員癡呆(Dementia pugilistica)、唐氏症候群(Down's Syndrome)、格施謝三氏病(Gerstmann-Straussler-Scheinker disease)、英國癡呆(British dementia)、丹麥癡呆(Danish dementia)、包涵體肌炎(inclusion-body myositis)、普里昂蛋白類澱粉腦血管病變(prion protein cerebral amyloid angiopathy)、創傷性腦損傷

(traumatic brain injury)、關島型帕金森氏症-癡呆複徵症候群(Guam Parkinsonism-dementia complex)、具有神經原纖維纏結之非關島型運動神經元病(Non-Guamanian motor neuron disease with neurofibrillary tangles)、嗜銀顆粒性癡呆(argyrophilic grain dementia)、皮質基底核退化症(corticobasal degeneration)、具有鈣化之擴散性神經原纖維纏結(diffuse neurofibrillary tangles with calcification)、額顳葉型癡呆(frontotemporal dementia)、具有染色體17相關帕金森氏症之額顳葉型癡呆(frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17)、哈-斯二氏病(Halleorden-Spatz disease)、多發性系統萎縮症(multiple system atrophy)、C型尼-匹二氏病(Niemann-Pick disease type C)、蒼白球-腦橋-黑質退化症(Pallido-ponto-nigral degeneration)、匹克症、進行性皮層下神經膠瘤病(progressive subcortical gliosis)、進行性核上麻痹、亞急性硬化性全腦炎(Subacute sclerosing panencephalitis)、僅纏結性癡呆(Tangle-only dementia)、具有球形神經膠質包涵體之白質tau蛋白病(White matter tauopathy with globular glial inclusions)、額顳葉型癡呆、腦炎後帕金森氏症(Postencephalitic Parkinsonism)、染色體17相關帕金森氏症及肌強直性營養不良(Myotonic dystrophy)。在一些實施例中，tau蛋白病為阿茲海默氏症(AD)、進行性核上麻痹(PSP)、皮質基底核退化症(CBD)或匹克症(PiD)。

【0351】在一些實施例中，根據上文所描述之方法中之任一者，該方法進一步包含向個體投與至少一種額外療法。在一些實施例中，至少一種額外療法選自神經藥物、抗Tau抗體、Tau抑制劑、抗澱粉狀蛋白 β 抗體、 β -澱粉狀蛋白聚集抑制劑、抗BACE1抗體及BACE1抑制劑。

【0352】在一些實施例中，根據上文所描述之方法中之任一者，個體診斷為患有Tau蛋白相關疾病或處於罹患Tau蛋白相關疾病之風險下。在一些實施例中，個體診斷為患有選自由以下組成之群的tau蛋白病或處於罹患選自由以下組成之群的tau蛋白病之風險下：阿茲海默氏症(AD)、進行性核上麻痹(PSP)、皮質基底核退化症(CBD)及匹克症(PiD)。

【0353】在另一態樣中，本文提供一種減少樣品中之病理性人類Tau的方法。該方法包含使樣品與根據上文所述實施例中之任一者的雙特異性結合物接觸的步驟。在一些實施例中，病理性人類Tau係來自選自由以下組成之群的tau蛋白病：阿茲海默氏症(AD)、進行性核上麻痹(PSP)、皮質基底核退化症(CBD)及匹克症(PiD)。在一些實施例中，病理性人類Tau為Tau 1A型、IB型、11A型或MB型；錯序Tau (misordered Tau)；錯無序Tau (mis-disordered Tau)；十二烷基肌胺酸鈉不溶性Tau；細胞外Tau沈積物；Tau聚集體；配對螺旋長絲；神經原纖維病變；或過磷酸化形式之截短Tau或全長Tau。在一些實施例中，病理性人類Tau為過磷酸化及十二烷基肌胺酸鈉不溶性Tau。在一些實施例中，樣品為腦樣品、腦脊髓液樣品或血液樣品。在一些實施例中，偵測包含產生包含關於樣品中病理性人類Tau之存在的資訊的讀數。在一些實施例中，樣品來自個體且方法進一步包含基於讀數診斷個體是否患有tau蛋白病或是否有可能罹患tau蛋白病。

【0354】在另一態樣中，本文提供一種降低患有Tau蛋白相關疾病或處於罹患Tau蛋白相關疾病之風險下的個體中Tau蛋白之含量的方法，其包含向個體投與根據上文所述之實施例中之任一者的化合物或根據上文所述之實施例中之任一者的醫藥組合物，其中a) 與投與化合物之前個體中的非磷酸化Tau蛋白、磷酸化Tau蛋白及/或過磷酸化Tau蛋白之含量相比，個

體中該等蛋白之含量降低；及/或b) 與投與化合物之前個體中的病理性Tau物種之含量相比，個體中該等物種之含量降低。

【0355】在另一態樣中，本文提供一種在患有Tau蛋白相關疾病或處於罹患Tau蛋白相關疾病風險下之個體中保持或提高認知記憶能力或減緩記憶喪失的方法，其包含向個體投與根據上文所述之實施例中之任一者的化合物或根據上文所述之實施例中之任一者的醫藥組合物。

【0356】在另一態樣中，本文提供一種在患有Tau蛋白相關疾病或處於罹患Tau蛋白相關疾病風險下之個體中抑制及/或逆轉Tau聚集之傳播的方法，其包含向個體投與根據上文所述之實施例中之任一者的化合物或根據上文所述之實施例中之任一者的醫藥組合物。

【0357】在另一態樣中，本文提供一種在患有Tau蛋白相關疾病或處於罹患Tau蛋白相關疾病風險下之個體中抑制及/或逆轉Tau接種的方法，其包含向個體投與根據上文所述之實施例中之任一者的化合物或根據上文所述之實施例中之任一者的醫藥組合物。

定義

【0358】除非另外定義，否則本文所用之所有技術術語、標記及其他科學術語或專門名詞意欲具有熟習本申請案關於之技術者通常所理解的含義。在一些情況下，為了清楚起見及/或為便於參考，本文中定義具有通常所理解之含義的術語，且本文中包括此類定義不應必然解釋為表示與此項技術中一般理解之實質性差異。熟習此項技術者充分瞭解且通常使用習知方法採用本文中所描述或提及之多種技術及程序。

【0359】當提供值範圍時，應理解除非上下文另外明確指示，否則本發明內涵蓋該範圍之上限與下限之間的各中間值(至下限之單位的十分

之一)及所述範圍內之任何其他指定值或中間值。此等較小範圍之上限及下限可獨立地包括於較小範圍內且亦涵蓋於本發明內，在所述範圍內經受任何特定排他性限制。在所述範圍包括界限中之一或兩者時，不包括彼等所包括界限中之任一者或兩者之範圍亦包括於本發明中。

【0360】 本文在數值前存在術語「約」之情況下呈現某些範圍。術語「約」在本文中用以提供其後之準確數值以及接近或近似該術語之後之數值之數值的文字支持。在確定數值是否接近或近似特定敘述之數值時，接近或近似未敘述之數值可為在呈現其之上下文中提供特定敘述之數值的實質性等效物的數值。

【0361】 應瞭解，為清楚起見而在不同實施例之上下文中描述的本發明之某些特徵亦可以組合形式提供於單一實施例中。反之，為簡潔起見而在單一實施例之上下文中描述的本發明之各種特徵亦可分開地或以任何適合之子組合提供。關於本發明之實施例之所有組合特定地由本發明包涵且揭示於本文中，正如同個別地及明確地揭示每一個組合一般。另外，各種實施例及其要素之所有子組合亦特定地由本發明包涵且揭示於本文中，正如同個別地及明確地在本文中揭示每一個此類子組合一般。當列舉值之範圍時，其意欲涵蓋該範圍內之各值及子範圍。舉例而言，「C₁₋₆」意欲涵蓋C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅及C₅₋₆。

【0362】 「烷基」係指具有指定數目個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴基的基團。在一些實施例中，烷基具有1至6個碳原子(「C₁₋₆烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至5個碳原子(「C₁₋₅烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至4個碳原子(「C₁₋₄烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1

至3個碳原子(「C₁₋₃烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至2個碳原子(「C₁₋₂烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1個碳原子(「C₁烷基」)。在一些實施例中，烷基具有2至6個碳原子(「C₂₋₆烷基」)。C₁₋₆烷基之實例包括甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、異丙基(C₃)、正丁基(C₄)、第三丁基(C₄)、第二丁基(C₄)、異丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊基(C₅)、戊基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁基(C₅)、第三戊基(C₅)及正己基(C₆)。

【0363】「烯基」係指在鏈之任何位置處具有一或多個碳-碳雙鍵之烷基，其可經單取代或多取代，且可為單價、二價或多價的。烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基等。

【0364】「炔基」係指在鏈之任何位置具有一或多個碳-碳參鍵之烷基，其可經單取代或多取代，且可為單價、二價或多價的。炔基之實例包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基等。

【0365】「環烷基」包括任何穩定環狀或多環烴基及飽和之任何碳原子，其可經單取代或多取代，且可為單價、二價或多價的。此類環烷基之實例包括但不限於環丙基、降萘基、[2.2.2]二環辛烷、[4.4.0]二環壬烷等。

【0366】「視情況」意謂隨後描述之事件或情形可出現但未必出現，且描述包括上文所提及之事件或情形的存在及其中所描述之事件或情形的不存在。

【0367】「經取代」意謂特定原子上之任何一或多個氫原子經包括氘及氚變體之取代基置換，只要特定原子之價數正常且經取代之化合物穩定即可。當取代基為酮基(亦即=O)時，其意謂兩個氫原子經取代。芳族基

上不發生酮取代。術語「視情況經取代」意謂其可或可不經取代。除非另外規定，否則取代基之類型及數目可基於化學上可達成而任意。

【0368】 當任何變數(例如R)在化合物之任何組分或式中出現超過一次時，其在每次出現時之定義獨立於其在其他每次出現時之定義。因此，舉例而言，若基團展示為經0至2個R取代，則該基團可視情況經至多兩個R基團取代，且R在每次出現時獨立地選自R之定義。另外，取代基及/或變數之組合僅當此類組合產生穩定化合物時才容許。

【0369】 當鍵結基團之數目為零時，例如-(A)₀-，則此鍵結基團為單鍵。

【0370】 「烷氧基」係指具有經由氧橋連接之指定數目個碳原子之該烷基。除非另外規定，否則C₁₋₆烷氧基包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅及C₆烷氧基。烷氧基之實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基及S-戊氧基。

【0371】 「芳基」係指多不飽和芳族烴取代基，其可經單取代或多取代，且可為單價、二價或多價的，且可為單環或多環的(例如，1至3個環；其中至少一個環為芳族的)。其稠合在一起或共價連接。

【0372】 自身或作為另一取代基之一部分的「鹵基」或「鹵素」係指氟、氯、溴或碘原子。

【0373】 「鹵烷基」包括單鹵烷基及多鹵烷基兩者。舉例而言，術語「鹵基(C₁₋₄)烷基」包括但不限於三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。除非另外規定，否則鹵烷基之實例包括但不限於三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基及五氯乙基。

【0374】 「雜環」係指具有指定環碳原子(諸如2至6個環碳原子)及1

至4個環雜原子之3至10員非芳族環或芳族環系統之基團，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「C₂₋₆雜環」)。在含有一或多個氮原子之雜環基中，價數允許時，連接點可為碳或氮原子。雜環基可為單環(「單環雜環」)或稠合、橋連或螺環系統，諸如雙環系統(「雙環雜環」)，且可為飽和或部分不飽和的。雜環雙環系統可在一個或兩個環中包括一或多個雜原子。「雜環」亦包括其中如上文所定義之雜環與一或多個碳環基稠合之環系統，其中連接點位於碳環或雜環上，或其中如上文所定義之雜環與一或多個芳基或雜芳基稠合之環系統，其中連接點位於雜環上，且在此類情況下，環成員之數目繼續表示雜環系統中之環成員之數目。

【0375】「氮保護基」係指用於防止胺基氮位置處之副反應的保護基。代表性胺基保護基包括但不限於甲醯基；醯基，諸如烷醯基(例如乙醯基、三氯乙醯基或三氟乙醯基)；烷氧基羰基，諸如第三丁氧基羰基(Boc)；芳基甲氧基羰基，諸如苯甲氧基羰基(Cbz)及9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)；芳基甲基，諸如苯甲基(Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二(4'-甲氧基苯基)甲基；矽烷基，諸如三甲基矽烷基(TMS)及第三丁基二甲基矽烷基(TBS)等。

【0376】在一些實施例中，雜環基為具有指定環碳原子及1至4個環雜原子之5至10員非芳族環系統或芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫。在一些實施例中，雜環基為具有指定環碳原子及1至4個環雜原子之5至6員非芳族環系統或芳族環系統，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5-6員雜環」)。在一些實施例中，5至6員雜環具有1至3個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5至6員雜環具有1至2個選自氮、氧及硫之環雜原子。在一些實施例中，5至6員雜環具有一個選自氮、

氧及硫之環雜原子。

【0377】含有一個雜原子之例示性3員雜環基包括但不限於氮丙啶基(azirdinyl)、環氧乙烷基及環硫乙烷基(thiorenlyl)。含有一個雜原子之例示性4員雜環基包括但不限於氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基及硫雜環丁烷基。含有一個雜原子之例示性5員雜環基包括但不限於四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫噻吩基、吡咯啶基、二氫吡咯基及吡咯基-2,5-二酮。含有兩個雜原子之例示性5員雜環基包括但不限於二氧戊環基(dioxolanyl)、氧硫呋喃基(oxasulfuranyl)、二硫呋喃基(disulfuranyl)及噁唑啉-2-酮。含有三個雜原子之例示性5員雜環基包括但不限於三唑啉基、噁二唑啉基及噻二唑啉基。含有一個雜原子之例示性6員雜環基包括但不限於哌啶基、四氫哌喃基、二氫吡啶基以及噻烷基。含有兩個雜原子之例示性6員雜環基包括但不限於哌啉基、嗎啉基、二噻烷基及二噁烷基。含有兩個雜原子之例示性6員雜環基包括但不限於三氮雜環己烷基。含有一個雜原子之例示性7員雜環基包括但不限於氮雜環庚烷基、氧雜環庚烷基及硫雜環庚烷基。含有一個雜原子之例示性8員雜環基包括但不限於氮雜環辛烷基、氧雜環辛烷基及硫雜環辛烷基。與C₆芳環稠合之例示性5員雜環基(在本文中亦稱為5,6-雙環雜環)包括但不限於吲哚啉基、異吲哚啉基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、苯并噁烷酮基及其類似基團。與芳環稠合之例示性6員雜環基(在本文中亦稱為6,6-雙環雜環)包括但不限於四氫喹啉基、四氫異喹啉基及其類似基團。

【0378】術語「醫藥學上可接受之鹽」意謂對哺乳動物，尤其人類無害的鹽。醫藥學上可接受之鹽可使用無毒酸或鹼，包括無機酸或無機鹼，或有機酸或有機鹼形成。醫藥學上可接受之鹽的實例包括用鋁、鈣、

鋰、鎂、鉀、鈉、鋅等形成之金屬鹽，及用離胺酸、N,N'-二苯甲基乙二胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基還原葡糖胺)、普魯卡因等形成之有機鹽。另外，醫藥學上可接受之鹽含有酸加成鹽及鹼加成鹽。

【0379】術語「醫藥學上可接受之賦形劑」意謂醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑，諸如生理鹽水溶液、液體或固體填充劑、稀釋劑、溶劑或囊封劑。醫藥學上可接受之賦形劑之實例包括水、鹽水、生理鹽水或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)、氯化鈉注射溶液、林格氏注射溶液(Ringer's injection solution)、等張右旋糖注射溶液、無菌水注射溶液、右旋糖及乳酸林格氏注射溶液。

【0380】「有效量」意謂可在無毒素的情況下實現所要影響的足夠量的藥品或試劑。對於本發明之經口製劑，組合物中一種活性物質之「有效量」意謂當與組合物中之另一活性物質組合時達成所要影響所需的量。有效量隨各個體而變化，且視接受者之年齡及一般情況，以及特定活性物質而定。

【0381】術語「溶劑合物」意謂藉由一個或複數個溶劑分子與本發明化合物之結合形成的含溶劑化合物。溶劑合物包括例如單溶劑合物、二溶劑合物、三溶劑合物及四溶劑合物。此外，溶劑合物包括水合物。術語「水合物」意謂進一步含有化學計量或非化學計量之量的藉由非共價鍵結分子間力限制之水的化合物，或其鹽。水合物包括單水合物、二水合物、三水合物、四水合物及其類似物。

【0382】術語「有效劑量」係指將具有靶向功效之化合物或組合物之量。舉例而言，在一些實施例中，有效劑量可指將實現tau成像的之化

合物或組合物之量。

【0383】術語「tau成像」意謂在腦中累積之tau蛋白質的成像。此成像可藉由正電子發射斷層攝影法(PET)、螢光顯微法量測、多光子成像、雙光子成像、近紅外螢光成像、自動放射攝影術及單光子發射電腦斷層攝影法(SPECT)進行。

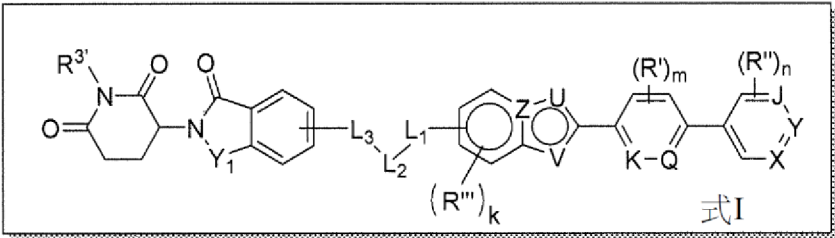
【0384】術語「治療(treatment)」、「治療(treat)」及「治療(treating)」係指逆轉、緩解疾病、延緩其發作或抑制其進展。在一些實施例中，在已出現或已觀測到疾病之一或多種病徵或症狀之後投與治療。在其他實施例中，治療可在無疾病之病徵或症狀的情況下投與。舉例而言，治療可在症狀發作之前向易感個體投與(例如，鑒於症狀病史或已知遺傳傾向性)。治療亦可在症狀已消退之後繼續，例如以延緩或預防復發。

【0385】本發明化合物可藉由熟習此項技術者熟知之多種合成方法製備，包括下文所列之實施例、其與其他化學合成方法之組合及熟習此項技術者已知之等效替代方案。較佳實施例包括但不限於本發明之實施例。

