



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I826463 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 12 月 21 日

(21)申請案號：108120511

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 13 日

(51)Int. Cl. :	<i>C07D495/04 (2006.01)</i>	<i>A61K31/5377(2006.01)</i>
	<i>A61K31/454 (2006.01)</i>	<i>A61P1/04 (2006.01)</i>
	<i>A61P11/00 (2006.01)</i>	<i>A61P17/00 (2006.01)</i>
	<i>A61P19/02 (2006.01)</i>	<i>A61P21/02 (2006.01)</i>
	<i>A61P25/28 (2006.01)</i>	<i>A61P27/02 (2006.01)</i>
	<i>A61P29/00 (2006.01)</i>	<i>A61P35/00 (2006.01)</i>
	<i>A61P37/02 (2006.01)</i>	

(30)優先權：2018/06/13 美國 62/684,495

(71)申請人：美商拜歐斯瑞克斯公司(美國) BIOTHERYX, INC. (US)  
美國(72)發明人：程 凱爾 W H CHAN, KYLE W.H. (US)；克瑞西亞 阿帕瑞吉塔 荷斯可特  
CHOURASIA, APARAJITA HOSKOTE (IN)；艾德曼 保羅 E ERDMAN, PAUL  
E. (US)；方 黎 FUNG, LEAH (US)；默庫里歐 法蘭克 MERCURIO, FRANK  
(US)；蘇利文 羅伯特 SULLIVAN, ROBERT (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW	I756957B	EP	1964842A1
EP	2093228B1	WO	2016/191178A1

審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：40 項 圖式數：0 共 121 頁

(54)名稱

稠合噻吩化合物

(57)摘要

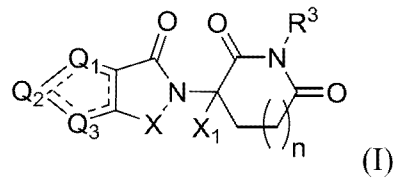
本發明提供調節蛋白質功能以恢復蛋白質內穩定及細胞-細胞黏著之化合物。本發明提供調節諸如細胞介素介導之疾病、病症、病況或反應的蛋白質介導之疾病的方法。本發明提供組合物，包括與其他細胞介素及發炎介體組合。本發明提供治療、改善或預防與蛋白質相關聯之疾病、病症或病況的方法。

The present disclosure provides compounds that modulate protein function, to restore protein homeostasis, and cell-cell adhesion. The disclosure provides methods of modulating protein-mediated diseases, such as cytokine-mediated diseases, disorders, conditions, or responses. Compositions, including in combination with other cytokine and inflammatory mediators, are provided. Methods of treatment, amelioration, or prevention of diseases, disorders, or conditions associated with a protein, are provided.

特徵化學式：

I826463

TW I826463 B





公告本

I826463

【發明摘要】

【中文發明名稱】

稠合噻吩化合物

【英文發明名稱】

FUSED THIOPHENE COMPOUNDS

【中文】

本發明提供調節蛋白質功能以恢復蛋白質內穩定及細胞-細胞黏著之化合物。本發明提供調節諸如細胞介素介導之疾病、病症、病況或反應的蛋白質介導之疾病的方法。本發明提供組合物，包括與其他細胞介素及發炎介體組合。本發明提供治療、改善或預防與蛋白質相關聯之疾病、病症或病況的方法。

【英文】

The present disclosure provides compounds that modulate protein function, to restore protein homeostasis, and cell-cell adhesion. The disclosure provides methods of modulating protein-mediated diseases, such as cytokine-mediated diseases, disorders, conditions, or responses. Compositions, including in combination with other cytokine and inflammatory mediators, are provided. Methods of treatment, amelioration, or prevention of diseases, disorders, or conditions associated with a protein, are provided.

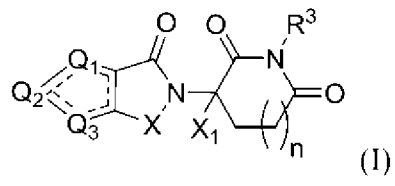
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

稠合噻吩化合物

### 【英文發明名稱】

FUSED THIOPHENE COMPOUNDS

### 【技術領域】

【0001】 本發明提供化合物、製造此類化合物之方法、包含此類化合物之醫藥組合物及藥劑以及此類化合物用以治療、預防或診斷與蛋白質功能障礙相關聯的疾病、病症或病況之用途。

### 【先前技術】

【0002】 異常蛋白質功能及/或蛋白質不平衡為許多疾病況態之標誌。舉例而言，免疫系統之功能藉由促發炎及消炎介體或細胞介素之活性良好平衡。一些細胞介素促進發炎(促發炎細胞介素)，而其他細胞介素抑制促發炎細胞介素之活性(消炎細胞介素)。舉例而言，IL-4、IL-10及IL-13為B淋巴細胞之有效活化劑，且亦充當消炎劑。其藉助於其抑制諸如IL-1、TNF及趨化細胞素之促發炎細胞介素之基因的能力而作為消炎細胞介素。

【0003】 此等介體之未經調節活性可導致產生嚴重發炎病況。舉例而言，自體免疫疾病在免疫系統細胞(淋巴細胞、巨噬細胞)相對於「自身」變得敏化時產生。淋巴細胞以及巨噬細胞通常處於此系統之控制下。然而，該系統對身體自身組織之誤導可回應於仍未解釋的觸發物而發生。一種假定為淋巴細胞識別模擬「自身」之抗原且進行免疫系統的不同組分之活化的級聯，最終導致組織破壞。亦已假設遺傳傾向性造成自體免疫病

症。

**【0004】** 腫瘤壞死因子-阿爾法(TNF-阿爾法或TNF- $\alpha$ )及介白素-1(IL-1)為介導與感染劑及其他細胞應激相關聯之發炎反應之促發炎細胞介素。咸信此等細胞介素之過度產生構成尤其包括以下之許多發炎疾病之進展的基礎：類風濕性關節炎(RA)、克羅恩氏病(Crohn's disease)、發炎性腸病、內毒素休克、骨質疏鬆症、神經退化性疾病(諸如多發性硬化症、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、帕金森氏症(Parkinson's disease))、充血性心臟衰竭及乾癬。

**【0005】** 來自臨床試驗之最近資料支持使用細胞介素之蛋白質拮抗劑，例如可溶TNF- $\alpha$ 受體融合蛋白質(依那西普(etanercept))或單株TNF- $\alpha$ 抗體(英利昔單抗(infliximab))來治療類風濕性關節炎、克羅恩氏病、幼年型慢性關節炎及乾癬性關節炎。因此，諸如TNF- $\alpha$ 及介白素-1 (IL-1)之促發炎細胞介素之減少已變為用於此等病況中的潛在藥物干預之可接受治療方法。

**【0006】** 此外，IL-2現經FDA批准用於治療腎癌及黑素瘤患者，其中藉由IL-2至多148個月實現持久、完全緩解。然而，IL-2於血清中之短半衰期需要注射大量IL-2以實現治療含量。已進行許多使全身性IL-2治療的副作用減至最小之嘗試，例如將IL-2直接引入腫瘤中，儘管此使得治療複雜化，且在很大程度上不成功。

**【0007】** 出於多種原因，局部傳遞細胞介素與全身傳遞相比為吸引人的。其利用已演化為以旁分泌或自分泌方式局部起作用之細胞介素之天然生物學。局部表現亦使細胞介素之全身傳遞之許多副作用顯著最小化。因此，增加IL-2之局部表現之化合物及方法將比高劑量IL-2治療更好耐

受，其將擴大增加IL-2之策略的治療效用。

【0008】 額外目標包括參與細胞凋亡及細胞存活之若干候選基因，包括轉譯終止因子GSPT1 (eRF3a)、酪蛋白激酶1 $\alpha$  (CK1 $\alpha$ )及鋅指轉錄因子aiolos、helios及ikaros。aiolos、helios及ikaros為表現限於淋巴譜系之轉錄因子。舉例而言，aiolos與Bcl-2啟動子結合，且亦與Bcl-2及Bcl-XL蛋白質相互作用以促進細胞存活。aiolos表現之上調例如可減少HIV-1感染細胞之細胞凋亡。

【0009】 同樣，aiolos於肺癌及乳癌中之表現預測顯著減少之患者存活。aiolos減少大量黏著相關基因之表現、破壞細胞-細胞及細胞-基質相互作用、促進癌轉移。aiolos亦可充當某些轉移性上皮癌中之淋巴細胞擬態之表觀遺傳驅動基因。類似地，異常ikaros及helios表現可促進Bcl-XL表現，驅動造血性惡性病之產生。因此，aiolos、ikaros及/或helios之下調可減少或消除癌轉移。

【0010】 GSPT1調節終止密碼子識別且便於初生肽自核糖體釋放且亦參與若干其他關鍵細胞過程，諸如細胞循環調節、細胞骨架組織及細胞凋亡。因此，降低含量之GSPT1可削弱細胞增殖控制且便於細胞遷移及疤痕形成。實際上，GSPT1已暗指為若干不同癌症類型的致癌驅動基因，該等不同癌症類型包括乳癌、肝細胞癌、胃癌及前列腺癌。參見例如 Brito 等人, *Carcinogenesis*, 第26卷, 第12期, 第2046-49頁(2005)； Brito 等人, *Canc. Geneti. Cytogen.*, 第195卷, 第132-42頁(2009)； Tavassoli 等人, *Med. Oncol.*, 第29卷, 第1581-85頁(2011)； Wright及Lange, *Rev. Urol.*, 第9卷, 第4期, 第207-213頁(2007)； Hoshino 等人, *Apoptosis*, 第17卷, 第1287-99頁(2012)； Liu 等人, *PLOS One*, 第9卷, 第1期, e86371 (2014)；

及Jean-Jean等人, *Mol. Cell. Bio.*, 第27卷, 第16期, 第5619-29頁(2007)。  
GSPT1亦在中樞神經系統(CNS)損傷之後促使神經膠質疤痕形成及星狀膠質細胞增生。參見例如Ishii等人, *J. Biol. Chem.*, 第292卷, 第4期, 第1240-50頁(2017)。

**【0011】** 酪蛋白激酶1 $\alpha$  (CK1 $\alpha$ )為 $\beta$ -連環蛋白降解複合物之組分且為Wnt信號傳導路徑之關鍵調節因子，且其清除誘導Wnt及p53兩者活化。Schitteck及Sinnberg, *Mol. Cancer*. 2014, 13, 231; Cheong及Virshup, *J. Biochem. Cell Biol.* 2011, 43, 465-469；Elyada等人, *Nature* 2011, 470, 409-413。CK1 $\alpha$ 使 $\beta$ -連環蛋白磷酸化，該 $\beta$ -連環蛋白隨後進一步由GSK-3 $\beta$ 磷酸化。此使得 $\beta$ -連環蛋白不穩定，且標記該蛋白質用於泛素化及蛋白酶體降解。因此，CK1 $\alpha$ 充當Wnt路徑之分子開關。Amit等人, *Genes Dev.* 2002, 16, 1066-1076。至少部分地與p53協同作用之CK1 $\alpha$ 對於胚胎發生十分關鍵，且在組織發育及DNA損傷反應中起重要作用。Elyada等人, *Nature* 2011, 470, 409-413；Schneider等人, *Cancer Cell* 2014, 26, 509-520。Levine及Oren, *Nat. Rev. Cancer* 2009, 9, 749-758。

**【0012】** 實際上，CK1 $\alpha$ 亦使p53磷酸化，其抑制與MDM2之結合(p53抑制劑)且使p53與轉錄機構之結合相互作用穩定。Huart等人, *J. Biol. Chem.* 2009, 284, 32384-32394。因此，抑制CK1 $\alpha$ 活性增加p53之細胞含量。此對於皮膚癌具有特定重要性，自1980年該皮膚癌已比經合併之所有其他類型之癌症殺死更多的人。Stern, *Arch Dermatol.* 2010, 146, 279-282。

**【0013】** 破壞疾病之蛋白質驅動基因的一種機制為降低此等蛋白質之細胞濃度。舉例而言，細胞蛋白質之蛋白質水解性降解為正常細胞功能

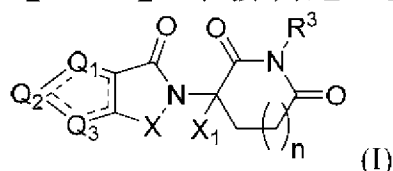
所必需的。藉由靶向特異性疾病相關蛋白質劫持(Hijack)，此過程提出了一種用於疾病治療之新穎機制。蛋白質水解之不可逆性質使得其非常適合於充當用於控制單向過程之調節開關。

**【0014】** 經泛素介導之蛋白質水解以將一或多個泛素分子連接至特定蛋白質受質開始。泛素化通過泛素活化酶(E1)、泛素共軛酶(E2)及泛素蛋白質接合酶(E3)之活性發生，依序起作用以將泛素附接至受質蛋白質的離胺酸殘基。E3接合酶藉由直接與特定受質結合而為泛素化反應帶來特異性。

**【發明內容】**

**【0015】** 已發現本發明中之化合物發揮驚人且出人意料的生物效應。特定言之，本申請案中所揭示之化合物調節蛋白質功能且/或調節蛋白質含量以恢復蛋白質內穩定。

**【0016】** 本發明之一些實施例提供式(I)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

$Q_1$ 、 $Q_2$ 及 $Q_3$ 獨立地為 $CR^1$ 、 $CR^2$ 或-S-；

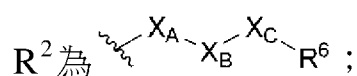
其中 $Q_1$ 、 $Q_2$ 及 $Q_3$ 中之一者為-S-； $Q_1$ 、 $Q_2$ 及 $Q_3$ 中之一者為 $CR^1$ ；且

$Q_1$ 、 $Q_2$ 及 $Q_3$ 中的一者為 $CR^2$ ；

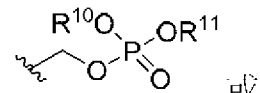
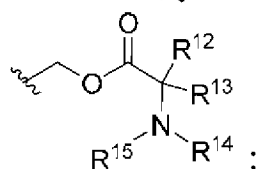
各==為碳-碳單鍵、碳-碳雙鍵或碳-硫單鍵；

$R^1$ 為H、氫、羥基、鹵素、氰基、硝基、視情況經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、視情況經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷氧基、視情況經取代之胺基、 $C_1$ - $C_6$ 烷胺基、胺基( $C_1$ - $C_6$ 烷

基)、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或視情況經取代之C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基；



R<sup>3</sup> 為 H、氫、視情況經取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、



X 為 C=O、CHR<sup>4A</sup> 或 CR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>；

R<sup>4A</sup> 及 R<sup>4B</sup> 中之各者獨立地為 H、氫或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

X<sub>1</sub> 為 H、氫、氟或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

X<sub>A</sub>、X<sub>B</sub> 及 X<sub>C</sub> 中之各者獨立地為一鍵、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>、(CF<sub>2</sub>)<sub>m</sub>、O、S 及 NH；其中 X<sub>A</sub>-X<sub>B</sub>、X<sub>A</sub>-X<sub>C</sub> 或 X<sub>B</sub>-X<sub>C</sub> 中無一者為選自 N-N、N-O、N-S、O-N、S-N、O-O、S-S 或 N=N 之鍵；其中，X<sub>A</sub>、X<sub>B</sub> 及 X<sub>C</sub> 中不超過一者可為一鍵；且其中 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> 及 NH 基團中的任何氫可經一或多個 R<sup>5</sup> 取代；

R<sup>5</sup> 為氫、氫、鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷基；

m 為 1、2 或 3；

n 為 0、1 或 2；

R<sup>6</sup> 為 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基、5 至 10 員雜芳基、C<sub>3</sub> 至 C<sub>8</sub> 碳環基或 3 至 10 員雜環基，各自視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、羥基、視情況經取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基胺基、胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、-C(=O)NR<sup>16a</sup>R<sup>16b</sup>、視情況經取代之 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烷基、視情況經取代之 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、視情況經取代之

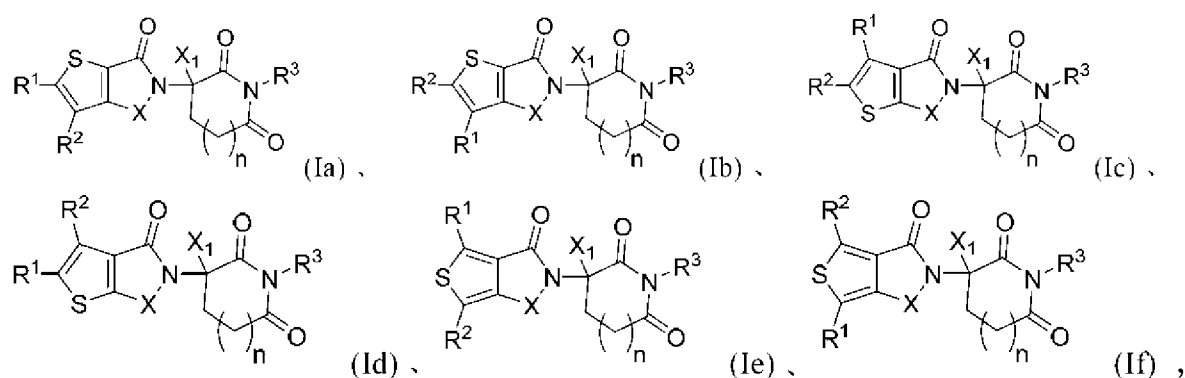
C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、視情況經取代之C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、視情況經取代之5至10員雜芳基、視情況經取代之5至10員雜芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、視情況經取代之雜環基及視情況經取代之雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)；

各R<sup>16a</sup>及R<sup>16b</sup>獨立地為H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，或R<sup>16a</sup>及R<sup>16b</sup>與其所附接之氮原子一起形成視情況經一或多個R<sup>9</sup>取代之5或6員雜環基；

各R<sup>9</sup>獨立地為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、視情況經取代之胺基、鹵素或氰基；或兩個偕位R<sup>9</sup>形成側氧基(=O)；且

R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>及R<sup>15</sup>中之各者獨立地為H、視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基；或R<sup>14</sup>及R<sup>15</sup>與其所附接之氮原子一起形成視情況經取代之5或6員雜環基。在一些實施例中，R<sup>6</sup>為C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、5至10員雜芳基、C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>碳環基或3至10員雜環基，各自視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、羥基、視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷胺基、胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-C(=O)NR<sup>16a</sup>R<sup>16b</sup>、視情況經一或多個R<sup>9</sup>取代之C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基、視情況經一或多個R<sup>9</sup>取代之C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、視情況經一或多個R<sup>9</sup>取代之C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、視情況經一或多個R<sup>9</sup>取代之C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、視情況經一或多個R<sup>9</sup>取代之5或6員雜芳基、視情況經一或多個R<sup>9</sup>取代之5或6員雜芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、視情況經一或多個R<sup>9</sup>取代之雜環基及視情況經一或多個R<sup>9</sup>取代之雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)。

**【0017】** 在一些實施例中，式(I)化合物亦藉由以下式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)表示：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0018】 本發明之一些實施例提供包含式(I)或(Ia)-(If)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

【0019】 本發明之一些實施例提供調節生物樣品中之蛋白質之活性的方法，該方法包含使生物樣品與式(I)或(Ia)-(If)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物接觸；其中蛋白質為IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、TNF $\alpha$ 、CK1 $\alpha$ 、GSPT1、aiolos、ikaros或helios。在一些實施例中，方法抑制蛋白質之活性。

【0020】 本發明之一些另外實施例提供治療、改善或預防個體之惡性血液病或實體腫瘤的方法，方法包含向有需要之個體投與治療有效量的式(I)或(Ia)-(If)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。在一些實施例中，惡性血液病或實體腫瘤與選自以下之一或多種蛋白質相關聯：IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、TNF $\alpha$ 、CK1 $\alpha$ 、GSPT1、aiolos、ikaros及helios及前述中之任一者的組合。在一些另外實施例中，惡性血液病為白血病、淋巴瘤或多發性骨髓瘤。

【0021】 本發明之一些另外實施例提供治療、改善或預防疾病、病症或病況的方法，方法包含向個體投與治療有效量的式(I)或(Ia)-(If)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物；其中疾病、病症或病況為

神經退化性疾病、纖維化、狼瘡、肌肉纖維疼痛、類風濕性關節炎、骨關節炎、關節黏連性脊椎炎、乾癬、乾癬性關節炎、發炎性腸病、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎或慢性阻塞性肺病。在一些實施例中，疾病、病症或病況與一或多種選自由以下組成之群的蛋白質相關聯：IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、TNF $\alpha$ 、CK1 $\alpha$ 、GSPT1、aiolos、ikaros及helios及前述中之任一者的組合。

### 【實施方式】

優先權申請以引用的方式之併入

**【0022】** 本申請案主張2018年6月13日申請的美國臨時申請案第62/684,495號之優先權，其以全文引用之方式併入本文中。

**【0023】** 本文中揭示適用於治療諸如發炎疾病及癌症的多種疾病、病症或病況之化合物。在一些實施例中，此等化合物為多種蛋白質活性之調節劑，例如細胞介素(諸如IL-1 $\beta$ 、IL-2及IL-6)、TNF $\alpha$ 、aiolos、ikaros、helios、CK1 $\alpha$ 或GSPT1。在一些態樣中，此等化合物為蛋白質活性抑制劑。在其他態樣中，本文中所描述之某些化合物可誘導蛋白質活性(例如，IL-2)。

**【0024】** 本文中所使用之各部分標題僅出於組織目的而不應理解為限制所描述之主題。

### 【0025】

### 定義

除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及科學術語均具有與一般熟習此項技術者通常理解相同之含義。除非另有說明，否則本文中所提及之所有專利、申請案、公開之申請案及其他公開案均以全文引用的方

式併入。除非另外說明，否則在本文中術語存在複數種定義之情況下，以此章節中之定義為準。除非上下文另有明確規定，否則如本說明書及隨附申請專利範圍中所使用，單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個指示物。除非另外指示，否則採用習知之質譜分析、NMR、HPLC、蛋白質化學、生物化學、重組DNA技術及藥理學方法。除非另外說明，否則使用「或」或「及」意謂「及/或」。此外，術語「包括(including)」以及諸如「包括(include)」、「包括(includes)」及「包括(included)」的其他形式之使用不具限制性。

**【0026】** 所有本文中引用之參考文獻均以全文引用的方式併入本文中。在以引用方式併入之公開案及專利或專利申請案與本說明書中所含之揭示內容衝突的情況下，本說明書意欲替代及/或優先於任何此類衝突材料。

**【0027】** 除非另外定義，否則所有術語(包括技術及科學術語)應給予其就一般熟習此項技術者而言一般且慣用之含義，且除非本文中如此明確定義，否則不限於特殊或定製含義。應注意，在描述本發明之某些特徵或態樣時不應認為特定術語的使用暗示該術語在本文中重新定義以限於包括本發明之與彼術語相關聯之特徵或態樣的任何特殊特性。

**【0028】** 在提供值範圍時，應理解，範圍之上限及下限以及上限與下限之間的各中間值涵蓋於實施例內。

**【0029】** 如本文中所使用，常用有機縮寫定義如下：

ACN	乙腈
AcOH	乙酸
CCl <sub>4</sub>	四氯化碳
CDI	1,1'-羰基二咪唑、 <i>N,N'</i> -羰基二咪唑
d	天(day/days)