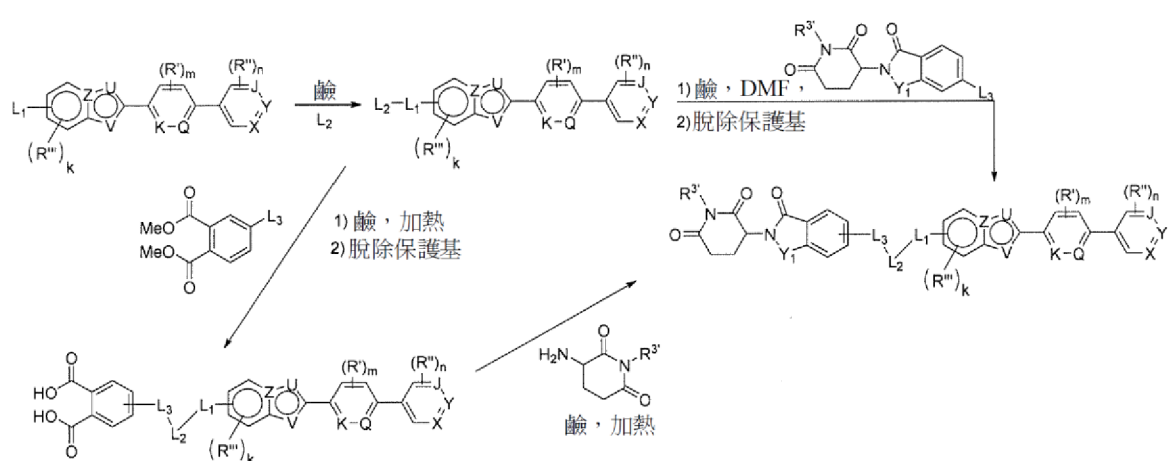
化合物之合成：

【0386】作為實例提供以下合成程序，一般熟習此項技術者使用其可合成本發明之化合物。

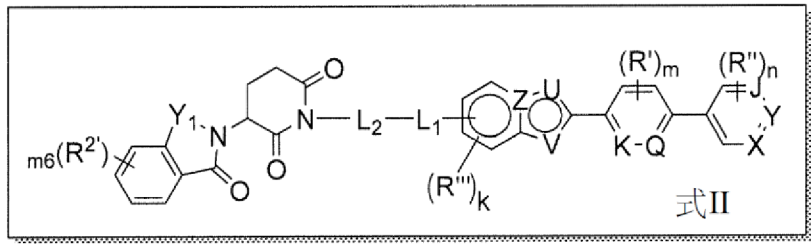
【0387】式(I)化合物



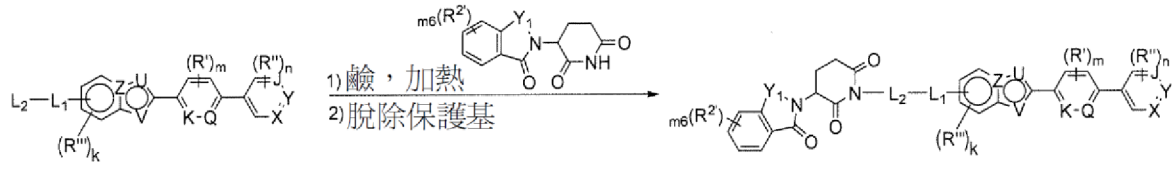
【0388】通式(I)化合物係如以下流程中所闡述製備：



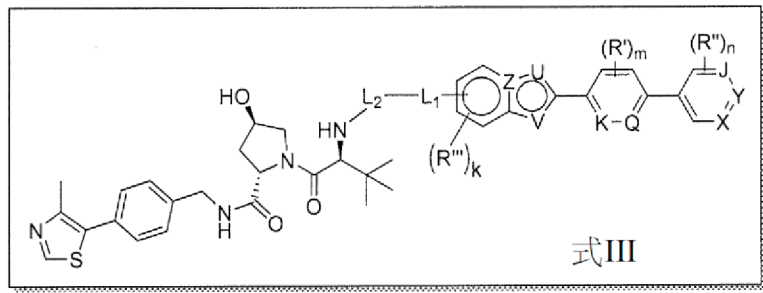
【0389】式(II)化合物



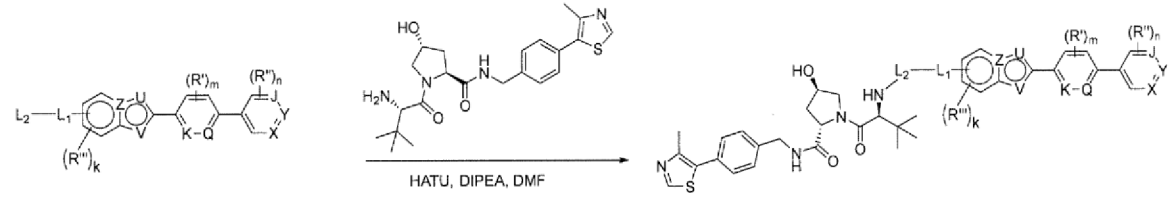
【0390】通式(II)化合物係如以下流程中所闡述製備：



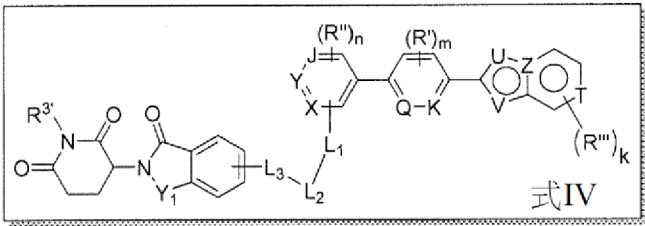
【0391】式(III)化合物



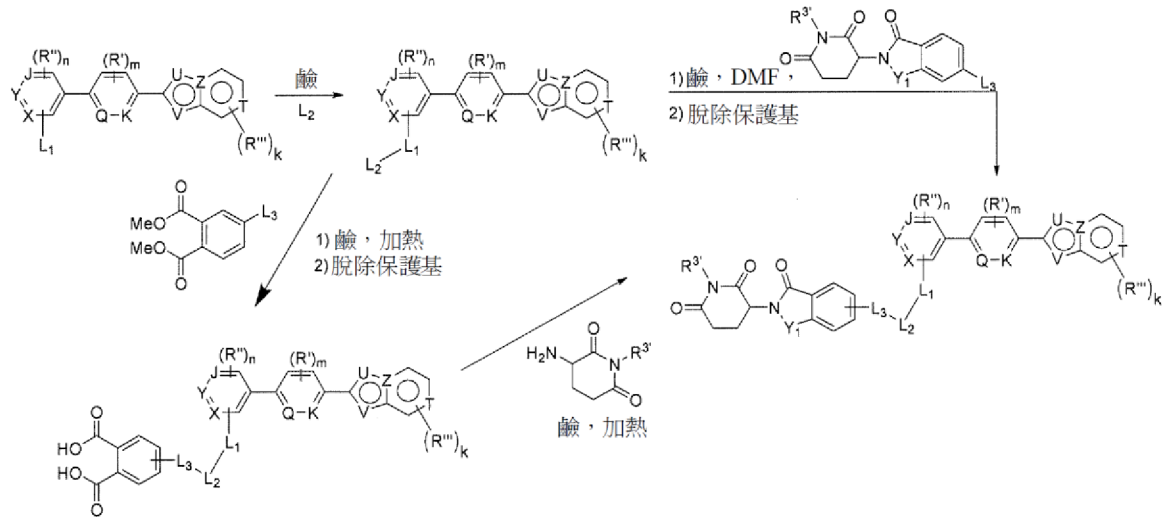
【0392】通式(III)化合物係如以下流程中所闡述製備：



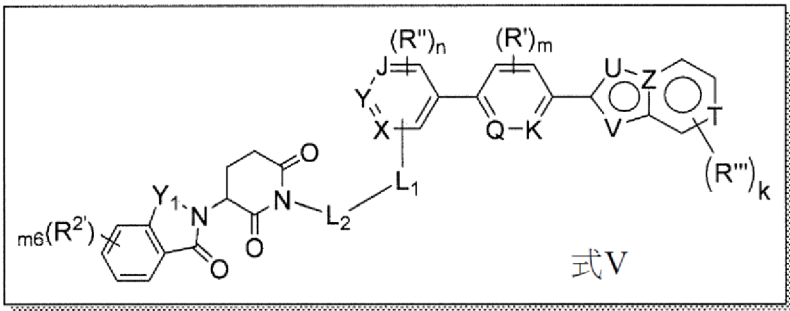
【0393】式(IV)化合物



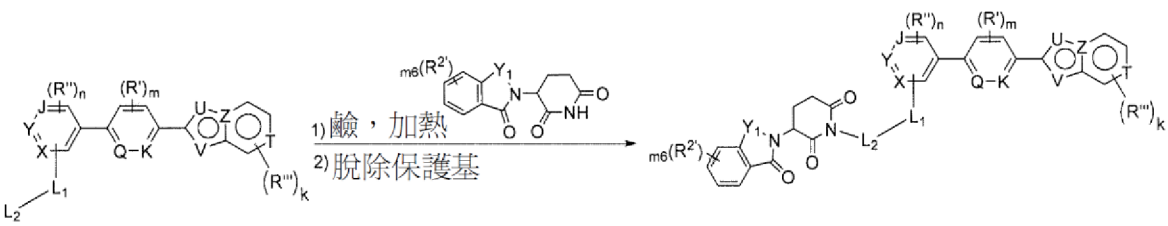
【0394】通式(IV)化合物係如以下流程中所闡述製備：



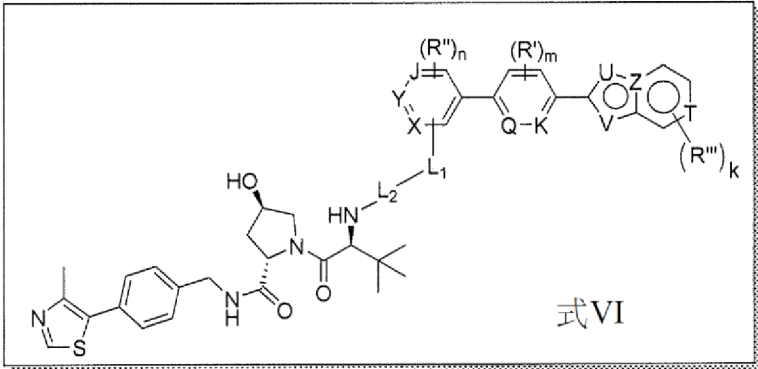
【0395】式(V)化合物



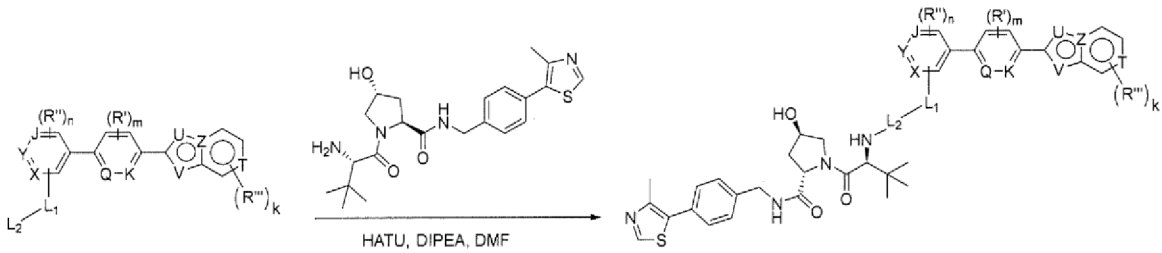
【0396】通式(V)化合物係如以下流程中所闡述製備：



【0397】式(VI)化合物



【0398】通式(VI)化合物係如以下流程中所闡述製備：



【0399】在本發明範疇內之其他化合物藉由如此等之方法，及藉由類似於以下實例中所闡述之方法合成。額外合成方法可見於WO2019214681、WO2018102067及WO2019014429中，其均以全文引用之方式併入本文中。

治療方法

【0400】向個體投與本發明之化合物以便治療tau蛋白病，其為與tau蛋白聚集體及/或神經原纖維纏結之累積相關的病症或疾病。tau蛋白病包括阿茲海默氏症(AD)、肌肉萎縮性側索硬化(ALS)、亨汀頓氏舞蹈症(HD)、帕金森氏病(PD)、庫-賈氏病、拳擊員癡呆、唐氏症候群、格施泰特三氏病、英國癡呆、丹麥癡呆、包涵體肌炎、普里昂蛋白類澱粉腦血管病變、創傷性腦損傷、關島型帕金森氏症-癡呆複徵症候群、具有神經原纖維纏結之非關島型運動神經元病、嗜銀顆粒性癡呆、皮質基底核退化症、具有鈣化之擴散性神經原纖維纏結、額顳葉型癡呆、具有染色體17相關帕金森氏症之額顳葉型癡呆、哈-斯二氏病、多發性系統萎縮症、C型尼-匹

二氏病、蒼白球-腦橋-黑質退化症、匹克症、進行性皮層下神經膠瘤病、進行性核上麻痹、亞急性硬化性全腦炎、僅纏結性癡呆、具有球形神經膠質包涵體之白質tau蛋白病、額顳葉型癡呆、腦炎後帕金森氏症、染色體17相關帕金森氏症及肌強直性營養不良。在一些實施例中，tau蛋白病為阿茲海默氏症(AD)、進行性核上麻痹(PSP)、皮質基底核退化症(CBD)及匹克症(PiD)。

A. 投與

【0401】在以所要劑量用適當醫藥學上可接受之賦形劑調配之後，本發明之醫藥組合物可視所治療之疾病或病狀而經口、非經腸、腦池內、腹膜內、鞘內、腦室內、局部、經頰或其類似方式向人類及其他動物投與。

【0402】在某些實施例中，包含本發明化合物之醫藥組合物以足以遞送約0.001 mg/kg至約200 mg/kg的劑量水準以一或多次劑量經口或非經腸投與一天或若干天。在一些實施例中，每劑之有效量在以下範圍內變化：約0.001 mg/kg至約200 mg/kg、約0.001 mg/kg至約100 mg/kg、約0.01 mg/kg至約100 mg/kg、約0.01 mg/kg至約50 mg/kg、約0.1 mg/kg至約40 mg/kg、約0.5 mg/kg至約30 mg/kg、約0.01 mg/kg至約10 mg/kg、約0.1 mg/kg至約10 mg/kg個體體重/天，一日一或多次，以獲得所要治療及/或預防功效。在一些實施例中，本文所述化合物之劑量足以遞送約0.001 mg/kg至約200 mg/kg、約0.001 mg/kg至約100 mg/kg、約0.01 mg/kg至約100 mg/kg、約0.01 mg/kg至約50 mg/kg、約0.1 mg/kg至約40 mg/kg、約0.5 mg/kg至約30 mg/kg、約0.01 mg/kg至約10 mg/kg、約0.1 mg/kg至約10 mg/kg或約1 mg/kg至約25 mg/kg個體體重/天，一日一或多

次，以獲得所要治療及/或預防功效。所要劑量可一天三次、一天兩次、一天一次、每隔一天、每三天、每週、每兩週、每三週或每四週遞送。在一些實施例中，劑量使用多次投與(例如兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次、十一次、十二次、十三次、十四次或更多次投與)遞送。在一些實施例中，本文中所描述之組合物以低於試劑會引起非特異性作用之劑量的劑量投與。

【0403】在一些實施例中，向個體投與至少一種額外療法。在一些實施例中，額外療法為神經藥物、抗Tau抗體、Tau抑制劑、抗澱粉狀蛋白 β 抗體、 β -澱粉狀蛋白聚集抑制劑、抗BACE1抗體或BACE1抑制劑。

【0404】在一些實施例中，個體診斷為患有Tau蛋白相關疾病或處於罹患Tau蛋白相關疾病之風險下。在一些實施例中，個體診斷為患有選自由以下組成之群的tau蛋白病或處於罹患選自由以下組成之群的tau蛋白病之風險下：阿茲海默氏症(AD)、進行性核上麻痺(PSP)、皮質基底核退化症(CBD)及匹克症(PiD)。

B. 組合物

【0405】本文所述之醫藥組合物可藉由藥理學技術中通常已知之方法製備。一般而言，此類方法包括以下步驟：組合本發明化合物與載劑及/或一或多種其他附加成分，且隨後將產物成型及/或包裝成所要單劑量或多劑量單元。

【0406】醫藥組合物可以批量、作為單一單位劑量及/或作為複數個單一單位劑量製備、包裝及/或出售。如本文所用，「單位劑量」為包含預定量之活性成分之醫藥組合物的個別量。活性成分之量一般等於將向個體投與之活性成分之劑量及/或此類劑量之適宜分數，諸如此類劑量之二分

之一或三分之一。

【0407】用於製造醫藥組合物之醫藥學上可接受之賦形劑包括惰性稀釋劑、分散及/或成粒劑、表面活性劑及/或乳化劑、崩解劑、黏合劑、防腐劑、穩定劑、緩衝劑、潤滑劑及/或油。賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟、著色劑、塗佈劑、甜味劑、調味劑及芳香劑亦可存在於組合物中。

【0408】適合的稀釋劑包括碳酸鈣、碳酸鈉、磷酸鈣、磷酸鈣、硫酸鈣、磷酸氫鈣、磷酸鈉乳糖、蔗糖、纖維素、微晶纖維素、高嶺土、甘露糖醇、山梨糖醇、肌醇、氯化鈉、乾澱粉、玉米澱粉、粉糖及其混合物。

【0409】適合的成粒劑及/或分散劑包括馬鈴薯澱粉、玉米澱粉、木薯澱粉、羥基乙酸澱粉鈉、黏土、海藻酸、瓜爾膠、柑桔渣、瓊脂、膨潤土、纖維素及木製品、天然海綿、陽離子交換樹脂、碳酸鈣、矽酸鹽、碳酸鈉、交聯聚(乙烷基吡咯啉酮)(交聯聚維酮)、羧甲基澱粉鈉(羥基乙酸澱粉鈉)、羧甲基纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉(交聯羧甲纖維素)、甲基纖維素、預膠凝化澱粉(澱粉1500)、微晶澱粉、水不溶性澱粉、羧甲基纖維素鈣、矽酸鎂鋁(Veegum)、月桂基硫酸鈉、四級銨化合物及其混合物。

C. 套組

【0410】在一些實施例中，本文所描述之套組進一步包括關於套組使用之說明書。本文中所描述之套組亦可包括如管理機構，諸如美國食品與藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)所需之資訊。在一些實施例中，套組中包括之資訊為處方資訊。在一些實施例中，套組及說明書針對有需要之個體之疾病(例如神經病症、神經退化性疾病或tau蛋白病)的治療提供。在一些實施例中，套組及說明書針對有需要之個體之疾病

(例如神經病症、神經退化性疾病或tau蛋白病)的預防提供。在某些實施例中，套組及說明書針對有需要之個體罹患疾病(例如神經病症、神經退化性疾病或tau蛋白病)風險的降低提供。在一些實施例中，套組及說明書針對tau蛋白質在個體或細胞中之降解的促進提供。在一些實施例中，套組及說明書針對中樞神經系統中之神經病症的診斷(例如經由使用放射性標記之本發明化合物)提供。在一些實施例中，套組及說明書針對中樞神經系統中之神經病症的成像及/或偵測(例如經由使用放射性標記之本發明化合物)提供。在一些實施例中，套組及說明書針對中樞神經系統中之tau蛋白質之病理性聚集的成像及/或偵測(例如，經由使用放射性標記之本發明化合物)提供。本文所描述之套組可包括一或多種本文所描述之額外藥劑作為單獨組合物。

D. 診斷

【0411】 本發明之化合物提供一種tau聚集體偵測及成像方法。此成像可藉由分子成像方法，諸如正電子發射斷層攝影法(PET)、螢光顯微法量測、多光子成像、雙光子成像、近紅外螢光成像、自動放射攝影術及單光子發射電腦斷層攝影法(SPECT)進行。此外，此成像包括活體外、離體及活體內成像。

【0412】 成像方法包含向個體投與放射性標記之本發明化合物，及偵測該個體中之該放射性標記之本發明化合物。本發明進一步提供一種使用如本文所描述之放射性標記之本發明化合物活體外或活體內偵測Tau聚集體之方法。因此，本發明提供用於早期偵測及診斷阿茲海默氏症之有用工具。本發明亦提供用於監測阿茲海默氏症之進展及治療功效之有用工具。

【0413】一般而言，成像方法可包含以下步驟：(a)向個體投與放射性標記之本發明化合物；(b)使放射性標記之化合物結合於個體中之Tau；(c)偵測由結合之放射性標記化合物中放射性同位素發射之信號；(d)產生表示信號之位置及/或量之影像；及(e)測定個體中Tau聚集體之分佈及程度。

【0414】「投與」放射性標記之本發明化合物的步驟通常非經腸，諸如靜脈內進行。靜脈內途徑表示一種將化合物遞送至個體全身之有效方式。靜脈內投藥既不呈現實質性物理干預，亦不呈現對個體之實質性健康風險。放射性標記化合物可以放射性醫藥組合物形式投與。本發明之成像方法之完整定義不需要投與步驟。因而，本發明之成像方法亦可理解為包含對已預先投與放射性標記之本發明化合物之個體進行的上文所定義之步驟(b)-(e)。

【0415】方法之「偵測」步驟涉及藉助於對信號敏感之偵測器，例如PET相機偵測由放射性標記之本發明化合物中放射性同位素發射之信號。此偵測步驟亦可理解為信號資料之獲取。

【0416】本發明之方法的「產生」步驟係藉由將重建演算法應用於所獲取信號資料以得到資料集之電腦進行。接著操縱此資料集以產生展示由放射性同位素發射之信號之位置及/或量的影像。所發射之信號與酶或贅生性組織之量直接相關，使得可藉由評價所產生之影像來進行「測定」步驟。

【0417】用於一天一或多次向70 kg成人投與之化合物之經同位素標記之衍生物及經放射性標記之衍生物的量可包含每單位劑型約0.0001 mg至約3000 mg、約0.0001 mg至約2000 mg、約0.0001 mg至約1000 mg、

約0.001 mg至約1000 mg、約0.01 mg至約1000 mg、約0.1 mg至約1000 mg、約1 mg至約1000 mg、約1 mg至約100 mg、約10 mg至約1000 mg或約100 mg至約1000 mg化合物。

【0418】本發明中所提及之所有公開案及專利申請案均以引用方式併入本文中，其引用的程度如同各個別公開案或專利申請案經特定及個別指示以引用方式併入一般。

【0419】未承認本文所引用之任何參考文獻構成先前技術。參考文獻之論述陳述其作者斷言之內容，且本發明人保留挑戰所引用文獻之準確性及相關性的權利。應清楚地理解，儘管本文中參考包括科學期刊文章、專利文件以及教科書之多種資訊來源；但此參考並不構成此等文獻中之任一者形成此項技術中公共常識之一部分的承認。

【0420】本文所給出之通用方法之論述僅意欲用於說明之目的。其他替代方法及替代方案，對於熟習此項技術者，在檢閱本發明後將為顯而易見的，且應包括於本申請案之精神及範疇內。

實例

【0421】提供以下實例作為對於一般熟習此項技術者之進一步指導，且並不意欲以任何方式限制所主張之本發明之範疇。

【0422】一般而言，在以下實例中，化學品係購自Sinopharm Chemical Reagent公司(SCRC)、Sigma-Aldrich、Alfa或其他供應商。在Bruker AVIII 400或Bruker AVIII 500光譜儀上記錄¹H NMR及¹⁹F NMR光譜。

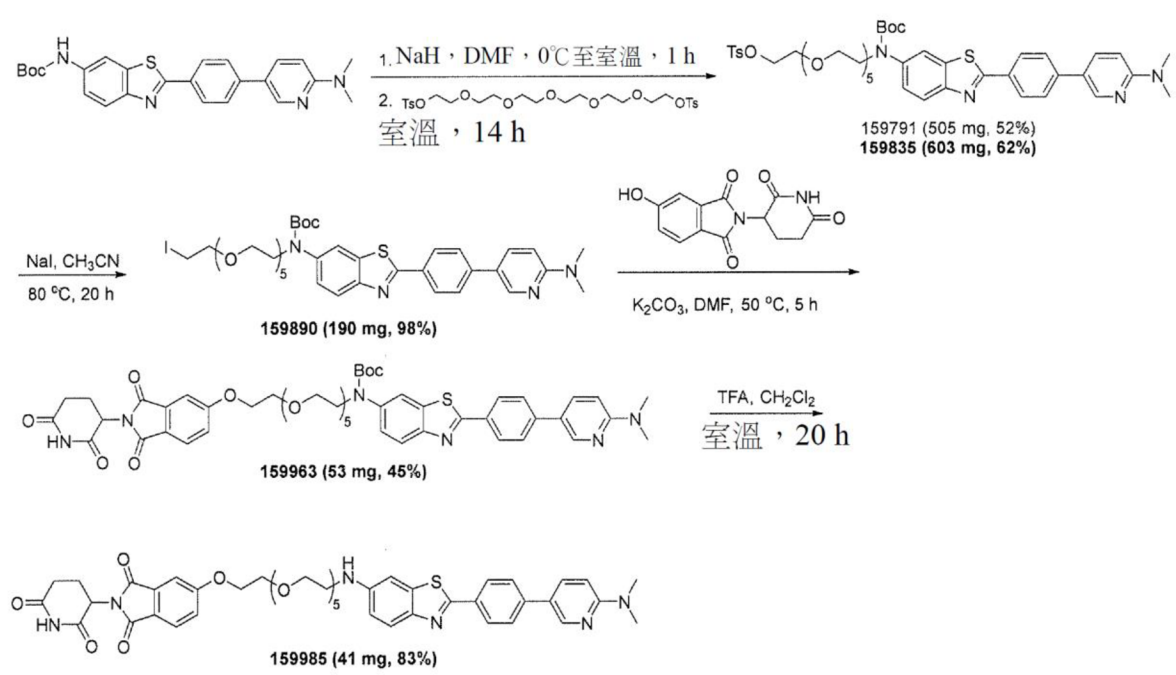
【0423】LCMS量測在Agilent 1200 HPLC/6100 SQ系統上使用以下條件進行：方法A：移動相：A：水(0.01% TFA) B：CAN (0.01% TFA)；

梯度階段：1.4分鐘內5% B增加至95% B，95% B持續1.6分鐘(總運行時間：3分鐘)；流動速率：2.3 mL/min；管柱：SunFire C18，4.6×50 mm，3.5 μm；管柱溫度：50℃。偵測器：ADC ELSD，DAD (214 nm及254 nm)，ES-API。方法B：移動相：A：水(10 mM NH₄HCO₃) B：乙腈；梯度階段：1.5分鐘內5%至95% B，95% B持續1.5分鐘(總運行時間：3分鐘)；流動速率：2.0 mL/min；管柱：XBridge C18，4.6×50 mm，3.5 μm；管柱溫度：40℃。偵測器：ADC ELSD，DAD (214 nm及254 nm)，MSD (ES-API)。方法C：移動相：A：水(10 mM NH₄HCO₃) B：乙腈；梯度階段：1.5分鐘內5%至95% B，95% B持續1.5分鐘(總運行時間：3分鐘)；流動速率：2.0 mL/min；管柱：XBridge C18，4.6×50mm，3.5 μm；管柱溫度：40℃。偵測器：ADC ELSD，DAD (214 nm及254 nm)，MSD (ES-API)。

【0424】縮寫：THF-四氫呋喃；DMF-N,N-二甲基甲醯胺；EtOAc-乙酸乙酯；DCM-二氯甲烷；MeOH-甲醇；EtOH-乙醇；TEA-三乙醇胺；TFA-三氟乙酸；RT-室溫。

【0425】額外實施例進一步詳細揭示於以下實例中，其以說明方式提供且不意欲以任何方式限制本發明或申請專利範圍之範疇。儘管已揭示本發明之特定替代方案，但應理解，各種修改及組合為可能的且在隨附申請專利範圍之真實精神及範疇內考慮。因此，不意圖限制本文中呈現之確切摘要及揭示內容。

實例1：化合物159985之合成



【0426】(A) 4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基酯：在0℃下向N-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(500 mg，1.12 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加NaH (107.49 mg，4.48 mmol)，且在室溫下攪拌1小時。將4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-[2-(4-甲基苯基)磺醯基氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基酯(2.65 g，4.48 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液添加至反應混合物，且在室溫下攪拌14小時。藉由在0℃下添加水淬滅混合物且接著用EtOAc (200 mL)萃取。有機層用水(100 mL)、鹵水(100 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，濃縮且藉由管柱層析(DCM:MeOH=10:1，R_f=0.7)純化，得到呈淡黃色固體狀之4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基酯(化合物159835，603 mg，0.70 mmol，產率62%)。

【0427】(B) N-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑

-6-基]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-碘基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯：4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基酯(200 mg, 0.23 mmol)及NaI (42 mg, 0.28 mmol)於CH₃CN (5 mL)中之混合物在80℃下加熱20小時。將殘餘物溶解於DCM (50 mL)及水(50 mL)中。有機層用水(50 mL)、鹵水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到呈黃色固體狀之N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-碘基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(化合物159890, 185.1 mg, 0.23 mmol, 產率98%)。

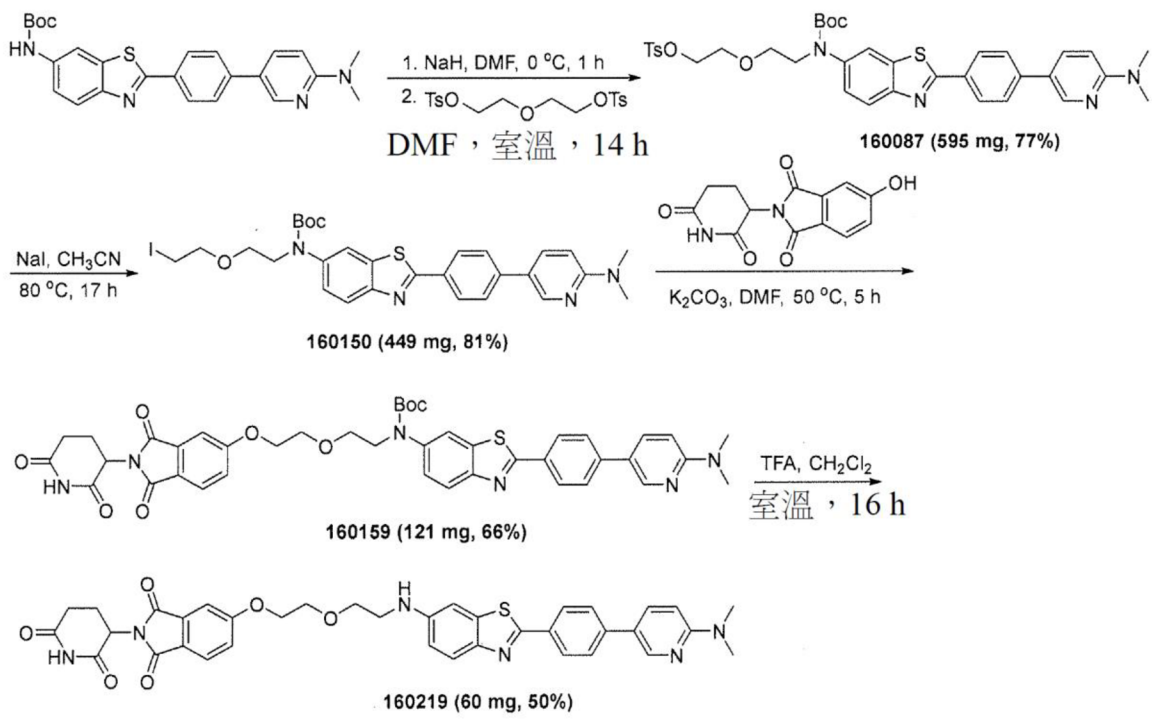
【0428】(C) N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1,3-雙(側氧基)異吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯：2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-5-羥基-異吲哚-1,3-二酮(67 mg, 0.24 mmol)、K₂CO₃ (51 mg, 0.37 mmol)及N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-碘基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(100 mg, 0.12 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在50℃下加熱5小時。混合物用水淬滅，接著用DCM (200 mL)萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥，濃縮，且藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH=20:1, R_f=0.52)純化，得到呈淡黃色固體狀之N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1,3-雙(側氧基)異吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(53 mg, 0.05

mmol，產率45%)。

【0429】(D) 2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]異吲哚-1,3-二酮：向N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]甲酸第三丁基酯(52 mg, 0.05 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TFA (0.08 mL, 1.08 mmol)，且在室溫下攪拌20小時。將混合物傾入冰水中且用飽和NaHCO₃溶液中和至pH 8。將殘餘物溶解於DCM (20 mL)及水(10 mL)中。有機層用水(10 mL)、鹵水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮至乾燥，得到呈黃色固體狀之2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]異吲哚-1,3-二酮(化合物159985, 41 mg, 0.05 mmol, 產率83%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)。MS (ESI) m/z 867(M+H)⁺。

實例2：化合物160219之合成



【0430】(A) 化合物160087：在0℃下向N-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(500 mg，1.12 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加NaH (107 mg，4.48 mmol)，且在室溫下攪拌1小時。將4-甲基苯磺酸2-[2-(4-甲基苯基)磺醯基氧基乙氧基]乙基酯(1.86 g，4.48 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液添加至反應混合物，且在室溫下攪拌14小時。將混合物冷卻至0℃且用水淬滅。藉由過濾收集沈澱物，用水洗滌且藉由管柱層析(DCM:MeOH=20:1，Rf=0.68)純化，得到呈黃色固體狀之4-甲基苯磺酸2-[2-[[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙基酯 (595 mg，0.86 mmol，產率77%)。

【0431】(B) 化合物160150：4-甲基苯磺酸2-[2-[[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙基酯(595 mg，0.86 mmol)、NaI (156 mg，1.04 mmol)於MeCN (15 mL)中之混合物在80℃下加熱17小時。將殘餘物溶解於DCM (50 mL)

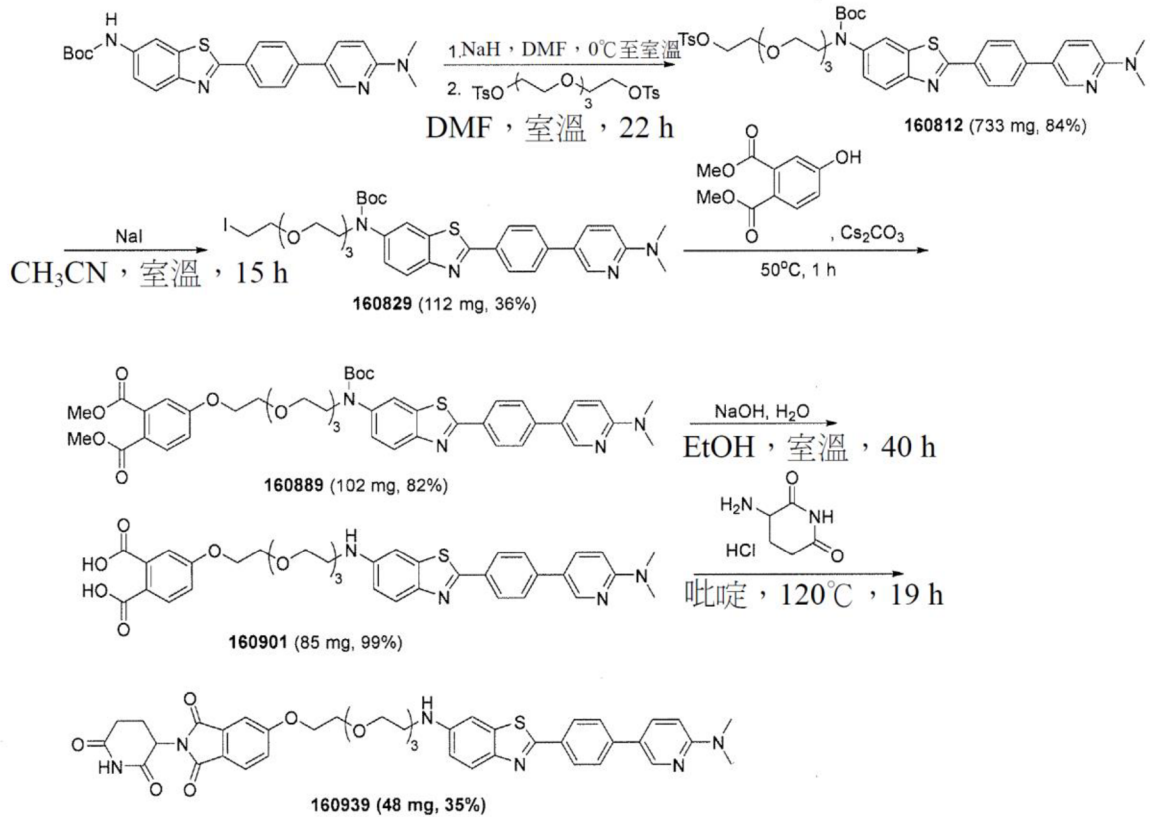
及水(50 mL)中。有機層用水(50 mL)、鹵水(50 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮，得到呈黃色固體狀之N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-(2-碘基乙氧基)乙基]胺基甲酸第三丁基酯(449 mg，0.70 mmol，產率81%)。

【0432】(C) 化合物160159：2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-5-羥基-異吲哚-1,3-二酮(96 mg，0.35 mmol)、 K_2CO_3 (96 mg，0.70 mmol)、N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-(2-碘基乙氧基)乙基]胺基甲酸第三丁基酯(150 mg，0.23 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在 50°C 下加熱5小時。將水(10 mL)添加至混合物中且藉由過濾收集所得沈澱物。殘餘物藉由管柱層析(DCM:EtOAc=5:2， $R_f=0.32$)純化，得到呈黃色固體狀之N-[2-[2-[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1,3-雙(側氧基)異吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(121 mg，0.15 mmol，產率66%)。

【0433】(D) 化合物160219：向N-[2-[2-[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1,3-雙(側氧基)異吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(120 mg，0.15 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TFA (0.23 mL，3.03 mmol)，且混合物在室溫下攪拌20小時。將混合物傾入冰水中且用飽和 NaHCO_3 中和至pH 8。將殘餘物溶解於DCM (20 mL)及水(10 mL)中。有機層用水(10 mL)、鹵水(10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且濃縮至乾燥，得到呈黃色固體狀之2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-5-[2-[2-[[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]異吲哚-1,3-二酮(21

mg, 0.03 mmol, 產率18%)。

實例3：化合物160939之合成



【0434】(A) 化合物160812：在0°C下向N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(500 mg, 1.12 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加NaH (107 mg, 4.48 mmol)且在室溫下攪拌1小時。將4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-(4-甲基苯基)磺醯基氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基酯(1125 mg, 2.24 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液添加至反應混合物，且在室溫下攪拌22小時。將混合物溶解於水(50 mL)及DCM (50 mL)中。有機層用水(50 mL)、鹵水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析(EtOAc:DCM=1:5, R_f=0.13)純化，得到呈黃色固體狀之4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙基酯(733 mg, 0.94 mmol, 產率84%)。

【0435】(B) 化合物**160829**：4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基酯(333 mg, 0.43 mmol)及NaI (109 mg, 0.73 mmol)於CH₃CN (10 mL)中之混合物在80℃下加熱15小時。藉由真空移除溶劑且將殘餘物再溶解於EtOAc中。混合物用水(50 mL)、鹵水(50 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥且濃縮，得到呈黃色固體狀之N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-[2-[2-(2-碘基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(112 mg, 0.15 mmol, 產率36%)。

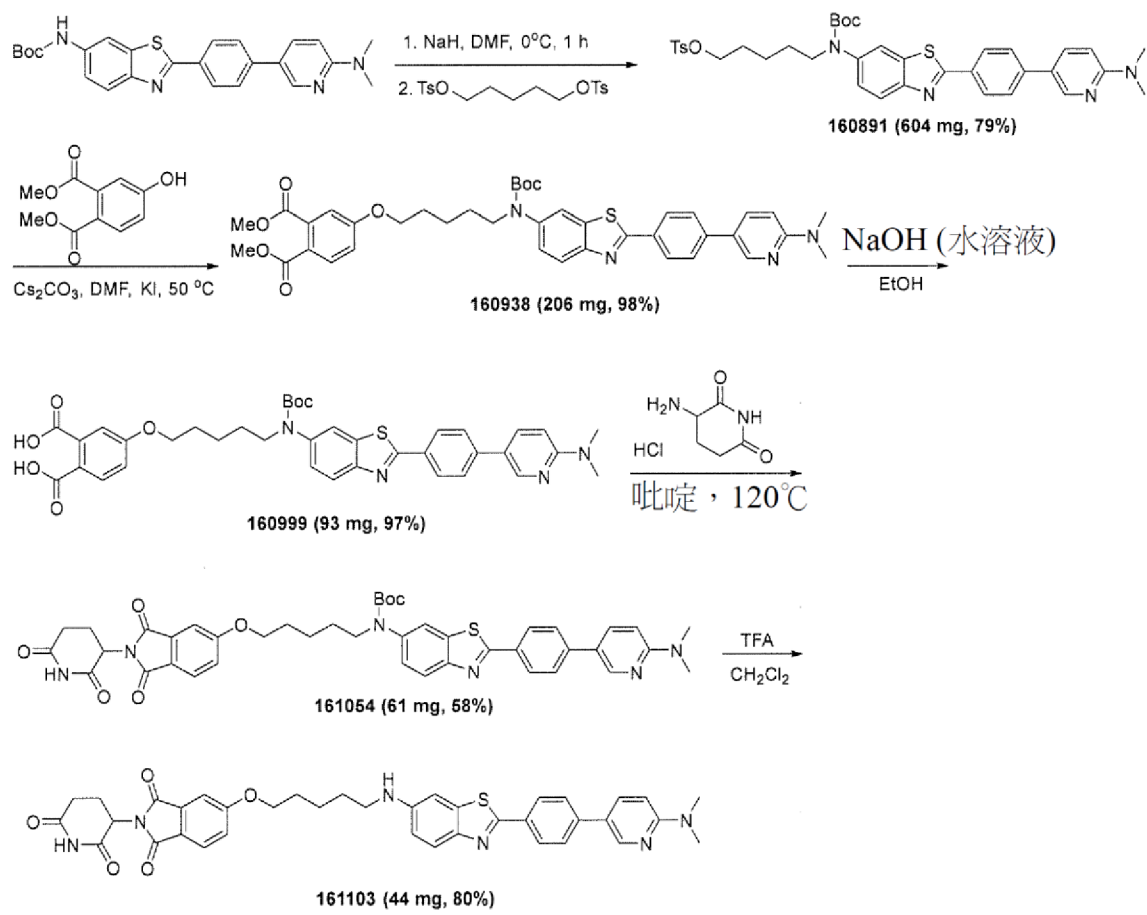
【0436】(C) 化合物**160889**：N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-3a,7a-二氫-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-[2-[2-(2-碘基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(112 mg, 0.15 mmol)、Cs₂CO₃ (149.09 mg, 0.46 mmol)及4-羥基苯-1,2-二甲酸二甲基酯(64 mg, 0.30 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物在50℃下攪拌1小時。將混合物冷卻至室溫且添加水。藉由過濾收集沈澱物，且隨後藉由管柱層析(EtOAc:DCM=1:1, R_f=0.33)純化，得到呈黃色固體狀之4-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]苯-1,2-二甲酸二甲基酯(102 mg, 0.13 mmol, 產率82%)。

【0437】(D) 化合物**160901**：向4-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]苯-1,2-二甲酸二甲基酯(102 mg, 0.13 mmol)於EtOH (2 mL)中之溶液中添加NaOH (40 mg, 1 mmol)於水(2 mL)

中的溶液。所得混合物在室溫下攪拌40小時。反應物用EtOAc (10 mL)稀釋且用1N HCl溶液酸化至pH 1。有機層用水(10 mL)、鹵水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮至乾燥，得到呈橙色固體狀之4-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]鄰苯二甲酸(86 mg，0.13 mmol，產率99.9%)。

【0438】(E) 化合物160939：4-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]鄰苯二甲酸(122 mg，0.18 mmol)及3-胺基哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(32 mg，0.20 mmol)於吡啶(5 mL)中之混合物在120℃下加熱19小時。將混合物冷卻至室溫，用DCM (100 mL)稀釋且用水(50 mL)及鹵水(50 mL)洗滌。收集有機層，經Na₂SO₄乾燥，濃縮且藉由管柱層析(MeOH：DCM=1:10，R_f=0.73)純化，得到呈黃色固體狀之2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-5-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]異吲哚-1,3-二酮(49 mg，0.06 mmol，產率35%)。

實例4：化合物161103之合成



【0439】(A) 化合物**160891**：在0°C下向N-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(500 mg，1.12 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加NaH (107 mg，4.48 mmol)且在室溫下攪拌1小時。將4-甲基苯磺酸5-(4-甲基苯基)磺酰基氧基戊基酯(1.85 g，4.48 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液添加至反應混合物，且在室溫下攪拌17小時。將混合物冷卻至0°C且用水淬滅。所得沈澱物藉由過濾收集且藉由管柱層析(DCM:EtOAc=4:1，R_f=0.7)純化，得到呈黃色固體狀之4-甲基苯磺酸5-[[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]戊基酯(604 mg，0.88 mmol，產率79%)。

【0440】(B) 化合物**160938**：4-羟基苯-1,2-二甲酸二甲基酯(122 mg，0.58 mmol)、Cs₂CO₃ (285 mg，0.87 mmol)、KI (5 mg，0.03 mmol)

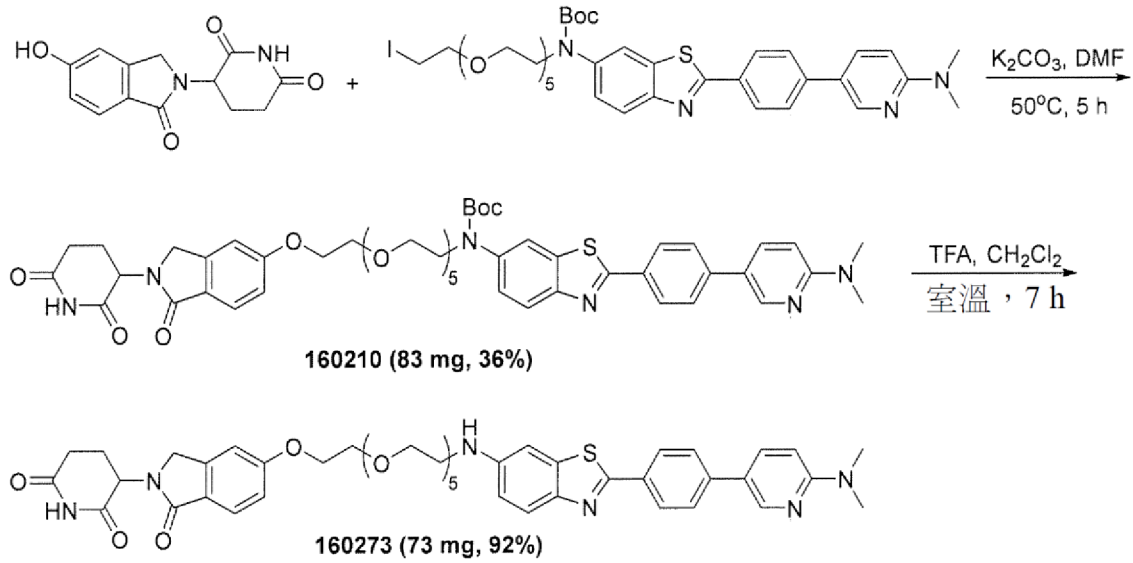
及4-甲基苯磺酸5-[[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]戊基酯(200 mg, 0.29 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物在50℃下加熱2小時。用水淬滅反應物。所得固體藉由過濾收集且用水洗滌，得到呈黃色固體狀之4-[5-[[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]戊氧基]苯-1,2-二甲酸二甲基酯(206 mg, 0.28 mmol, 產率98%)。

【0441】(C) 化合物160999：向4-[5-[[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]戊氧基]苯-1,2-二甲酸二甲基酯(100 mg, 0.14 mmol)於EtOH (2 mL)中之溶液中添加NaOH (110 mg, 2.76 mmol)於水(2 mL)中的溶液，且在室溫下攪拌40小時。用1 N HCl溶液將反應物中和至pH 1。藉由過濾收集沈澱物且用水洗滌，得到呈黃色固體狀之4-[5-[[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]戊氧基]鄰苯二甲酸(93 mg, 0.13 mmol, 產率97%)。

【0442】(D) 化合物161054：4-[5-[[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]戊氧基]鄰苯二甲酸(93 mg, 0.13 mmol)及3-胺基哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(48 mg, 0.29 mmol)於吡啶(3 mL)中之混合物在120℃下加熱40小時。接著將水添加至混合物中。藉由過濾收集沈澱物且藉由管柱層析(DCM:EtOAc=4:1, R_f=0.28)純化，得到呈黃色固體狀之N-[5-[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1,3-雙(側氧基)異吲哚-5-基]氧基戊基]-N-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(61 mg, 0.08 mmol, 產率58%)。

【0443】(E) 化合物**161103**：向N-[5-[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1,3-雙(側氧基)異吲哚-5-基]氧基戊基]-N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(61 mg, 0.08 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TFA (0.12 mL, 1.55 mmol)，且在室溫下攪拌6小時。將混合物傾入冰水中且用飽和NaHCO₃溶液中中和至pH 8。將殘餘物溶解於DCM (20 mL)及水(10 mL)中。有機層用水(10 mL)、鹵水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，且濃縮至乾燥，得到呈黃色固體狀之2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-5-[5-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]戊氧基]異吲哚-1,3-二酮(44 mg, 0.06 mmol, 產率80%)。

實例5：化合物**160273**之合成

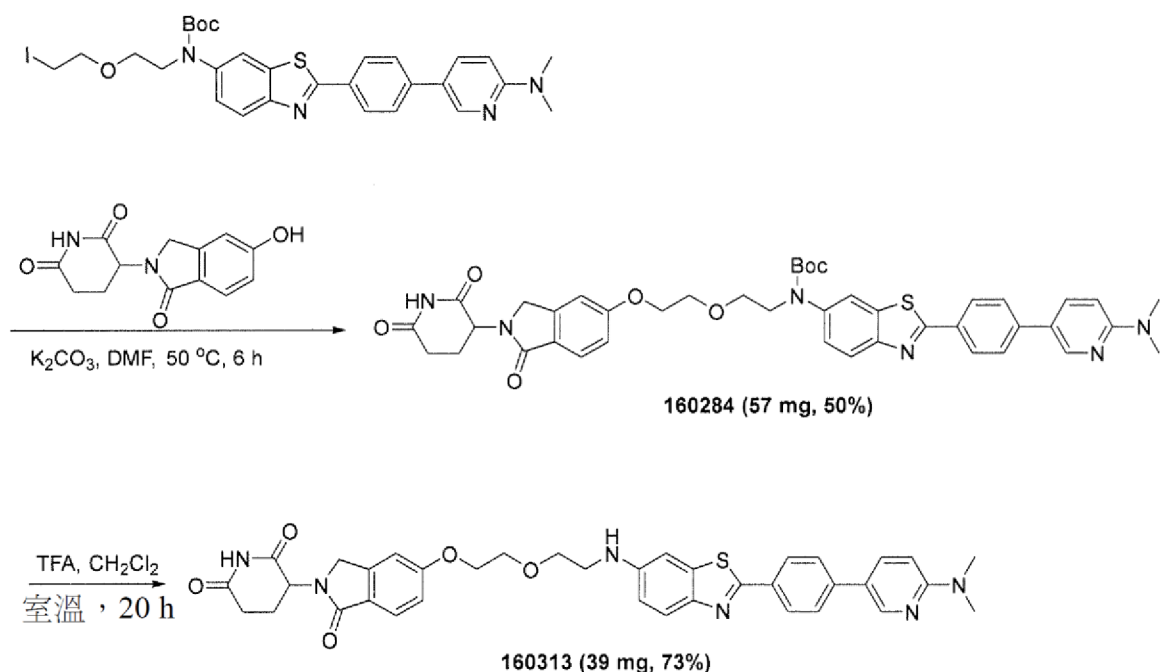


【0444】(A) 化合物**160210**：3-(6-羥基-3-側氧基-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(95 mg, 0.37 mmol)、K₂CO₃ (101 mg, 0.73 mmol)、N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-碘基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(200 mg, 0.24 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在50℃下加熱5小時。

混合物用水淬滅且用DCM (200 mL)萃取。收集有機層，經Na₂SO₄乾燥，濃縮且藉由管柱層析(DCM:MeOH=20:1，R_f=0.48)純化，得到呈淡黃色固體狀之N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]-氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(83 mg，0.09 mmol，產率36%)。

【0445】(B) 化合物160273：向N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]-乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(83 mg，0.09 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TFA (0.13 mL，1.74 mmol)，且在室溫下攪拌7小時。將混合物傾入冰水中且用飽和NaHCO₃溶液中和至pH 8。將殘餘物溶解於DCM (20 mL)及水(10 mL)中。有機層用水(10 mL)、鹵水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮至乾燥，得到呈黃色固體狀之3-[6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]-3-側氧基-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(73 mg，0.08 mmol，產率92%)。

實例6：化合物160313之合成

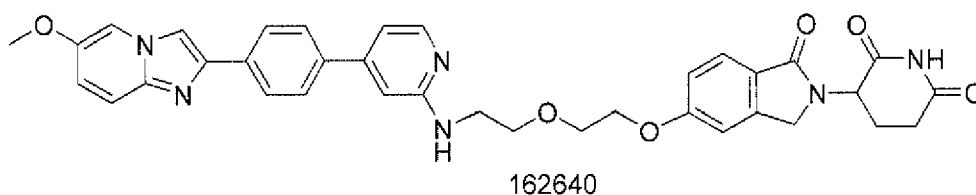


【0446】 (A) 化合物**160284**：3-(6-羥基-3-側氧基-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(58 mg，0.22 mmol)、K₂CO₃ (61 mg，0.44 mmol)、N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-(2-碘基乙氧基)乙基]胺基甲酸第三丁基酯(95 mg，0.15 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物在50℃下加熱5小時。將水(10 mL)添加至混合物中。所得沈澱物藉由過濾收集且接著藉由管柱層析(DCM:MeOH=20:1，R_f=0.52)純化，得到呈黃色固體狀之N-[2-[2-[[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]氧基]乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(57 mg，0.07 mmol，產率50%)。

【0447】 (B) 化合物**160313**：向N-[2-[2-[[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]氧基]乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(54 mg，0.07 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TFA (0.11 mL，1.39 mmol)，且混合物在室溫下攪拌20小時。將混合物傾入冰水中且用飽和NaHCO₃溶液中

和至pH 8。將殘餘物溶解於DCM (20 mL)及水(10 mL)中。有機層用水(10 mL)、鹵水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，且濃縮至乾燥，得到呈黃色固體狀之3-[6-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]-3-側氧基-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(39 mg, 0.05 mmol, 產率77%)。

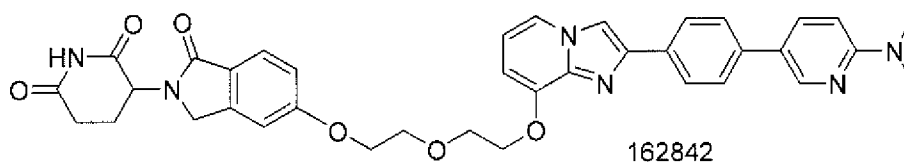
實例7：化合物162640之合成



【0448】化合物162640係根據類似於實例6之方法合成。

【0449】 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.01-8.05 (m, 4H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 6.81-6.85 (m, 2H), 6.61 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.19-4.27 (m, 4H), 3.79-3.85 (m, 7H), 3.66 (t, $J = 5.8$ Hz, 3H), 3.48-3.54 (m, 3H), 2.85-2.93 (m, 1H), 1.92-1.99 (m, 1H)。