DCM	二氯甲烷(dichloromethane/methylene chloride)
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
DIEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺
DMA	<i>N,N</i> -二甲基醯胺
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
EDAC·HCl	1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺
Ether	乙醚
EA	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	碳酸鉀
LiAlH <sub>4</sub>	氫化鋰鋁
LiCl	氯化鋰
LiOH	氫氧化鋰
h	小時(hour/hours)
H <sub>2</sub>	氫氣
HCl	氫氯酸、鹽酸鹽
HOBt	1-羥基苯并三唑
MeOH	MeOH
m	分鐘(minute/minutes)
NaHCO <sub>3</sub>	碳酸氫鈉
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸鈉
NBS	<i>N</i> -溴代丁二醯亞胺
N <sub>2</sub>	氮氣
Pd/C	鈀/活性碳
PE	石油醚
RT	室溫
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
定量	定量產量

【0030】術語「有效量」及「治療有效量」為廣義術語，且應給予其就一般熟習此項技術者而言一般且慣用之含義(且不限於特殊或定製含

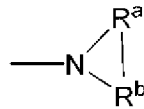
義)，且係指但不限於投與足夠量的試劑或化合物，其將在一定程度上減輕所治療之疾病或病況之症狀中的一或多者。結果可為疾病之病徵、症狀或病因的減輕及/或緩解或生物系統之任何其他所需改變。舉例而言，用於治療性用途之「有效量」為使疾病症狀臨床上顯著減少所需之包含如本文中所示之化合物之組合物的量。可使用諸如劑量遞增研究之技術測定任何個別情況下之適當「有效」量。在藥物已經美國食品藥物管理局(FDA)或對應外國藥品機構批准時，「治療有效量」視情況係指經FDA或其對應外國機構批准用於治療經鑑別之疾病或病況之劑量。

**【0031】** 如本文中所使用之術語「治療(treat/treatment/treating)」係指出於預防性及/或治療性目的向個體投與化合物或醫藥組合物。術語「預防性治療」係指治療尚未呈現疾病或病況之症狀但易患特定疾病或病況或處於特定疾病或病況風險中的個體，從而該治療降低患者將產生疾病或病況的可能性。術語「治療性治療」係指向已經患有疾病或病況之個體投與治療。

**【0032】** 如本文中所使用之術語「共投與」及類似術語為廣義術語，且應給予其就一般熟習此項技術者而言一般且慣用之含義(且不限於特殊或定製含義)，且係指但不限於向單一患者投與所選治療劑，且意欲包括試劑藉由相同或不同投與途徑或在相同或不同時間投與之治療方案。

**【0033】** 如本文中所使用，任何「R」基團表示可附接至所指示之原子的取代基。R基團可經取代或未經取代。若兩個「R」基團描述為「結合在一起」，則R基團及其所附接之原子可形成環烷基、芳基、雜芳基或雜環。舉例而言，非限制性地，若R<sup>a</sup>及R<sup>a</sup>及其所附接之原子指示為「結合在一起」或「接合在一起」，則其意謂其彼此共價結合以形成如下

環：



【0034】 每當基團描述為「視情況經取代」時，彼基團可未經取代或經所指示取代基中之一或多者取代。同樣，在基團描述為「未經取代或經取代」時，若經取代，則取代基可選自所指示取代基中之一或多者。若未指示取代基，則意謂，所指示之「視情況經取代」或「經取代」基團可單獨地且獨立地經單獨地且獨立地選自以下之一或多個基團取代：烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、芳烷基、雜芳烷基、雜環基(烷基)、羥基、烷氧基、環烷氧基、芳氧基、醯基、酰基、烷硫基、芳硫基、氰基、鹵素、C-醯胺基、N-醯胺基、C-羧基、O-羧基、異氰酸基、硫氰基、異硫氰基、硝基、鹵烷基、鹵烷氧基、胺基及烷胺基。在基團未描述為「視情況經取代」、「未經取代」或「經取代」時，除非另外說明此基團之定義，否則此基團未經取代。

【0035】 如本文中所使用，其中「a」及「b」為整數之「C<sub>a</sub>至C<sub>b</sub>」係指烷基中之碳原子數目或環烷基、芳基、雜芳基或雜環基的環原子數目。亦即，烷基、環烷基之環及芳基的環可含有「a」至「b」(包括端點)個碳原子。同樣，雜芳基之環及雜環的環可含有「a」至「b」(包括端點)個總環原子。因此，舉例而言，「C<sub>1</sub>至C<sub>4</sub>烷基」係指具有1至4個碳之所有烷基，亦即，CH<sub>3</sub>-、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-及(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-；C<sub>3</sub>至C<sub>4</sub>環烷基係指具有3至4個碳原子之所有環烷基，亦即，環丙基及環丁基。類似地，「4至6員雜環基」係指具有4至6個總環原子的所有雜環基，例如，氮雜環丁烷、氧雜環丁烷、噁唑啉、吡咯啉、哌啉、哌嗪、嗎啉及其類似者。若相對於

烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基未指定「a」及「b」，則將假定此等定義中所描述之範圍最寬。如本文中所使用，術語「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>」包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>及C<sub>6</sub>及由兩個數值中之任一者限定的範圍舉例而言，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>及C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基等。類似地，C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基或環烷基各自包括含有3、4、5、6、7及8個碳原子或由兩個數值中之任一者限定的範圍之烴環，諸如C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基或C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>環烷基。

**【0036】** 如本文中所使用，「烷基」係指包含完全飽和(無雙鍵或參鍵)烴基之直鏈或分支鏈烴鏈。烷基可具有1至20個碳原子(每當出現在本文中時，諸如「1至20」之數值範圍係指給定範圍中之各整數；例如，「1至20個碳原子」意謂烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等至多並包括20個碳原子組成，但本定義亦覆蓋未指定數值範圍之術語「烷基」之存在。烷基亦可為具有1至10個碳原子之中等大小烷基。烷基亦可為具有1至6個碳原子之低碳數烷基。化合物之烷基可指定為「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基」或類似名稱。僅舉例而言，「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基」指示烷基鏈中存在一至四個碳原子，亦即，烷基鏈係選自甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。典型烷基包括但絕不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基(直鏈或分支鏈)及己基(直鏈或分支鏈)。烷基可經取代或未經取代。

**【0037】** 本文中所使用之術語「烯基」係指含有碳雙鍵之兩至二十個碳原子的單價直鏈或分支鏈基團，包括但不限於1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基及其類似者。烯基可未經取代或經取代。

**【0038】** 本文中所使用之術語「炔基」係指含有碳參鍵之兩至二十個碳原子的單價直鏈或分支鏈基團，包括但不限於1-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基及其類似者。炔基可未經取代或經取代。

**【0039】** 如本文中所使用，「環烷基」係指完全飽和(無雙或參鍵)之單或多環烴環系統。在由兩個或更多個環構成時，環可以稠合、橋連或螺方式接合在一起。如本文中所使用，術語「稠合」係指共同具有兩個原子及一個鍵之兩個環。如本文中所使用，術語「橋連環烷基」係指環烷基含有一或多個原子連接不相鄰原子之鍵聯的化合物。如本文中所使用，術語「螺」係指共同具有一個原子且兩個環不藉由橋鍵鍵聯之兩個環。環烷基在環中可含有3至30個原子、在環中可含有3至20個原子、在環中可含有3至10個原子、在環中可含有3至8個原子或在環中可含有3至6個原子。環烷基可未經取代或經取代。單環環烷基之實例包括但絕不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。雙環稠合環烷基之實例為十氫萘基、十二氫-1H-丙烯合萘基及十四氫蒽基；雙環橋連環烷基之實例為雙環[1.1.1]戊基、金剛烷基及降冰片烷基；且雙環螺環烷基的實例包括螺[3.3]庚烷及螺[4.5]癸烷。

**【0040】** 如本文中所使用，「碳環基」係指非芳族單或多環烴環系統。在由兩個或更多個環構成時，環可以稠合、橋連或螺方式接合在一起，如本文中所描述。碳環基在環中可含有3至30個原子、在環中可含有3至20個原子、在環中可含有3至10個原子、在環中可含有3至8個原子或在環中可含有3至6個原子。碳環基可未經取代或經取代。碳環基之實例包括但絕不限於如本文中所定義之環烷基及1,2,3,4-四氫萘、2,3-二氫-1H-茚、5,6,7,8-四氫喹啉及6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶的非芳族部分。

【0041】如本文中所使用，「芳基」係指具有遍及所有環之完全非定域 $\pi$ 電子系統之碳環(所有碳)單環或多環芳環系統(包括其中兩個碳環共用化學鍵之稠合環系統)。芳基中之碳原子數目可變化。舉例而言，芳基可為 $C_6$ - $C_{14}$ 芳基、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基或 $C_6$ 芳基。芳基之實例包括但不限於苯、萘及甘菊環。芳基可經取代或未經取代。

【0042】如本文中所使用，「雜芳基」係指含有一或多個雜原子(例如，1、2或3個雜原子)之單環或多環芳環系統(具有完全非定域 $\pi$ 電子系統之環系統)，該一或多個雜原子亦即，除碳外的元素，包括但不限於氮、氧及硫。雜芳基之環中之原子數目可變化。舉例而言，雜芳基在環中可含有4至14個原子、在環中可含有5至10個原子或在環中可含有5至6個原子，諸如九個碳原子及一個雜原子；八個碳原子及兩個雜原子；七個碳原子及三個雜原子；八個碳原子及一個雜原子；七個碳原子及兩個雜原子；六個碳原子及三個雜原子；五個碳原子及四個雜原子；五個碳原子及一個雜原子；四個碳原子及兩個雜原子；三個碳原子及三個雜原子；四個碳原子及一個雜原子；三個碳原子及兩個雜原子；或兩個碳原子及三個雜原子。此外，術語「雜芳基」包括稠合環系統，其中兩個環(諸如至少一個芳環及至少一個雜芳基環，或至少兩個雜芳基環)共用至少一個化學鍵。雜芳基環之實例包括但不限於呋喃、呋咕、噻吩、苯并噻吩、酞嗪、吡咯、噁唑、苯并噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、苯并噻唑、咪唑、苯并咪唑、吡啶、吡啶、吡啶、苯并吡啶、異噁唑、苯并異噁唑、異噻唑、三唑、苯并三唑、噻二唑、四唑、吡啶、噻嗪、嘧啶、吡嗪、嘌呤、嘧啶、喹啉、異喹啉、喹啉、喹啉、喹啉、喹啉及三嗪。雜芳基可經取代或未經取代。

【0043】如本文中所使用，「雜環基」係指三、四、五、六、七、八、九、十、至多18員單環、雙環及三環系統，其中碳原子與1至5個雜原子一起構成該環系統。雜環可視情況含有一或多個不飽和鍵，然而該一或多個不飽和鍵以使得完全非定域 $\pi$ 電子系統貫穿所有環不出現的方式定位(亦即，雜環基不為芳族基)。雜原子為除碳外之元素，包括但不限於氧、硫及氮。雜環可進一步含有一或多個羰基官能基，以便使定義包括側氧基系統，諸如內醯胺、內酯及環狀胺基甲酸酯。在由兩個或更多個環構成時，環可以稠合、橋連或螺方式接合在一起。如本文中所使用，術語「稠合」係指共同具有兩個原子及一個鍵之兩個環。如本文中所使用，術語「橋連雜環基」係指雜環基含有一或多個原子連接不相鄰原子之鍵聯的化合物。如本文中所使用，術語「螺」係指共同具有一個原子且兩個環不藉由橋鍵鍵聯之兩個環。雜環基在環中可含有3至30個原子、在環中可含有3至20個原子、在環中可含有3至10個原子、在環中可含有3至8個原子或在環中可含有3至6個原子。舉例而言，五個碳原子及一個雜原子；四個碳原子及兩個雜原子；三個碳原子及三個雜原子；四個碳原子及一個雜原子；三個碳原子及兩個雜原子；兩個碳原子及三個雜原子；一個碳原子及四個雜原子；三個碳原子及一個雜原子；或兩個碳原子及一個雜原子。另外，雜環基中之任何氮可經四級胺化。雜環基可經由雜環基中之碳原子(C鍵聯)或藉由雜環基中之雜原子(諸如氮原子)(N鍵聯)鍵聯至分子發其餘部分。雜環基可未經取代或經取代。此類「雜環基」之實例包括但不限於氮丙啶、環氧乙烷、硫雜環丙烷、氮雜環丁烷、氧雜環丁烷、1,3-二氧雜環己烯、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、1,2-二氧雜環戊烷、1,3-二氧雜環戊烷、1,4-二氧雜環戊烷、1,3-氧硫吡、1,4-噁噻吡、1,3-氧硫雜環戊烷、1,3-二

吩、1,3-二硫雜環戊烷、1,4-氧硫吡、四氫-1,4-噻嗪、2H-1,2-噁嗪、順丁烯二醯亞胺、丁二醯亞胺、巴比妥酸、硫基巴比妥酸、二側氧基哌嗪、乙內醯脲、二氫尿嘧啶、三噁烷、六氫-1,3,5-三嗪、咪唑啉、咪唑啶、異噁唑啉、異噁唑啶、噁唑啉、噁唑啶、噁唑啶酮、噻唑啉、噻唑啶、嗎啉、環氧乙烷、哌啶N-氧化物、哌啶、哌嗪、吡咯啶、氮雜環庚烷(azepane)、吡咯啶酮、吡咯啶二酮、4-哌啶酮、吡唑啉、吡唑啶、2-側氧基吡咯啶、四氫哌喃、4H-哌喃、四氫硫代哌喃、硫嗎啉、硫嗎啉亞磺、硫嗎啉磺及其苯并稠合類似物(例如，苯并咪唑啶酮、四氫喹啉及/或3,4-亞甲基二氧基苯基)。螺雜環基之實例包括2-氮雜螺[3.3]庚烷、2-氧螺[3.3]庚烷、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷、2,6-二氮螺[3.3]庚烷、2-氧螺[3.4]辛烷及2-氮雜螺[3.4]辛烷。

**【0044】** 「伸烷基」為直鏈-CH<sub>2</sub>-繫栓基團，其形成鍵以經由其末端碳原子連接分子片段。伸烷基含有1至10個碳原子。實例包括但不限於亞甲基(-CH<sub>2</sub>-)、伸乙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、伸丙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)及伸丁基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)。伸烷基可藉由用「經取代」之定義下所列出的取代基置換伸烷基之一或多個氫來進行取代。

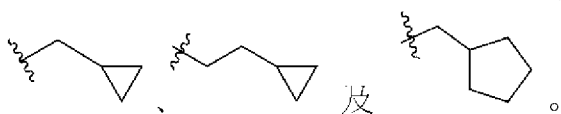
**【0045】** 如本文中所使用，「芳烷基」及「芳基(烷基)」係指經由如上文所描述之伸烷基以取代基形式連接之如上文所定義的芳基。芳烷基之伸烷基及芳基可經取代或未經取代。實例包括但不限於苄基、2-苯基烷基、3-苯基烷基及萘基烷基。

**【0046】** 如本文中所使用，「雜芳烷基」及「雜芳基(烷基)」係指經由如上文所定義之伸烷基以取代基形式連接之如上文所定義的雜芳基。雜芳烷基之伸烷基及雜芳基可經取代或未經取代。實例包括但不限於2-噻吩

基烷基、3-噻吩基烷基、呋喃基烷基、噻吩基烷基、吡咯基烷基、吡啶基烷基、異噁唑基烷基及咪唑基烷基及其苯并稠合類似物。

**【0047】** 如本文中所使用，「雜環基(烷基)」或「雜環基烷基」係指經由如上文所定義之伸烷基以取代基形式連接之如上文所定義的雜環或雜環基。雜環基(烷基)之伸烷基及雜環基可經取代或未經取代。實例包括但不限於四氫呋喃基甲基、哌嗪基甲基及嗎啉基乙基。在雜環基烷基含有二級胺基(亦即，-NH-)時，雜環基烷基之烷基部分可替換雜環中之氮上的氫，以使得雜環經由氮原子鍵聯至雜環基烷基之烷基部分。

**【0048】** 如本文中所使用，「環烷基(烷基)」係指經由如上文所定義之伸烷基以取代基形式連接之如上文所定義的環烷基。環烷基(烷基)之伸烷基及環烷基部分可經取代或未經取代。實例包括但不限於



**【0049】** 如本文中所使用，「烷氧基」係指R為如本文中所定義之烷基的式-OR。烷氧基之非限制性清單為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(異丙氧基)、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。烷氧基可經取代或未經取代。

**【0050】** 如本文中所使用，「環烷氧基」係指R為如本文中所定義之環烷基的式-OR。環烷氧基之非限制性清單為環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基及環己氧基。環烷氧基可經取代或未經取代。

**【0051】** 如本文中所使用，「醯基」係指經由羰基以取代基形式連接之如上文所定義的氫、烷基、芳基、雜芳基或雜環基。實例包括甲醯基、乙醯基、丙醯基及苯甲醯基。醯基可經取代或未經取代。「羰基」係指C=O基團。

**【0052】** 如本文中所使用，「**羥烷基**」係指氫原子中之一或多者經羥基置換之烷基。例示性羥烷基包括但不限於2-羥乙基、3-羥丙基、2-羥丙基及2,2-二羥乙基。羥烷基可經取代或未經取代。

**【0053】** 如本文中所使用，「**鹵烷基**」係指氫原子中之一或多者經鹵素置換之烷基(例如，單鹵烷基、二鹵烷基及三鹵烷基)。此類基團包括但不限於氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氯-2-氟甲基及2-氟異丁基。鹵烷基可經取代或未經取代。

**【0054】** 如本文中所使用，「**鹵烷氧基**」係指氫原子中之一或多者經鹵素置換之烷氧基(例如，單鹵烷氧基、二鹵烷氧基及三鹵烷氧基)。此類基團包括但不限於氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1-氯-2-氟甲氧基及2-氟異丁氧基。鹵烷氧基可經取代或未經取代。

**【0055】** 如本文中所使用，「**烷氧基烷基**」或「**(烷氧基)烷基**」係指經由低碳數伸烷基連接之烷氧基，諸如C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烷氧基烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，例如-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-OCH<sub>3</sub>。

**【0056】** 如本文中所使用，「**-O-烷氧基烷基**」或「**-O-(烷氧基)烷基**」係指經由-O-(低碳數伸烷基)基團連接之烷氧基，諸如-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，例如-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-OCH<sub>3</sub>。

**【0057】** 如本文中所使用，「**芳氧基**」及「**芳硫基**」係指RO-及RS-，其中R為如上文所定義之芳基，諸如但不限於苯基。芳氧基及芳硫基兩者均可經取代或未經取代。

**【0058】** 如本文中所使用，「**O-羧基**」係指「**RC(=O)O-\***」基團，其中R可為如本文中所定義的氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、芳烷基或雜環基(烷基)，且其中「\*」指示O-羧基與分子之其餘部分

的连接。O-羧基可經取代或未經取代。

**【0059】** 如本文中所使用，「酯」及「C-羧基」係指「\*-C(=O)OR」基團，其中R可為如本文中所定義的氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、芳烷基或雜環基(烷基)，且其中「\*」指示C-羧基(或酯)基團與分子之其餘部分的连接。C-羧基或酯基可經取代或未經取代。

**【0060】** 如本文中所使用，如本文中所使用之「胺基」或「視情況經取代之胺基」係指-NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>，其中R<sub>A</sub>及R<sub>B</sub>獨立地為如本文中所定義的氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、芳烷基或雜環基(烷基)。未經取代之胺基為-NH<sub>2</sub>。

**【0061】** 如本文中所使用，「烷胺基」或「(烷基)胺基」係指「-NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>」，其中R<sub>A</sub>及R<sub>B</sub>為如上文所定義之氫或烷基，且R<sub>A</sub>及R<sub>B</sub>中之至少一者為烷基。舉例而言，(烷基)胺基之烷基部分包括C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。烷胺基之實例包括但不限於甲胺基(-NHMe)、乙胺基(-NHEt)、二甲胺基(-N(Me)<sub>2</sub>)、甲基乙胺基(-N(Me)(Et))及異丙胺基(-NH<sub>i</sub>Pr)。

**【0062】** 如本文中所使用，「胺基烷基」或「胺基(烷基)」係指氫原子中之一或多者經如本文中所定義之胺基或「-NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>」基團置換的烷基。舉例而言，胺基(烷基)之烷基部分包括C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。胺基烷基之實例包括但不限於-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>NHCH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>NH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>N(CH<sub>3</sub>)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>及-CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>。

**【0063】** 如本文中所使用，術語「羥基」係指-OH基團。

**【0064】** 「氰基」係指「-CN」基團。

【0065】 如本文中所使用，術語「疊氮基」係指 $-N_3$ 基團。

【0066】 「異氰酸基」係指「 $-NCO$ 」基團。

【0067】 「硫氰基」係指「 $-CNS$ 」基團。

【0068】 「異硫氰基」係指「 $-NCS$ 」基團。

【0069】 「巯基」係指「 $-SH$ 」基團。

【0070】 「C-醯胺基」係指「 $*-C(=O)N(R_A R_B)$ 」基團，其中R及 $R_A$ 可獨立地為如上文所定義之氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、芳烷基或雜環基(烷基)，且其中「\*」指示C-醯胺基與分子之其餘部分的連接。C-醯胺基可經取代或未經取代。

【0071】 「N-醯胺基」係指「 $RC(=O)N(R_A)-*$ 」基團，其中R及 $R_A$ 可獨立地為如上文所定義之氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、芳烷基或雜環基(烷基)，且其中「\*」指示N-醯胺基與分子之其餘部分的連接。N-醯胺基可經取代或未經取代。

【0072】 「脲」基團係指「 $-N(R_A R_B)-C(=O)-N(R_A R_B)-$ 」基團，其中 $R_A$ 及 $R_B$ 可獨立地為如上文所定義之氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、芳烷基或雜環基(烷基)。脲基團可經取代或未經取代。

【0073】 「硫脲」基團係指「 $-N(R_A R_B)-C(=S)-N(R_A R_B)-$ 」基團，其中 $R_A$ 及 $R_B$ 可獨立地為如上文所定義之氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、芳烷基或雜環基(烷基)。硫脲基團可經取代或未經取代。

【0074】 如本文中所使用，術語「鹵素原子」或「鹵素」意謂元素週期表第7行之任一種放射穩定原子，諸如氟、氯、溴及碘。

【0075】 在取代基數目未指定(例如鹵烷基)時，可存在一或多個取代基。舉例而言，「鹵烷基」可包括相同或不同鹵素中之一或多者。作為

另一實例，「C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基苯基」可包括含有一個、兩個或三個原子之相同或不同烷氧基中之一或多者。

【0076】如本文中所使用，除非另外指示，否則關於任何保護基、胺基酸及其他化合物之縮寫均根據其常見用法、公認縮寫或IUPAC-IUB生物化學命名委員會(參見*Biochem.* 11:942-944 (1972))。

【0077】如本文中所使用，術語「保護基(protecting group/protecting groups)」係指添加至分子以便防止分子中之現有基團進行非吾人所樂見之化學反應的任何原子或原子基團。保護基部分之實例描述於T. W. Greene及P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版. John Wiley & Sons, 1999, 及J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry* Plenum Press, 1973中，此兩個文獻皆出於揭示適合保護基之有限目的以引用的方式併入本文中。保護基部分可以使得其對某些反應條件穩定且易在適宜階段使用此項技術已知之方法移除之方式選擇。保護基之非限制性清單包括苄基；經取代之苄基；烷基羰基(例如，第三丁氧基羰基(BOC)、乙醯基或異丁醯基)；芳基烷基羰基(例如，苄氧羰基或苯甲醯基)；經取代之甲醚(例如，甲氧基甲醚)；經取代之乙醚；經取代之苄基醚；四氫吡喃基醚；矽烷基醚(例如，三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、三異丙基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基或第三丁基二苯基矽烷基)；酯(例如，苯甲酸酯)；碳酸酯(例如，甲氧基甲基碳酸酯)；磺酸酯(例如，甲苯磺酸酯或甲磺酸酯)；非環狀縮酮(例如，二甲縮醛)；環狀縮酮(例如，1,3-二噁烷或1,3-二氧雜環戊烷)；非環狀縮醛；環狀縮醛；非環狀半縮醛；環狀半縮醛；環狀二硫縮酮(例如，1,3-二噻吡或1,3-二硫雜環戊烷)；及三芳基甲基(例如，三苯甲基；單甲氧基三

苯甲基(MMTr)；4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTr)；或4,4',4"-三甲氧基三苯甲基(TMTr)。

【0078】如本文中所使用，術語「離去基」係指在化學反應中能夠由另一原子或部分置換之任何原子或部分。更特定言之，在一些實施例中，「離去基」係指在親核取代反應中經置換之原子或部分。在一些實施例中，「離去基」為作為強酸之共軛鹼之任何原子或部分。適合離去基之實例包括但不限於甲苯磺酸酯及鹵素。離去基之非限制性特性及實例可在例如 *Organic Chemistry*, 第2版, Francis Carey (1992), 第328-331頁；*Introduction to Organic Chemistry*, 第2版, Andrew Streitwieser 及 Clayton Heathcock (1981), 第169-171頁；及 *Organic Chemistry*, 第5版, John McMurry (2000), 第398頁及第408頁中找到；其皆出於揭示離去基的特性及實例之有限目的以引用之方式併入本文中。

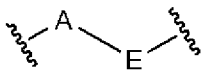
【0079】如本文中所使用，術語「醫藥學上可接受之鹽」為廣義術語，且應給予其就一般熟習此項技術者而言一般且慣用之含義(且不限於特殊或定製含義)，且係指但不限於不會對投與其的有機體引起顯著刺激且不消除化合物之生物活性及特性之化合物的鹽。在一些實施例中，鹽為化合物之酸加成鹽。醫藥鹽可藉由使化合物與無機酸反應而獲得，該等無機酸諸如氫鹵酸(例如，氫氯酸或氫溴酸)、硫酸、硝酸及磷酸。醫藥鹽亦可藉由使化合物與有機酸反應而獲得，該等有機酸諸如脂族或芳族羧酸或磺酸，例如甲酸、乙酸(AcOH)、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、丙二酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、三氟乙酸(TFA)、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、丁二酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、菸鹼酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、柳酸、硬脂酸、黏康酸、丁酸、苯乙酸、苯基丁酸、丙

戊酸、1,2-乙二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸或萘磺酸。醫藥鹽亦可藉由使化合物與鹼反應以形成鹽而獲得，該鹽為諸如銨鹽；鹼金屬鹽，諸如鋰、鈉或鉀鹽；鹼土金屬鹽，諸如鈣、鎂或鋁鹽；有機鹼鹽，諸如二環己胺、N-甲基-D-還原葡萄糖胺、參(羥甲基)甲胺、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>烷基)胺、環己胺、二環己胺、三乙醇胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、緩血酸胺及與胺基酸(諸如精胺酸及離胺酸)之鹽；或無機鹼鹽，如氫氧化鋁、氫氧化鈣、氫氧化鉀、碳酸鈉、氫氧化鈉或其類似者。

【0080】如本文中所未使用，術語「前藥」為廣義術語，且應給予其就一般熟習此項技術者而言一般且慣用之含義(且不限於特殊或定製含義)，且係指但不限於可以較少活性或非活性形式向患者投與、可隨後活體內代謝為更具活性代謝物之化合物或醫藥組合物。在某些實施例中，在活體內投與時，前藥化學轉化成化合物之生物學上、醫藥學上或治療上活性之形式。在某些實施例中，前藥由一或多個步驟或製程酶促代謝為化合物的生物學上、醫藥學上或治療上活性之形式。本文中所描述之某些化合物為前藥。

【0081】應理解，在具有一或多個對掌性中心之本文中所描述之任何化合物中，若未明確指示絕對立體化學，則隨後各中心可獨立地具有R構形或S構形或其混合物。因此，本文中所提供之化合物可為對映異構性純、對映異構性增濃的，或可為立體異構混合物，且包括所有非對映異構及對映異構形式。另外，應理解，在具有產生可定義為E或Z之幾何異構體之一或多個雙鍵的本文中所描述之任何化合物中，各雙鍵可獨立地為E或Z或其混合物。視需要，藉由諸如立體選擇性合成及/或藉由對掌性層析柱分離立體異構體之方法獲得立體異構體。

【0082】 同樣，應理解，在所描述之任何化合物中，亦意欲包括所有互變異構形式。

【0083】 除非另外指示，否則每當取代基描繪為二基團(亦即，與分子之其餘部分具有兩個附接點)時，應理解，取代基可以任何方向構形附接。因此，舉例而言，描繪為-AE-或  之取代基包括經定向使得A在分子之最左附接點處附接的取代基以及A在分子之最右附接點處附接的情形。

【0084】 應理解，在本文中所揭示之化合物具有未填充價時，則隨後該等價欲經氫及/或氬填充。

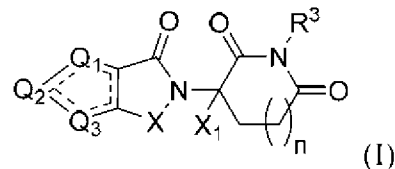
【0085】 應理解，本文中所描述之化合物可同位素地或藉由另一方法來標記，該另一方法包括但不限於使用發色團或螢光部分、生物發光標籤或化學發光標籤。用諸如氬之同位素取代可獲得由更大代謝穩定性產生之某些治療優勢，諸如(例如)增加之活體內半衰期或降低之劑量需求。如化合物結構中所表示之各化學元素可包括該元素之任何同位素。舉例而言，在化合物結構中，氫原子可明確揭示或理解為存在於化合物中。在化合物之可存在氫原子之任何位置處，氫原子可為氫的任何同位素，包括但不限於氫-1 (氕)、氫-2 (氘)及氫-3 (氚)。因此，除非上下文另外明確規定，否則本文中提及之化合物涵蓋所有可能的同位素形式。

【0086】 應理解，本文中所描述之方法及調配物包括使用較佳實施例化合物的醫藥學上可接受之鹽及/或構象異構體，以及此等化合物之具有相同類型活性的代謝物及活性代謝物。構象異構體為作為構形異構體之結構。構形異構為分子具有相同結構式但原子圍繞旋轉鍵之構形不同(構象異構體)的現象。

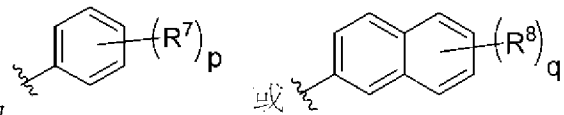
【0087】 同樣，應理解，諸如較佳實施例化合物之本文中所描述之化合物包括呈本文中所描述的形式(例如，醫藥學上可接受之鹽、前藥、對映異構體形式、互變異構形式及其類似者)中之任一者的化合物。

## 化合物

【0088】 一些實施例提供式(I)化合物：

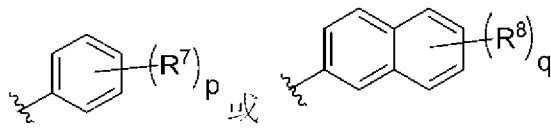


或如本文中所描述的其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中， $R^1$  為H、氫、羥基、鹵素、氰基、硝基、視情況經取代之胺基、視情況經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基或視情況經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在一些實施例中， $R^5$  為氫、氫或甲基。在一些實施例中， $R^6$  為



$p$ 及 $q$ 中之各者獨立地為1、2或3； $R^7$ 及 $R^8$ 中之各者獨立地為鹵素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷胺基、胺基( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、視情況經一或多個 $R^9$ 取代之雜環基或視情況經一或多個 $R^9$ 取代之雜環基( $C_1$ - $C_6$ 烷基)。在一些另外實施例中， $R^7$ 及 $R^8$ 中之各者獨立地為鹵素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷胺基、未經取代之雜環基、經 $C_1$ - $C_6$ 烷基取代之雜環基、未經取代之雜環基( $C_1$ - $C_6$ 烷基)及經 $C_1$ - $C_6$ 烷基取代之雜環基( $C_1$ - $C_6$ 烷基)。在一些另外實施例中， $R^1$ 為H、氫、羥基、鹵素、氰基、硝基、視情況經取代之胺基、視情況經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基或視情況經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基； $R^5$

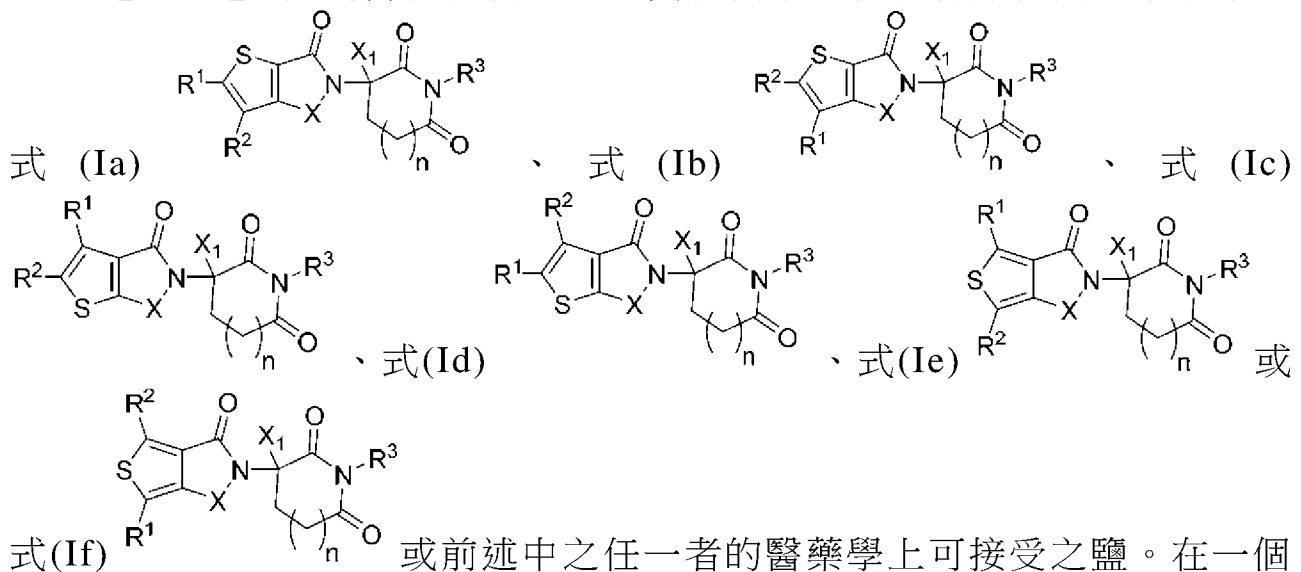
為氫、氫或甲基； $R^6$  為



； $p$ 及 $q$ 中之各者獨立地為1、2或3；各 $R^7$ 及 $R^8$ 獨立地為鹵素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷胺基、未經取代之雜環基、經 $C_1$ - $C_6$ 烷基取代之雜環基、未經取代之

雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)及經C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基取代之雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)。

【0089】 在式(I)化合物之一些實施例中，化合物亦藉由以下表示：



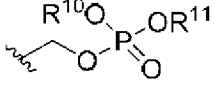
【0090】 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)之化合物之一些實施例中，n為1。在其他實施例中，n為2。在另其他實施例中，n為0。

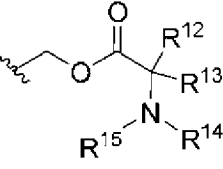
【0091】 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)之化合物之一些實施例中，X為C=O。在其他實施例中，X為CHR<sup>4A</sup>。在另其他實施例中，X為CR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>。在一些實施例中，各R<sup>4A</sup>為H或氫。在另其他實施例中，各R<sup>4A</sup>為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、戊基(直鏈或分支鏈)或己基(直鏈或分支鏈)。在一個實施例中，R<sup>4A</sup>為甲基。在一些實施例中，各R<sup>4B</sup>為H或氫。在另其他實施例中，各R<sub>4B</sub>為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，諸如本文中所描述的彼等C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在一些實施例中，各R<sup>4B</sup>為甲基。在一個實施例中，R<sup>4A</sup>及R<sup>4B</sup>兩者皆為氫。

【0092】 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)之化合物之一些實施例中，X<sub>1</sub>為H。在一些實施例中，X<sub>1</sub>為D。在一些實施例中，X<sub>1</sub>為

氟。在一些實施例中， $X_1$ 為 $C_1$ - $C_6$ 烷基，諸如本文中所描述的彼等 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在一些實施例中， $X_1$ 為甲基。

【0093】 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)之化合物之一些實施例中， $R^3$ 為H。在其他實施例中， $R^3$ 為氬或視情況經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基，諸如本文中所描述的彼等視情況經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在一些實施

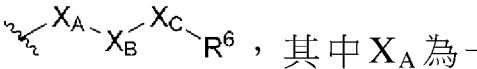
例中， $R^3$ 為甲基。在一些其他實施例中， $R^3$ 為 。在一些此類實施例中，各 $R^{10}$ 及 $R^{11}$ 獨立地為H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_3$ - $C_6$ 環烷基(諸如環丙基、環丁基、環戊基及環己基)。在一些此類實施例中， $R^{10}$ 及 $R^{11}$ 中之至少一者為H或 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在一個實施例中， $R^{10}$ 及 $R^{11}$ 兩者皆為 $C_1$ - $C_6$ 烷基

(例如，異丙基)。在一些其他實施例中， $R^3$ 為 。在一些此類

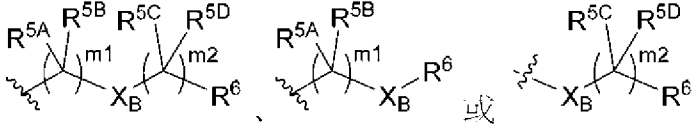
實施例中，各 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 獨立地為H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_3$ - $C_6$ 環烷基，諸如本文中所描述的彼等 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_3$ - $C_6$ 環烷基。在一些此類實施例中， $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 中之至少一者為H或 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在一個實施例中， $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 兩者皆為H。在另一實施例中， $R^{12}$ 為H且 $R^{13}$ 為 $C_1$ - $C_6$ 烷基(例如，異丙基)。在一些此類實施例中，各 $R^{14}$ 及 $R^{15}$ 獨立地為H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_3$ - $C_6$ 環烷基，諸如本文中所描述的彼等 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_3$ - $C_6$ 環烷基。在一些此類實施例中， $R^{14}$ 及 $R^{15}$ 中之至少一者為H或 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在一個實施例中， $R^{14}$ 及 $R^{15}$ 兩者皆為H。在其他實施例中， $R^{14}$ 及 $R^{15}$ 與其所附接之氮原子一起形成視情況經取代之5或6員雜環基，例如含有一或兩個氮原子、一或兩個氧原子或一個氮原子及一個氧原子的5或6員單環雜環基。在一些另外實施例中， $R^{14}$ 及 $R^{15}$ 合於一起形成吡咯啉、哌啉、哌嗪或嗎啉。

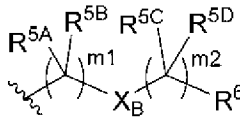
【0094】 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)之化合物之一

些實施例中， $R^1$ 為包括 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基的視情況經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基(諸如三氟甲基)、包括 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷氧基之視情況經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基(諸如甲氧基、三氟甲氧基、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、戊氧基(直鏈或分支鏈)或己氧基(直鏈或分支鏈))或視情況經取代之胺基(諸如未經取代之胺基或經選自以下之一或兩個基團取代的胺基： $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基、苯基、3至6員雜環基或5至6員雜芳基)。在其他實施例中， $R^1$ 為鹵素。在其他實施例中， $R^1$ 為H。

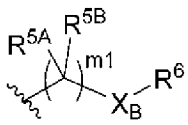
【0095】在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)之化合物之一些實施例中， $R^2$ 為 ，其中 $X_A$ 為一鍵； $X_B$ 為O、S、NH、 $(CF_2)_m$ 或 $(CH_2)_m$ ；且 $X_C$ 為 $(CF_2)_m$ 或 $(CH_2)_m$ 。在一些其他實施例中， $X_A$ 為 $(CF_2)_m$ 或 $(CH_2)_m$ ； $X_B$ 為O、S、NH、 $(CF_2)_m$ 或 $(CH_2)_m$ ；且 $X_C$ 為一鍵。在一些其他實施例中， $X_A$ 為 $(CH_2)_m$ ； $X_B$ 為O、S或NH；且 $X_C$ 為 $(CH_2)_m$ 。在實施例中之任一者中，NH視情況經例如甲基之一個 $R^5$ 取代。在實施例中之任一者中， $(CH_2)_m$ 視情況經例如甲基或鹵素之一或兩個 $R^5$ 取代。在實施例中之任一者中， $m$ 為1、2或3。在一個實施例中， $m$ 為1。在另一實施例中， $m$ 為2。

【0096】在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)之化合物之一

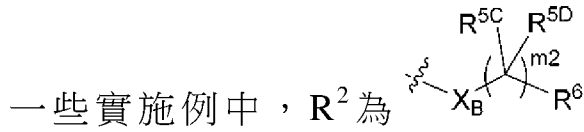
些實施例中， $R^2$ 為 ，其中 $X_B$ 為一鍵、O、S或 $NR^{5E}$ ； $R^{5A}$ 、 $R^{5B}$ 、 $R^{5C}$ 、 $R^{5D}$ 及 $R^{5E}$ 中之各者獨立地為氫、氬、鹵基、 $C_1$ 至 $C_6$ 烷基或 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基；及各 $m_1$ 及 $m_2$ 獨立地為1、2或3。

在一些實施例中， $R^2$ 為 ，且其中各 $m_1$ 及 $m_2$ 獨立地為1或2。

在一些此類實施例中， $X_B$ 為一鍵、O或 $NR^{5E}$ 。在一些實施例中， $R^2$ 為



，其中 $m_1$ 為1或2。在一些此類實施例中， $X_B$ 為O或 $NR^{5E}$ 。在



，其中 $m_2$ 為1或2。在一些此類實施例

中， $X_B$ 為O或 $NR^{5E}$ 。在一些實施例中， $R^{5A}$ 、 $R^{5B}$ 、 $R^{5C}$ 、 $R^{5D}$ 及 $R^{5E}$ 中之各者獨立地為氫、氖或 $C_1$ - $C_6$ 烷基(例如，甲基)。在一些實施例中， $R^{5A}$ 、 $R^{5B}$ 、 $R^{5C}$ 、 $R^{5D}$ 中之各者獨立地為氫、氖、鹵素或 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在一個實施例中， $R^{5A}$ 、 $R^{5B}$ 、 $R^{5C}$ 、 $R^{5D}$ 中之各者為氫。在其他實施例中， $R^{5A}$ 、 $R^{5B}$ 、 $R^{5C}$ 、 $R^{5D}$ 中之至少一者為鹵素或 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在任何此類實施例中， $R^{5E}$ 獨立地為氫或甲基。

【0097】 在一些另外實施例中， $X_A$ 、 $X_B$ 及 $X_C$ 如下文表A中所展示而進行選擇。

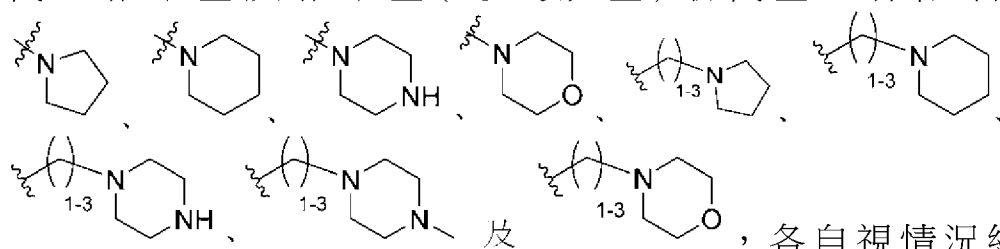
表A.