實例8：化合物162842之合成

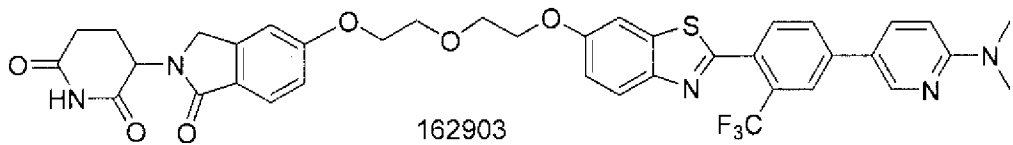


【0450】化合物162842係根據類似於實例6之方法合成。

【0451】 ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.89 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* =

8.4 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 13.2$, 5.1 Hz, 1H), 4.35-4.38 (m, 2H), 4.32 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 8.2$, 4.5 Hz, 2H), 4.20 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.96-3.99 (m, 2H), 3.92-3.95 (m, 2H), 3.08 (s, 7H), 2.85-2.93 (m, 1H), 2.26-2.37 (m, 2H), 1.91-1.98 (m, 2H)。

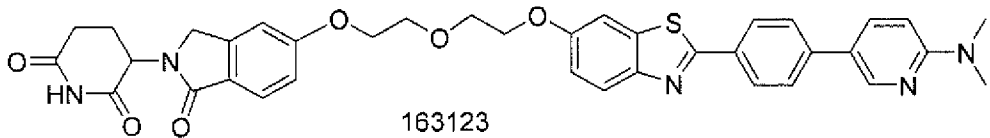
實例9：化合物162903之合成



【0452】化合物162903係根據類似於實例6之方法合成。

【0453】 ^1H NMR (600 MHz, DMS- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.9$, 2.6 Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.4$, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.08 (dd, $J = 13.4$, 5.1 Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.22-4.29 (m, 4H), 3.89 (dd, $J = 9.2$, 5.0 Hz, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.33-2.40 (m, 1H)。

實例10：化合物163123之合成

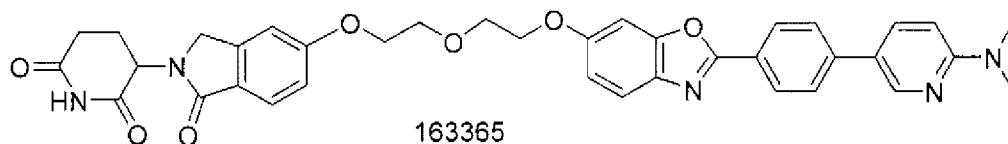


【0454】化合物163123係根據類似於實例6之方法合成。

【0455】 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.92-7.96 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.13-7.18

(m, 2H), 7.07 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 13.4, 5.2$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.22-4.27 (m, 6H), 3.85-3.91 (m, 5H), 3.10 (s, 7H), 2.85-2.96 (m, 1H), 2.55-2.63 (m, 2H), 2.31-2.42 (m, 2H)。

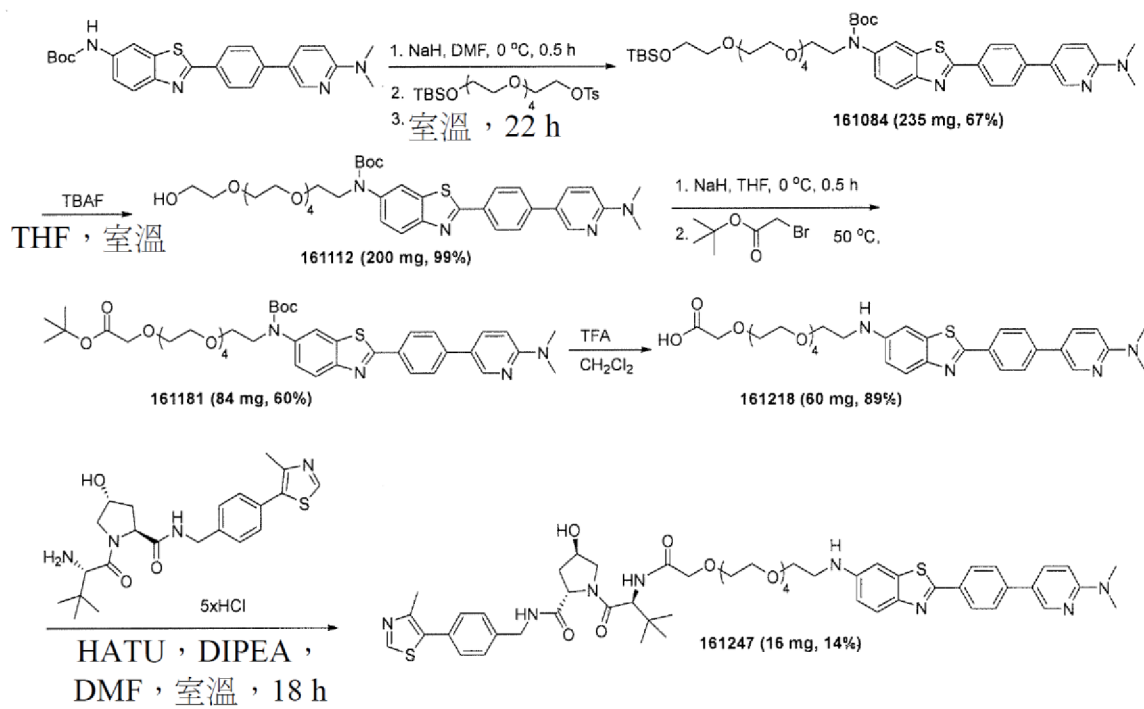
實例11：化合物163365之合成



【0456】 化合物163365係根據類似於實例6之方法合成。

【0457】 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 13.3, 5.2$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.22-4.28 (m, 5H), 3.86-3.91 (m, 3H), 3.10 (s, 5H), 2.84-2.94 (m, 2H)。

實例12：化合物161247之合成



【0458】(A) 化合物**161084**：在0℃下向N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(200 mg，0.45 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加NaH (32 mg，1.34 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物1小時。將4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基酯(454 mg，0.90 mmol)添加至反應混合物，且在室溫下攪拌22小時。用水淬滅混合物。藉由過濾收集沈澱物且藉由管柱層析(EtOAc:DCM=2:3，R_f=0.48)純化，得到呈黃色固體狀之N-[2-[2-[2-[2-[2-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(235 mg，0.30 mmol，產率67%)。

【0459】(B) 化合物**161112**：向N-[2-[2-[2-[2-[2-[第三丁基-(二甲基)矽烷基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(235 mg，

0.30 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中逐滴添加1 M TBAF於THF (1.81 mL, 1.81 mmol)中的溶液。在室溫下攪拌反應混合物7小時。將反應混合物濃縮至乾燥且使殘餘物溶於EtOAc (100 mL)中。用水(100 mL)及鹵水(100 mL)洗滌混合物。收集有機層，經Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到呈黃色固體狀之N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-[2-[2-[2-(2-羥基乙基氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(200 mg, 0.30 mmol, 產率99.7%)。

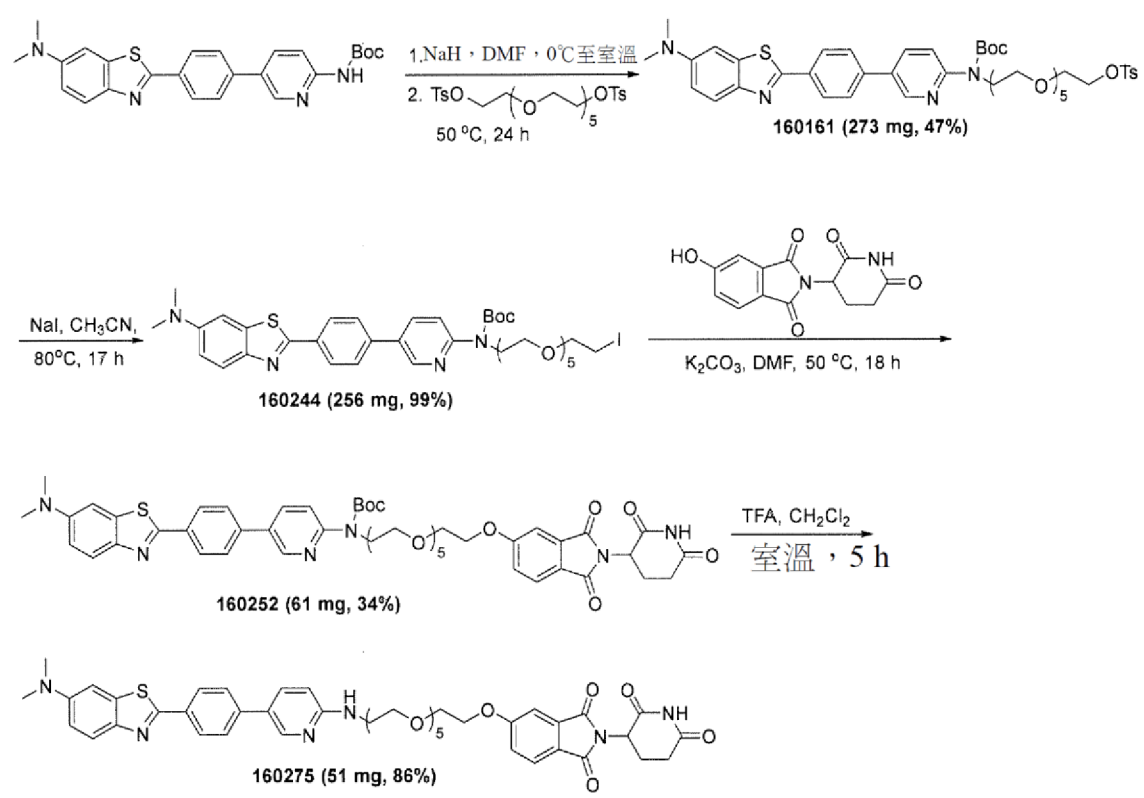
【0460】(C) 化合物161181：在0°C下向N-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-[2-[2-[2-(2-羥基乙基氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(120 mg, 0.18 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中添加NaH (9 mg, 0.36 mmol)且攪拌30分鐘。接著添加2-溴乙酸第三丁基酯(0.08 mL, 0.54 mmol)且在50°C下加熱混合物8小時。藉由真空移除溶劑。殘餘物藉由管柱層析(EtOAc:DCM=2:3, R_f=0.35)純化，得到呈黃色固體狀之2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酸第三丁基酯(84 mg, 0.11 mmol, 產率60%)。

【0461】(D) 化合物161218：2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酸第三丁基酯(84 mg, 0.11 mmol)及TFA (0.12 mL, 1.61 mmol)於DCM (2 mL)中之混合物在室溫下攪拌23小時。用1 N HCl溶液將混合物酸化至pH 1。用DCM萃取混合物。有機層用鹵水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮至乾燥，得到呈黃色固體狀之

2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酸(60 mg, 0.10 mmol, 產率89%)。

【0462】(E) 化合物161247：(2S,4R)-1-[(2S)-2-胺基-3,3-二甲基-丁醯基]-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]-4-羥基-吡咯啉-2-甲醯胺(45 mg, 0.11 mmol)、2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酸(60 mg, 0.10 mmol)、DIPEA (0.03 mL, 0.14 mmol)及HATU (73 mg, 0.19 mmol)於無水DMF (3 mL)中之混合物在室溫下攪拌18小時。混合物用DCM稀釋，用水及鹵水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，濃縮且藉由NH矽膠管柱層析(MeOH:DCM=97:3, R_f=0.48)純化，得到呈黃色固體狀之rac-(2R,4S)-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]-4-羥基-1-[rac-(2R)-2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙醯基胺基]-3,3-二甲基-丁醯基]吡咯啉-2-甲醯胺(16 mg, 0.01 mmol, 產率14%)。

實例13：化合物160275之合成



【0463】 (A) 化合物**160161**：在0℃下向NaH (81 mg，2.02 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加N-[5-[4-[6-(二甲基氨基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(300 mg，0.67 mmol)於DMF (6 mL)中之溶液，且在25℃下攪拌30分鐘。將4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-[2-(4-甲基苯基)磺醯基氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基酯(794 mg，1.34 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液添加至反應混合物且在50℃下加熱2小時。混合物用飽和NH₄Cl溶液淬滅且用DCM萃取。有機層用鹵水洗滌，經MgSO₄乾燥，濃縮且藉由管柱層析(MeOH:DCM=3:97，R_f=0.3)純化，得到呈黃色油狀之4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-[2-[[5-[4-[6-(二甲基氨基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基酯(273 mg，0.32 mmol，產率47%)。

【0464】 (B) 化合物**160244**：4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-[2-[[5-[4-

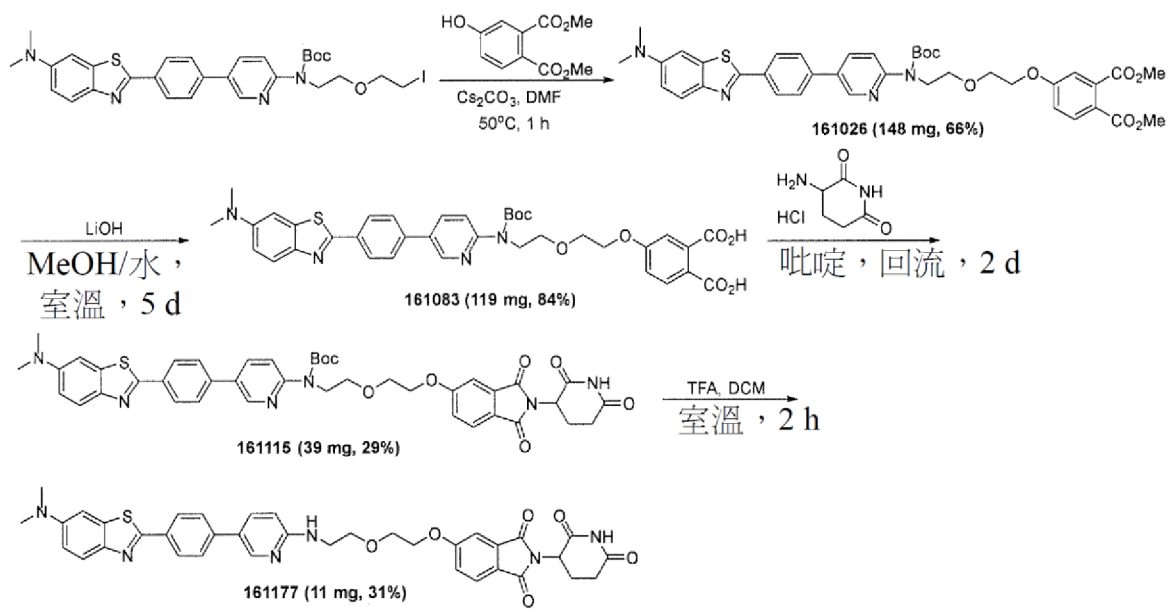
[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基酯(270 mg, 0.31 mmol)及NaI (56.18 mg, 0.37 mmol)於CH₃CN (5 mL)中之混合物在80℃下加熱19小時。混合物用DCM稀釋且用水(50 mL)及鹵水(50 mL)萃取。有機層經MgSO₄乾燥且濃縮至乾燥，得到呈橙色油狀之N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-碘基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(256 mg, 0.31 mmol, 產率99.9%)。

【0465】(C) 化合物160252：2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-5-羥基-異吲哚-1,3-二酮(102 mg, 0.37 mmol)、K₂CO₃ (77 mg, 0.56 mmol)及N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-碘基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(153 mg, 0.19 mmol)於DMF (4 mL)中之混合物在50℃下加熱18小時。用DCM (200 mL)稀釋混合物且用水萃取。收集有機層，經MgSO₄乾燥，濃縮且藉由管柱層析(MeOH:DCM=5:95, R_f=0.3)純化，得到呈黃色固體狀之N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1,3-雙(側氧基)異吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(61 mg, 0.06 mmol, 產率34%)。

【0466】(D) 化合物160275：在0℃下向N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1,3-雙(側氧基)異吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(61 mg, 0.06 mmol)於DCM (1 mL)

中之溶液中添加TFA (0.5 mL, 6.53 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物5小時。溶液在0°C下用飽和NaHCO₃溶液中和且用DCM萃取。有機層用鹵水洗滌，經MgSO₄乾燥，濃縮且藉由NH矽膠管柱層析(MeOH:DCM=99:1, R_f=0.3)純化，得到呈黃色固體狀之2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]異吲哚-1,3-二酮(51 mg, 0.05 mmol, 產率86%)。

實例14：化合物161177之合成



【0467】(A) 化合物161026：4-羥基鄰苯二甲酸二甲基酯(139 mg, 0.62 mmol)、Cs₂CO₃ (303 mg, 0.93 mmol)、N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-N-[2-(2-碘基乙氧基)乙基]胺基甲酸第三丁基酯(200 mg, 0.31 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在50°C下加熱1小時。混合物用水淬滅且用DCM萃取。有機層經MgSO₄乾燥，濃縮且藉由管柱層析(EtOAc:Hex=1:1, R_f=0.4)純化，得到呈黃色固體狀之4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]異吲哚-1,3-二酮(148 mg,

0.20 mmol，產率66%)。

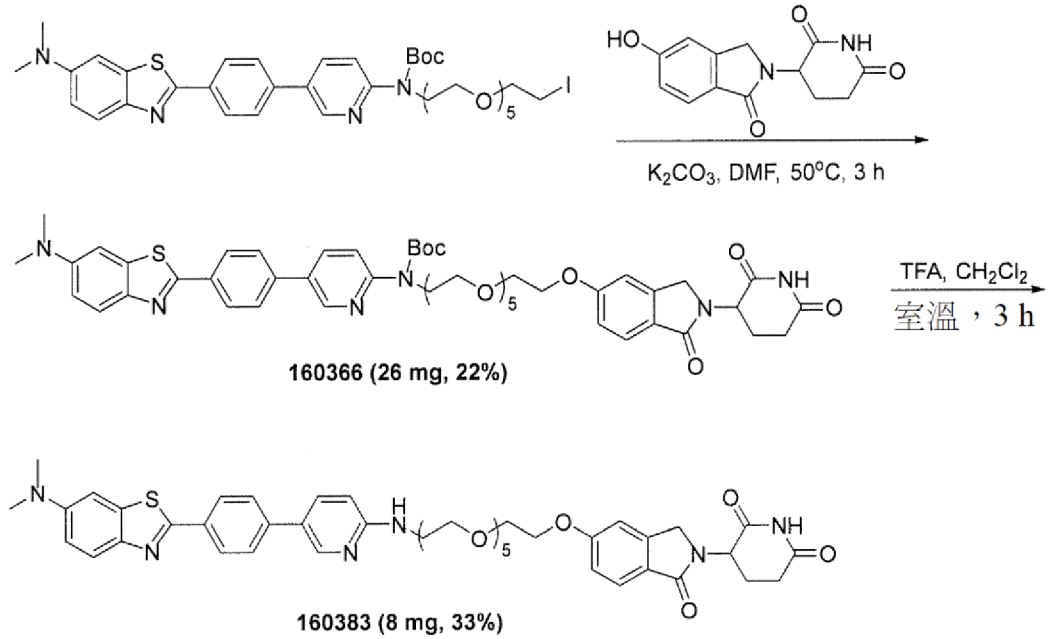
【0468】(B) 化合物161083：向4-[2-[2-[[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]苯-1,2-二甲酸二甲基酯(148 mg，0.20 mmol)於MeOH (1 mL)及水 (1 mL)中之溶液中添加LiOH (39 mg，1.63 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物5天。用1 N HCl將溶液酸化至pH 4至5。所得沈澱物藉由過濾收集，用水洗滌且經真空乾燥，得到呈黃色固體狀之4-[2-[2-[[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]鄰苯二甲酸(119 mg，0.17 mmol，產率84%)。

【0469】(C) 化合物161115：4-[2-[2-[[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]鄰苯二甲酸(119 mg，0.17 mmol)及3-胺基哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(31 mg，0.19 mmol)於吡啶(2 mL)中之混合物在120°C下加熱2天。混合物濃縮至乾燥且藉由管柱層析(MeOH:DCM=5:95，Rf=0.3)純化，得到呈黃色固體狀之N-[2-[2-[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1,3-雙(側氧基)異吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙基]-N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(39 mg，0.05 mmol，產率29%)。

【0470】(D) 化合物161177：在0°C下向N-[2-[2-[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1,3-雙(側氧基)異吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙基]-N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(39 mg，0.05 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL，13.06 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2小時。溶液用飽和NaHCO₃溶液中和且用DCM萃取。有機層用鹵水洗滌，經MgSO₄乾燥，濃縮且藉由層析

(MeOH:DCM=1:99，R_f=0.1)純化，得到呈黃色固體狀之2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-5-[2-[2-[[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]異吲哚-1,3-二酮(11 mg，0.02 mmol，產率31%)。

實例15：化合物160383之合成

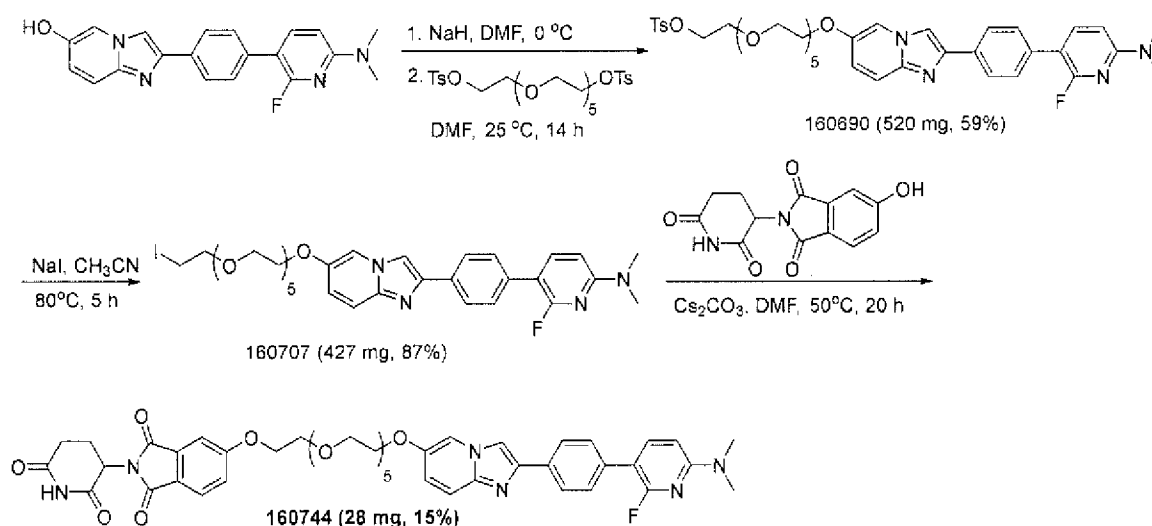


【0471】(A) 化合物160366：3-(6-羥基-3-側氧基-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(63 mg，0.24 mmol)、 K_2CO_3 (51 mg，0.37 mmol)、N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-碘基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(100 mg，0.12 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物在50°C下加熱3小時。混合物用水淬滅，用DCM (200 mL)萃取，經 $MgSO_4$ 乾燥，濃縮且藉由層析(MeOH:DCM=5:95，R_f=0.3)純化，得到呈黃色固體狀之N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(26 mg，0.03

mmol，產率22%)。

【0472】(B) 化合物**160383**：在0℃下向N-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1-側氧基-3H-異吲哚-5-基]氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(26 mg，0.03 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA (0.5 mL，6.53 mmol)，且混合物在室溫下攪拌3小時。溶液在0℃下用飽和NaHCO₃溶液中和且接著用DCM萃取。有機層用鹵水洗滌，經MgSO₄乾燥，濃縮且藉由層析(MeOH:DCM=5:95，R_f=0.2)純化，得到呈黃色固體狀之3-[6-[2-[2-[2-[2-[2-[[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-3-側氧基-1H-異吲哚-2-基]哌啶-2,6-二酮(9 mg，0.01 mmol，產率33%)。

實例16：化合物**160744**之合成



【0473】(A) 化合物**160690**：在0℃下向2-[4-[6-(二甲基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-醇(400 mg，1.15 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加NaH (184 mg，4.59 mmol)且在室溫下攪拌1小時。將

4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-[2-(4-甲基苯基)磺基氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基酯(2 mL, 4.13 mmol)添加至混合物，且在氬氣下在室溫下攪拌14小時。混合物用DCM (10 mL)稀釋，用水(10 mL)及鹵水(10 mL)洗滌。收集有機層，經Na₂SO₄乾燥，濃縮且藉由管柱層析(DCM:MeOH=50:1, R_f=0.29)純化，得到呈淡黃色固體狀之4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基酯(520 mg, 0.68 mmol, 產率59%)。