$X_A$	$X_B$	$X_C$
(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>
(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>	NH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>
(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>
(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>
(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>	鍵	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>
(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>	NH
(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>	O
(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>	S
(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>	鍵
NH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>
NH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>	鍵
NH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>	O
NH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>	NH
NH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>	S
NH	鍵	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>
O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>
O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>	鍵
O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>	O
O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>	NH
O	鍵	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>
鍵	NH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>
鍵	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>

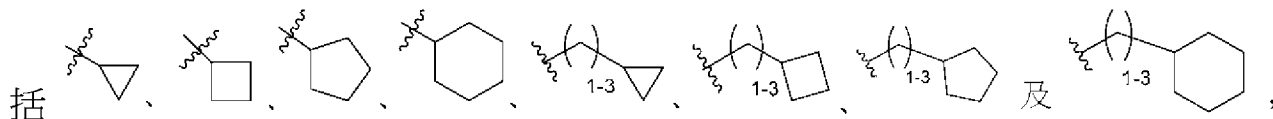
鍵	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>	NH
鍵	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>	O
鍵	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1-3</sub>	S

【0098】 在式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If)之化合物之一些實施例中，R<sup>6</sup>為視情況經取代之苯基、視情況經取代之5至10員雜芳基(例如，含有選自O、N或S之一個、兩個或三個雜原子的五或六員雜芳基；包括但不限於吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、二噻唑基(diathiazolyl)、噁唑基及異噁唑基)、視情況經取代之C<sub>3</sub>至C<sub>8</sub>碳環基(例如，環丙基、環丁基、環戊基或環己基)或視情況經取代之3至10員雜環基(例如，含有一個、兩個或三個選自O、N或S的雜原子之四至六員單環雜環基；包括但不限於吡咯啉、哌啉、哌嗪或嗎啉)；其中取代基係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、羥基、視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷胺基、胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、視情況經取代之C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基、視情況經取代之C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、視情況經取代之C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、視情況經取代之C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、視情況經取代之5至10員雜芳基、視情況經取代之5至10員雜芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、視情況經取代之雜環基及視情況經取代之雜環基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)。在一些另外實施例中，R<sup>6</sup>之一或多個取代基係獨立地選自由以下組成之群：鹵素、羥基、視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷胺基、胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-C(=O)NR<sup>16a</sup>R<sup>16b</sup>、視情況經一或多個R<sup>9</sup>取代之C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基、視情況經一或多個R<sup>9</sup>取代之C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、視情況經一或多個R<sup>9</sup>取代之C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、視情況經一或多個R<sup>9</sup>取代之C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、視情況經一或多個R<sup>9</sup>取代之5或6員雜芳基、視情況經一或多個R<sup>9</sup>取代之5或6員雜芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、視情況經一或多個R<sup>9</sup>取代

之雜環基及視情況經一或多個 $R^9$ 取代之雜環基( $C_1$ - $C_6$ 烷基)；其中各 $R^9$ 獨立地為 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷氧基、( $C_1$ - $C_6$ 烷氧基) $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $-O-(C_1-C_6$ 烷氧基) $C_1$ - $C_6$ 烷基、視情況經取代之胺基、鹵素或氰基；或兩個偕位 $R^9$ 形成側氧基(=O)。在一些實施例中， $R^6$ 未經取代。在其他實施例中， $R^6$ 經本文所描述之一個、兩個或三個取代基取代。雜環基及雜環基( $C_1$ - $C_6$ 烷基)取代基之非限制性實施例包括



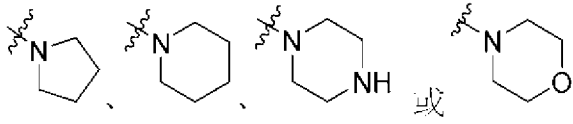
$C_3$ - $C_7$ 環烷基及 $C_3$ - $C_7$ 環烷基( $C_1$ - $C_6$ 烷基)取代基之非限制性實施例包括



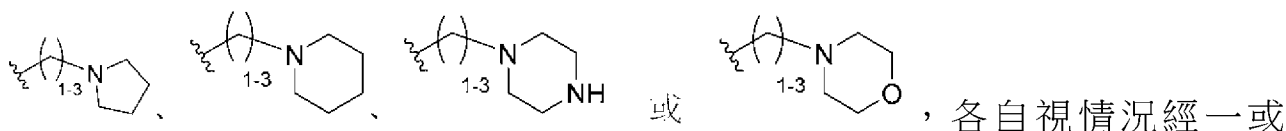
$C_6$ - $C_{10}$ 芳基及 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基( $C_1$ - $C_6$ 烷基)取代基之非限制性實施例包括苯基及苄基，各自視情況經一或多個 $R^9$ 取代。5或6雜芳基及5或6雜芳基( $C_1$ - $C_6$ 烷基)取代基之非限制性實施例包括吡啶基、嘧啶基、噁吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、二噻唑基、噁唑基、異噁唑基、 $-(CH_2)_{1-3}$ -吡啶基、 $-(CH_2)_{1-3}$ -嘧啶基、 $-(CH_2)_{1-3}$ -噁吩基、 $-(CH_2)_{1-3}$ -呋喃基、 $-(CH_2)_{1-3}$ -吡咯基、 $-(CH_2)_{1-3}$ -吡唑基、 $-(CH_2)_{1-3}$ -咪唑基、 $-(CH_2)_{1-3}$ -噻唑基、 $-(CH_2)_{1-3}$ -異噻唑基、 $-(CH_2)_{1-3}$ -二噻唑基、 $-(CH_2)_{1-3}$ -噁唑基及 $-(CH_2)_{1-3}$ -異噁唑基，各自視情況經一或多個 $R^9$ 取代。在一些另外實施例中， $R^9$ 為鹵素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基(例如，三氟甲基)。

**【0099】** 在一些另外實施例中， $R^6$ 為經一個、兩個或三個 $R^7$ 取代之

苯基，其中各 $R^7$ 獨立地為鹵素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷胺基、胺基( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、視情況經一或多個 $R^9$ 取代(例如，視情況經 $C_1$ - $C_6$ 烷基或鹵素取代)之雜環基或視情況經一或多個 $R^9$ 取代(例如，視情況經 $C_1$ - $C_6$ 烷基或鹵素取代)的雜環基( $C_1$ - $C_6$ 烷基)。在一些實施例中， $R^7$ 為鹵素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷胺基、未經取代之雜環基、經 $C_1$ - $C_6$ 烷基取代之雜環基、未經取代之雜環基( $C_1$ - $C_6$ 烷基)或經 $C_1$ - $C_6$ 烷基取代之雜環基( $C_1$ - $C_6$ 烷基)。在一些此類實施例中， $R^7$ 為鹵素(例如，氟或氯)。在一些此類實施例中， $R^7$ 為 $C_1$ - $C_6$ 烷基(例如，甲基、乙基、正丙基、異丙基或第三丁基)。在一些此類實施例中， $R^7$ 為 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基(諸如 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 及 $-CF_2Cl$ )。在一些此類實施例中， $R^7$ 為 $C_1$ - $C_6$ 烷胺基(例如， $-NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 、甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基、正丙胺基、二-正丙胺基、異丙胺基、二異丙胺基、甲基乙胺基或甲基異丙胺基)。在一些此類實施例中， $R^7$ 視情況經胺基( $C_1$ - $C_6$ 烷基)(例如， $-(CH_2)_{1-3}-NH(C_1-C_4$ 烷基)或 $-(CH_2)_{1-3}-N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ )取代。在一些此類實施例中， $R^7$ 安培視情況經一或多個 $R^9$ 取代之雜環基(例如，視情況經一或多個 $R^9$ 取代之含有一或兩個雜原子(例如，N、O或S)的四、五或六員單環雜環基)。在一些另外實施例中，雜環基為5或6員單環雜環基，諸如吡咯啉、哌啉、哌嗪或嗎啉，例如



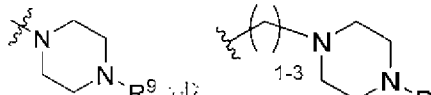
，各自視情況經一或兩個 $R^9$ (諸如甲基、乙基、異丙基或第三丁基)取代。在一些另外實施例中， $R^7$ 為視情況經一或多個 $R^9$ 取代之雜環基( $C_1$ - $C_6$ 烷基)(例如，雜環基部分可為視情況經一或多個 $R^9$ 取代之含有一或兩個雜原子(例如，N、O或S)之四、五或六員單環雜環基)。非限制性實例包括



兩個 $R^9$  (諸如甲基、乙基、異丙基或第三丁基)取代。在雜環基或雜環基

( $C_1$ - $C_6$ 烷基)之雜環基部分含有二級胺部分時，此胺部分的氮原子可經 $R^9$

取代(例如，

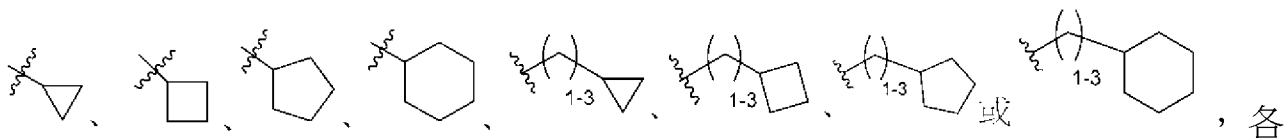


其中 $R^9$ 為 $C_1$ - $C_6$ 烷基，諸如甲基、

乙基、異丙基或第三丁基)。在一些其他實施例中， $R^7$ 為本文中所描述的

未經取代之雜環基或雜環基( $C_1$ - $C_6$ 烷基)。在一些實施例中， $R^6$ 為經 $C_3$ - $C_7$

環烷基或 $C_3$ - $C_7$ 環烷基( $C_1$ - $C_6$ 烷基)取代之苯基。非限制性實例包括



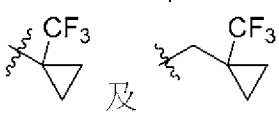
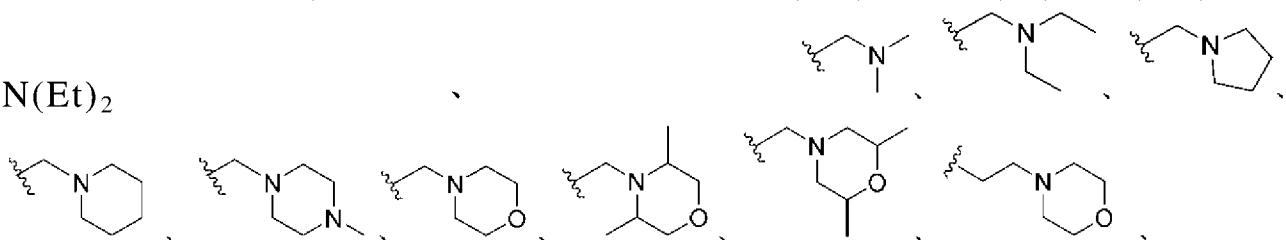
自視情況經一或多個 $R^9$  (其中 $R^9$ 為鹵素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基(例

如，三氟甲基))取代。在一些另外實施例中， $R^6$ 為經一個、兩個或三個獨

立地選自由以下組成之群的取代基取代之苯基：氟、氯、甲基、乙基、正

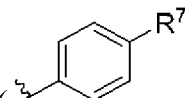
丙基、異丙基、第三丁基、三氟甲基、 $-NH(Me)$ 、 $-NH(Et)$ 、 $-N(Me)_2$ 、 $-$

$N(Et)_2$

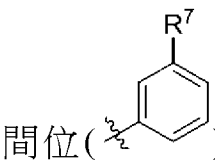


。在一些另外實施例中， $R^6$ 經本文所描述之一或兩個取代

基取代。在 $R^6$ 經一個取代基取代時，此取代基可處於對位(

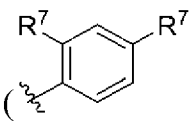


間位(

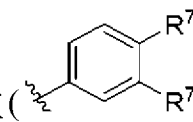


)。在 $R^6$ 經兩個取代基取代時，此類取代基可處於對位及鄰位

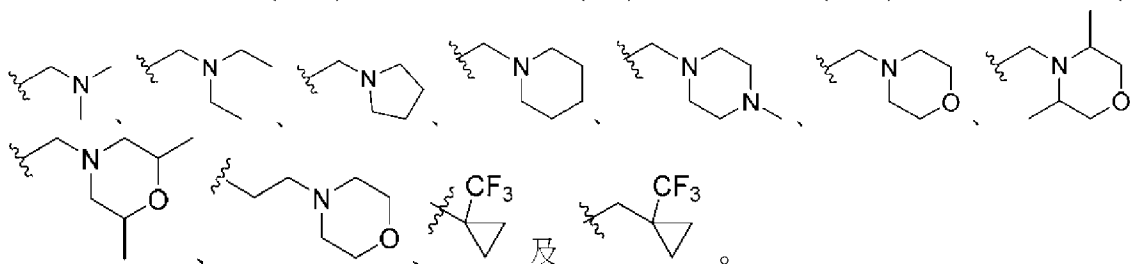
(



)或處於對位及間位(



【0100】 在一些其他實施例中， $R^6$ 為經一個、兩個或三個 $R^8$ 取代之羰基，其中各 $R^8$ 獨立地為鹵素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷胺基、胺基( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、視情況經一或多個 $R^9$ 取代之 $C_3$ - $C_7$ 環烷基、視情況經一或多個 $R^9$ 取代之 $C_3$ - $C_7$ 環烷基( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、視情況經一或多個 $R^9$ 取代(例如，視情況經 $C_1$ - $C_6$ 烷基或鹵素取代)之雜環基或視情況經一或多個 $R^9$ 取代(例如，視情況經 $C_1$ - $C_6$ 烷基或鹵素取代)之雜環基( $C_1$ - $C_6$ 烷基)。在一些另外實施例中，在一些實施例中， $R^7$ 為鹵素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷胺基、未經取代之雜環基、經 $C_1$ - $C_6$ 烷基取代之雜環基、未經取代之雜環基( $C_1$ - $C_6$ 烷基)及經 $C_1$ - $C_6$ 烷基取代之雜環基( $C_1$ - $C_6$ 烷基)。在一些另外實施例中， $R^6$ 經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：氟、氯、甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基、三氟甲基、 $-NH(Me)$ 、 $-NH(Et)$ 、 $-N(Me)_2$ 、 $-N(Et)_2$ 、

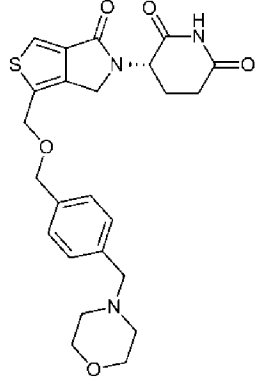
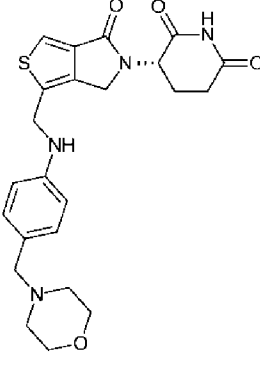
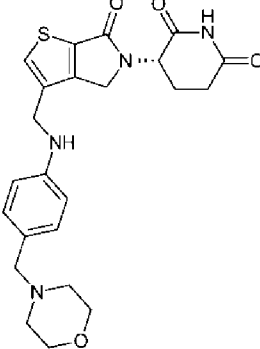
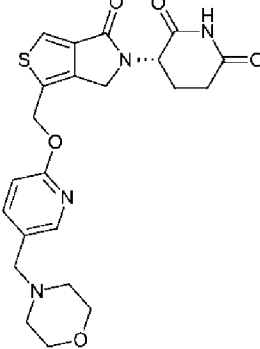
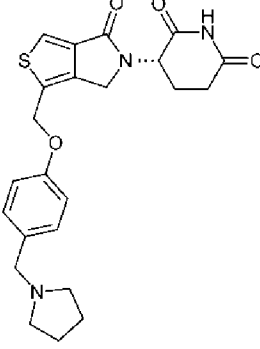
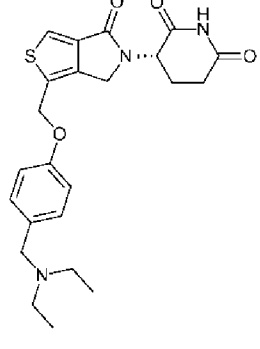
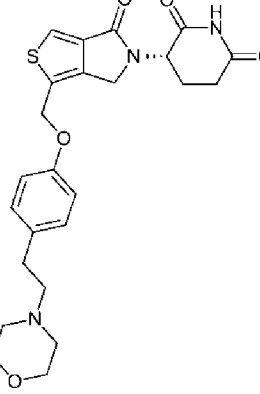
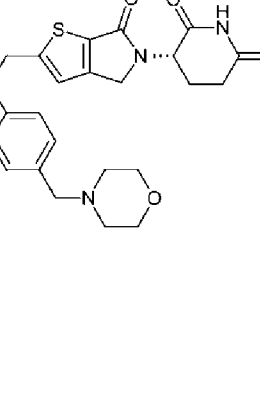


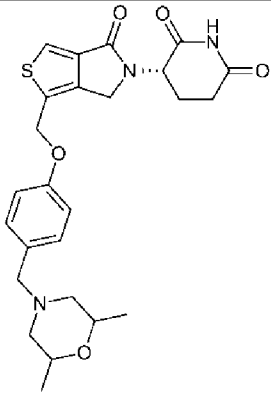
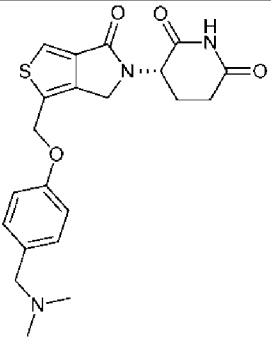
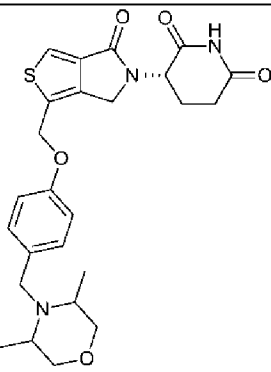
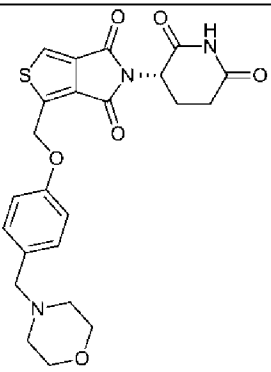
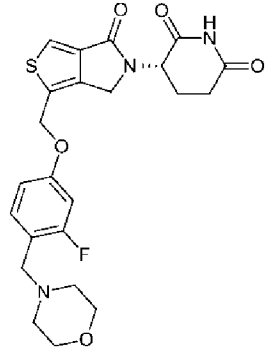
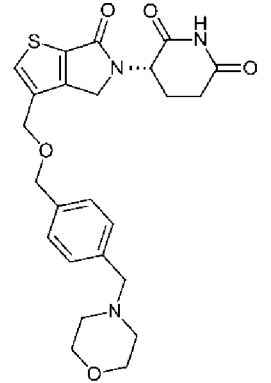
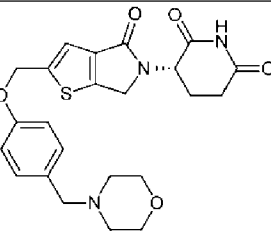
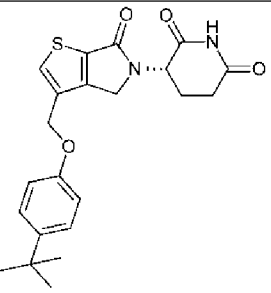
【0101】 在一些其他實施例中， $R^6$ 為經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之吡啶基：鹵素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷胺基、胺基( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、視情況經一或多個 $R^9$ 取代之 $C_3$ - $C_7$ 環烷基、視情況經一或多個 $R^9$ 取代之 $C_3$ - $C_7$ 環烷基( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、視情況經一或多個 $R^9$ 取代之5或6員雜環基及視情況經一或多個 $R^9$ 取代之5或6員雜環基( $C_1$ - $C_6$ 烷基)。在一些另外實施例中， $R^6$ 為經一個、兩個或三個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之吡啶基：氟、氯、甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基、三氟甲基、 $-NH(Me)$ 、 $-NH(Et)$ 、 $-N(Me)_2$ 、-

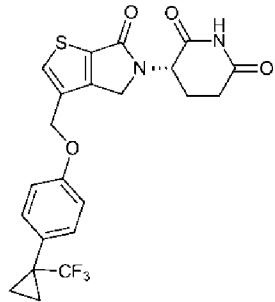
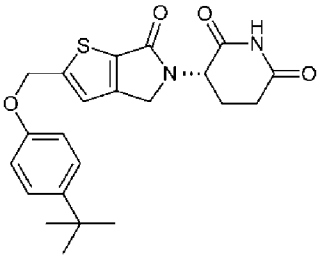
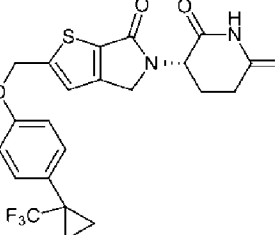
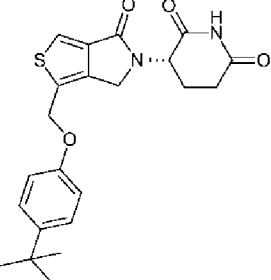
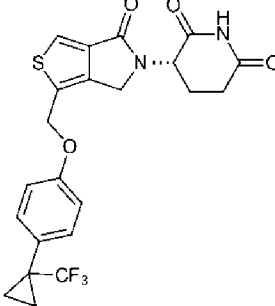
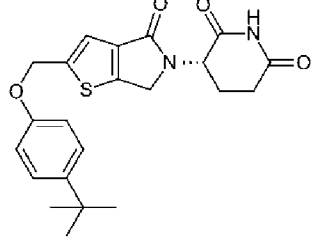
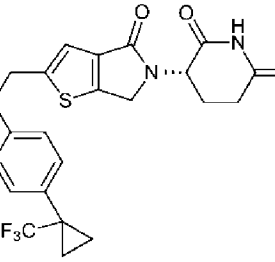




化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

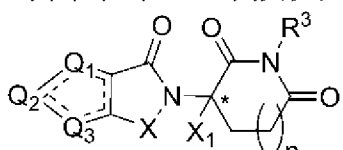
化合物 編號	結構	化合物 編號	結構
25		26	
27		28	
29		30	
31			

【0104】 一些實施例提供包含式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(I f)的化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑的醫藥組合物。

【0105】 在本文中所描述之化合物的任何實施例中，在取代基係選自碳環基(例如，C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基)時，其包括C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基。在取代基係選自

3至7員雜環基時，其包括環結構內不具雙或參鍵之3至7員單環雜環。

【0106】 在一些實施例中，式(I)化合物(包括式(Ia)-(If))形成為醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽為三氟乙酸鹽。在一些實施例中，式(I)化合物(包括式(Ia)-(If))或前述中之任一者的醫藥學上可接受之鹽為外消旋。在一些實施例中，式(I)化合物(包括式(Ia)-(If))或前述中之任一者的醫藥學上可接受之鹽具有S構形或R構形(例如，



在具有星號之碳原子處

)。在一些實施例中，式(I)化合物(包括式(Ia)-(If))或前述中之任一者的醫藥學上可接受之鹽在一種對映異構體中比另一對映異構體增濃，例如增濃約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%或由任何兩個前述值限定的範圍。在一些實施例中，式(I)化合物(包括式(Ia)-(If))或前述中之任一者的醫藥學上可接受之鹽在一個非對映異構體中比另一非對映異構體增濃，例如增濃約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%或由任何兩個前述值限定的範圍。在一些實施例中，式(I)化合物(包括式(Ia)-(If))為醫藥學上可接受之溶劑合物。

## 治療/使用方法

【0107】 一些實施例提供調節生物樣品中之蛋白質之活性的方法，該方法包含使生物樣品與式(I) (包括(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If))之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸；其中蛋白質為IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、TNF $\alpha$ 、CK1 $\alpha$ 、GSPT1、aiolos、ikaros或helios或其組合。一些實施例提供式(I) (包括(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If))之化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於調節生物樣品中的蛋白質之活性之用途，該用途包含使

生物樣品與式(I) (包括(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If))的化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸；其中蛋白質為IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、TNF $\alpha$ 、CK1 $\alpha$ 、GSPT1、aiolos、ikaros或helios或其組合。在一些實施例中，蛋白質為野生型。在其他實施例中，蛋白質為突變形式蛋白質。在一些實施例中，蛋白質過度表現。在一些態樣中，方法或用途抑制蛋白質之活性。在另一態樣中，使用方法誘導例如IL-2之蛋白質之活性。在一些實施例中，生物樣品含有一或多種癌細胞。在一些實施例中，細胞為小細胞肺癌細胞、非小細胞肺癌細胞、乳癌細胞、前列腺癌細胞、頭頸癌細胞、胰臟癌細胞、結腸癌細胞、直腸癌細胞、畸胎瘤細胞、卵巢癌細胞、胃癌細胞、子宮內膜癌細胞、腦癌細胞、視網膜母細胞瘤細胞、白血病細胞、皮膚癌細胞、黑素瘤細胞、鱗狀細胞癌細胞、脂肪瘤細胞、淋巴瘤細胞、多發性骨髓瘤細胞、睪丸癌細胞、肝癌細胞、食道癌細胞、腎臟癌細胞、星狀膠質細胞增生細胞、多發性骨髓瘤細胞(復發性/難治性)或神經母細胞瘤細胞。在一些另外實施例中，生物樣品含有白血病細胞、淋巴瘤細胞或多發性骨髓瘤細胞。

**【0108】** 一些實施例提供治療、改善或預防與個體之蛋白質相關聯之疾病、病症或病況的方法，蛋白質為IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、TNF $\alpha$ 、CK1 $\alpha$ 、GSPT1、aiolos、ikaros或helios或前述中之任一者的組合；方法包含向個體投與治療有效量的式(I) (包括(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If))之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物；其中疾病、病症或病況為惡性血液病或實體腫瘤。一些實施例提供式(I) (包括(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If))之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物用於治療、改善或預防與蛋白質相關聯的疾病、病症或病況之用途；其中

蛋白質為IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、TNF $\alpha$ 、CK1 $\alpha$ 、GSPT1、aiolos、ikaros或helios、前述中之任一者的組合；且其中疾病、病症或病況為惡性血液病或實體腫瘤。在一些實施例中，蛋白質為野生型。在其他實施例中，蛋白質為突變形式蛋白質。在一些實施例中，蛋白質過度表現。

**【0109】** 一些其他實施例提供治療、改善或預防個體之惡性血液病或實體腫瘤的方法，該方法包含向個體投與治療有效量的式(I) (包括(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If))之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。一些實施例提供式(I) (包括(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If))之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物用於治療、改善或預防惡性血液病或實體腫瘤的用途。在一些實施例中，惡性血液病或實體腫瘤與蛋白質相關聯，其中蛋白質為IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、TNF $\alpha$ 、CK1 $\alpha$ 、GSPT1、aiolos、ikaros或helios、前述中之任一者的組合。在一些實施例中，蛋白質為野生型。在其他實施例中，蛋白質為突變形式蛋白質。在一些實施例中，蛋白質過度表現。