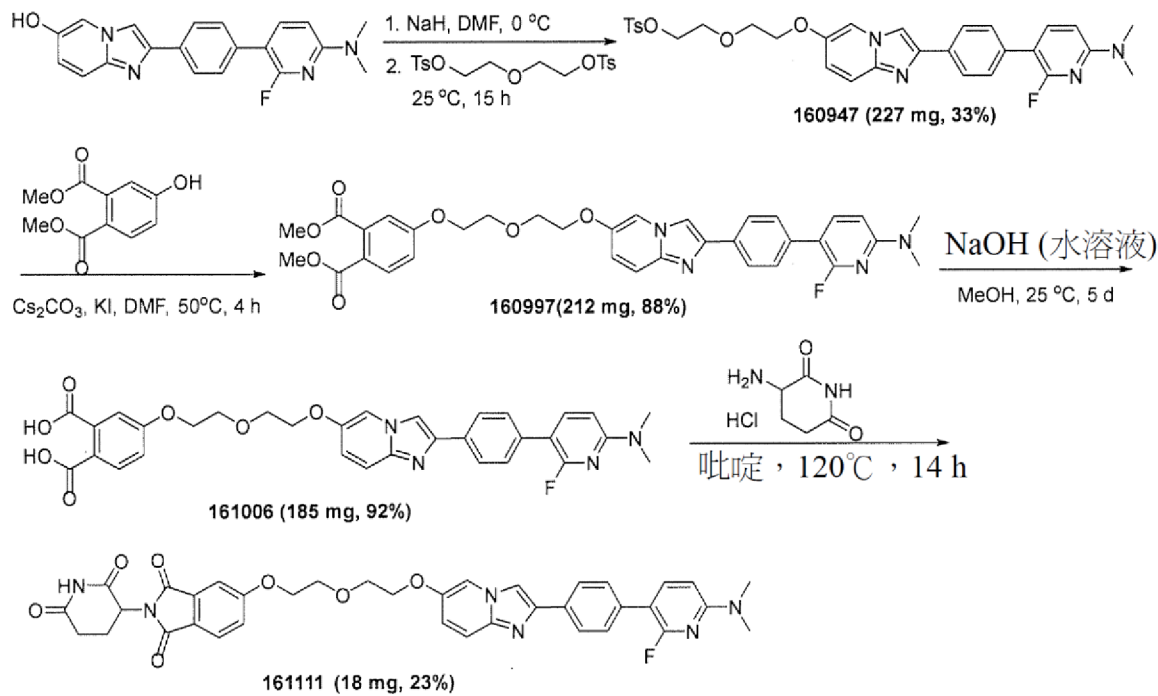
【0474】(B) 化合物160707：4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基酯(520 mg, 0.68 mmol)及NaI (122 mg, 0.81 mmol)於CH₃CN (6 mL)中之混合物在80℃下加熱5小時。向混合物中添加水且用DCM萃取。有機層用水(20 mL)、鹵水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，濃縮且藉由層析(MeOH:DCM=1:50, R_f=0.39)純化，得到呈淡黃色固體狀之6-氟-5-[4-[6-[2-[2-[2-[2-(2-碘基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]苯基]-N,N-二甲基-吡啶-2-胺(427 mg, 0.59 mmol, 產率87%)。

【0475】(C) 化合物160744：2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-5-羥基-異吲哚-1,3-二酮(114 mg, 0.41 mmol)、Cs₂CO₃ (202 mg, 0.62 mmol)及6-氟-5-[4-[6-[2-[2-[2-[2-(2-碘基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]-3,8a-二氫咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]苯基]-N,N-二甲基-吡啶-2-胺(150 mg, 0.21 mmol)於DMF (3 mL)中之混合物在50℃下加熱20小時。用水淬滅混合物且藉由過濾收集所得沈澱物。殘餘物藉由管柱層析

(MeOH:DCM=1:20，R_f=0.34)純化，得到呈棕色固體狀之2-[2,6-雙(側氧基)吡啶-3-基]-5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]異吲哚-1,3-二酮(28 mg，0.03 mmol，產率15%)。

【0476】¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.3Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.8, 2H), 7.87 (dd, *J* = 10.8, 8.4Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.8Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.3Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 9.7, 2.3 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 12.9, 5.5 Hz, 1H), 4.25-4.32 (m, 2H), 4.06-4.14 (m, 2H), 3.74-3.79 (m, 4H), 3.47-3.63 (m, 18H), 3.06 (s, 6H), 2.80-2.96 (m, 2H)。

實例17：化合物161111之合成



【0477】(A) 化合物160947：在0℃下向2-[4-[6-(二甲基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-醇(400 mg，1.15 mmol)於無水DMF

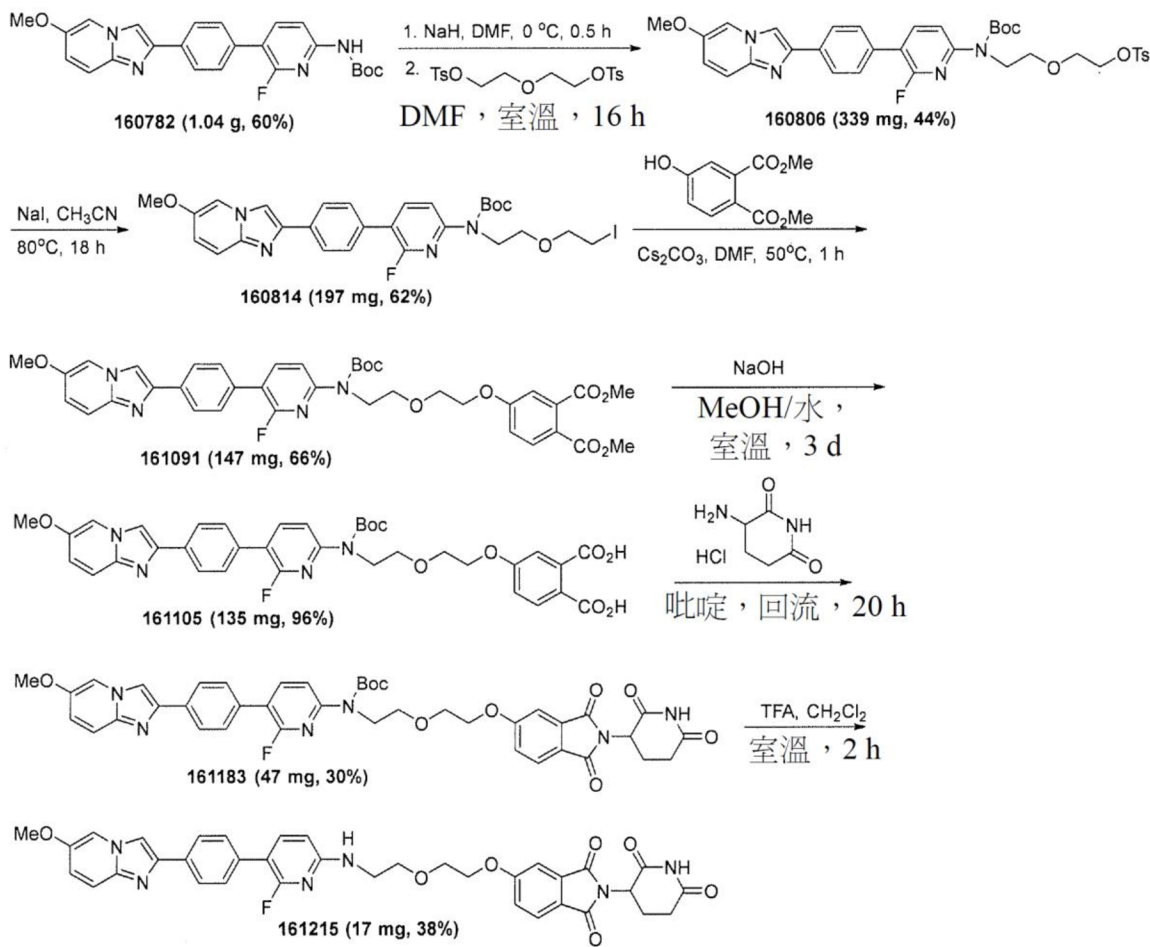
(8 mL)中之溶液中添加NaH (0.14 g, 3.44 mmol)且在室溫下攪拌1小時。將4-甲基苯磺酸2-[2-(4-甲基苯基)磺基氧基乙氧基]乙基酯(1.43 g, 3.44 mmol)添加至混合物且在相同溫度下攪拌16小時。反應物用水淬滅且用DCM萃取。有機層用水、鹵水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析(EtOAc:DCM=1:5, R_f=0.33)純化，得到呈橙色固體狀之4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氧基乙氧基]乙基酯(227 mg, 0.38 mmol, 產率33%)。

【0478】(B) 化合物160997：4-羥基苯-1,2-二甲酸二甲基酯(161 mg, 0.77 mmol)、Cs₂CO₃ (374.2 mg, 1.15 mmol)、KI (6 mg, 0.04 mmol)及4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氧基乙氧基]乙基酯(226 mg, 0.38 mmol)於DMF (4 mL)中之混合物在50°C下加熱4小時。用水淬滅混合物且藉由過濾收集所得沈澱物且用水洗滌，得到呈橙色固體狀之4-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氧基乙氧基]乙氧基]苯-1,2-二甲酸二甲基酯(212 mg, 0.34 mmol, 產率88%)。

【0479】(C) 化合物161006：向4-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氧基乙氧基]乙氧基]苯-1,2-二甲酸二甲基酯(211 mg, 0.34 mmol)於MeOH (2 mL)中之溶液中添加NaOH (443 mg, 11.08 mmol)於水(2 mL)中的溶液，且在室溫下攪拌5天。反應物用EtOAc (50 mL)稀釋且用1 N HCl溶液酸化至pH 1。有機層用水(50 mL)、鹵水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到呈黃色固體狀之4-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基胺基)-2-氟-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氧基乙氧基]乙氧基]鄰苯二甲酸(185 mg, 0.31 mmol, 產率92%)。

【0480】(D) 化合物161111：4-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基氨基)-2-氟-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氧基乙氧基]乙氧基]鄰苯二甲酸(67 mg，0.11 mmol)及3-胺基哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(20 mg，0.15 mmol)於吡啶(3 mL)中之混合物在120℃下加熱14小時。藉由真空移除溶劑。將殘餘物再溶解於DCM中且添加水。所得沈澱物藉由過濾收集且藉由管柱層析(MeOH:DCM=1:100，R_f=0.19)純化，得到呈黃色固體狀之2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-5-[2-[2-[2-[4-[6-(二甲基氨基)-2-氟-吡啶-3-基]苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氧基乙氧基]乙氧基]異吲哚-1,3-二酮(18 mg，0.02 mmol，產率22%)。

實例18：化合物161215之合成



【0481】(A) 化合物160806：在0℃下向NaH (138 mg，3.45 mmol)

於DMF (2 mL)中之溶液中添加N-[6-氟-5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(500 mg, 1.15 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。將4-甲基苯磺酸2-[2-(4-甲基苯基)磺醯基氧基乙氧基]乙基酯(954 mg, 2.30 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液添加至反應混合物，且在室溫下攪拌21小時。混合物用飽和NH₄Cl溶液淬滅且用EtOAc萃取。有機層用鹵水洗滌，經MgSO₄乾燥，濃縮且藉由管柱層析(EtOAc:DCM=3:17, R_f=0.3)純化，得到呈黃色固體狀之4-甲基苯磺酸2-[2-[[6-氟-5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙基酯(339 mg, 0.50 mmol, 產率44%)。

【0482】 (B) 化合物160814：4-甲基苯磺酸2-[2-[[6-氟-5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙基酯(339 mg, 0.50 mmol)及NaI (90 mg, 0.60 mmol)於MeCN (10 mL)中之混合物在80℃下加熱19小時。將混合物添加至水中且用EtOAc萃取。有機層用水(50 mL)、鹵水(50 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，濃縮，且藉由管柱層析(EtOAc:DCM=1:9, R_f=0.3)純化，得到呈黃色固體狀之N-[6-氟-5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]-N-[2-(2-碘基乙氧基)乙基]胺基甲酸第三丁基酯(197 mg, 0.31 mmol, 產率62%)。

【0483】 (C) 化合物161091：4-側氧基苯-1,2-二甲酸二甲基酯(131 mg, 0.62 mmol)、Cs₂CO₃ (305 mg, 0.93 mmol)、N-[6-氟-5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]-N-[2-(2-碘基乙氧基)乙基]胺基甲酸第三丁基酯(197 mg, 0.31 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在50℃

下加熱1小時。混合物用水淬滅，用DCM萃取，經MgSO₄乾燥，濃縮，且藉由管柱層析(EtOAc:己烷=1:1，R_f=0.3)純化，得到呈黃色固體狀之4-[2-[2-[[6-氟-5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]苯-1,2-二甲酸二甲基酯(147 mg，0.21 mmol，產率66%)。

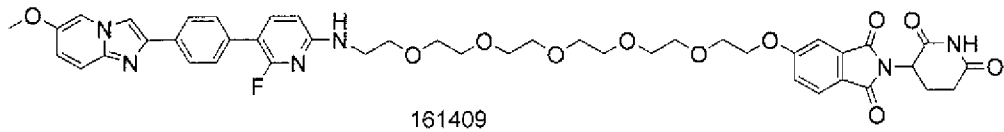
【0484】(D) 化合物161105：向4-[2-[2-[[6-氟-5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]苯-1,2-二甲酸二甲基酯(147 mg，0.21 mmol)於MeOH (2 mL)中之溶液中添加NaOH (66 mg，1.65 mmol)於水(2 mL)中的溶液，且混合物在室溫下攪拌3天。反應物用1 N HCl溶液中中和至pH 1。沈澱物藉由過濾收集且用水洗滌，得到呈白色固體狀之4-[2-[2-[[6-氟-5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]鄰苯二甲酸(135 mg，0.20 mmol，產率96%)。

【0485】(E) 化合物161183：4-[2-[2-[[6-氟-5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]鄰苯二甲酸(135 mg，0.20 mmol)及3-胺基哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(49 mg，0.29 mmol)於吡啶(2 mL)中之混合物在120℃下加熱20小時。將混合物濃縮至乾燥，且藉由NH矽膠管柱層析(MeOH:DCM=1:99，R_f=0.1)純化，得到呈黃色固體狀之N-[2-[2-[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1,3-雙(側氧基)異吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙基]-N-[6-氟-5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(47 mg，0.06 mmol，產率30%)。

(F) 化合物161215：在0℃下向N-[2-[2-[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-

基]-1,3-雙(側氧基)異吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙基]-N-[6-氟-5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(47 mg, 0.06 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL, 13 mmol), 且混合物在室溫下攪拌2小時。溶液用飽和NaHCO₃溶液中和且用DCM萃取。有機層用鹵水洗滌, 經MgSO₄乾燥, 濃縮且藉由NH矽膠層析(MeOH:DCM=1:99, R_f=0.1)純化, 得到呈黃色固體狀之2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-5-[2-[2-[[6-氟-5-[4-(6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]異吲哚-1,3-二酮(17 mg, 0.02 mmol, 產率38%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 10.3, 8.2 Hz, 1H), 7.46-7.52 (m, 3H), 7.43 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 13.1, 5.3 Hz, 1H), 4.34-4.28 (m, 2H), 3.75-3.83 (m, 5H), 3.62 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.39-3.44 (m, 2H), 2.77-2.91 (m, 1H), 2.49-2.66 (m, 2)。

實例19：化合物161409之合成

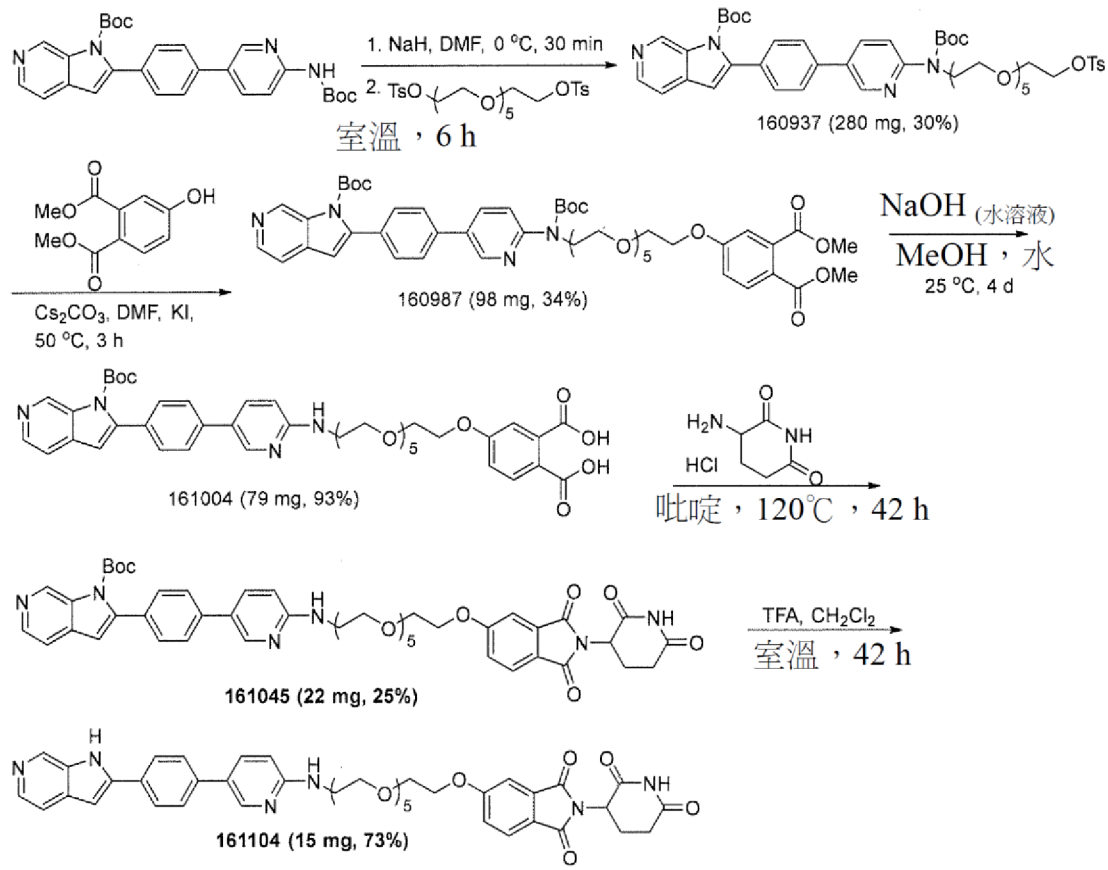


化合物161409可藉由類似於實例19之方法合成。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 10.2, 8.6 Hz, 1H), 7.45-7.53 (m, 3H), 7.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 9.7, 1.6 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 12.8, 5.3 Hz, 1H),

4.24-4.29 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72-3.76 (m, 2H), 3.44-3.58 (m, 20H), 3.34-3.41 (m, 3H), 2.77-2.91 (m, 2H)。

實例20：化合物161104之合成



【0486】(A) 化合物160937：在0°C下向2-[4-[6-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基胺基]吡啶-3-基]苯基]吡咯并[2,3-c]-吡啶-1-甲酸第三丁基酯(500 mg, 1.03 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加NaH (49 mg, 1.23 mmol)，且在室溫下攪拌30分鐘。將4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[2-(4-甲基苯基)磺醯基氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基酯(789 mg, 1.34 mmol)添加至反應混合物，且在室溫下攪拌6小時。混合物用飽和NH₄Cl溶液淬滅且用DCM萃取。有機層用鹵水洗滌，經MgSO₄乾燥，濃縮且藉由管柱層析(EtOAc:DCM=1:4, R_f=0.33)純化，得到呈淡黃色油狀之2-[4-[6-[2-[2-[2-[2-[2-(4-甲基苯基)磺醯基氧基乙氧基]乙氧基]乙

氧基]乙氧基]乙氧基]乙基-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]吡啶-3-基]苯基]吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(280 mg, 0.31 mmol, 產率 30%)。

【0487】(B) 化合物**160987**：4-羥基苯-1,2-二甲酸二甲基酯(130.05 mg, 0.62 mmol)、Cs₂CO₃ (303 mg, 0.93 mmol)及2-[4-[6-[2-[2-[2-[2-[2-(4-甲基苯基)磺醯基氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]吡啶-3-基]苯基]吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(280 mg, 0.31 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液在50℃下加熱3小時。用水淬滅混合物且藉由過濾收集所得沈澱物。固體隨後藉由管柱層析(EtOAc:DCM=4:1, R_f=0.32)純化, 得到呈淡黃色油狀之4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基-[5-[4-[1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]苯-1,2-二甲酸二甲基酯(98 mg, 0.10 mmol, 產率34%)。

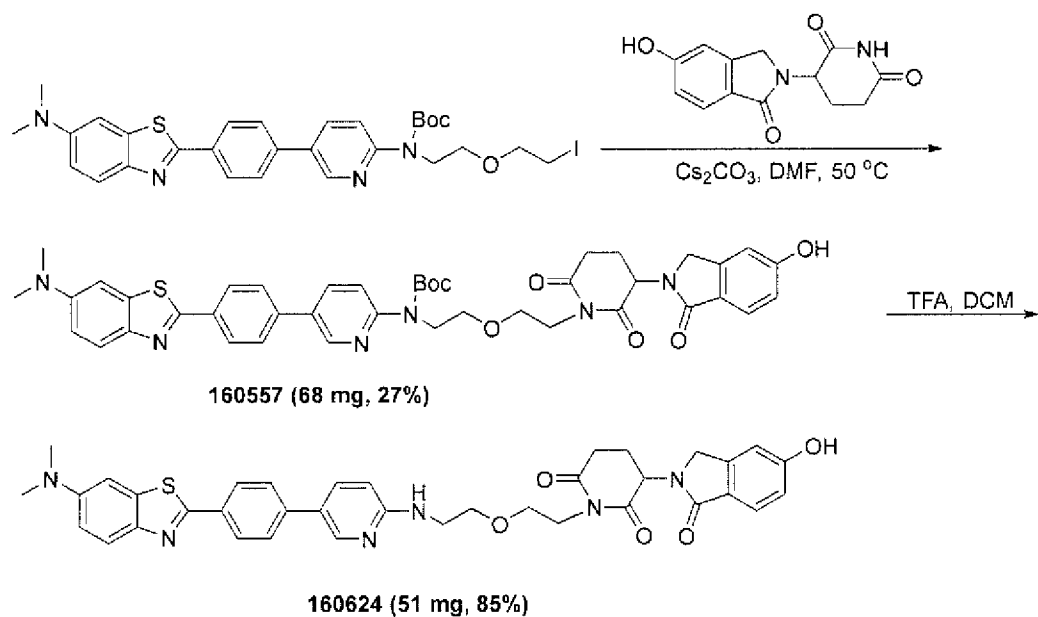
【0488】(C) 化合物**161004**：向4-[2-[2-[2-[2-[2-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基-[5-[4-[1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]苯-1,2-二甲酸二甲基酯(98 mg, 0.10 mmol)於EtOH (5 mL)中之溶液中添加NaOH (33 mg, 0.83 mmol)於水(5 mL)中的溶液，且在室溫下攪拌4天。反應物用DCM (10 mL)稀釋且用1 N HCl溶液酸化至pH 1。有機層用水(10 mL)、鹵水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮至乾燥，得到呈淡黃色固體狀之4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[5-[4-[1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙

氧基]乙氧基]鄰苯二甲酸(79 mg, 0.10 mmol, 產率93%)。

【0489】(D) 化合物161045：4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[5-[4-[1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]鄰苯二甲酸(79 mg，0.10 mmol)及3-胺基哌啶-2,6-二酮鹽酸鹽(18 mg，0.11 mmol)於吡啶(3 mL)中之混合物在120℃下加熱42小時。在真空中移除溶劑。將殘餘物再溶解於DCM (10 mL)中，用鹵水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，濃縮且藉由管柱層析(MeOH：DCM=1:19，Rf=0.3)純化，得到呈黃色固體狀之2-[4-[6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1,3-雙(側氧基)異吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基胺基]吡啶-3-基]苯基]吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(22 mg，0.02 mmol，產率25%)。

【0490】(E) 化合物**161104**：向2-[4-[6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-1,3-雙(側氧基)異吲哚-5-基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基胺基]吡啶-3-基]苯基]吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(22 mg, 0.02 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (0.03 mL, 0.36 mmol)，且混合物在室溫下攪拌42小時。混合物用飽和NaHCO₃中和至pH 8且用DCM (10 mL)萃取。有機層用鹵水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮至乾燥，得到呈黃色固體狀之2-[2,6-雙(側氧基)哌啶-3-基]-5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]異吲哚-1,3-二酮(15 mg, 0.02 mmol, 產率73%)。

實例21：化合物160624之合成

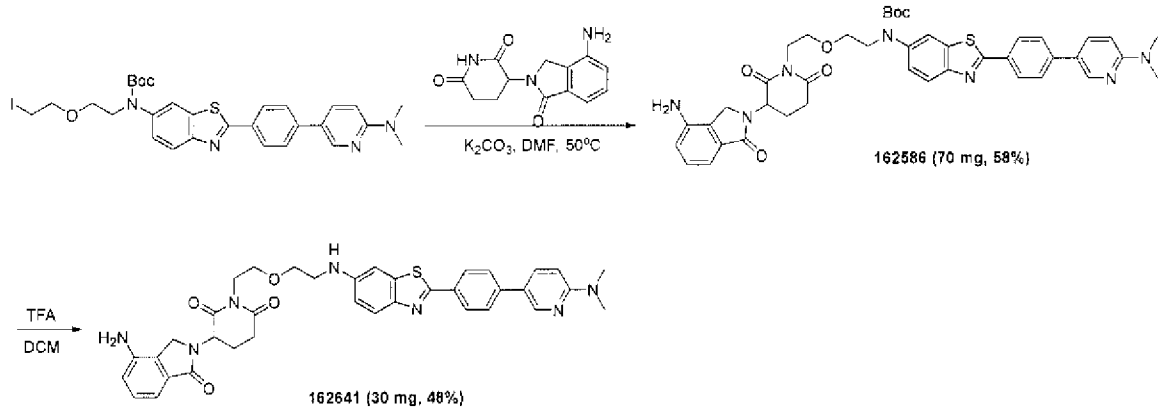


【0491】化合物**160557**：3-(6-氧烷基-3-亚氧烷基-1H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(169 mg, 0.65 mmol)、Cs₂CO₃ (317 mg, 0.97 mmol)、N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-N-[2-(2-碘烷基乙氧基)乙基]胺基甲酸第三丁基酯(209 mg, 0.32 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物在50℃下加熱1小時。混合物用水淬滅，用DCM萃取，經MgSO₄乾燥，濃縮且藉由管柱層析(溶劑梯度0%至3% MeOH/DCM，R_f=0.2)純化，得到呈黃色固體狀之(5-(4-(6-(二甲基胺基)苯并[d]噻唑-2-基)苯基)吡啶-2-基)(2-(2-(3-(5-羥基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-2,6-二側氧基哌啶-1-基)乙氧基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(68 mg, 0.09 mmol，產率27%)。

【0492】化合物**160624**：在0℃下向(5-(4-(6-(二甲基胺基)苯并[d]噻唑-2-基)苯基)吡啶-2-基)(2-(2-(3-(5-羥基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)-2,6-二側氧基哌啶-1-基)乙氧基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(68 mg, 0.09 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL, 13.06 mmol)且在室溫下攪拌6小時。在0℃下用飽和NaHCO₃溶液中和溶液且用DCM萃取溶液。有機層用鹵水洗滌，經MgSO₄乾燥且濃縮至乾燥，得到呈黃色固體狀之1-(2-

(2-((5-(4-(6-(二甲基氨基)苯并[d]噻唑-2-基)苯基)吡啶-2-基)胺基)乙氧基)乙基)-3-(5-羥基-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(51 mg, 0.07 mmol, 產率85%)。

實例22：化合物162641之合成

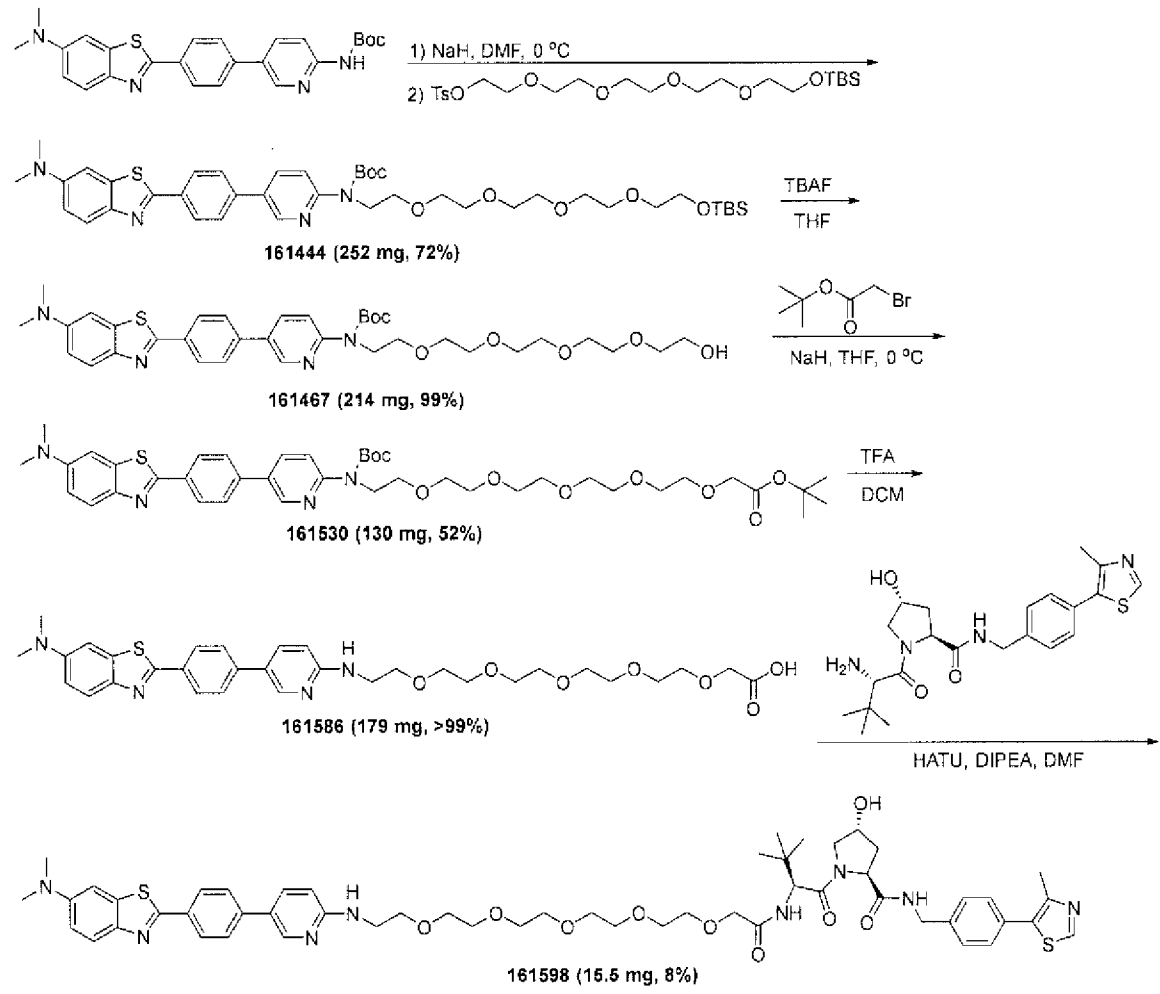


【0493】化合物162586：向N-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]-N-[2-(2-碘烷基乙氧基)乙基]胺基甲酸第三丁基酯(100 mg, 0.16 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加3-(7-氮烷基-3-亞氧烷基-1H-異吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮(48 mg, 0.19 mmol)及K₂CO₃ (101 mg, 0.31 mmol)，且在80°C下加熱3小時。混合物用DCM稀釋，用水及鹵水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，濃縮且藉由管柱層析(MeOH:DCM=1:20，R_f=0.3)純化，得到呈黃色固體狀之N-[2-[2-[3-(7-氮烷基-3-亞氧烷基-1H-異吲哚-2-基)-2,6-雙(亞氧烷基)哌啶-1-基]乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(70 mg, 0.09 mmol, 產率58%)。

【0494】化合物162641：向N-[2-[2-[3-(7-氮烷基-3-亞氧烷基-1H-異吲哚-2-基)-2,6-雙(亞氧烷基)哌啶-1-基]乙氧基]乙基]-N-[2-[4-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(70 mg, 0.09 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (0.1 mL, 1.35

mmol)，且在室溫下攪拌20小時。混合物用飽和NaHCO₃溶液中中和至pH 8。將殘餘物溶解於DCM (20 mL)及水(10 mL)中。有機層用水(10 mL)及鹵水(10 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到呈黃色固體狀之3-(7-氮烷基-3-亞氧烷基-1H-異吲哚-2-基)-1-[2-[2-[[2-[4-[6-(二甲基胺基)吡啶-3-基]苯基]-1,3-苯并噻唑-6-基]胺基]乙氧基]乙基]哌啶-2,6-二酮(30 mg，0.04 mmol，產率46%)。

實例23：化合物161598之合成



【0495】化合物161444：在0℃下向N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(200 mg，0.45 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加NaH (43 mg，1.79 mmol)，且在室溫下攪拌1小時。向混合物中添加4-甲基苯磺酸2-[2-[2-[2-[第三丁基(二甲基)

矽烷基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基酯(681 mg, 1.34 mmol)且在相同溫度下攪拌24小時。藉由添加水來淬滅反應物。所得固體藉由過濾收集且藉由管柱層析(EtOAc:DCM=7:3, Rf=0.4)純化, 得到呈黃色油狀之N-[2-[2-[2-[2-[2-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(252 mg, 0.32 mmol, 產率72%)。

【0496】化合物161467：向N-[2-[2-[2-[2-[2-[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]-N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(252 mg, 0.32 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中逐滴添加TBAF (1 M THF溶液, 1.94 mL, 1.94 mmol), 且在室溫下攪拌19小時。將反應混合物濃縮至乾燥且使殘餘物溶於EtOAc (50 mL)中。混合物用水(50 mL)及鹵水(50 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥。且濃縮至乾燥, 得到呈黃色油狀之N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-N-[2-[2-[2-[2-(2-羥基乙基氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(214 mg, 0.32 mmol, 產率99%)。

【0497】化合物161530：在0°C下向N-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-N-[2-[2-[2-[2-(2-羥基乙基氧基)乙氧基]乙氧基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(214 mg, 0.32 mmol)及2-溴化氫基乙酸第三丁基酯(0.14 mL, 0.96 mmol)於THF (3 mL)中之混合物中添加NaH (19 mg, 0.80 mmol)且在室溫下攪拌42小時。藉由添加水來淬滅反應物。混合物用DCM (50 mL)稀釋, 用水(50 mL)及鹵水(50 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 濃縮至乾燥且藉由管柱層析(EtOAc:Hex=1:1, Rf=0.35)純

化，得到呈黃色油狀之2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酸第三丁基酯(130 mg，0.17 mmol，產率52%)。

【0498】化合物**161586**：向2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酸第三丁基酯(130 mg，0.17 mmol)於DCM (2mL)中之溶液中添加TFA (0.38 mL，4.99 mmol)，且在室溫下攪拌22小時。將混合物濃縮至乾燥，得到呈橙色油狀之2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酸TFA鹽(179 mg，0.29 mmol，產率>99%)。

【0499】化合物**161598**：(2S,4R)-1-[(2S)-2-氮烷基-3,3-二甲基-丁醯基]-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]-4-氧烷基-吡咯啶-2-甲醯胺(79 mg，0.18 mmol)、2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酸(104 mg，0.17 mmol)、DIPEA (0.04 mL，0.25 mmol)及HATU (127 mg，0.33 mmol)於無水DMF (3 mL)中之混合物在室溫下攪拌18小時。使混合物溶於DCM中，用水及鹵水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，濃縮且藉由管柱層析(MeOH:DCM=3:100，R_f=0.32)純化，得到呈黃色固體狀之rac-(2R,4S)-N-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基]-4-氧烷基-1-[rac-(2R)-2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(二甲基胺基)-1,3-苯并噻唑-2-基]苯基]吡啶-2-基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙醯基胺基]-3,3-二甲

基-丁醯基]吡咯啉-2-甲醯胺(16 mg, 0.01 mmol, 產率8%)。

實例24：活體外基於螢光之重組tau結合分析

【0500】(A) 人類Tau之表現及純化：1 mM IPTG (Sangon Biotech, 目錄號A100487)用於誘發用全長2N4R tau表現質體轉化的細菌(BL21, Invitrogen, 目錄號C600003)的tau產生。3小時後, 使細胞集結粒再懸浮於溶解緩衝液(100 mM PIPES, 1 mM EGTA, 1 mM MgSO₄, pH 6.8)中且藉由音波處理溶解, 接著離心(15,000 rpm, 15分鐘, 4°C)。隨後將上清液置放於沸水浴中20分鐘, 隨後離心(15,000 rpm, 15分鐘, 4°C)。將上清液裝載至Q-Sepharose® Fast Flow管柱(GE healthcare, 目錄號17-0510-01)上, 將流過部分(flow-through fraction)裝載至SP-Sepharose® Fast Flow管柱(GE healthcare, 目錄號17-0729-01)上, 且tau蛋白用溶離緩衝液(100 mM PIPES, 1 M NaCl, 1 mM EGTA, 1 mM MgSO₄, 0.2 M NaCl, pH 6.8)溶離。所收集之含tau溶離份之部分經合併, 濃縮且相對於HEPES緩衝液(25 mM HEPES, 0.1 mM EDTA, 0.5 mM DTT, 100 mM NaCl, pH 7.2)透析且在-80°C下呈小等分試樣儲存直至使用。藉由UV吸收測定蛋白質濃度。

【0501】(B) 肝素誘導之聚集tau (aTau)之製備：將製備於30 mM Tris-HCl pH 7.5緩衝液中之2 µM tau與15 µM肝素(Sigma, 目錄號H3149)一起在37°C下在管中培育24小時。

【0502】(C) 化合物螢光光譜掃描分析：將化合物溶解於100% DMSO中, 且40 nM aTau與10 µM各化合物一起於2% DMSO中在96孔盤(Corning, 目錄號3573)中在37°C下培育1小時。藉由微量螢光光譜儀(EnSpire 2300, PerkinElmer)掃描化合物之發射及激勵。

【0503】(D) 活體外螢光aTau結合分析：2 μM aTau用30 mM Tris-HCl (pH 6.8)稀釋至0.04 μM，且接著與連續稀釋之化合物(三倍連續稀釋，10至0.00017 μM)一起在96孔盤(Corning，目錄號3573)中在37℃下培育1小時。APN-0729之螢光強度(激勵/發射=370/500 nm)藉由微量盤光譜儀(EnSpire 2300，PerkinElmer)讀取。化合物Kd值使用以下等式計算： $Y=B_{\max} \times X/(Kd+X)$ ，其中X為化合物濃度；Y為(化合物+aTau)-(化合物+DMSO)之螢光信號；且B_{max}為最大信號。結果展示於下表2中。

表2：與PBB5之競爭分析

化合物	Ex/Em (nm)	Kd (μM)	PBB5 (μM)	Bmax (%)
159985	375/485	0.10	0.32	71
160219	375/480	0.11	0.15	69
160273	375/495	0.47	0.27	59
160313	370/500	0.08	0.22	64
160275	375/505	0.23	1.29	96
160703	390/500	0.10	1.00	= 100
160383	375/525	0.55	0.27	80
160624	380/500	0.12	0.55	= 100
160744	355/405	0.15	5.96	113
160570	350/520	0.36	2.26	= 100
160371	300/400	0.29	>10	= 100.0

【0504】(E) PBB5競爭分析：2 μM aTau用mM Tris-HCl (pH 6.8)稀釋至0.12 μM，且隨後在37℃下在96孔盤(Corning，目錄號3573)中與0.1 μM 2-(4-(2-(甲基胺基)吡啶-5-基)-1,3-丁二烯-1-基)苯并噻唑-6-醇(PBB5)及連續稀釋之化合物(三倍連續稀釋，10至0.00017 μM)一起培育1小時。PBB5之螢光強度(激勵/發射=530/690 nm)藉由微量盤光譜儀(EnSpire 2300，PerkinElmer)讀取。競爭百分比使用以下等式計算： $(Max-僅化合物孔)/(Max-Min) \times 100\%$ ，其中Max=(Tau+PBB5)信號-(緩衝液+PBB5)信

號；且 $\text{Min}=(\text{緩衝液}+\text{PBB5})\text{信號}-(\text{緩衝液}+\text{PBB5})\text{信號}$ 。

【0505】各化合物之 IC_{50} 值使用GraphPad Prism軟體使用「4參數邏輯模型或S形劑量-反應模型」計算：

$$Y = \text{底部} + (\text{頂部} - \text{底部}) / (1 + (\text{IC}_{50}/X)^{\text{山坡}}) \quad (Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + (\text{IC}_{50}/X)^{\text{HillSlope}}))$$

【0506】為檢驗化合物之 τ 結合能力，進行了基於螢光之活體外 τ 結合分析。所有化合物均保留 τ 結合能力以及與PBB5之競爭性質。

實例25：基於細胞的 τ 結合分析

【0507】(A) 作為 τ 種子來源之小鼠腦溶胞物製備：三月齡WT及rTg4510小鼠藉由頸椎脫位術處死。快速將腦自顱骨移除，稱重，丟棄小腦，且剩餘腦在冰上沿中線解剖。將一半各大腦置放於均質化管(MP Biomedicals)中且保持於冰上。添加相對於腦重量5倍體積之冰冷均質化緩衝液。藉由FastPrep-24TM 5G (MP biomedical)以6 m/s速率渦旋均質物40秒，且隨後以 $13,000 \times g$ 在 4°C 下離心(Eppendorf) 15分鐘。將腦溶胞物之上清液轉移至新微量離心管中且儲存在 -80°C 下。

【0508】因為均質化緩衝液對HEK細胞造成輕微毒性，所以腦溶胞物經歷自基於Tris之緩衝液至PBS之緩衝液交換。腦溶胞物在冰上解凍。將無菌PBS添加至2 ml離心過濾管(10K截斷，Amicon)中，且接著在 4°C 下在 $4500 \times g$ 下離心2分鐘以沖洗管。將解凍之溶胞物添加至過濾管中，且用1×無菌PBS填充至2 mL。將管在 4°C 下在 $4500 \times g$ 下離心60分鐘。重複PBS洗滌步驟。在離心步驟之後，收集經離心管底部中之300 μL 上清液且保持於冰上。重複其餘上清液以填充緩衝液且再離心20分鐘。將第二收集之上清液與前一上清液合併。藉由Bradford分析(Bio-Red)量測蛋白質濃度。

用無菌1×PBS將小鼠腦溶胞物交換緩衝液稀釋至3 mg/mL，等分至微量離心管中90及180 µL且儲存於-80°C下。

【0509】(B) 細胞培養：Tau RD(LM)-eGFP HEK293細胞在兩種類型之培養基中培養。對於細胞維持，細胞在補充有10% FBS (Gibco)、1% PS (Gibco)及6 µg/mL嘌呤黴素(Gibco)之DMEM/F-12 (Gibco)中培養且以 1×10^6 個細胞/孔在6孔盤(Greiner)中塗鋪。細胞每週繼代培養兩次。對於tau結合測試，細胞在補充有1.25% FBS、1% PS及6 µg/mL嘌呤黴素之DMEM/F-12 (結合培養基)中培養，且以 1.5×10^4 個細胞/孔塗鋪於預塗佈有聚D-離胺酸(BD Biosciences)之96孔盤中。

【0510】(C) 化合物處理：冷凍的小鼠腦溶胞物在冰上解凍且用1×PBS稀釋至1 µg/µL。將經稀釋之腦溶胞物或1×PBS添加至含有培養24小時之細胞之96孔盤的各孔中。在培育24小時之後，用新鮮結合培養基替換培養基。在tau接種之後第三天，將10 mM化合物儲備溶液自1000、500、250、125、62.5、31.25、15.63、7.8 nM兩倍連續稀釋於新鮮結合培養基中，且所有孔之DMSO (Sigma)濃度維持在0.1%。接著用含有各種濃度之化合物的培養基替換96孔盤中之培養基。將盤放回培育箱中2小時，且用含有8% NucRed 647 (Thermo Fisher)之結合培養基替換培養基以將細胞核染色30分鐘。細胞在室溫下用4% PFA (Electron Microscopy Sciences)固定20分鐘，接著換成1×PBS以進行影像獲取。

【0511】(D) 影像獲取及分析：所有影像藉由ImageXpress Micro Confocal (Molecular devices)使用20×接物鏡取得，且對於APN-0729、Tau-eGFP及細胞核，激勵/發射設定分別藉由DAPI、FITC20及Cy5通道定義。使用MetaXpress軟體(Molecular devices)之定製模組針對tau結合

分析處理所有影像。該模組能夠量測：(1)總細胞數目(=細胞核數目)；(2) tau聚集體數目；(3) tau陽性細胞數目；(4) tau聚集體平均面積；(5) tau及化合物雙陽性聚集體數目；(6) tau及化合物雙陽性細胞數目；(7) tau聚集體中化合物平均強度；(8) tau聚集體中tau及化合物雙陽性面積。

實例26：Tau降解分析

【0512】(A). Tau包涵體形成的基於細胞之模型：六月齡rTg4510小鼠腦溶胞物用作tau種子來源，如上文實例26中所描述製備。P301L-Tau-FL-GFP HEK293細胞表示HEK293細胞表現全長人類tau T40 (2N4R)，攜載P301L突變以及GFP標籤(P301L-Tau-FL-GFP)。1×10⁶個P301L-Tau-FL-GFP HEK293細胞在6孔盤上在含有補充有10%胎牛血清(FBS) (Gibco)、1%青黴素-鏈黴素(Gibco)及0.5 mg/ml遺傳黴素(Thermo Fisher Scientific)之DMEM/F-12 (Gibco)之培養基中培養24小時以達到70%至90%匯合率，指示細胞準備好以進行轉染。50 µg 六月齡rTg4510小鼠腦溶胞物在400 µL無血清培養基中稀釋且與稀釋於400 µL無血清培養基中之16 µL脂染胺3000試劑(Thermo Fisher Scientific)混合。rTg4510腦溶胞物及脂染胺3000之溶液混合物在室溫下培育25分鐘。移除培養基，且隨後將rTg4510溶胞物及脂染胺3000之溶液混合物添加至細胞中進行轉染。將溶液混合物在室溫下培育五小時，隨後將培養基換成10%胎牛血清(FBS)。在兩天培育之後，Tau聚集體(Tau斑點)經誘發且如以上實例52中所描述藉由ImageXpress Micro Confocal高容量成像系統(Molecular Devices)獲取影像。由MetaXpress軟體(Molecular Devices)中之兩個定製模組執行分析以用於聚集tau分析。輸出包括細胞數目、tau斑點之數目、tau斑點之平均強度及tau斑點之平均尺寸。

【0513】(B). 化合物處理：將100 μL 3×10^4 個如上文在步驟(A)中所描述製備之包含Tau聚集體之細胞塗鋪在塗佈有聚D-離胺酸(BD Biosciences)之96孔盤上且培養24小時。將待測試化合物溶解於含有0.1% DMSO之培養基中。將濃度為1、0.2及0.04 μM 之測試化合物中之每一者添加至包含Tau聚集體之細胞中且在37°C下培育24小時。此後，移除培養基，細胞用PBS溶液洗滌且接著在4°C下使用30 μL 之溶解緩衝液(含有0.3% Triton X-100及400 mM NaCl之PBS)溶解一小時，且接著細胞溶解物用170 μl 之含有400 mM NaCl之PBS稀釋。細胞溶解物藉由0.45 μM 過濾盤(Pall)過濾且應用於Tau聚集分析。

【0514】(C). 對照細胞溶解物：自非接種細胞收集對照細胞溶解物。

【0515】(D). 基於ELISA之Tau聚集分析：設計及研發用於Tau聚集分析之APNmAb005 ELISA套組，以藉由使用抗Tau APNmab005作為捕捉及偵測抗體來偵測緩衝溶液或細胞溶解物中之異常tau聚集體。此抗體為結合於哺乳動物細胞中積聚之人類tau聚集體的高度特異性抗體。APNmAb005敘述於2020年8月5日申請之PCT專利申請案第PCT/IB2020/057415號中，其以引用之方式併入本文中。

【0516】在4°C下將含0.15 μg APNmAb005之100 mM碳酸鈉緩衝液(pH 9.6)塗佈在高結合聚苯乙烯96孔微量盤(Greiner Bio-One)上隔夜。微量盤用PBS洗滌，接著在室溫下用Intercept (PBS)阻斷緩衝液(LI-COR)處理2小時。此後，用PBS洗滌微量盤，且接著將如上文步驟(C)中所描述製備之具有化合物處理之細胞溶解物添加至微量盤之各孔中且在室溫下培育2小時。微量盤用PBS洗滌且接著在室溫下與HRP結合二級抗體

APNmAb005一起培育3小時。使用HRP結合套組(Abcam，ab102890)製備HRP結合二級抗體APNmAb005。接著用PBS洗滌微量盤且在室溫下與100 μL辣根過氧化酶(HRP)受質一起培育。在20分鐘培育之後，藉由添加100 μL停止溶液(Cell Signaling Technology)終止反應。使用EnVision微量盤讀取器(PerkinElmer)量測450 nm下之光學密度(O.D.)。

【0517】圖1展示藉由APNmAb005 ELISA分析量測之Tau聚集體的降解。在1 μM化合物162842處理後，與媒劑相比，光學密度(O.D.) 450值降低20%，反映Tau聚集體減少。

【0518】在Tau降解分析中評價化合物之一些實施例。結果概述於表3中。

表3.