**【0110】** 在本文中所描述的方法或用途之一些實施例中，惡性血液病或實體腫瘤為小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌、前列腺癌、頭頸癌、胰臟癌、結腸癌、直腸癌、畸胎瘤、卵巢癌、胃癌、子宮內膜癌、腦癌、視網膜母細胞瘤、白血病、皮膚癌、黑素瘤、鱗狀細胞癌、脂肪瘤、淋巴瘤、多發性骨髓瘤、睪丸癌、肝癌、食道癌、腎臟癌、星狀膠質細胞增生、多發性骨髓瘤(復發性/難治性)或神經母細胞瘤。在一些另外實施例中，惡性血液病為白血病、淋巴瘤或多發性骨髓瘤。

**【0111】** 一些其他實施例提供治療、改善或預防個體之與蛋白質相關聯之疾病、病症或病況的方法，蛋白質為IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、TNF $\alpha$ 、

CK1 $\alpha$ 、GSPT1、aiolos、ikaros或helios或前述中之任一者的組合；方法包含向個體投與治療有效量的式(I) (包括(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(I f))之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物；其中疾病、病症或病況為神經退化性疾病、纖維化、狼瘡、肌肉纖維疼痛、類風濕性關節炎、骨關節炎、關節黏連性脊椎炎、乾癬、乾癬性關節炎、發炎性腸病、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎或慢性阻塞性肺病。在一些另外實施例中，神經退化性疾病可包括多發性硬化症、阿茲海默氏症、帕金森氏症及中樞神經系統之其他慢性發炎疾病。在一些另外實施例中纖維化可包括腎纖維化、肺纖維化及肝纖維化。一些實施例提供式(I) (包括(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(I f))之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物用於治療、改善或預防與蛋白質相關聯的疾病、病症或病況之用途；其中蛋白質為IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、TNF $\alpha$ 、CK1 $\alpha$ 、GSPT1、aiolos、ikaros或helios或前述中之任一者的組合；且其中疾病、病症或病況為神經退化性疾病、纖維化、狼瘡、肌肉纖維疼痛、類風濕性關節炎、骨關節炎、關節黏連性脊椎炎、乾癬、乾癬性關節炎、發炎性腸病、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎或慢性阻塞性肺病。在一些實施例中，疾病、病症或病況為多發性硬化症、阿茲海默氏症、帕金森氏症、狼瘡、肌肉纖維疼痛、類風濕性關節炎、骨關節炎、關節黏連性脊椎炎、乾癬、乾癬性關節炎、克羅恩氏病或潰瘍性結腸炎。在一些實施例中，蛋白質為野生型。在其他實施例中，蛋白質為突變形式蛋白質。在一些實施例中，蛋白質過度表現。

**【0112】** 一些實施例提供治療、改善或預防個體之發炎性疾病、病症或病況的方法，該方法包含向個體投與治療有效量的式(I) (包括(Ia)、

(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If))之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。一些實施例提供式(I) (包括(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If))之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物用於治療、改善或預防發炎性疾病、病症或病況的用途。在一些實施例中，發炎性疾病、病症或病況為神經退化性疾病(諸如多發性硬化症、阿茲海默氏症、帕金森氏症)、肺纖維化、狼瘡、肌肉纖維疼痛、類風濕性關節炎、骨關節炎、關節黏連性脊椎炎、乾癬、乾癬性關節炎、發炎性腸病、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎或慢性阻塞性肺病。在一些實施例中，發炎性疾病、病症或病況與蛋白質相關聯，其中蛋白質為IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、TNF $\alpha$ 、CK1 $\alpha$ 、GSPT1、aiolos、ikaros或helios、前述中之任一者的組合。在一些實施例中，蛋白質為野生型。在其他實施例中，蛋白質為突變形式蛋白質。在一些實施例中，蛋白質過度表現。

### 額外治療劑

**【0113】** 一些實施例提供包含式(I) (包括(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(If))之化合物或前述中之任一者的醫藥學上可接受之鹽及第二治療劑之醫藥組合物。在一些實施例中，第二治療劑為消炎劑。在一些實施例中，第二治療劑為非類固醇消炎劑。在一些實施例中，第二治療劑為抗癌劑。在一些實施例中，第二治療劑為免疫刺激劑。在一些實施例中，第二治療劑為免疫抑制劑。在一些實施例中，第二治療劑為抗體。

**【0114】** 在一些實施例中，第二治療劑係選自阿司匹林(aspirin)；二氟尼柳(diflunisal)；雙水楊酸酯(salsalate)；乙醯胺苯酚；布洛芬(ibuprofen)；右布洛芬(dexibuprofen)；萘普生(naproxen)；非諾洛芬(fenoprofen)；酮洛芬(ketoprofen)；右酮洛芬(dexketoprofen)；氟比洛芬

(flurbiprofen)；噁丙嗪(oxaprozin)；洛索洛芬(loxoprofen)；吲哚美辛；托美丁(tolmetin)；舒林酸(sulindac)；依託度酸(etodolac)；酮咯酸(ketorolac)；雙氯芬酸；醋氯芬酸(aceclofenac)；萘丁美酮；烯醇酸；吡羅昔康(piroxicam)；美洛昔康(meloxicam)；替諾昔康(tenoxicam)；屈噁昔康(droxicam)；氯諾昔康(lornoxicam)；伊索昔康(isoxicam)；甲芬那酸(mefenamic acid)；甲氯芬那酸(meclofenamic acid)；氟芬那酸(flufenamic acid)；托芬那酸(tolfenamic acid)；磺醯苯胺；氯尼辛(clonixin)；利克飛龍(licofelone)；地塞米松(dexamethasone)；及潑尼松(prednisone)。在一些實施例中，第二治療劑為氮芥；環磷醯胺；美法侖(melphalan)；氯芥苯丁酸(chlorambucil)；異環磷醯胺；白消安(busulfan)；N-亞硝基-N-甲基脲(MNU)；卡莫司汀(carmustine；BCNU)；洛莫司汀(lomustine；CCNU)；司莫司汀(semustine；MeCCNU)；福莫司汀(fotemustine)；鏈佐黴素；達卡巴嗪(dacarbazine)；米托唑胺(mitozolomide)；替莫唑胺(temozolomide)；噻替派(thiotepa)；絲裂黴素；地吡醌(diaziquone；AZQ)；順鉑(cisplatin)；卡鉑(carboplatin)；或奧沙利鉑(oxaliplatin)。在一些實施例中，第二治療劑為長春新鹼；長春鹼；長春瑞濱(vinorelbine)；長春地辛(vindesine)；長春氟寧(vinflunine)；太平洋紫杉醇；多烯紫杉醇；依託泊苷(etoposide)；替尼泊甙(teniposide)；托法替尼(tofacitinib)；伊沙匹隆(ixabepilone)；伊立替康(irinotecan)；拓朴替康(topotecan)；喜樹鹼；小紅莓(doxorubicin)；米托蒽醌；或替尼泊甙(teniposide)。在一些實施例中，第二治療劑為放線菌素(actinomycin)；博萊黴素(bleomycin)；普卡黴素(plicamycin)；絲裂黴素(mitomycin)；道諾黴素(daunorubicin)；

表柔比星(epirubicin)；艾達黴素(idarubicin)；吡柔比星(pirarubicin)；阿柔比星(aclarubicin)；米托蒽醌；環磷醯胺；甲胺喋呤(methotrexate)；5-氟尿嘧啶；潑尼龍；醛葉酸；甲胺喋呤；美法侖；卡培他濱(capecitabine)；氮芥；烏拉莫司汀(uramustine)；美法侖；氮芥苯丁酸；異環磷醯胺；苯達莫司汀(bendamustine)；6-巰基嘌呤；或丙卡巴肼(procarbazine)。在一些實施例中，第二治療劑為克拉屈濱(cladribine)；培美曲唑(pemetrexed)；氟達拉濱(fludarabine)；吉西他濱(gemcitabine)；羥基脲；奈拉濱(nelarabine)；克拉屈濱；氯法拉濱(clofarabine)；阿糖胞苷(ytarabine)；地西他濱(decitabine)；阿糖胞苷(cytarabine)；阿糖胞苷脂質體；普拉曲沙(pralatrexate)；氟尿苷(floxuridine)；氟達拉濱；秋水仙鹼；硫鳥嘌呤；卡巴他賽(cabazitaxel)；拉洛他賽(larotaxel)；奧他賽(ortataxel)；替司他賽(tesetaxel)；胺基喋呤；培美曲唑；普拉曲沙；雷替曲塞(raltitrexed)；培美曲唑；卡莫氟(carmofur)；及氟尿苷。在一些實施例中，第二治療劑為阿紮胞苷(azacitidine)；地西他濱；羥基脲；拓朴替康；伊立替康；貝洛替康(belotecan)；替尼泊甙；阿柔比星；表柔比星；艾達黴素；胺柔比星(amrubicin)；吡柔比星(pirarubicin)；伐柔比星(valrubicin)；左柔比星(zorubicin)；米托蒽醌；匹蒽醌(pixantrone)；氮芥；氮芥苯丁酸；潑尼莫司汀(prednimustine)；烏拉莫司汀；雌莫司汀(estramustine)；卡莫司汀(carmustine)；洛莫司汀；福莫司汀；尼莫司汀(nimustine)；雷莫司汀(ranimustine)；卡波醌(carboquone)；噻替派(thioTEPA)；三亞胺醌(triaziquone)；或三伸乙基三聚氰胺。在一些實施例中，第二治療劑為奈達鉑(nedaplatin)；賽特鉑(satraplatin)；丙卡巴肼；達卡巴嗪；替莫唑

胺；六甲蜜胺(altretamine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；哌泊溴烷(pipobroman)；放線菌素；博萊黴素；普卡黴素；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；胺基乙醯丙酸甲酯；乙丙昔羅(efaproxiral)；他拉泊芬(talaporfin)；替莫泊芬(temoporfin)；維替泊芬(verteporfin)；奧爾沃昔布(alvocidib)；塞利昔布(seliciclib)；帕泊昔布(palbociclib)；硼替佐米(bortezomib)；卡非唑米(carfilzomib)；阿那格雷(anagrelide)；馬索羅酚(masoprocol)；奧拉帕尼(olaparib)；貝林司他(belinostat)；帕比司他(panobinostat)；羅米地辛(romidepsin)；沃林司他(vorinosta)；艾德昔布(idelalisib)；阿曲生坦(atrasentan)；貝瑟羅汀(bexarotene)；鞏內酯(testolactone)；安吡啶(amsacrine)；曲貝替定(trabectedin)；亞利崔托寧(alitretinoin)；維甲酸(tretinoin)；地美可辛(demecolcine)；依沙蘆星(elsamitrucin)；依託格魯(etoglucid)；氫尼達明(lonidamine)；硫蒽酮(lucanthone)；米托胍脲(mitoguazone)；米托坦(mitotane)；奧利默森(oblimersen)；高三尖杉酯鹼(omacetaxine mepesuccinate)；或艾日布林(eribulin)。在一些實施例中，第二治療劑為硫唑嘌呤(azathioprine)；黴酚酸(mycophenolic acid)；來氟米特(leflunomide)；特立氟胺(teriflunomide)；他克莫司(tacrolimus)；環孢素；吡美莫司(pimecrolimus)；阿貝莫司(abetimus)；胍立莫司(gusperimus)；來那度胺(lenalidomide)；泊利度胺(pomalidomide)；沙立度胺(thalidomide)；阿那白滯素(anakinra)；西羅莫司(sirolimus)；依維莫司(everolimus)；地磷莫司(ridaforolimus)；坦羅莫司(temsirolimus)；烏米莫司(umirolimus)；佐他莫司(zotarolimus)；依庫珠單抗(eculizumab)；阿達木單抗(adalimumab)；阿非莫單抗(afelimomab)；聚乙二醇化賽妥珠單抗

(certolizumab pegol) ; 戈利木單抗 (golimumab) ; 英利昔單抗 (infliximab) ; 奈瑞莫單抗 (nerelimomab) ; 美泊利單抗 (mepolizumab) ; 奧馬珠單抗 (omalizumab) ; 法拉莫單抗 (faralimomab) ; 艾思莫單抗 (elsilimomab) ; 雷布瑞奇單抗 (lebrikizumab) ; 優特克單抗 (ustekinumab) ; 依那西普 ; 奧昔珠單抗 (otelixizumab) ; 替利珠單抗 (teplizumab) ; 維西珠單抗 (visilizumab) ; 克立昔單抗 (clenoliximab) ; 凱利昔單抗 (keliximab) ; 紮木單抗 (zanolimumab) ; 艾法珠單抗 (efalizumab) ; 厄利珠單抗 (erlizumab) ; 歐比托珠單抗 (obinutuzumab) ; 利妥昔單抗 (rituximab) ; 或奧克珠單抗 (ocrelizumab) 。 在一些實施例中 , 第二治療劑為帕考珠單抗 (pascolizumab) ; 戈米西單抗 (gomiliximab) ; 盧米西單抗 (lumiliximab) ; 替奈昔單抗 (teneliximab) ; 托珠單抗 (toralizumab) ; 阿塞珠單抗 (aselizumab) ; 加利昔單抗 (galiximab) ; 加維莫單抗 (gavilimomab) ; 盧利珠單抗 (ruplizumab) ; 貝利單抗 (belimumab) ; 布里莫德 (blisibimod) ; 伊匹單抗 (ipilimumab) ; 曲美單抗 (tremelimumab) ; 柏替木單抗 (bertilimumab) ; 樂地單抗 (lerdelimumab) ; 美泊珠單抗 (metelimumab) ; 那他珠單抗 (natalizumab) ; 托西利單抗 (tocilizumab) ; 奧度莫單抗 (odulimomab) ; 巴利昔單抗 (basiliximab) ; 達利珠單抗 (daclizumab) ; 伊諾莫單抗 (inolimomab) ; 阿佐莫單抗 (zolimoma) ; 阿托木單抗 (atorolimumab) ; 西利珠單抗 (cedelizumab) ; 芳妥珠單抗 (fontolizumab) ; 馬司莫單抗 (maslimomab) ; 莫羅木單抗 (morolimumab) ; 培克珠單抗 (pexelizumab) ; 瑞利珠單抗 (reslizumab) ; 羅維珠單抗 (rovelizumab) ; 希普利珠單抗 (siplizumab) ; 他利珠單抗 (talizumab) ; 阿替莫單抗

(telimomab)；伐利昔單抗(vapaliximab)；維帕莫單抗(vepalimomab)；阿巴西普(abatacept)；貝拉西普(belatacept)；佩蘇西普(pegsunercept)；阿柏西普(aflibercept)；阿法西普(alefacept)；或利納西普(riloncept)。

### 給藥方案

**【0115】** 在一些實施例中，每日、每週或各治療循環投與約1 mg至約5克或兩者之間的任何量之式(I) (包括(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(I f))之化合物或前述中之任一者的醫藥學上可接受之鹽。

**【0116】** 在一些實施例中，式(I) (包括(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(I f))之化合物或前述中之任一者的醫藥學上可接受之鹽投與每天一次、每天兩次、每天三次、每天四次或多於每天四次。在一些實施例中，式(I) (包括(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(I f))之化合物或前述中之任一者的醫藥學上可接受之鹽投與每天一次、每天兩次、每天三次、每天四次或每個治療循環多於四次。

**【0117】** 在一些實施例中，各治療循環持續1天至14天或兩者之間的任何值。在一些實施例中，各治療循環在投與之間具有至少一天至多十四天或兩者之間的任何值。在一些實施例中，各治療循環包括一或多種額外治療劑，如本文中所描述。在一些實施例中，在約10分鐘內至約4小時內或兩者之間的任何值靜脈內提供式(I) (包括(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(I f))之化合物或前述中之任一者的醫藥學上可接受之鹽。

### 醫藥組合物

**【0118】** 本文中所描述的一些實施例係關於一種醫藥組合物，該醫藥組合物可包括有效量之本文中所描述之一或多種化合物(例如，式(I) (包括(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)或(I f))的化合物或其醫藥學上可接受之

鹽)及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

**【0119】** 術語「醫藥組合物」係指本文中所揭示的一或多種化合物及/或鹽與其他化學組分之混合物，該等其他化學組分諸如一或多種賦形劑。醫藥組合物促進向生物體投與化合物。醫藥組合物亦可藉由使化合物與無機或有機酸(諸如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸及柳酸)反應而獲得。醫藥組合物通常將適合於特定預期投與途徑。

**【0120】** 如本文中所使用，「賦形劑」基本上係指添加至醫藥組合物以向組合物提供(但不限於)體積、稠度、穩定性、結合能力、潤滑、崩解能力等之惰性物質。舉例而言，諸如抗氧化劑及金屬螯合劑之穩定劑為賦形劑。賦形劑亦包括醫藥組合物中之缺乏明顯藥理學活性但可為醫藥學上必需或合乎需要的成分。舉例而言，以增加塊體對於製造及/或投與而言太小之有效藥物的體積。其亦可為用於使待藉由注射、攝入或吸入而投與之藥物的溶解之液體。舉例而言，緩衝水溶液，諸如但不限於模擬人類血液之pH及等張性的磷酸鹽緩衝鹽水。

**【0121】** 本文中所描述之醫藥組合物可本身或以其與其他活性成分(如在組合療法中)或賦形劑或其組合混合之醫藥組合物形式向人類患者投與。恰當調配物視所選擇之投與途徑而定。熟習此項技術者已知調配及投與本文中所描述之化合物之技術。

**【0122】** 本文中所揭示之醫藥組合物可以自身已知之方式(例如，藉助於習知混合、溶解、粒化、製糖衣藥丸、水磨、乳化、囊封、包覆或製錠製程)製造。另外，活性成分以有效實現其預期目的之量含於其中。用於本文中所揭示之醫藥組合的許多化合物可以與醫藥學上相容之相對離子

之鹽形式提供。

**【0123】** 較佳實施例之化合物中的一或多者可以其醫藥學上可接受之鹽、活性代謝物、互變異構體或前藥形式提供。一些實施例可以包含治療有效量之化合物之醫藥組合物提供。在一些實施例中，醫藥組合物亦含有至少一種醫藥學上可接受之非活性成分。醫藥組合物可調配用於靜脈內注射、皮下注射、經口投與、經頰投與、吸入、經鼻投與、局部投與、經皮投與、經眼投與或經耳投與。醫藥組合物可呈錠劑、丸劑、膠囊、液體、吸入劑、鼻用噴霧溶液、栓劑、懸浮液、凝膠、膠體、分散液、溶液、乳液、軟膏、洗劑、滴眼劑或滴耳劑形式。

**【0124】** 此項技術中存在投與化合物、鹽及/或組合物之多種技術，包括但不限於經口、直腸、經肺、局部、氣溶膠、注射及腸胃外遞送，包括肌肉內、皮下、靜脈內、髓內注射、鞘內、直接室內、腹膜內、鼻內及眼內注射。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可經口投與。

**【0125】** 吾人亦可以局部而非全身性方式投與化合物、鹽及/或組合物，例如通常以儲槽或持續釋放調配物形式經由化合物之注射或植入直接地投與至受影響區域中。此外，吾人可例如以塗佈有組織特異性抗體之脂質體形式在靶向藥物遞送系統中投與化合物。脂質體將靶向器官且由器官選擇性吸收。舉例而言，鼻內或經肺遞送來靶向呼吸道疾病或病況可為合乎需要的。

**【0126】** 視需要，組合物可於可含有一或多個單位劑型的包裝或分配器器件中存在，該一或多個單位劑型含有活性成分。包裝可例如包含金屬或塑膠箔，諸如泡殼包裝。包裝或分配器器件可附有投與說明書。包裝

或分配器亦可附有與容器相關聯之注意事項，其呈管制醫藥品之製造、使用或銷售由政府機構指定之形式，該注意事項反映該機構批准該藥物形式用於人類或獸醫投與。此注意事項例如可為美國食品藥物管理局所批准之處方藥物標籤或經批准之產品插頁。亦可製備可包括在相容的醫藥賦形劑中調配之本文中所描述的化合物及/或鹽之組合物，將其置放於適當的容器中且標記以用於治療所指示之病況。

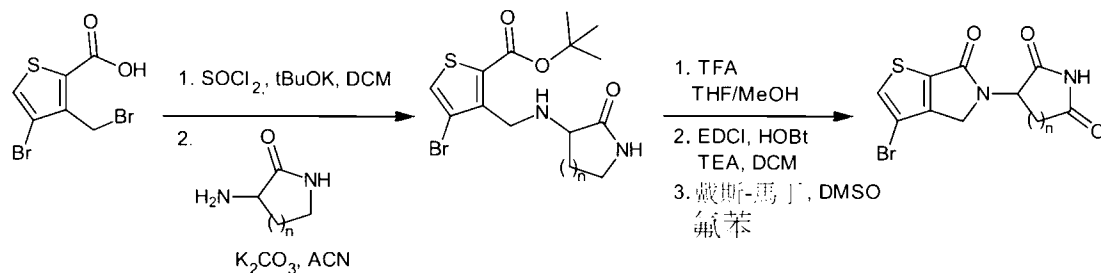
## 實例

**【0127】** 額外實施例以其他細節揭示於以下流程中，該等實施例不以任何方式意欲限制申請專利範圍之範疇。

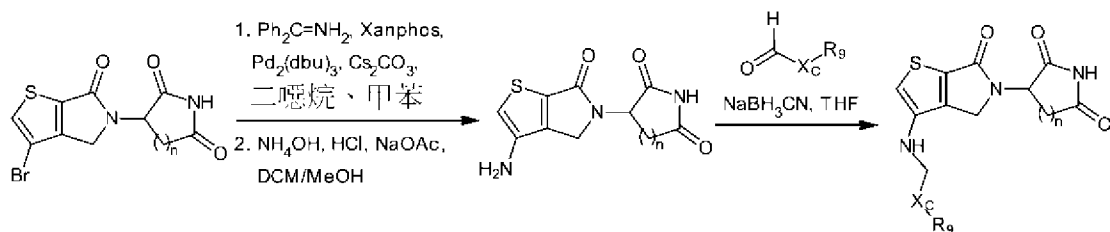
**【0128】** 本文中所揭示之化合物之表徵藉由 Bruker AV-500 及 Bruker DRX-500 NMR 光譜儀及 Perkin Elmer PE-SCIEX API-150 質譜儀進行。