化合物	活性
170350	+
160219	-
160313	-
160744	+
171177	-
161215	+
161409	+
160273	-
159985	-
162640	+
177031	-
162842	++
177038	-
174251	-
162903	+
160939	-
163123	+
160383	-
163365	+

註釋：「++」指示在用1 μM化合物處理後，tau聚集體減少>20%
「+」指示在用1 μM化合物處理後，tau聚集體減少10%至20%
「-」指示在用1 μM化合物處理後，tau聚集體減少<10%

實例27：活體內藥物動力學研究

【0519】為確定本發明化合物是否能夠跨越血腦屏障(BBB)，在血漿及腦組織之藥物動力學研究中向小鼠投與實例化合物160313 (1 mg/kg，靜脈內)。

【0520】動物飼養：小鼠在動物房環境下圈養，通風15次/小時，照明12小時/天，溫度20°C至24°C且濕度40%至70%。研究房間在開始研究之前殺菌及清潔，且在研究進行期間各給藥或取樣之後清潔操作區域。所有動物在研究期間能夠自由獲取食物及水。動物能夠任意獲取經認證嚙齒動物飼料(Certified Rodent Diet)及水。由第三方組織監測飼料之營養組成及污染物含量以及水之雜質及污染物。根據公認動物飼養程序評價動物之健康狀況且認為適合於實驗用途。

【0521】樣品收集及處理：在給藥後0.25、0.5、1、2、4、8及24小時，在異氟醚麻醉下經由面部或心臟穿刺，自所有動物收集大約110 µL全血至含有乙二胺四乙酸鉀(K₂EDTA)之試管中。給藥後0.25、0.5、1、2、4、8及24小時收集腦樣品。將在腦收集之前經由心臟穿刺進行預冷鹽水之灌注。在2000 g下在4°C下將血液樣品離心5分鐘以藉由將上清液轉移至新管中來獲得血漿樣品。所有血漿及腦樣品均儲存於大約-70°C下直至分析。

【0522】生物分析方法進行：使用基於液相層析以及聯合質譜分析(LC-MS/MS)之方法測定血漿及腦樣品中化合物之濃度。

【0523】結果：PK參數概述於表4中。化合物160313能夠在短時間內穿透BBB。腦/血漿比為約0.31。

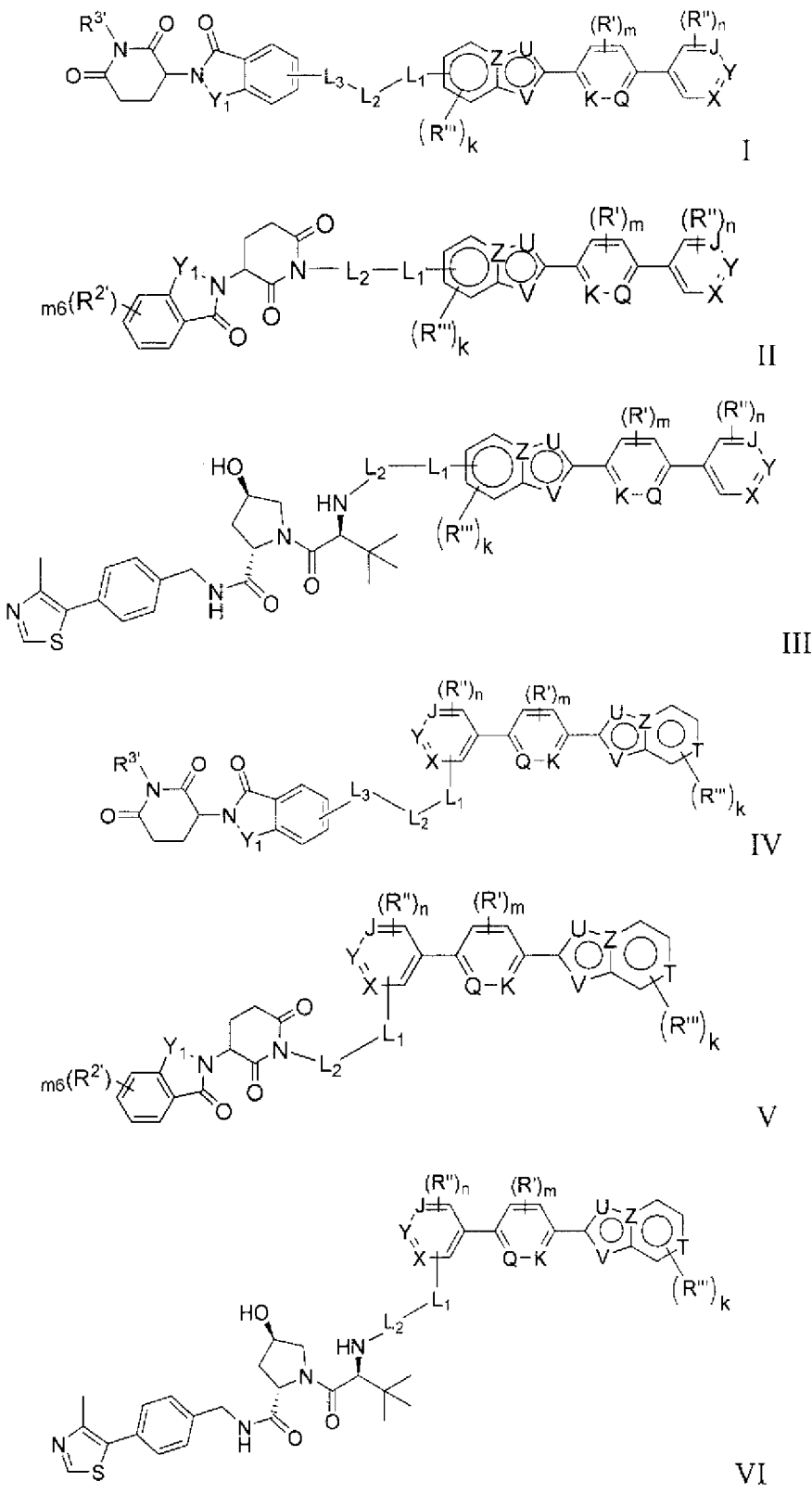
表4. 化合物160313之活體內藥物動力學概況

	血漿	腦
AUC _{last} (hr×ng/mL)	379	117
T _{1/2} (h)	0.46	1.03
C _{max} (ng/mL)	-	111
T _{max} (h)	-	0.25

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式I至式VI中任一者之化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、非對映異構體、互變異構體、外消旋體、溶劑合物、代謝前驅體、前藥；

其中，

L_1 為鍵、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基；

L_2 為經取代或未經取代之 C_{1-50} 烴鏈；

Z為C或N；U為O、S或CH；

K為CH或N；Q為CH或N；其中K及Q不同時為N；

R''' 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 烷氧基及鹵素；k為0、1、2或3；

R' 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及 C_{1-6} 烷氧基；m為0、1、2、3或4；

R'' 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、鹵基、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{3-6} 環烷基胺基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 雜環烷基；n為0、1或2；

J為 CR^6 或N；X為 CR^6 或N；Y為 CR^6 或N；其中J、X及Y中之至少一者為N，但J及Y不同時為N，X及Y不同時為N；

R^6 獨立地選自由H、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基組成之群，其中 NH_2 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基視情況經 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及/或鹵基中之1至3者取代；

在式I中， L_3 為鍵、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之醯基、視情況經取代之烷基或氮保護基； $R^{3'}$ 為H或 C_{1-6} 烷基； Y_1 為 CH_2 或；V為N，其中Z及U不同時為雜原子；

在式II中，R^{2'}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基及NH₂；m₆為0、1、2、3或4；Y₁為CH₂或；V為N，其中Z及U不同時為雜原子；

在式III中，V為N，其中Z及U不同時為雜原子；

在式IV中，L₃為鍵、-NR-、-O-或-S-，其中R為氫、視情況經取代之鹼基、視情況經取代之烷基或氮保護基；R^{3'}為H或C₁₋₆烷基；Y₁為CH₂或；V為N或NH；T為CH或N；其中U、Z、V及T中之至多兩者含有雜原子；

在式V中，R^{2'}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：H、OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基及NH₂；m₆為0、1、2、3或4；Y₁為CH₂或；V為N或NH；T為CH或N；其中U、Z、V及T中之至多兩者含有雜原子；

在式VI中，V為N；T為CH或N；其中U、Z、V及T中之至多兩者含有雜原子。

【請求項2】

如請求項1之化合物，其中L₂為視情況經取代之C₁₋₄₅烴鏈，視情況其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-或環狀部分置換，其中R^{a1}獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁₋₆烷基或氮保護基；

較佳地，L₂為經取代或未經取代之C₅₋₄₀烴鏈；

較佳地，L₂為經取代或未經取代之C₁₋₃₀、C₁₋₂₄或C₁₋₂₀烴鏈，視情況其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-或環狀部分置換，其中R^{a1}獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁₋₆烷基或氮保護基；

較佳地， L_2 為未經取代之 C_{1-26} 、 C_{5-26} 、 C_{5-20} 、 C_{5-15} 、 C_{15-20} 或 C_{20-25} 烴鏈，其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 或 $-NR^{a1}-$ 置換，其中 R^{a1} 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基或氮保護基。

【請求項3】

如請求項1之化合物，其中 L_2 為視情況經取代之 C_{1-30} 烴鏈，其中烴鏈之一或多個鏈原子獨立地經 $-O-$ 或 $-NR^{a1}-$ 置換，其中 R^{a1} 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基或氮保護基；

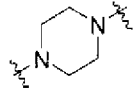
較佳地， L_2 之烴鏈之至少一個鏈原子獨立地經 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{a1}-$ 、 $-N=$ 或 $=N-$ 置換，其中 R^{a1} 獨立地為氫、經取代或未經取代之 C_{1-6} 烷基或氮保護基；較佳經 $-O-$ 置換。

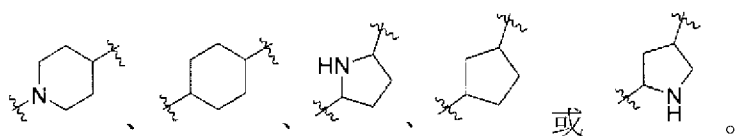
【請求項4】

如請求項1之化合物，其中 L_2 係選自由以下組成之群：經取代或未經取代之伸碳環基、經取代或未經取代之伸雜環基、經取代或未經取代之伸芳基、經取代或未經取代之伸雜芳基或經取代或未經取代之伸雜烷基，及其組合；

較佳地， L_2 係選自由以下組成之群：經取代及未經取代之伸烷基、經取代及未經取代之伸烯基、經取代及未經取代之伸炔基、經取代及未經取代之伸雜烷基、經取代及未經取代之伸雜烯基、經取代及未經取代之伸雜炔基、經取代及未經取代之伸雜環基、經取代及未經取代之伸碳環基、經取代及未經取代之伸芳基、經取代及未經取代之伸雜芳基，及其組合。

【請求項5】

如請求項4之化合物，其中伸碳環基或伸雜環基為 、



【請求項6】

如請求項4之化合物，其中L₂包含至少一個選自由以下組成之群的實例：經取代或未經取代之C₁₋₆伸烷基、經取代或未經取代之C₂₋₆伸烯基、經取代或未經取代之C₂₋₆伸炔基、經取代或未經取代之雜C₁₋₆伸烷基、經取代或未經取代之雜C₂₋₆伸烯基、經取代或未經取代之雜C₂₋₆伸炔基、經取代或未經取代之C₃₋₆伸碳環基、經取代或未經取代之3-6員伸雜環基、經取代或未經取代之伸苯基及經取代或未經取代之5至6員伸雜芳基。

【請求項7】

如請求項4之化合物，其中L₂包含至少一個選自由以下組成之群的實例：經取代或未經取代之亞甲基、伸乙基、伸正丙基、伸正丁基、伸正戊基、伸正己基、-(CH₂)₂-O(CH₂)₂-、-OCH₂-、-CH₂O-、-O(CH₂)₂-、-(CH₂)₂O-、-O(CH₂)₃-、-(CH₂)₃O-、-O(CH₂)₄-、-(CH₂)₄O-、-O(CH₂)₅-、-(CH₂)₅O-、-O(CH₂)₆-、-O(CH₂)₆O-、-NH-C(=O)-及-C(=O)NH-。

【請求項8】

如請求項4之化合物，其中L₂之烴鏈之至少一個鏈原子獨立地經具有1至3個選自由氮及氧組成之群的環雜原子之6員雜環基置換；

較佳地，L₂之烴鏈之至少一個鏈原子獨立地經哌啶、哌啶或嗎啉置換；

較佳地，L₂之烴鏈之至少一個鏈原子獨立地經視情況經取代之苯基置換。

【請求項9】

如請求項4之化合物，其中L₂為未經取代之烴鏈，視情況其中烴鏈之

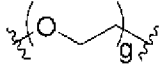
第 5 頁(發明申請專利範圍)

一或多個鏈原子獨立地經-NR^{a1}-置換，且R^{a1}之各實例獨立地為氫、經取代或未經取代之C₁₋₆烷基或氮保護基，或視情況，R^{a1}之兩個實例與其插入原子結合在一起形成經取代或未經取代之雜環或經取代或未經取代之雜芳環。

【請求項10】

如請求項9之化合物，其中R^{a1}之至少一個實例為氫、經取代或未經取代之C₁₋₆烷基(例如經取代或未經取代之甲基或乙基)、氮保護基(例如苯甲基、碳酸第三丁酯、胺基甲酸苯甲酯、碳酸9-芐基甲基酯、三氟乙醯基、三苯基甲基、乙醯基或對甲苯磺醯胺)。

【請求項11】

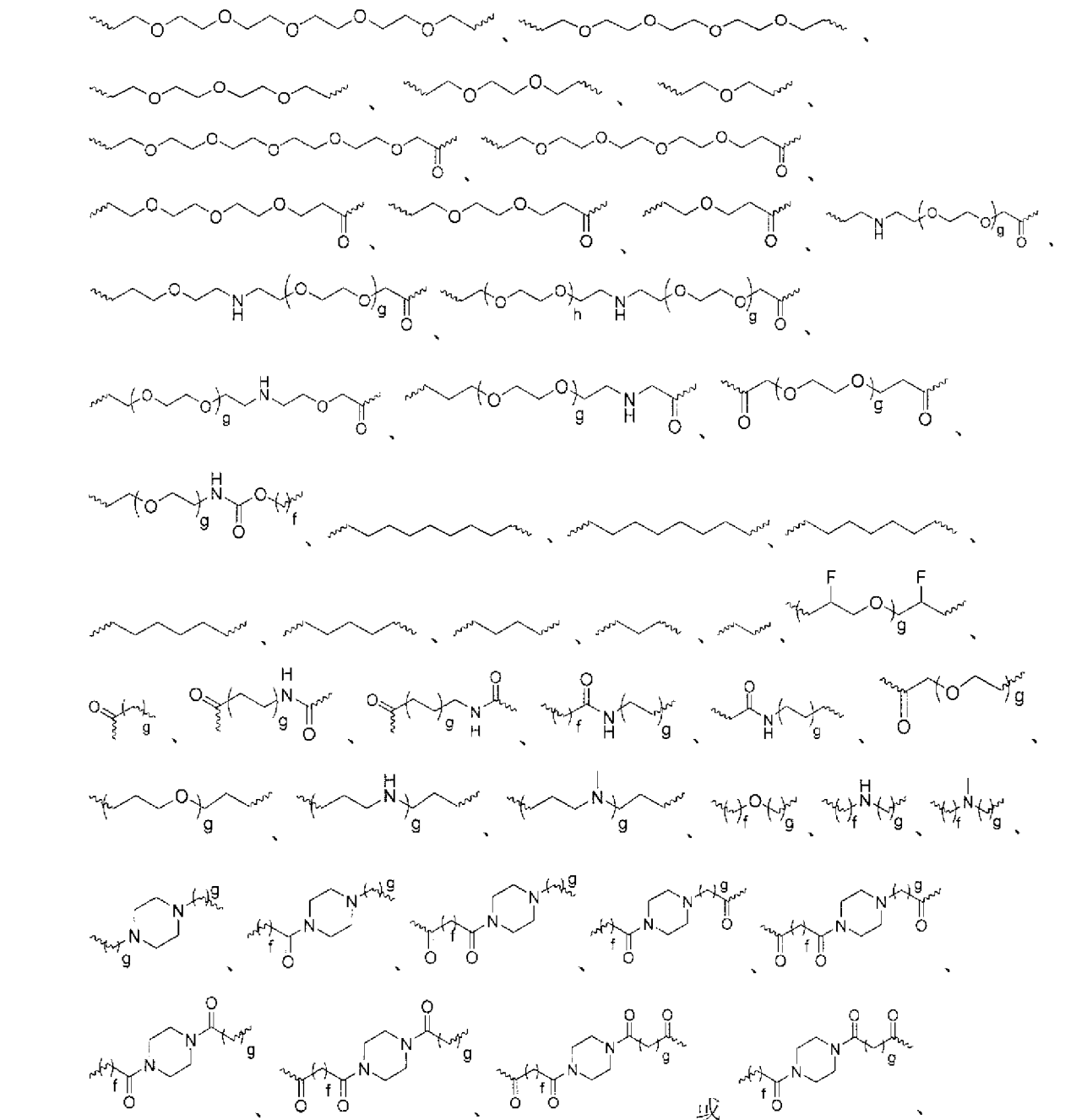
如請求項1之化合物，其中L₂為 ，其中g為1、2、3、4、5或6。

【請求項12】

如請求項1之化合物，其中L₂包括部分-O-、、-NHC(=O)-或-NH-。

【請求項13】

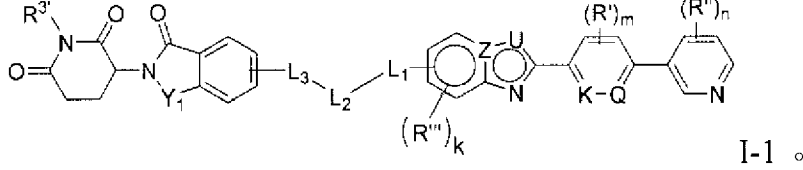
如請求項1之化合物，其中L₂係選自由以下組成之群：



$\text{---}_g\text{---}_g$ ，其中g為1、2、3、4、5或6；f為1、2、3、4、5或6，且h為1、2、3、4、5或6。

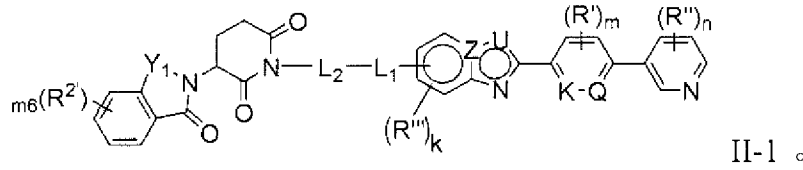
【請求項14】

如請求項1之化合物，其中式I化合物具有式I-1；



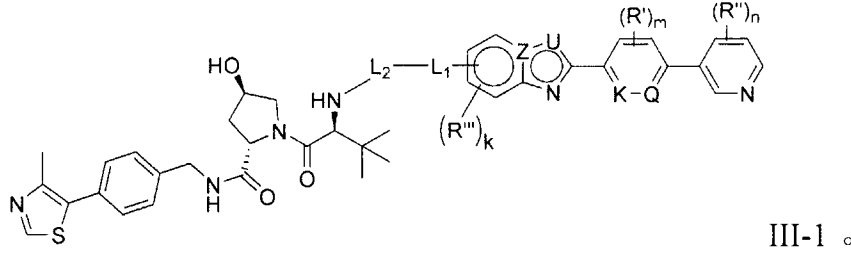
【請求項15】

如請求項1之化合物，其中式II化合物具有式II-1；



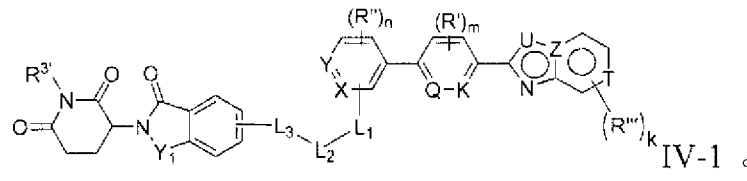
【請求項16】

如請求項1之化合物，其中式III化合物具有式III-1；



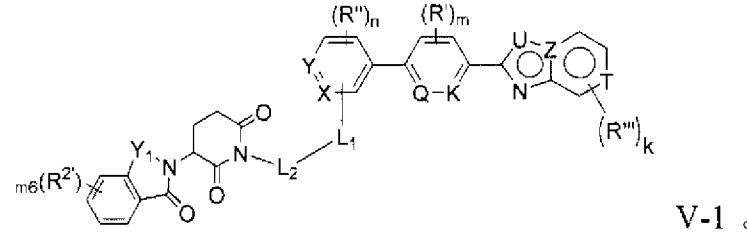
【請求項17】

如請求項1之化合物，其中式IV化合物具有式IV-1；



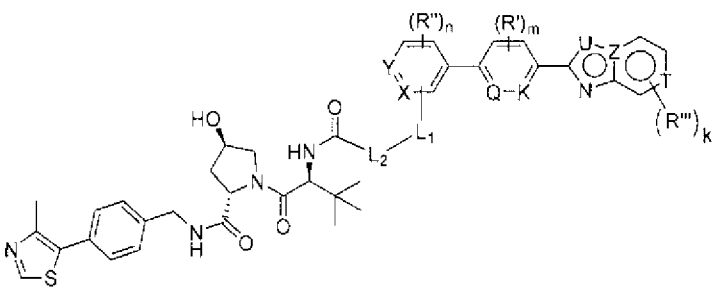
【請求項18】

如請求項1之化合物，其中式V化合物具有式V-1；



【請求項19】

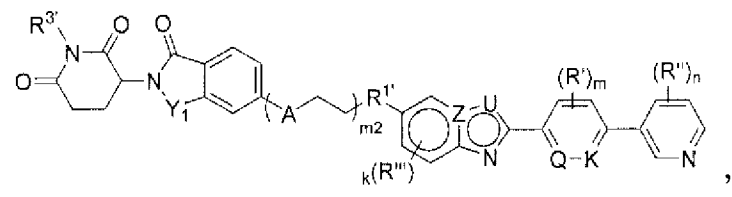
如請求項1之化合物，其中式VI化合物具有式VI-1；



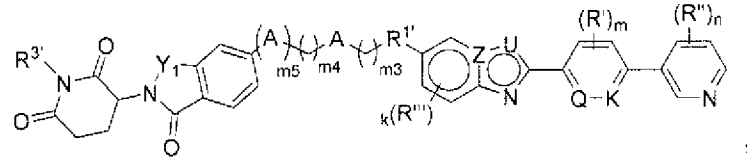
VI-1。

【請求項20】

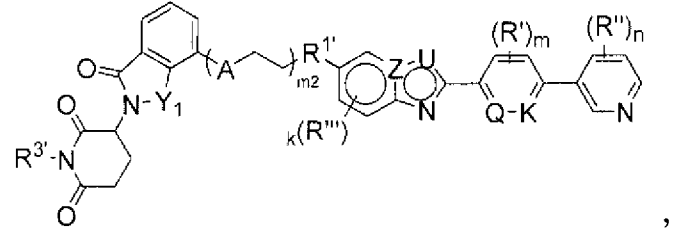
如請求項14之化合物，其中式I-1化合物具有式1、5、6、8、10或13；



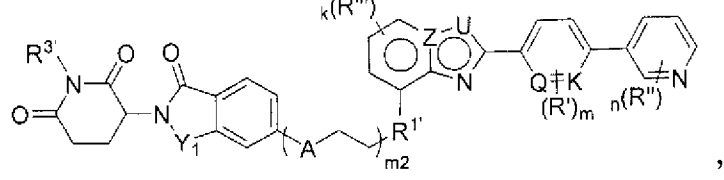
式1



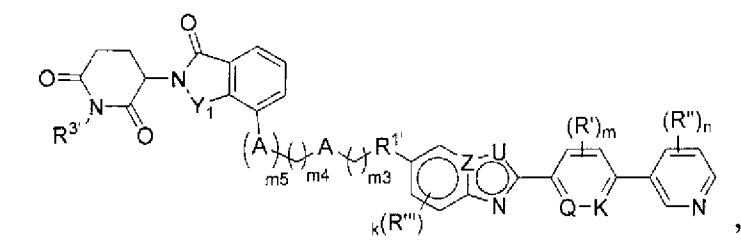
式5



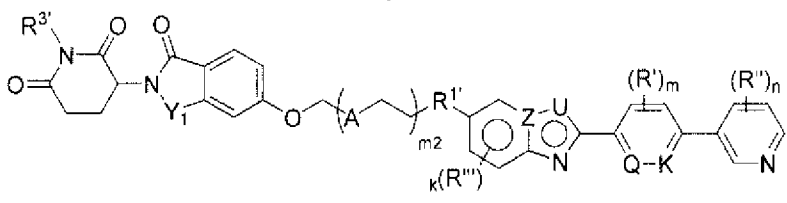
式6



式8



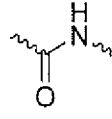
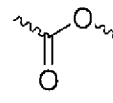
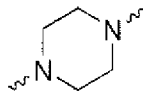
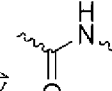
式10