## 通用合成

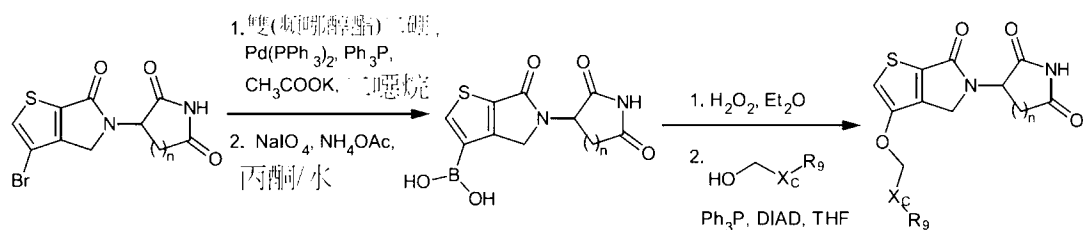
### 流程1



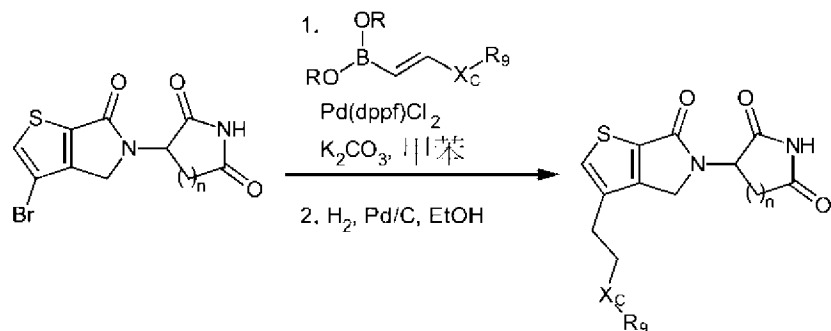
### 流程2



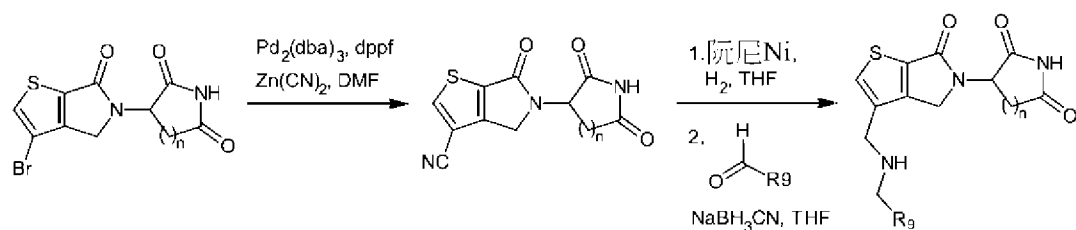
## 流程3



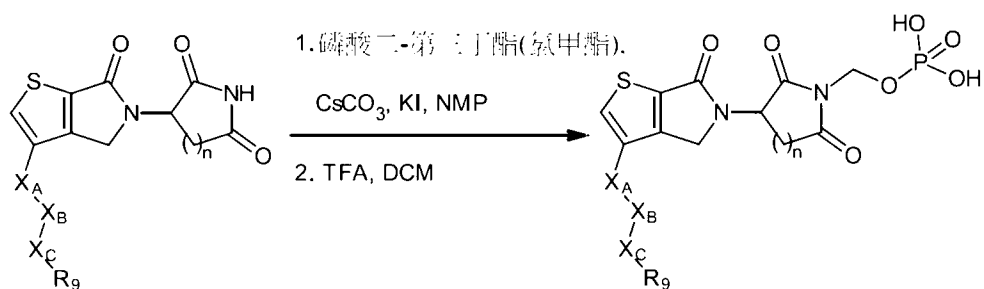
## 流程4



## 流程5

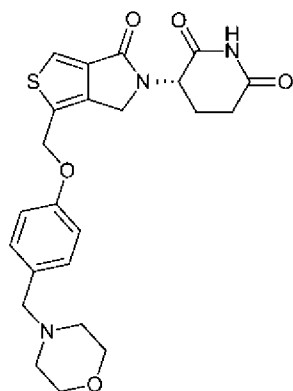


## 流程6



## 實例1.

化合物1：(S)-3-(1-((4-((N-嗎啉基)甲基)苯氧基)甲基)-4-側氧基-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)哌啶-2,6-二酮



【0129】 在0℃下向4-甲基噻吩-3-甲酸甲酯(5.0 g, 32 mmol)於DMF (25 mL)中之溶液中添加NBS (6.0 g, 34 mmol)。混合物在RT下攪拌隔夜，隨後倒入水中且用EA萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且濃縮，以得到呈油狀之5-溴-4-甲基噻吩-3-甲酸甲酯(7.2 g, 粗物質)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

【0130】 向5-溴-4-甲基噻吩-3-甲酸甲酯(7.2 g, 30 mmol, 粗物質)於CCl<sub>4</sub> (70 mL)中之溶液中添加NBS (5.75 g, 32.3 mmol)及過氧化苯甲醯(2.18 g, 9.00 mmol)。在80℃下加熱5 h之後，過濾混合物，且濃縮濾液。殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:1)溶離來純化以得到呈油狀之5-溴-4-(溴甲基)噻吩-3-甲酸甲酯(4.4 g, 46%產率)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.83 (s, 3H)。

【0131】 向5-溴-4-(溴甲基)噻吩-3-甲酸甲酯(4.4 g, 1.0 mmol)及4,5-二胺基-5-側氧基戊酸(S)-第三丁酯(4.00 g, 16.9 mmol)於DMF (40 mL)中之溶液中添加TEA (4 mL)。混合物在40℃下攪拌3 h，隨後用水淬滅且用DCM萃取。經合併之有機層用1 M LiCl水溶液及鹽水洗滌，隨後經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且濃縮，以得到呈油狀之4-(((1-胺基-5-(第三丁氧基)-1,5-二側氧基戊烷-2-基)胺基)甲基)-5-溴噻吩-3-甲酸(S)-甲酯(5.70

g，93%產率)。MS (ESI)  $m/z$  435.1  $[M+H]^+$ 。

【0132】 在0°C下向4-(((1-胺基-5-(第三丁氧基)-1,5-二側氧基戊烷-2-基)胺基)甲基)-5-溴噻吩-3-甲酸(*S*)-甲酯(5.70 g，13.1 mmol)於THF (80 mL)中之溶液中添加0.6 M LiOH水溶液(33 mL)。混合物在0°C下攪拌2 h，隨後濃縮。殘餘物溶解於水中且用EA洗滌。使用1N HCl將水層調節至pH為6。所得沈澱物藉由過濾收集以得到呈固體狀之(*S*)-4-(((1-胺基-5-(第三丁氧基)-1,5-二側氧基戊烷-2-基)胺基)甲基)-5-溴噻吩-3-甲酸(2.2 g，40%產率)。MS (ESI)  $m/z$  421.1  $[M+H]^+$ 。

【0133】 向(*S*)-4-(((1-胺基-5-(第三丁氧基)-1,5-二側氧基戊烷-2-基)胺基)甲基)-5-溴噻吩-3-甲酸(2.2 g，5.2 mmol)於DMF中之混合物中添加六氟磷酸2-(7-氮雜-1*H*-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲錄(4.00 g，10.4 mmol)及DIEA (2.6 mL)。在2 h之後，混合物用水淬滅且用EA萃取。經合併之有機層用1 M LiCl水溶液、飽和NaHCO<sub>3</sub>及鹽水洗滌，隨後經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且濃縮。殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:2)溶離來純化以得到呈固體狀之5-胺基-4-(1-溴-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(2.5 g，定量)。MS (ESI)  $m/z$  403.0  $[M+H]^+$ 。

【0134】 向5-胺基-4-(1-溴-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(1.20 g，3.00 mmol)於DMF (6 mL)中之溶液中添加1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵(333 mg，0.60 mmol)、氰化鋅(388 mg，3.30 mmol)及參(二亞苄基丙酮)二鈮(275 mg，0.30 mmol)。在N<sub>2</sub>淨化之後，將混合物在150°C下在微波下攪拌1 h。混合物用水稀釋且用EA萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且濃縮。殘餘

物使用矽膠用PE/EA (1:2)溶離來純化以得到呈固體狀之5-胺基-4-(1-氰基-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(260 mg, 26%產率)。MS (ESI)  $m/z$  350.1 [M+Na]<sup>+</sup>。

【0135】 向5-胺基-4-(1-氰基-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(260 mg, 0.74 mmol)於AcOH (2 mL)、吡啶(4 mL)及水(2 mL)之溶液中添加次磷酸鈉(320 mg, 3.72 mmol)及阮尼(Raney) Ni (50 mg)。在1 h之後，過濾混合物。濾過物濃縮，用DCM稀釋，用1N HCl及鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且濃縮。殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:2)溶離來純化以得到呈固體狀之5-胺基-4-(1-甲醯基-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(130 mg, 50%產率)。MS (ESI)  $m/z$  353.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0136】 在0°C下向5-胺基-4-(1-甲醯基-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(130 mg, 0.37 mmol)於MeOH (4 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(8.5 g, 0.22 mmol)。混合物在RT下攪拌3 h，隨後濃縮，且藉由製備型TLC用EA溶離來純化以得到呈固體狀之5-胺基-4-(1-(羥甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(100 mg, 76%產率)。MS (ESI)  $m/z$  355.1 [M+Na]<sup>+</sup>。

【0137】 向5-胺基-4-(1-(羥甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(100 mg, 0.28 mmol)、4-二甲胺基吡啶(3.5 mg, 0.028 mmol)及TEA (57 mg, 0.56 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加甲苯磺醯氯(108 mg, 0.56 mmol)。混合物攪拌2 h，隨後濃縮，以得到呈固體狀之5-胺基-4-(1-(氯甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]

吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(80 mg, 粗物質)。MS (ESI)  $m/z$  373.1  $[M+H]^+$ 。

**【0138】** 向4-羥基苯甲醛(1.0 g, 8.2 mmol)及嗎啉(1 mL)於DCM (20 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(3.50 g, 16.4 mmol)。在RT下加熱隔夜之後, 混合物用NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液洗滌, 經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 過濾, 且濃縮。殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:1)溶離來純化以得到呈固體狀之4-((*N*-嗎啉基)甲基)酚(1.0 g, 63%產率)。MS (ESI)  $m/z$  194.1  $[M+H]^+$ 。

**【0139】** 向5-胺基-4-(1-(氯甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(80 mg, 0.21 mmol, 粗物質)及4-((*N*-嗎啉基)甲基)酚(81 mg, 0.42 mmol)於ACN (4 mL)中之溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (60 mg, 0.42 mmol)。混合物在80°C下攪拌2 h, 隨後濃縮, 且殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:2)溶離來純化以得到呈油狀之5-胺基-4-(1-((4-((*N*-嗎啉基)甲基)苯氧基)甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(60 mg, 52%產率)。MS (ESI)  $m/z$  530.2  $[M+H]^+$ 。

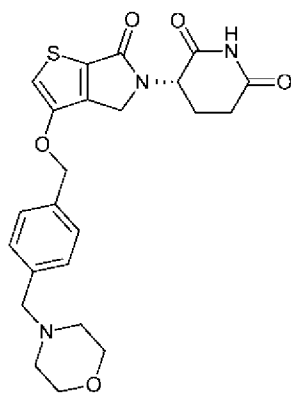
**【0140】** 向5-胺基-4-(1-((4-((*N*-嗎啉基)甲基)苯氧基)甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(60 mg, 0.11 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。混合物攪拌1 h, 隨後濃縮, 以得到呈固體狀之(*S*)-5-胺基-4-(1-((4-((*N*-嗎啉基)甲基)苯氧基)甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(0.11 mmol, 粗物質), 其不經進一步純化即用於下一步驟中。

**【0141】** 向(*S*)-5-胺基-4-(1-((4-((*N*-嗎啉基)甲基)苯氧基)甲基)-4-

側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(0.11 mmol, 粗物質)於ACN (4 mL)中之溶液中添加CDI (72 mg, 0.44 mmol)。混合物在95°C下攪拌3 h, 隨後濃縮, 且藉由製備型TLC用EA溶離來純化以得到呈固體狀之化合物1 (26.8 mg, 53%產率)。MS (ESI)  $m/z$  456.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.99 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.23 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 5.28 (s, 2 H), 5.02 (dd,  $J$  = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.35 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 4.22 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 3.55 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 4H), 3.37-3.40 (m, 2H), 2.84-2.93 (m, 1H), 2.56-2.60 (m, 1H), 2.29-2.37 (m, 5H), 1.96-2.00 (m, 1H)。

## 實例2.

化合物2: (*S*)-3-(3-((4-((*N*-嗎啉基)甲基)苄基)氧基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)哌啶-2,6-二酮



【0142】 在0°C下向4-溴-3-甲基噻吩-2-甲酸甲酯(15.0 g, 64.1 mmol)於THF (100 mL)及MeOH (50 mL)中之溶液中添加LiOH (163 mmol)。混合物在RT下攪拌隔夜, 隨後濃縮。殘餘物用2M HCl酸化至pH為大致3至4。過濾混合物, 且將濾餅乾燥以得到呈固體狀之4-溴-3-甲基噻吩-2-羧酸(12.5 g, 89%產率)。

【0143】 在0°C下向4-溴-3-甲基噻吩-2-羧酸(11.5 g, 52.3 mmol)於

DCM (100 mL)中之溶液逐滴添加(COCl)<sub>2</sub> (13.3 g, 549 mmol)及DMF (1 mL)。在2 h之後，濃縮混合物。將殘餘物溶解於THF (100 mL)中，且添加*t*-BuOK (17.6 g, 157 mmol)於THF (50 mL)中之溶液。混合物攪拌1 h，隨後用水淬滅且用DCM萃取。合併之有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且濃縮，以得到呈油狀之4-溴-3-甲基噻吩-2-甲酸第三丁酯(9.2 g, 64%產率)。

【0144】向4-溴-3-甲基噻吩-2-甲酸第三丁酯(8.60 g, 31.3 mmol)於1,4-二噁烷(150 mL)中之溶液中添加KOAc (9.20 g, 93.8 mmol)及雙(頻哪醇根基)二硼(11.9 g, 46.9 mmol)。在N<sub>2</sub>淨化之後，添加Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub> (4.6 g, 6.3 mmol)，且混合物在100°C下加熱隔夜。在濃縮之後，殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:2)溶離來純化以得到呈固體狀之3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-甲酸第三丁酯(6.45 g, 64%產率)。

【0145】在0°C下向3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-甲酸第三丁酯(6.97 g, 21.5 mmol)於丙酮(90 mL)及水(90 mL)中之溶液中添加NaIO<sub>4</sub> (13.8 g, 64.5 mmol)及NH<sub>4</sub>OAc (3.3 g, 43 mmol)。混合物在RT下攪拌隔夜，隨後濃縮。殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:1)溶離來純化以得到呈固體狀之(5-(第三丁氧基羰基)-4-甲基噻吩-3-基)醯酸(2.08 g, 40%產率)。

【0146】在0°C下向(5-(第三丁氧基羰基)-4-甲基噻吩-3-基)醯酸(2.08 g, 8.39 mmol)於醚(50 mL)中之溶液中添加H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (2.5 mL)。在2 h之後，反應物用飽和Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>淬滅且用EA萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且濃縮。殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:1)溶離

來純化以得到呈膠狀之4-羥基-3-甲基噻吩-2-甲酸第三丁酯(1.6 g, 89%產率)。

【0147】 向4-羥基-3-甲基噻吩-2-甲酸第三丁酯(1.50 g, 7.01 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加咪唑(1.43 g, 21.0 mmol)及TBDMSCl (1.58 g, 10.51 mmol)。在60°C下加熱1 h之後，添加水，且混合物用甲基第三丁基醚萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且濃縮。殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:1)溶離來純化以得到呈油狀之4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-甲基噻吩-2-甲酸第三丁酯(2.23 g, 97%產率)。

【0148】 向4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-3-甲基噻吩-2-甲酸第三丁酯(1.93 g, 5.88 mmol)於CCl<sub>4</sub> (50 mL)中之溶液中添加NBS (1.10 g, 6.18 mmol)及AIBN (506 mg, 2.94 mmol)。在回流下加熱隔夜之後，濃縮混合物。殘餘物溶解於水中且用EA萃取。經合併之有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且濃縮。殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:1)溶離來純化以得到呈油狀之3-(溴甲基)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)噻吩-2-甲酸第三丁酯(2.0 g, 84%產率)。

【0149】 在0°C下向4,5-二胺基-5-側氧基戊酸(*S*)-甲酯(1.7 g, 6.2 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液中添加DIEA (1.85 g, 14.33 mmol)及3-(溴甲基)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)噻吩-2-甲酸第三丁酯(1.94 g, 4.78 mmol)。在RT下攪拌隔夜之後，混合物用水稀釋且用EA萃取。經合併之層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且濃縮。殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:2)溶離來純化以得到呈油狀之3-(((1-胺基-5-甲氧基-1,5-二側氧基戊烷-2-基)胺基)甲基)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)噻吩-2-甲酸(*S*)-第三丁酯(815

mg，35%產率)。MS (ESI)  $m/z$  487 [M+H]<sup>+</sup>。

【0150】 在0°C下向3-(((1-胺基-5-甲氧基-1,5-二側氧基戊烷-2-基)胺基)甲基)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)噻吩-2-甲酸(*S*)-第三丁酯(715 mg，1.47 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TFA (3 mL)。混合物在RT下攪拌8 h，隨後濃縮，以得到呈油狀之(*S*)-3-(((1-胺基-5-甲氧基-1,5-二側氧基戊烷-2-基)胺基)甲基)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)噻吩-2-羧酸(633 mg，定量)。MS (ESI)  $m/z$  431 [M+H]<sup>+</sup>。

【0151】 在0°C下向(*S*)-3-(((1-胺基-5-甲氧基-1,5-二側氧基戊烷-2-基)胺基)甲基)-4-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)噻吩-2-羧酸(633 mg，1.47 mmol)於DMF (15 mL)中之溶液中添加HATU (670.8 g，1.765 mmol)及DIEA (474.4 mg，3.678 mmol)。在8 h之後，混合物用水稀釋且用DCM萃取。經合併之有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且濃縮。殘餘物用EA研磨以得到呈固體狀之5-胺基-4-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-甲酯(606 mg，定量)。MS (ESI)  $m/z$  413 [M+H]<sup>+</sup>。

【0152】 向5-胺基-4-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-甲酯(606 mg，1.47 mmol)於DMF (14 mL)中之溶液中添加TBAF (463.3 mg，1.471 mmol)。在40°C下加熱1 h之後，將混合物冷卻至RT，隨後添加4-(4-(氯甲基)苄基)嗎啉(845 mg，3.24 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (304.5 mg，2.206 mmol)。混合物在50°C下加熱隔夜，隨後冷卻至RT，用水淬滅，且用EA萃取。經合併之有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且濃縮。殘餘物用EA研磨以得到呈固體狀之5-胺基-4-(3-((4-((*N*-嗎啉基)甲基)苄基)氧基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]

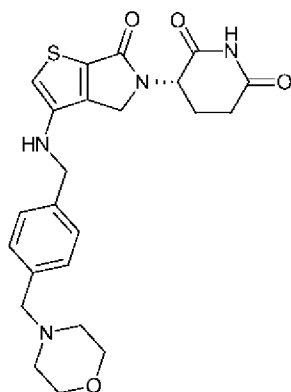
吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-甲酯(80 mg, 11%產率)。MS (ESI) *m/z* 488 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0153】** 在0°C下向5-胺基-4-(3-((4-((*N*-嗎啶基)甲基)苄基)氧基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-甲酯(80 mg, 0.16 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加LiOH (0.5 mL, 0.49 mmol)。在2 h之後，濃縮混合物。殘餘物用2M HCl酸化至pH為大致4至5且用EA萃取。經合併之有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且濃縮，以得到呈固體狀之(*S*)-5-胺基-4-(3-((4-((*N*-嗎啶基)甲基)苄基)氧基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(77.7 mg, 粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

**【0154】** 向(*S*)-5-胺基-4-(3-((4-((*N*-嗎啶基)甲基)苄基)氧基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(77.7 mg, 0.164 mmol)於ACN(5 mL)中之溶液中添加CDI (106.4 mg, 0.6568 mmol)。混合物加熱至80°C隔夜，隨後濃縮。殘餘物使用矽膠用0%至90%之EA/石油溶離來純化且藉由製備型HPLC(5 μM C18管柱, 0.1% TFA/H<sub>2</sub>O, 0.1% TFA/ACN, 5%-95%)進一步純化以得到呈固體狀之化合物2 (12.7 mg, 17%產率)。MS (ESI) *m/z* 456 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.95 (s, 1H), 7.32-7.43 (m, 4H), 7.18 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.96-5.00 (m, 1H), 4.15-4.37 (m, 2H), 3.55-3.57 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 2.83-2.92 (m, 1H), 2.55-2.59 (m, 1H), 2.34 (s, 5H), 1.97-2.00 (m, 1H)。

### 實例3.

化合物3：(*S*)-3-(3-((4-((*N*-嗎啶基)甲基)苄基)胺基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)哌啶-2,6-二酮



【0155】 向5-胺基-4-(3-溴-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(1.00 g, 2.48 mmol)、(4-((*N*-嗎啶基)甲基)苄基)甲胺(1.00 g, 4.96 mmol)及碳酸銨(2.40 g, 7.44 mmol)於*N,N*-二甲基乙醇胺(5 mL)中之混合物中添加Pd-pepsi-IpentCl (208 mg, 0.248 mmol)。在用N<sub>2</sub>淨化之後，混合物在120°C下在微波下攪拌3 h。混合物用水稀釋且用EA萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且濃縮。殘餘物藉由製備型TLC用PE/EA (1:2)溶離來純化以得到呈固體狀之5-胺基-4-(3-((4-((*N*-嗎啶基)甲基)苄基)胺基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(100 mg, 8%產率)。MS (ESI) *m/z* 529.3 [M+H]<sup>+</sup>。

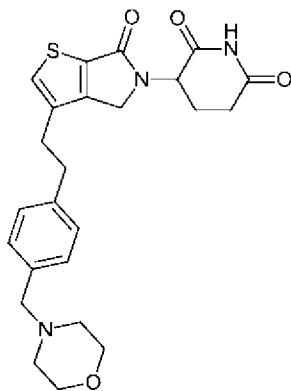
【0156】 向5-胺基-4-(3-((4-((*N*-嗎啶基)甲基)苄基)-胺基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(100 mg, 0.19 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。混合物攪拌1 h，隨後濃縮，以得到呈固體狀之(*S*)-5-胺基-4-(3-((4-((*N*-嗎啶基)甲基)苄基)胺基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(0.19 mmol, 粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0157】 向(*S*)-5-胺基-4-(3-((4-((*N*-嗎啶基)甲基)苄基)胺基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(0.19 mmol, 粗物

質)於ACN (4 mL)中之溶液中添加CDI (125 mg, 0.771 mmol)。在95°C下加熱3 h之後，混合物濃縮且如先前所描述藉由製備型HPLC純化以得到呈固體狀之化合物3 (10.2 mg, 12%產率)。MS (ESI)  $m/z$  455.1  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.94 (s, 1H), 7.23-7.35 (m, 4H), 6.29-6.32 (m, 2H), 4.97 (dd,  $J = 5.2, 13.2$  Hz, 1H), 4.15-4.22 (m, 4H), 3.55 (t,  $J = 4.8$  Hz, 4H), 3.41 (s, 2H), 2.83-2.92 (m, 1H), 2.56-2.61 (m, 1H), 2.25-2.33 (m, 5H), 1.99-2.04 (m, 1H)。

#### 實例4.

化合物4：*(S)*-3-(3-(4-((*N*-嗎啉基)甲基)苯乙基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)哌啶-2,6-二酮



【0158】向4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并哌啶(1.34 g, 2.31 mmol)於THF (40 mL)中添加氯化亞銅(230 mg, 2.31 mmol)及第三丁醇鈉(445 mg, 4.62 mmol)。在於N<sub>2</sub>下30 m之後，添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啉) (19.6 g, 0.077 mol)於THF (20 mL)中之溶液。在10 m之後添加4-乙炔基苯甲醛(10.0 g, 0.077 mol)於THF (40 mL)中之溶液。混合物攪拌隔夜，隨後濃縮，且殘餘物使用矽膠用PE/EA (50:1)溶離來純化以得到呈固體狀之(*E*)-4-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)乙烯基)苯甲醛(2.4 g, 12%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.99 (s, 1 H), 7.85 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 7.62 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 7.42 (d,  $J = 18.4$  Hz, 1 H), 6.32 (d,  $J = 18.4$  Hz, 1 H), 1.26 (s, 12 H)。

**【0159】** 向5-胺基-4-(3-溴-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(700 mg, 1.74 mmol)及(*E*)-4-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)乙烯基)苯甲醛(900 mg, 3.48 mmol)於1,4-二噁烷(9 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加磷酸鉀(1.10 g, 5.22 mmol)及[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]-二氯化鈣(II) (254 mg, 0.35 mmol)。混合物在110°C下於 $\text{N}_2$ 下加熱隔夜，隨後添加水，且混合物用EA萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，並濃縮。殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:1至100% EA)溶離來純化以得到呈固體狀之5-胺基-4-(3-(4-甲醯基苯乙烯基(formylstyryl))-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S,E*)-第三丁酯(370 mg, 47%產率)。MS (ESI)  $m/z = 477.1$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

**【0160】** 向5-胺基-4-(3-(4-甲醯基苯乙烯基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S,E*)-第三丁酯(370 mg, 0.81 mmol)於異丙醇(10 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (740 mg)。混合物在 $\text{H}_2$ 下攪拌隔夜，隨後過濾且濃縮，得到5-胺基-4-(3-(4-(羥甲基)苯乙基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(371 mg, 粗物質)，其不經純化即用於下一步驟中。MS (ESI)  $m/z = 459.2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

**【0161】** 向5-胺基-4-(3-(4-(羥甲基)苯乙基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(371 mg, 0.81 mmol)，

粗物質)於DCM (10 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁(Dess-Martin) (345 mg, 0.81 mmol)。在2 h之後，添加飽和硫代硫酸鈉水溶液，且混合物用EA萃取。經合併之有機層用飽和NaHCO<sub>3</sub>洗滌，隨後用鹽水洗滌，隨後經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且濃縮，以得到呈固體狀之5-胺基-4-(3-(4-甲醯基苯乙基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(300 mg, 粗物質)。MS (ESI)  $m/z = 457.2 [M+H]^+$ 。

**【0162】** 向5-胺基-4-(3-(4-甲醯基苯乙基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(300 mg, 0.68 mmol, 粗物質)及嗎啉(115 mg, 1.32 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(420 mg, 1.98 mmol)。在2 h之後，濃縮混合物，且殘餘物使用製備型TLC用PE/EA (1:1)溶離來純化以得到呈固體狀之5-胺基-4-(3-(4-((*N*-嗎啉基)甲基)苯乙基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(200 mg, 58%產率)。MS (ESI)  $m/z = 528.3 [M+H]^+$ 。

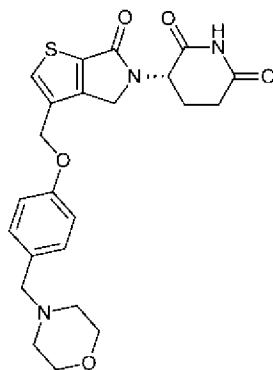
**【0163】** 向5-胺基-4-(3-(4-((*N*-嗎啉基)甲基)苯乙基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(200 mg, 0.38 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加TFA (2 mL)。在1 h之後，濃縮混合物以得到(*S*)-5-胺基-4-(3-(4-((*N*-嗎啉基)甲基)苯乙基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(200 mg, 0.38 mmol, 粗物質)，其不經純化即用於下一步驟中。MS (ESI)  $m/z = 472.2 [M+H]^+$ 。

**【0164】** 向(*S*)-5-胺基-4-(3-(4-((*N*-嗎啉基)甲基)苯乙基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(200 mg, 0.38 mmol, 粗物質)於ACN (10 mL)中之溶液中添加CDI (250 mg, 1.52 mmol)。混合

物在90°C下攪拌隔夜，隨後濃縮，且殘餘物如先前所描述使用製備型HPLC來純化以得到呈固體狀之化合物4 (36 mg, 21%產率)。MS (ESI)  $m/z = 454.1 [M+H]^+$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.96 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.16-7.21 (m, 4 H), 4.98 (dd,  $J = 4.8, 13.2$  Hz, 1 H), 4.11-4.26 (m, 2 H), 3.55 (t,  $J = 4.4$  Hz, 4 H), 3.40 (s, 2 H), 2.84-2.92 (m, 5 H), 2.56-2.61 (m, 1 H), 2.28-2.34 (m, 5 H), 1.96-1.99 (m, 1 H)。

### 實例5.

化合物5：(S)-3-(3-((4-((N-嗎啉基)甲基)苯氧基)甲基)-6-側氧基-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)哌啶-2,6-二酮



【0165】向4-溴-3-甲基噻吩-2-甲酸甲酯(10.0 g, 42.5 mmol)於 $\text{CCl}_4$  (50 mL)中之溶液中添加1-溴-2,5-吡咯啶二酮(9.09 g, 51.1 mmol)及過氧化苯甲醯(1.03 g, 4.25 mmol)。混合物在85°C下攪拌16 h。過濾混合物且用DCM洗滌濾餅。濃縮經合併之有機層，且殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:1)溶離來純化以得到呈固體狀之4-溴-3-(溴甲基)噻吩-2-甲酸甲酯(10.42 g, 粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0166】在0°C下向4-溴-3-(溴甲基)噻吩-2-甲酸甲酯(10.42 g, 33.17 mmol, 粗物質)於DMF (50 mL)中之溶液中添加4,5-二胺基-5-側氧基戊酸(S)-第三丁酯鹽酸鹽(9.50 g, 39.8 mmol)及TEA (7.37 g, 72.9

mmol)。混合物在RT下攪拌隔夜並濃縮。殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:2) 溶離來純化以得到呈油狀之3-(((1-胺基-5-(第三丁氧基)-1,5-二側氧基戊烷-2-基)胺基)甲基)-4-溴噻吩-2-甲酸(S)-甲酯(11.53 g, 80%產率)。MS (ESI)  $m/z$  435.1, 437.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0167】** 向3-(((1-胺基-5-(第三丁氧基)-1,5-二側氧基戊烷-2-基)胺基)甲基)-4-溴噻吩-2-甲酸(S)-甲酯(11.53 g, 26.49 mmol)於THF (110 mL)中之溶液中添加LiOH單水合物(1.67 g, 39.7 mmol)及水(66 mL)。混合物攪拌3 h, 隨後濃縮。殘餘物用水稀釋且用1M HCl酸化至pH為6。在攪拌0.5 h之後, 過濾混合物, 且濾餅用水洗滌且乾燥以得到呈固體狀之(S)-3-(((1-胺基-5-(第三丁氧基)-1,5-二側氧基戊烷-2-基)胺基)甲基)-4-溴噻吩-2-羧酸(14.7 g, 粗物質)。MS (ESI)  $m/z$  421.0, 423.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0168】** 在0°C下向(S)-3-(((1-胺基-5-(第三丁氧基)-1,5-二側氧基戊烷-2-基)胺基)甲基)-4-溴噻吩-2-羧酸(6.70 g, 粗物質, 15.9 mmol)於DMF (150 mL)中之溶液中添加1-羥基苯并三唑(3.22 g, 23.9 mmol)、*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(4.58 g, 23.9 mmol)及DIEA (6.17 g, 47.7 mmol)。混合物在RT下攪拌2 h, 隨後濃縮。殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:1)溶離來純化以得到呈固體狀之5-胺基-4-(3-溴-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(S)-第三丁酯(2.73 g, 43%產率)。MS (ESI)  $m/z$  347.0, 349.0 [M-55]<sup>+</sup>。

**【0169】** 向5-胺基-4-(3-溴-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(S)-第三丁酯(1.00 g, 2.48 mmol)於DMF (6 mL)中之溶液中添加氰化鋅(320 mg, 2.73 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈾(229 mg, 0.25 mmol)及1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵(302 mg, 0.55 mmol)。混合物在

150°C下在微波下攪拌1 h，隨後濃縮。殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:2)溶離來純化以得到呈固體狀之5-胺基-4-(3-氰基-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(428 mg，50%產率)。MS (ESI)  $m/z$  294.0 [M-55]<sup>+</sup>。

**【0170】** 向5-胺基-4-(3-氰基-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(1.12 g，3.21 mmol)及次磷酸二氫鈉(sodium dihydric hypophosphite) (1.66 g，19.26 mmol)於AcOH (5 mL)、吡啶(10 mL)及水(5 mL)之溶液中添加阮尼Ni (200 mg)。混合物攪拌1 h，隨後過濾，且濾餅用DCM洗滌。經合併之有機層用1N HCl洗滌並濃縮。殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:2)溶離來純化以得到呈固體狀之5-胺基-4-(3-甲醯基-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(550 mg，49%產率)。MS (ESI)  $m/z$  297.1, 299.1 [M-55]<sup>+</sup>。

**【0171】** 在0°C下向5-胺基-4-(3-甲醯基-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(550mg，1.56 mmol)於MeOH (40 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(24 mg，0.63 mmol)。混合物在RT下攪拌2 h，隨後濃縮。殘餘物用水稀釋且用DCM萃取。濃縮經合併之有機層以得到呈固體狀之5-胺基-4-(3-(羥甲基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(497 mg，91%產率)。MS (ESI)  $m/z$  299.1, 300.1 [M-55]<sup>+</sup>。

**【0172】** 向5-胺基-4-(3-(羥甲基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(180 mg，0.51 mmol)、4-二甲胺基吡啶(6.0 mg，0.05 mmol)及TEA (103 mg，1.02 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加對甲苯磺醯氯(145 mg，0.76 mmol)。在3 h之後，反應物

用氯化銨水溶液淬滅且用DCM萃取。經合併之有機層濃縮且使用矽膠用PE/EA (1:2)溶離來純化以得到呈油狀之5-胺基-4-(3-(氯甲基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(100 mg, 53%產率)。MS (ESI)  $m/z$  317.0, 319.0 [M-55]<sup>+</sup>。

【0173】 向5-胺基-4-(3-(氯甲基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(100 mg, 0.27 mmol)於ACN (10 mL)中之溶液中添加4-((*N*-嗎啶基)甲基)酚(104 mg, 0.54 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (75 mg, 0.54 mmol)。混合物在80°C下攪拌16 h, 隨後濃縮。殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:2至100% EA)溶離來純化以得到呈油狀之5-胺基-4-(3-((4-((*N*-嗎啶基)甲基)苯氧基)甲基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(70 mg, 49%產率)。MS (ESI)  $m/z$  474.1, 476.1 [M-55]<sup>+</sup>。

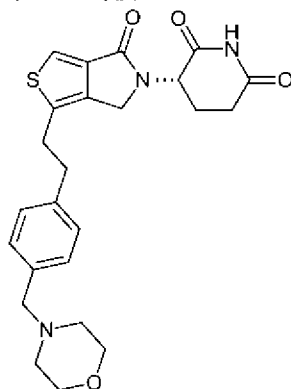
【0174】 5-胺基-4-(3-((4-((*N*-嗎啶基)甲基)苯氧基)甲基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(70 mg, 0.13 mmol)於TFA (1.0 mL)及DCM (4.0 mL)中之混合物攪拌1 h, 隨後濃縮, 以得到呈油狀之(*S*)-5-胺基-4-(3-((4-((*N*-嗎啶基)甲基)苯氧基)甲基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(62 mg, 0.13 mmol, 粗物質), 其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI)  $m/z$  474.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0175】 (*S*)-5-胺基-4-(3-((4-((*N*-嗎啶基)甲基)苯氧基)甲基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(62 mg, 0.13 mmol, 粗物質)及CDI (84 mg, 0.52 mmol)於ACN (5 mL)中之混合物在回流下加熱72 h, 隨後濃縮。殘餘物如先前所描述藉由製備型HPLC純化

以得到呈固體狀之化合物5 (28 mg, 47%產率)。MS (ESI)  $m/z$  456.1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.98 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.22 (d,  $J = 8.8$ , 2 H), 6.98 (d,  $J = 8.4$ , 2 H), 5.15 (s, 2 H), 5.01 (dd,  $J = 13.2$ , 4.8, 1 H), 4.36 (dd,  $J = 48.0$ , 18.0, 2 H), 3.55 (t,  $J = 4.4$ , 4 H), 3.38 (s, 2 H), 2.93-2.84 (m, 1 H), 2.67-2.55 (m, 1 H), 2.51-2.31 (m, 5 H), 2.01-1.98 (m, 1 H)。

### 實例6.

化合物6：(S)-3-(1-(4-((N-嗎啉基)甲基)苯乙基)-4-側氧基-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)哌啶-2,6-二酮



【0176】向5-胺基-4-(1-溴-4-側氧基-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-側氧基戊酸(S)-第三丁酯(500 mg, 1.24 mmol)於甲苯(30 mL)及水(3 mL)中之溶液中添加(E)-4-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)乙烯基)苯甲醛(640 mg, 2.48 mmol)、 $K_2CO_3$  (514 mg, 3.72 mmol)及[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氧化鈣(II) (181 mg, 0.25 mmol)。在100°C下加熱隔夜之後，過濾混合物，且濾餅用DCM洗滌。濃縮經合併之有機層，且殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:1)溶離來純化以得到呈固體狀之5-胺基-4-(1-(4-甲醯基苯乙基)-4-側氧基-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-側氧基戊酸(S,E)-第三丁酯(337 mg, 60%產率)。MS (ESI)  $m/z$  399.0

[M-55]<sup>+</sup>。

【0177】 在N<sub>2</sub>下向5-胺基-4-(1-(4-甲醯基苯乙基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S,E*)-第三丁酯(420 mg, 0.93 mmol)於異丙醇(30 mL)中之溶液中添加Pd/C (1.27 g, 10%, 0.28 mmol)。混合物經脫氣且用H<sub>2</sub>淨化，隨後攪拌隔夜。在過濾之後，濾餅用EA洗滌。濃縮經合併之有機層以得到呈油狀之5-胺基-4-(1-(4-(羥甲基)苯乙基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) *m/z* 403 [M-55]<sup>+</sup>。

【0178】 向5-胺基-4-(1-(4-(羥甲基)苯乙基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(0.93 mmol, 粗物質)於DCM (30.0 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(394 mg, 0.93 mmol)。在2 h之後，混合物用飽和硫代硫酸鈉淬滅且用DCM萃取。經合併之有機層用NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液及鹽水洗滌，隨後濃縮，以得到呈油狀之5-胺基-4-(1-(4-甲醯基苯乙基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(1.0 mmol, 粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) *m/z* 401 [M-55]<sup>+</sup>。

【0179】 向5-胺基-4-(1-(4-甲醯基苯乙基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(1.0 mmol, 粗物質)、嗎啉(174 mg, 2.0 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉乙酸鹽(636 mg, 3.0 mmol)。混合物攪拌隔夜，隨後用飽和硫代硫酸鈉淬滅，且用DCM萃取。經合併之有機層用NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液及鹽水洗滌，隨後濃縮，且使用矽膠用PE/EA (1:2)溶離來純化以得到呈油狀之5-胺基-4-(1-

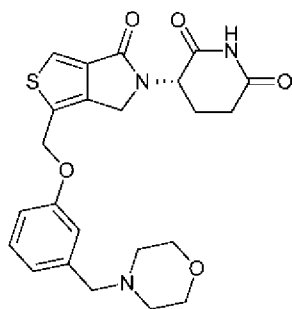
(4-((N-嗎啉基)甲基)苯乙基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(150 mg, 28%產率)。MS (ESI)  $m/z$  472 [ $M-55$ ]<sup>+</sup>。

**【0180】** 5-胺基-4-(1-(4-((N-嗎啉基)甲基)苯乙基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(100 mg, 0.19 mmol)及TFA (2 mL)於DCM (8 mL)中之混合物攪拌2 h, 隨後濃縮, 以得到呈油狀之(*S*)-5-胺基-4-(1-(4-((N-嗎啉基)甲基)苯乙基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(0.19 mmol, 粗物質), 其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI)  $m/z$  472 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>。

**【0181】** (*S*)-5-胺基-4-(1-(4-((N-嗎啉基)甲基)苯乙基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(0.19 mmol, 粗物質)及CDI (123 mg, 0.76 mmol)於ACN (10 mL)中之混合物在80°C下加熱隔夜, 隨後濃縮。殘餘物如先前所描述藉由製備型HPLC純化以得到呈固體狀之化合物6 (19 mg, 22%產率)。MS (ESI)  $m/z$  454.0 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.94 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.21-7.16 (m, 4H), 4.98 (dd,  $J = 13.2, 5.2$  Hz, 1H), 4.04 (dd,  $J = 38.8, 15.2$  Hz, 2H), 3.56-3.54 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 3.09-3.05 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 3H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 5H), 1.95-1.90 (m, 1H)。

#### 實例7.

化合物7: (*S*)-3-(1-((3-((N-嗎啉基)甲基)苯氧基)甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)哌啶-2,6-二酮



【0182】 向5-胺基-4-(1-(氯甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(110 mg, 0.30 mmol)於ACN (3 mL)中之溶液中添加3-((*N*-嗎啉基)甲基)酚(87 mg, 0.45 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (83 mg, 0.60 mmol)。在90°C下加熱4 h之後，混合物用水(5 mL)稀釋且用EA (5 mL)萃取。經合併之有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且濃縮。殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:4)溶離來純化以得到呈固體狀之5-胺基-4-(1-((3-((*N*-嗎啉基)甲基)苯氧基)甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(114 mg, 72%產率)。MS (ESI) *m/z* 530.2 [M+H]<sup>+</sup>。

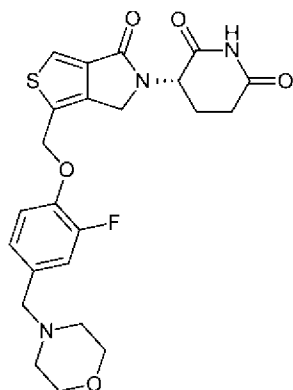
【0183】 向5-胺基-4-(1-((3-((*N*-嗎啉基)甲基)苯氧基)甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(114 mg, 0.22 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液中添加TFA (2 mL)。混合物攪拌2 h，隨後濃縮，以得到呈固體狀之(*S*)-5-胺基-4-(1-((3-((*N*-嗎啉基)甲基)苯氧基)甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(104 mg, 定量)。MS (ESI) *m/z* 474.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0184】 向(*S*)-5-胺基-4-(1-((3-((*N*-嗎啉基)甲基)苯氧基)甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(104 mg, 0.22 mmol)於ACN (6 mL)中之溶液中添加CDI (1.78 mg, 1.10 mmol)。在90°C下加熱16 h之後，過濾混合物，且濃縮濾液。殘餘物如先前所描述藉由

製備型HPLC純化以得到呈固體狀之化合物7 (18.6 mg, 19%產率)。MS (ESI)  $m/z$  456.1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.00 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.26 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.96-6.91 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 5.05-5.01 (m, 1H), 4.37-4.20 (m, 2H), 3.56 (t,  $J = 4.4$  Hz, 4H), 3.43 (s, 2H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.39-2.27 (m, 5H), 2.00-1.97 (m, 1H)。

### 實例8.

化合物8：*(S)*-3-(1-((2-氟-4-((*N*-嗎啉基)甲基)苯氧基)甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)哌啶-2,6-二酮



【0185】攪拌2-氟-4-羥基苯甲醛(1.4 g, 10 mmol)及嗎啉(1.3 g, 15 mmol)於DCM (30 mL)中之混合物0.5 h, 隨後添加 $NaBH_3CN$  (1.3 g, 20 mmol)。在0.5 h之後, 混合物用水洗滌, 且濃縮有機層。殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:12)溶離來純化以得到呈固體狀之3-氟-4-((*N*-嗎啉基)甲基)酚(660 mg, 32%產率)。MS (ESI)  $m/z$  212  $[M+H]^+$ 。

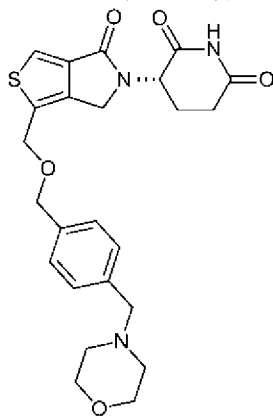
【0186】向5-胺基-4-(1-(氯甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(100 mg, 0.27 mmol)及2-氟-4-((*N*-嗎啉基)甲基)酚(85 mg, 0.42 mmol)於ACN (5 mL)中之溶液中添加 $K_2CO_3$  (75 mg, 0.54 mmol)。在回流下加熱3 h之後, 混合物用水淬滅且

用EA萃取。濃縮經合併之有機層以得到呈油狀之5-胺基-4-(1-((2-氟-4-((N-嗎啉基)甲基)苯氧基)甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(163 mg, 粗物質)。MS (ESI)  $m/z$  548 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0187】** 向5-胺基-4-(1-((2-氟-4-((N-嗎啉基)甲基)苯氧基)甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(148 mg, 0.27 mmol, 粗物質)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TFA (2 mL)。混合物攪拌3 h, 隨後濃縮。殘餘物溶解於ACN (5 mL)中, 添加CDI (66 mg, 0.41 mmol)。在回流下加熱隔夜之後, 混合物冷卻至RT, 用水洗滌, 且用EA萃取。經合併之有機層濃縮且如先前所描述藉由製備型HPLC純化以得到呈固體狀之化合物8 (21.3 mg, 18%產率)。MS (ESI)  $m/z$  474.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.97 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.02 (m, 1H), 4.27 (q, 2H), 3.55 (t, 4H), 3.39 (s, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.31 (t, 4H), 1.99 (m, 1H)。

### 實例9.

化合物9: (*S*)-3-(1-(((4-((N-嗎啉基)甲基)苄基)氧基)甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)哌啶-2,6-二酮



【0188】 向5-胺基-4-(1-(羥甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(370 mg, 1.05 mmol)及4-(溴甲基)苯甲醛(420 mg, 2.1 mmol)於ACN (10 mL)中之溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (580 mg, 4.2 mmol)。在回流下加熱1 h之後，濃縮混合物，且殘餘物使用矽膠用EA溶離來純化以得到呈油狀之5-胺基-4-(1-(((4-甲醯基苄基)氧基)甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(60 mg, 13%產率)。MS (ESI) *m/z* 473.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0189】 向5-胺基-4-(1-(((4-甲醯基苄基)氧基)甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(60 mg, 0.127 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (0.5 mL)。在2 h之後，濃縮混合物以得到呈固體狀之(*S*)-5-胺基-4-(1-(((4-甲醯基苄基)氧基)甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(0.127 mmol, 粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI) *m/z* 417.1 [M+H]<sup>+</sup>。

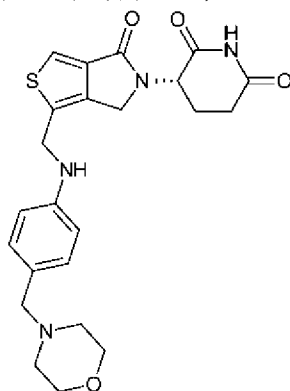
【0190】 向(*S*)-5-胺基-4-(1-(((4-甲醯基苄基)氧基)甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(0.127 mmol, 粗物質)於ACN (2 mL)中之溶液中添加CDI (81 mg, 0.5 mmol)。在90°C下加熱2 h之後，濃縮混合物，且殘餘物藉由製備型TLC用PE/EA (1:2)溶離來純化以得到呈固體狀之(*S*)-4-(((5-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-側氧基-5,6-二氫-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-1-基)甲氧基)甲基)苯甲醛(40 mg, 80%產率)。MS (ESI) *m/z* 399.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0191】 向4-羥基苯甲醛(*S*)-4-(((5-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-側氧基-5,6-二氫-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-1-基)甲氧基)甲基)苯甲醛(40 mg,