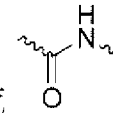
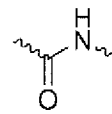
式13。

【請求項21】

如請求項20之化合物，其中該化合物具有式1，且其中R'為H、C₁₋₃鹵烷基或C₁₋₃烷氧基；及/或，R''為H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₅環烷基胺基及C₃₋₅雜環烷基；及/或，R'''

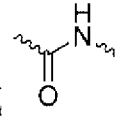
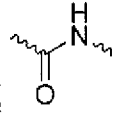
為H、OH或鹵素；及/或，R^{1'}為O、NH、或；及/或，A為O、NH、或；及/或，m₂為2、3、4或6；及/或，R^{3'}為H或C₁₋₃烷基。

【請求項22】

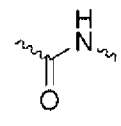
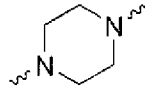
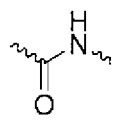
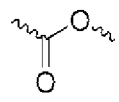
如請求項20之化合物，其中該化合物具有式5，且其中R^{3'}為H或C₁₋₃烷基；及/或，A為O、NH或；及/或，m₄為0、1、2或3；及/或，m₅為0、1、2或3；及/或，m₃為1、2、3、4、5或6；及/或，R^{1'}為O、NH或；及/或，R'''為H、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基或鹵素；及/或，R'為H、鹵素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃鹵烷基或C₁₋₃烷氧基；及/或，m為0、1、2或3；及/或，R''為H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃鹵

烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₅環烷基胺基或C₃₋₅雜環烷基。

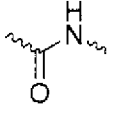
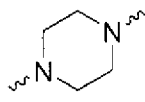
【請求項23】

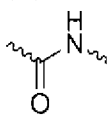
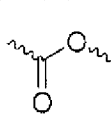
如請求項20之化合物，其中該化合物具有式6，且其中R^{3'}為H或C₁₋₃烷基；及/或，A為O、NH或 ；及/或，m₂為1、2、3、4、5、6或7；及/或，R'¹為O、NH或 ；及/或，R'''為H、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基或鹵素；及/或，R'為H、鹵素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃鹵烷基或C₁₋₃烷氧基；及/或，m為0、1、2或3；及/或，R''為H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃鹵烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₅環烷基胺基或C₃₋₅雜環烷基；及/或，n為0或1。

【請求項24】

如請求項20之化合物，其中該化合物具有式8，且其中R^{3'}為H或C₁₋₃烷基；及/或，A為O、NH、  或 ；及/或，m₂為1、2、3或4；及/或，R'¹為O、NH、  或 ；及/或，R'''為H、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基或鹵素；及/或，k為0或1；及/或，R'為H、鹵素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃鹵烷基或C₁₋₃烷氧基；及/或，m為0、1或2；及/或，R''為H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃鹵烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₅環烷基胺基或C₃₋₅雜環烷基；及/或，n為0、1或2。

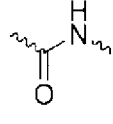
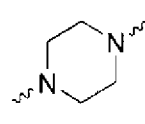
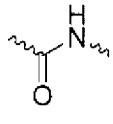
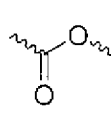
【請求項25】

如請求項20之化合物，其中該化合物具有式10，且其中R^{3'}為H或C₁₋₃烷基；及/或，A為O、NH、  或 ；及/或，m₅為0或1；及/

或， m_4 為0或1；及/或， m_3 為1、2、3、4或5；及/或， $R^{1'}$ 為O、NH、
 或  ；及/或， R''' 為H、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或鹵素；
及/或， k 為0或1；及/或， R' 為H、鹵素、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基或 C_{1-3} 烷氧基；及/或， m 為0或1；及/或， R'' 為H、鹵基、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{1-3} 烷基胺基、 C_{3-5} 環烷基、 C_{3-5} 環烷基胺基或 C_{3-5} 雜環烷基；及/或， n 為0或1。

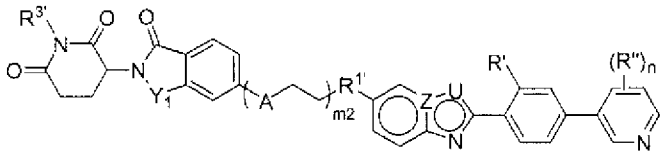
【請求項26】

如請求項20之化合物，其中該化合物具有式13，且其中 $R^{3'}$ 為H或 C_{1-3}

烷基；及/或，A為O、NH、 或  ；及/或， m_2 為1、2、3或4；及/或， $R^{1'}$ 為O、NH、 或  ；及/或， R''' 為H、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或鹵素；及/或， R' 為H、鹵素、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基或 C_{1-3} 烷氧基；及/或， m 為0、1、2或3；及/或， R'' 為H、鹵基、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{1-3} 烷基胺基、 C_{3-5} 環烷基、 C_{3-5} 環烷基胺基或 C_{3-5} 雜環烷基。

【請求項27】

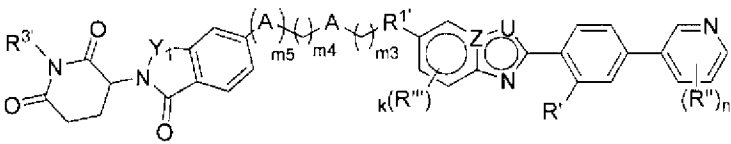
如請求項20之化合物，其中式1化合物具有式1-1；



式1-1。

【請求項28】

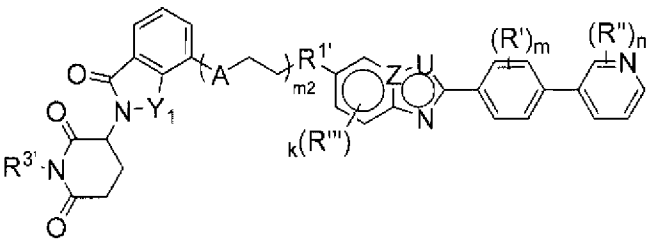
如請求項20之化合物，其中式5化合物具有式5-1；



式5-1。

【請求項29】

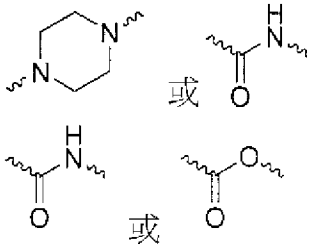
如請求項20之化合物，其中式6化合物具有式6-1；



式6-1。

【請求項30】

如請求項27之化合物，其中R^{3'}為H或C₁₋₃烷基；A為O、NH、

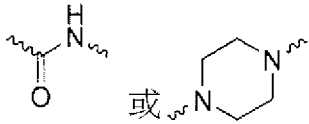


；m₂為1、2、3、4、5、6及7；R^{1'}為O、NH、

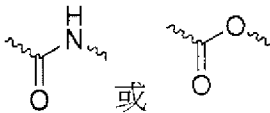
OH、NH₂、C₁₋₃烷氧基、甲基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基或環丙基胺基。

【請求項31】

如請求項28之化合物，其中R^{3'}為H或C₁₋₃烷基；A為O、NH、

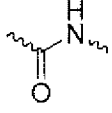
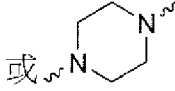
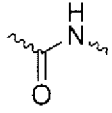
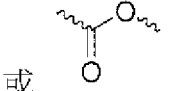


；m₅為0或1；m₄為0、1、2、3或4；m₃為1、2、3、

4、5或6；R^{1'}為O、NH、；R^{'''}為H、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基或鹵素；R'為H、鹵素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃鹵烷基或C₁₋₃烷氧基；R''為H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃鹵烷基、C₁₋₃

烷基胺基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₅環烷基胺基及C₃₋₅雜環烷基。

【請求項32】

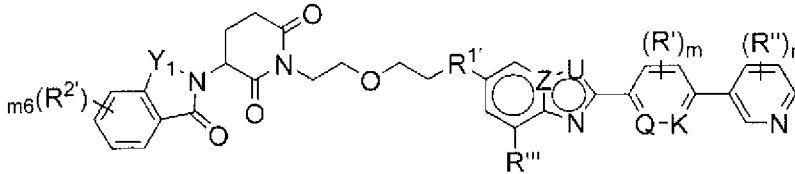
如請求項29之化合物，其中R^{3'}為H或C₁₋₃烷基；A為O、NH、
 或  ; m₂為1、2、3、4、5、6或7；R^{1'}為O、NH、
 或  ; R^{'''}為H、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基或鹵素；R'為H、
 鹵素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃鹵烷基或C₁₋₃烷氧基；m為0、1、2或3；R''為
 H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃鹵烷基、C₁₋₃烷基胺
 基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₅環烷基胺基或C₃₋₅雜環烷基。

【請求項33】

如請求項20之化合物，其中該化合物具有式1、5、6、8、10或13，
 且其中K為CH且Q為N，或K為N且Q為CH，或K及Q均為CH。

【請求項34】

如請求項15之化合物，其中該化合物具有式3；



式3。

【請求項35】

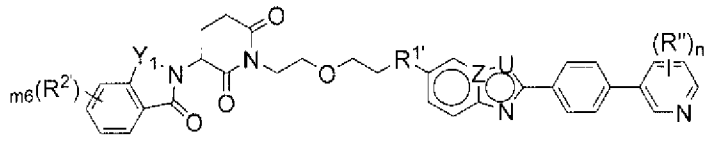
如請求項34之化合物，其中R^{2'}為H、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、
 C₁₋₃烷基胺基或NH₂；及/或，m₆為0、1、2或3；及/或，R^{1'}為O或NH；及
 /或，R'為H、鹵素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃鹵烷基或C₁₋₃烷氧基；及/或，R''
 為H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₃烷氧基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₅環烷基胺基或C₁₋₃
 烷基胺基；及/或，R^{'''}為H、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基或鹵素。

【請求項36】

如請求項34之化合物，其中Z為C且U為O或S；或Z為N且U為CH；
及/或，K為CH且Q為N，或K為N且Q為CH，或K及Q均為CH。

【請求項37】

如請求項34之化合物，其中該化合物具有式3-1；



式3-1。

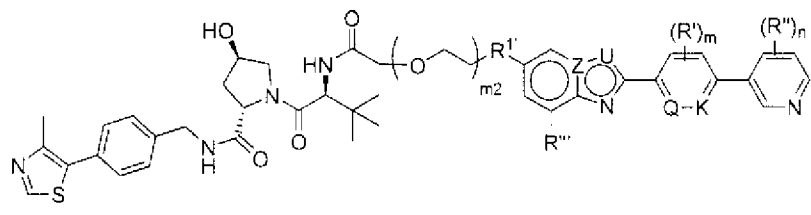
【請求項38】

如請求項37之化合物，其中R^{2'}為H、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、
C₁₋₃烷基胺基或NH₂；m₆為0、1、2或3；R^{1'}為O、NH、

或
；R''為H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃鹵烷基、
C₃₋₅環烷基、C₃₋₅環烷基胺基或C₁₋₃烷基胺基。

【請求項39】

如請求項16之化合物，其中該化合物具有式15；



式15。

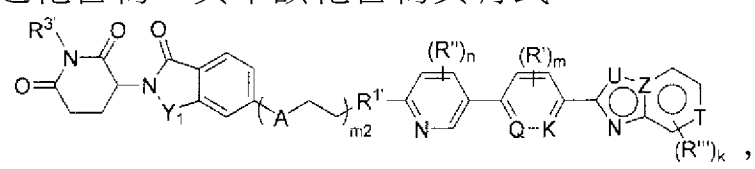
【請求項40】

如請求項39之化合物，其中m₂為1、2、3、4、5、6或7；及/或，R^{1'}
為O、NH、
或
；及/或，R'''為H、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基或鹵素；及/或，R'為H、鹵素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃鹵烷基或C₁₋₃烷氧基。

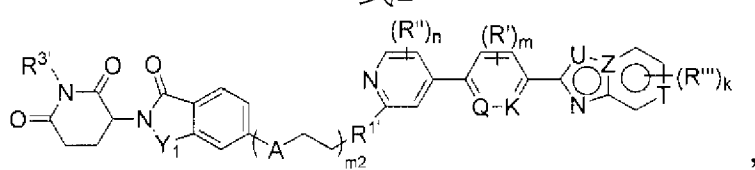
基；m為0、1、2或3；及/或，R''為H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₃烷氧基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₅環烷基胺基或C₁₋₃烷基胺基。

【請求項41】

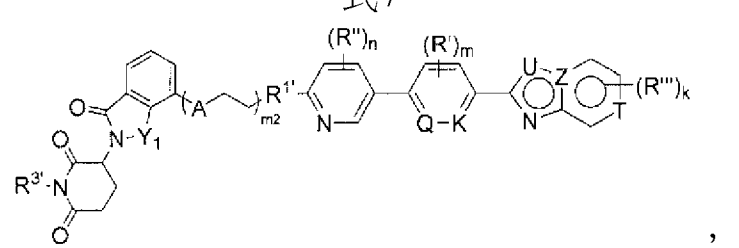
如請求項17之化合物，其中該化合物具有式2、7、9、11、12或14；



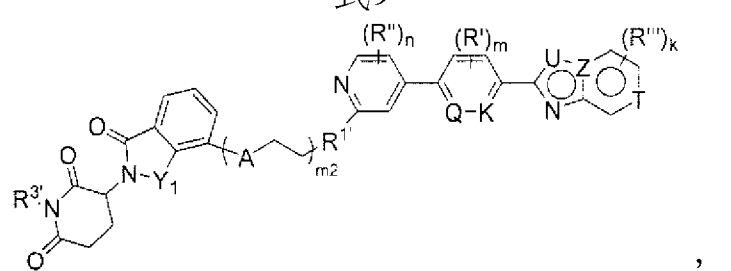
式2



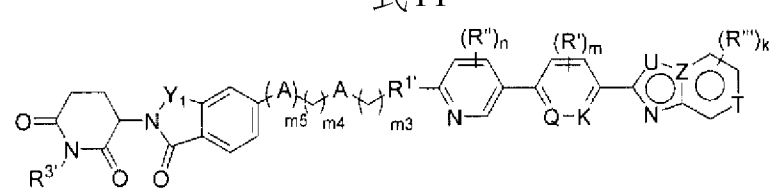
式7



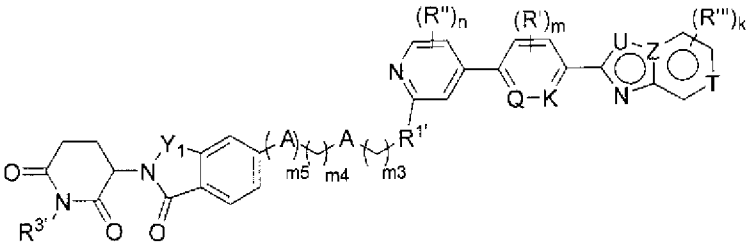
式9



式11



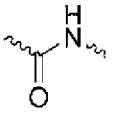
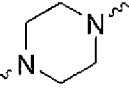
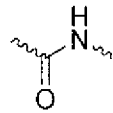
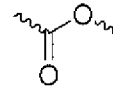
式12



式14。

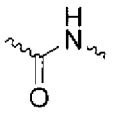
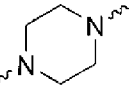
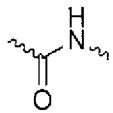
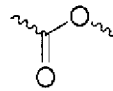
【請求項42】

如請求項41之化合物，其中該化合物具有式2，且其中R^{3'}為H或C₁₋₃烷基

基；及/或，A為O、NH、或；及/或，m₂為2、3、4、5或6；及/或，R^{1'}為O、NH、或；及/或，R^{''}為H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃鹵烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₅環烷基胺基或C₃₋₅雜環烷基；及/或，R[']為H、鹵素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃鹵烷基或C₁₋₃烷氧基；及/或，m為0、1、2或3；及/或，R^{'''}為H、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₁₋₃烷氧基或鹵素。

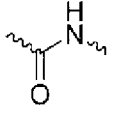
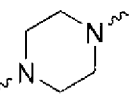
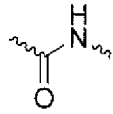
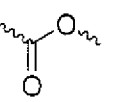
【請求項43】

如請求項41之化合物，其中該化合物具有式7，且其中R^{3'}為H或C₁₋₃烷基

基；及/或，A為O、NH、或；及/或，m₂為2、3、4、5或6；及/或，R^{1'}為O、NH、或；及/或，R^{''}為H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃鹵烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₅環烷基胺基或C₃₋₅雜環烷基；及/或，R[']為H、鹵素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃鹵烷基或C₁₋₃烷氧基；及/或，m為0、1、2或3。

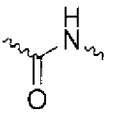
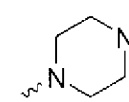
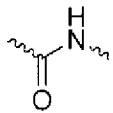
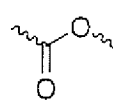
【請求項44】

如請求項41之化合物，其中該化合物具有式9，且其中R^{3'}為H或C₁₋₃烷

基；及/或，A為O、NH、 或 ；及/或，m₂為2、3、4、5或6；及/或，R'¹為O、NH、 或 ；及/或，R''為H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃鹵烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₅環烷基胺基或C₃₋₅雜環烷基；及/或，R'為H、鹵素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃鹵烷基或C₁₋₃烷氧基；及/或，m為0、1、2或3；及/或，R'''為H、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₁₋₃烷氧基或鹵素。

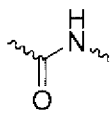
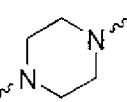
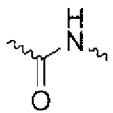
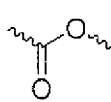
【請求項45】

如請求項41之化合物，其中該化合物具有式11，且其中R^{3'}為H或C₁₋₃

烷基；及/或，A為O、NH、 或 ；及/或，m₂為2、3、4、5或6；及/或，R'¹為O、NH、 或 ；及/或，R''為H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃鹵烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₅環烷基胺基或C₃₋₅雜環烷基；及/或，R'為H、鹵素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃鹵烷基或C₁₋₃烷氧基；及/或，m為0、1、2或3；及/或，R'''為H、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₁₋₃烷氧基或鹵素。

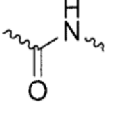
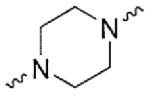
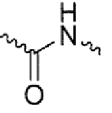
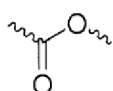
【請求項46】

如請求項41之化合物，其中該化合物具有式12，且其中R^{3'}為H或C₁₋₃

烷基；A為O、NH、 或 ；m₃為1、2、3、4、5或6；m₄為0或1、2或3；m₅為0或1、2或3；R'¹為O、NH、 或 ；R''為

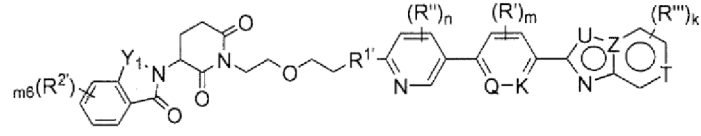
H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃鹵烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₅環烷基胺基或C₃₋₅雜環烷基；R'為H、鹵素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃鹵烷基或C₁₋₃烷氧基；m為0、1、2或3；R'''為H、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₁₋₃烷氧基或鹵素。

【請求項47】

如請求項41之化合物，其中該化合物具有式14，且其中R^{3'}為H或C₁₋₃烷基；及/或，A為O、NH、或；及/或，m₃為1、2、3、4、5或6；及/或，m₄為0、1、2、3或4；及/或，m₅為0或1、2或3；及/或，R^{1'}為O、NH、或；及/或，R''為H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃鹵烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₅環烷基胺基或C₃₋₅雜環烷基；及/或，R'為H、鹵素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃鹵烷基或C₁₋₃烷氧基；m為0、1、2或3；及/或，R'''為H、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₁₋₃烷氧基或鹵素。

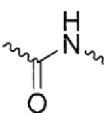
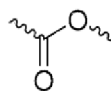
【請求項48】

如請求項18之化合物，其中該化合物具有式4；



式4。

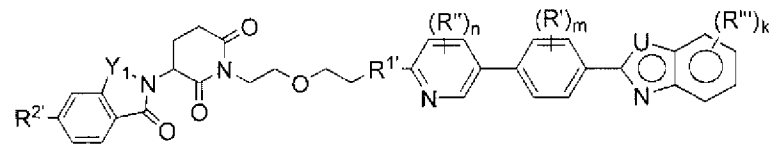
【請求項49】

如請求項48之化合物，其中R^{2'}為H、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基胺基或NH₂；及/或，m₆為0、1、2或3；及/或，R^{1'}為O、NH、及；及/或，R'為H、鹵素、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃鹵烷基或

C₁₋₃烷氧基；R''為H、鹵基、OH、NH₂、C₁₋₃烷氧基、C₃₋₅環烷基、C₃₋₅環烷基胺基或C₁₋₃烷基胺基；及/或，R'''為H、OH、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基胺基、C₁₋₃烷氧基或鹵素。

【請求項50】

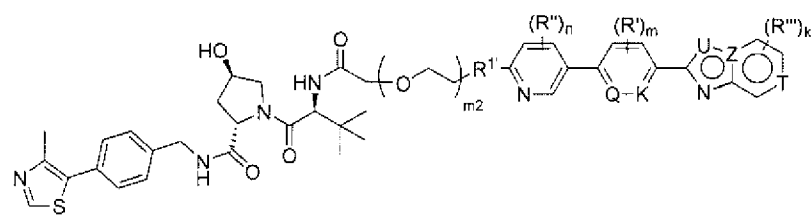
如請求項48之化合物，其中該化合物具有式4-1；



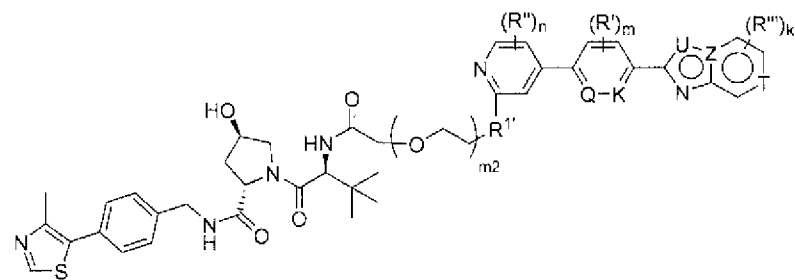
式4-1。

【請求項51】

如請求項19之化合物，其中該化合物具有式16或17；



式16



式17。

【請求項52】

如請求項51之化合物，其中該化合物具有式16，且其中Z為C、U為O或S且T為CH；或Z為N、U為CH且T為CH；Z為C、T為N且U為CH。

【請求項53】

如請求項51之化合物，其中該化合物具有式17，且其中Z為C、U為

O或S且T為CH；或Z為N、U為CH且T為CH；Z為C、T為N且U為CH。

【請求項54】

如請求項1之化合物，其中該化合物係選自表1中所列之化合物。

【請求項55】

一種組合物，其包含如請求項1至54中任一項之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

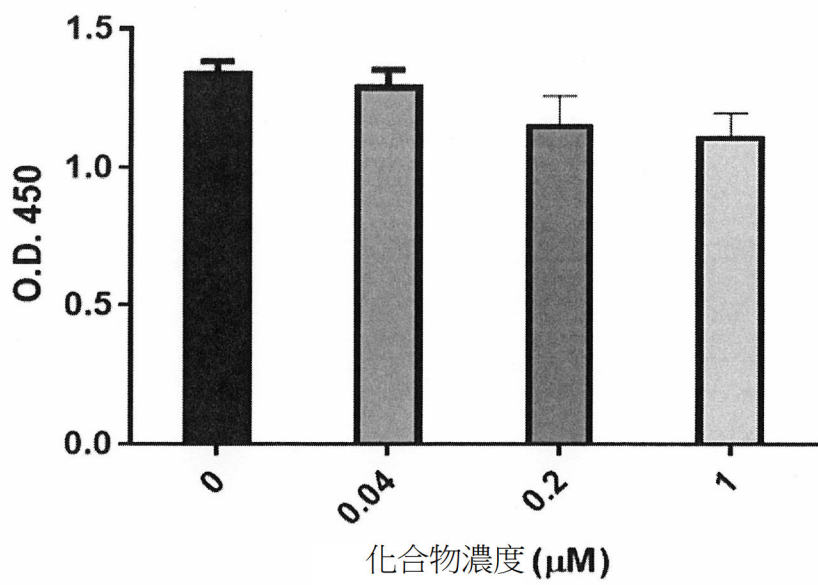
【請求項56】

一種在個體中輔助治療tau蛋白病(tauopathy)或治療tau蛋白病之方法，其包含向該個體投與有效量的如請求項1至54中任一項之化合物或如請求項55之組合物。

【請求項57】

一種如請求項1至54中任一項之化合物或如請求項55之組合物的用途，其用於製造用於治療tau蛋白病之藥劑。

【發明圖式】



【圖1】