0.10 mmol)及嗎啉(26 mg, 0.30 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(106 mg, 0.50 mmol)。在1 h之後，濃縮混合物，且殘餘物如先前所描述藉由製備型HPLC純化以得到呈固體狀之化合物9(5.3 mg, 11% 產率)。MS (ESI)  $m/z$  470.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.96 (s, 1 H), 7.98 (s, 1H), 7.28 (s, 4H), 5.28 (s, 2H), 5.01 (dd,  $J = 5.2, 12.8$  Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.30 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 4.16 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 3.55 (t,  $J = 4.4$  Hz, 4H), 3.44 (s, 2H), 2.55-2.60(m, 1H), 2.51-2.52 (m, 1H), 2.29-2.33 (m, 5H), 1.96-2.00 (m, 1H)。

#### 實例10.

化合物10：(S)-3-(1-(((4-((N-嗎啉基)甲基)苯基)胺基)甲基)-4-側氧基-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)哌啶-2,6-二酮



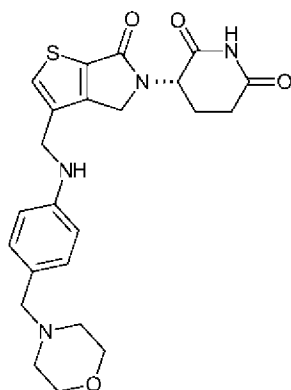
【0192】向5-胺基-4-(1-甲醯基-4-側氧基-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-側氧基戊酸(S)-第三丁酯(140 mg, 0.397 mmol)及4-((N-嗎啉基)甲基)苯胺(92.0 mg, 0.477 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加NaBH(OAc)<sub>3</sub> (253 mg, 1.197 mmol)。混合物攪拌2 h，隨後濃縮，且殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:2)溶離來純化以得到呈固體狀之5-胺基-4-(1-(((4-((N-嗎啉基)甲基)苯基)胺基)甲基)-4-側氧基-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-

5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(130 mg, 62%產率)。MS (ESI)  $m/z$  529.3  $[M+H]^+$ 。

【0193】 向5-胺基-4-(1-(((4-((*N*-嗎啉基)甲基)苯基)胺基)甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(130 mg, 0.246 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。混合物攪拌隔夜，隨後濃縮，且溶解於ACN (6 mL)中。添加CDI (120 mg, 0.738 mmol)，且混合物在90°C下加熱3 h。在濃縮之後，殘餘物如先前所描述藉由製備型HPLC純化以得到呈固體狀之化合物10 (25.2 mg, 22%產率)。MS (ESI)  $m/z$  455.1  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.97 (s, 1H), 7.83 (s, 1 H), 6.99 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.56 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.27 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 5.01-4.97 (m, 1H), 4.42 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 4.27-4.13 (m, 2 H), 3.52 (s, 4H), 3.27 (s, 2H), 2.87-2.86 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.32-2.27 (m, 5H), 1.96-1.90 (m, 1H)。

### 實例11.

化合物11：(*S*)-3-(3-(((4-((*N*-嗎啉基)甲基)苯基)胺基)甲基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)哌啶-2,6-二酮



【0194】 在N<sub>2</sub>下向5-胺基-4-(3-溴-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(1.50 g, 3.73 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>

(355 mg, 0.37 mmol)及dppf (401 mg, 0.74 mmol)於DMF (22 mL)中之混合物中添加Zn(CN)<sub>2</sub> (481 mg, 4.10 mmol)。混合物在150°C下在微波下加熱1 h。在冷卻至RT之後，混合物用水稀釋，過濾，且用EA萃取。有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且濃縮。殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:2)溶離來純化以得到呈油狀之5-胺基-4-(3-氰基-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(300 mg, 23%產率)。MS (ESI) *m/z* 294.1 [M+H-56]<sup>+</sup>。

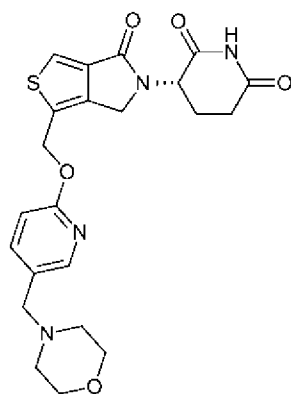
**【0195】** 在0°C下向5-胺基-4-(3-氰基-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(300 mg, 0.86 mmol)於AcOH (1 mL)、吡啶(5 mL)及水(1 mL)之溶液中添加NaH<sub>2</sub>PO<sub>2</sub> (370 mg, 4.30 mmol)及阮尼Ni (200 mg)。混合物攪拌4 h，隨後過濾。濾液用EA萃取，且經合併之有機層用1 N HCl及鹽水洗滌，隨後經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且濃縮。殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:2)溶離來純化以得到呈固體狀之5-胺基-4-(3-甲醯基-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(170 mg, 56%產率)。MS (ESI) *m/z* 297.1 [M+H-56]<sup>+</sup>。

**【0196】** 向5-胺基-4-(3-甲醯基-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(170 mg, 0.483 mmol)及4-((*N*-嗎啶基)甲基)苯胺(130 mg, 0.676 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加NaBH(OAc)<sub>3</sub> (307 mg, 1.45 mmol)。混合物攪拌2 h，隨後濃縮。殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:2)溶離來純化以得到呈固體狀之5-胺基-4-(3-(((4-((*N*-嗎啶基)甲基)苯基)胺基)甲基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(220 mg, 86%產率)。MS (ESI) *m/z* 529.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【0197】 向5-胺基-4-(3-(((4-((N-嗎啶基)甲基)苯基)胺基)甲基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(220 mg, 0.416 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。混合物攪拌隔夜，隨後濃縮。殘餘物溶解於ACN (6 mL)中，且添加CDI (203 mg, 1.250 mmol)。混合物在90°C下加熱3 h，隨後濃縮。殘餘物如先前所描述藉由製備型HPLC純化以得到呈固體狀之化合物11 (45.1 mg, 23% 產率)。MS (ESI)  $m/z$  455.1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.95 (s, 1H), 7.80 (s, 1 H), 6.97 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 6.56 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.07 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 5.01-4.96 (m, 1H), 4.36-4.22 (m, 4H), 3.52 (t,  $J = 4.4$  Hz, 4H), 3.26 (s, 2H), 2.87-2.86 (m, 1H), 2.60-2.57 (m, 1H), 2.31-2.27 (m, 5H), 2.00-1.90 (m, 1H)。

### 實例12.

化合物12：(*S*)-3-(1-(((5-((N-嗎啶基)甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)哌啶-2,6-二酮



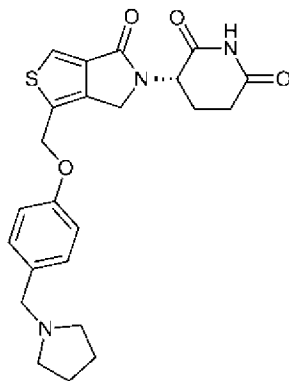
【0198】 向5-胺基-4-(1-(氯甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(150 mg, 0.27 mmol)及5-((N-嗎啶基)甲基)吡啶-2-醇(92 mg, 0.32 mmol)於ACN (10 mL)中之混合物中添加 $K_2CO_3$  (75 mg, 0.54 mmol)。在回流下加熱8 h之後，濃縮混合物，且

殘餘物藉由製備型TLC用PE/EA (1:2)溶離來純化以得到呈固體狀之5-胺基-4-(1-(((5-((N-嗎啉基)甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(40 mg, 19%產率)。

【0199】 向5-胺基-4-(1-(((5-((N-嗎啉基)甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(40 mg, 0.087 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。混合物攪拌2 h, 隨後濃縮。殘餘物溶解於ACN (3 mL)中, 且添加CDI (43 mg, 0.262 mmol)。混合物在回流下加熱8 h, 隨後用水稀釋且用EA萃取。濃縮經合併之有機層, 且殘餘物如先前所描述藉由製備型HPLC純化以得到呈固體狀之化合物12 (4.5 mg, 12%產率)。MS (ESI)  $m/z$  456.8  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.99 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 6.41 (d, 1H), 5.20(q, 2H), 5.00 (m, 1H), 4.25 (q, 2H), 3.55 (t, 4H), 2.20(s, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.27 (t, 4H), 1.97(m, 1H)。

### 實例13.

化合物13：(*S*)-3-(4-側氧基-1-((4-(吡咯啶-1-基)甲基)苯氧基)甲基)-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)哌啶-2,6-二酮



【0200】 向5-胺基-4-(1-(氯甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-

5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(300 mg, 0.80 mmol)於ACN (10 mL)中之溶液中添加4-羥基苯甲醛(108 mg, 0.88 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (166 mg, 1.20 mmol)及KI (133 mg, 0.80 mmol)。混合物攪拌3 h, 隨後濃縮。殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:2)溶離來純化以得到呈固體狀之5-胺基-4-(1-((4-甲醯基苯氧基)甲基)-4-側氧基--4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(350 mg, 95%產率)。MS (ESI) *m/z* 403.1 [M+H-56]<sup>+</sup>。

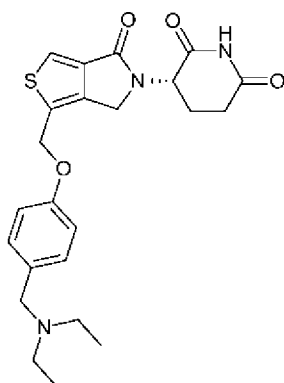
【0201】向5-胺基-4-(1-((4-甲醯基苯氧基)甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(150 mg, 0.327 mmol)及吡咯啉(70 mg, 0.982 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液中添加NaBH(OAc)<sub>3</sub> (208 mg, 0.982 mmol)。混合物攪拌10 h, 隨後濃縮, 且殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:2)溶離來純化以得到呈固體狀之5-胺基-5-側氧基-4-(4-側氧基-1-((4-(吡咯啉-1-基甲基)苯氧基)甲基)-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)戊酸(*S*)-第三丁酯(140 mg, 83%產率)。MS (ESI) *m/z* 514.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0202】向5-胺基-5-側氧基-4-(4-側氧基-1-((4-(吡咯啉-1-基甲基)苯氧基)甲基)-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)戊酸(*S*)-第三丁酯(140 mg, 0.273 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。混合物攪拌隔夜, 隨後濃縮。殘餘物溶解於ACN (8 mL)中, 且添加CDI (133 mg, 0.818 mmol)。混合物在回流下加熱4 h, 隨後濃縮。殘餘物如先前所描述藉由製備型HPLC純化以得到呈固體狀之化合物13 (49.6 mg, 41%產率)。MS (ESI) *m/z* 440.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.97 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 6.96 (d, *J* = 8.8

Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.04-4.99 (m, 1H), 4.36-4.20 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.38-2.31 (m, 5H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.68-1.65 (m, 4H)。

#### 實例14.

化合物14：(S)-3-(1-((4-((二乙胺基)甲基)苯氧基)甲基)-4-側氧基-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)哌啶-2,6-二酮



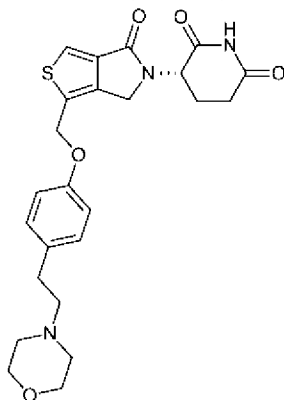
【0203】向5-胺基-4-(1-((4-甲醯基苯氧基)甲基)-4-側氧基-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-側氧基戊酸(S)-第三丁酯(200 mg, 0.436 mmol)及DIEA (96 mg, 1.31 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液中添加NaBH(OAc)<sub>3</sub> (278 mg, 1.31 mmol)。混合物攪拌10 h, 隨後濃縮。殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:2)溶離來純化以得到呈油狀之5-胺基-4-(1-((4-((二乙胺基)甲基)苯氧基)甲基)-4-側氧基-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-側氧基戊酸(S)-第三丁酯(230 mg, 粗物質)。MS (ESI) *m/z* 516.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【0204】向5-胺基-4-(1-((4-((二乙胺基)甲基)苯氧基)甲基)-4-側氧基-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-側氧基戊酸(S)-第三丁酯(230 mg, 0.446 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。混合物攪拌隔夜, 隨後濃縮。殘餘物溶解於ACN (6 mL)中, 且添加CDI (289

mg, 1.786 mmol)。混合物在回流下加熱3 h，隨後濃縮。殘餘物如先前所描述藉由製備型HPLC純化以得到呈固體狀之化合物14之三氟乙酸鹽(25.8 mg, 13%產率)。MS (ESI)  $m/z$  442.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.97 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.12 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 5.05-5.00 (m, 1H), 4.338-4.20 (m, 4H), 3.08-3.00 (m, 4H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 1 H), 1.99-1.97 (m, 1H), 1.23-1.19 (m, 6H)。

### 實例15.

化合物15：(S)-3-(1-((4-(2-(N-嗎啉基)乙基)苯氧基)甲基)-4-側氧基-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)哌啶-2,6-二酮



【0205】在0°C下向2-(4-(苄氧基)苯基)乙醇(2.4 g, 10.5 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液逐滴添加PBr<sub>3</sub> (3.4 g, 12.6 mmol)。混合物在RT下攪拌30 m，隨後添加水，且混合物用DCM萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮，以得到呈油狀之1-(苄氧基)-4-(2-溴乙基)苯(2.6 g, 85%產率)，其不經純化即用於下一步驟中。

【0206】向1-(苄氧基)-4-(2-溴乙基)苯(2.6 g, 8.93 mmol)於DMF (15 mL)中之溶液中添加嗎啉(1.16 g, 13.3 mmol)及碳酸鉀(1.84 g, 13.3 mmol)。混合物在50°C下加熱隔夜，隨後用水淬滅，且用EA萃取。經合

併之有機層經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾，且濃縮。殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:1)溶離來純化以得到呈固體狀之4-(4-(苄氧基)苯乙基)嗎啉(1.5 g, 57% 產率)。MS (ESI)  $m/z$  298[M+H]<sup>+</sup>。

【0207】向4-(4-(苄氧基)苯乙基)嗎啉(500 mg, 1.68 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加Pd/C (200 mg)。混合物經脫氣且用 $\text{H}_2$ 淨化。在攪拌隔夜之後，過濾並濃縮混合物以得到呈油狀之4-(2-(N-嗎啉基)乙基)酚(340 mg, 產率：98%)。MS (ESI)  $m/z$  208[M+H]<sup>+</sup>。

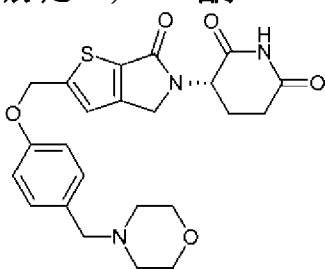
【0208】向5-胺基-4-(1-(氯甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(80 mg, 0.21 mmol)及4-(2-(N-嗎啉基)乙基)酚(66 mg, 0.32 mmol)於ACN (8 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(58 mg, 0.42 mmol)。在80°C下2 h之後，濃縮混合物，且殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:1)溶離來純化以得到呈固體狀之5-胺基-4-(1-((4-(2-(N-嗎啉基)乙基)苯氧基)甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(100 mg, 85% 產率)。MS (ESI)  $m/z$  = 544 [M+H]<sup>+</sup>。

【0209】向5-胺基-4-(1-((4-(2-(N-嗎啉基)乙基)苯氧基)甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(100 mg, 0.22 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TFA (2 mL)。在2 h之後，濃縮混合物，且殘餘物溶解於ACN (8 mL)中，且添加CDI (143 mg, 0.88 mmol)。在95°C下3 h之後，混合物用水洗滌。濃縮有機相，且殘餘物如先前所描述使用製備型HPLC來純化以得到呈固體狀之化合物15 (27 mg, 26% 產率)。MS (ESI)  $m/z$  470 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.97 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 6.93

(d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.02 (dd,  $J = 5.2, 5.2$  Hz, 1H), 4.19-4.36 (q, 2H), 3.56 (t, 4H), 2.84-2.92 (m, 1H), 2.66 (t, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.40 (t, 4H), 2.36 (m, 1H), 1.97-1.99 (m, 1H)。

### 實例16.

化合物16：(S)-3-(2-((4-((N-嗎啉基)甲基)苯氧基)甲基)-6-側氧基-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)哌啶-2,6-二酮



【0210】 在0°C下向5-溴-3-甲基噻吩-2-羧酸(4.4 g, 20 mmol)於DCM中之溶液中添加乙二醯氯(5.1 g, 40 mmol)及DMF (10滴)。混合物在0°C下攪拌2 h，隨後添加MeOH (20 mL)。在0°C下1 h之後，濃縮混合物，且殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:1)溶離來純化以得到呈固體狀之5-溴-3-甲基噻吩-2-甲酸甲酯(2.615 g, 56%產率)。

【0211】 向5-溴-3-甲基噻吩-2-甲酸甲酯(2.615 g, 11.18 mmol)於CCl<sub>4</sub> (30 mL)中之溶液中添加NBS (2.387 g, 13.41 mmol)及過氧化苯甲醯(270.5 mg, 1.12 mmol)。混合物在85°C下攪拌16 h，隨後冷卻至RT，過濾，且用DCM洗滌。濃縮經合併之有機層，且殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:1)溶離來純化以得到呈固體狀之5-溴-3-(溴甲基)噻吩-2-甲酸甲酯(2.784 g, 80%產率)。

【0212】 在0°C下向5-溴-3-(溴甲基)噻吩-2-甲酸甲酯(2.784 g, 8.92 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加4,5-二胺基-5-側氧基戊酸(S)-第三丁酯(3.186 g, 13.39 mmol)及TEA (1.8 g, 17.84 mmol)。混合物攪拌16

h，隨後濃縮。殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:2)溶離來純化以得到呈油狀之3-(((1-胺基-5-(第三丁氧基)-1,5-二側氧基戊烷-2-基)胺基)甲基)-5-溴噻吩-2-甲酸(S)-甲酯(3.439 g，89%產率)。MS (ESI)  $m/z$  435.1, 437.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0213】向3-(((1-胺基-5-(第三丁氧基)-1,5-二側氧基戊烷-2-基)胺基)甲基)-5-溴噻吩-2-甲酸(S)-甲酯(2.51 g，5.79 mmol)於THF (15 mL)及水(15 mL)中之溶液中添加LiOH單水合物(365 mg，8.68 mmol)。在3 h之後，濃縮混合物，且殘餘物用水稀釋。水層用1M HCl酸化至pH為6。在攪拌0.5 h之後，過濾混合物，且濾餅用水洗滌，隨後乾燥，以得到呈固體狀之(S)-3-(((1-胺基-5-(第三丁氧基)-1,5-二側氧基戊烷-2-基)胺基)甲基)-5-溴噻吩-2-羧酸(2.43 g，粗物質)。MS (ESI)  $m/z$  421.0, 423.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0214】在0°C下向(S)-3-(((1-胺基-5-(第三丁氧基)-1,5-二側氧基戊烷-2-基)胺基)甲基)-5-溴噻吩-2-羧酸(2.43 g，粗物質，5.79 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加HATU (3.29 g，8.68 mmol)及DIEA (1.49 g，11.6 mmol)。混合物在RT下攪拌2 h，隨後濃縮。殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:2)溶離來純化以得到呈固體狀之5-胺基-4-(2-溴-6-側氧基-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-側氧基戊酸(S)-第三丁酯(1.50 g，65%產率)。MS (ESI)  $m/z$  403.0, 405.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0215】向5-胺基-4-(2-溴-6-側氧基-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5(6H)-基)-5-側氧基戊酸(S)-第三丁酯(1.50 g，3.72 mmol)於DMF (24 mL)中之溶液中添加氰化鋅(480 mg，4.11 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈣(342 mg，0.36 mmol)及1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵(453 mg，0.81 mmol)。混合

物在150°C下在微波下加熱1 h，隨後濃縮。殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:2)溶離來純化以得到呈固體狀之5-胺基-4-(2-氰基-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(956 mg，71%產率)。MS (ESI)  $m/z$  350.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0216】向5-胺基-4-(2-氰基-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(850 mg，2.44 mmol)及次磷酸二氫鈉(1.07 g，12.2 mmol)於AcOH (5 mL)、吡啶(10 mL)及水(5 mL)之溶液中添加阮尼Ni (300 mg)。在1 h之後，過濾混合物，且濾液用1M HCl洗滌，隨後濃縮。殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:2)溶離來純化以得到呈固體狀之5-胺基-4-(2-甲醯基-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(533 mg，62%產率)。MS (ESI)  $m/z$  353.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0217】在0°C下向5-胺基-4-(2-甲醯基-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(594 mg，1.69 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(26 mg，0.68 mmol)。混合物在RT下攪拌2 h，隨後濃縮。殘餘物用水稀釋且用DCM萃取。濃縮經合併之有機層以得到呈固體狀之5-胺基-4-(2-(羥甲基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(408 mg，68%產率)。MS (ESI)  $m/z$  355.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0218】向5-胺基-4-(2-(羥甲基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(308 mg，0.87 mmol)、4-二甲胺基吡啶(10.9 mg，0.08 mmol)及TEA (219 mg，2.18 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加對甲苯磺醯氯(249 mg，1.31 mmol)。混合物攪拌3 h，隨

後用氯化銨水溶液淬滅且用DCM萃取。經合併之有機層濃縮且使用矽膠用PE/EA (1:2)溶離來純化以得到呈固體狀之5-胺基-4-(2-(氯甲基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(200 mg, 62%產率)。MS (ESI)  $m/z$  373.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0219】向5-胺基-4-(2-(氯甲基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(268 mg, 0.72 mmol)於ACN (10 mL)中之溶液中添加4-((*N*-嗎啉基)甲基)酚(278 mg, 1.44 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (198 mg, 1.44 mmol)。混合物在80°C下加熱4 h, 隨後濃縮。殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:2)溶離來純化以得到呈固體狀之5-胺基-4-(2-((4-((*N*-嗎啉基)甲基)苯氧基)甲基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(145 mg, 38%產率)。MS (ESI)  $m/z$  530.2 [M+H]<sup>+</sup>。

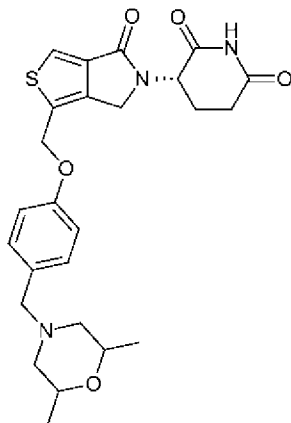
【0220】5-胺基-4-(2-((4-((*N*-嗎啉基)甲基)苯氧基)甲基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(145 mg, 0.27 mmol)及TFA (4 mL)於DCM (8 mL)中之混合物攪拌12 h, 隨後濃縮, 以得到呈油狀之(*S*)-5-胺基-4-(2-((4-((*N*-嗎啉基)甲基)苯氧基)甲基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(129 mg, 0.27 mmol, 粗物質), 其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI)  $m/z$  474.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0221】(*S*)-5-胺基-4-(2-((4-((*N*-嗎啉基)甲基)苯氧基)甲基)-6-側氧基-4*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(129 mg, 0.27 mmol, 粗物質)及CDI (176 mg, 1.09 mmol)於ACN (10 mL)中之混合物在90°C下攪拌4 h。在濃縮之後, 殘餘物如先前所描述藉由製備型HPLC純

化以得到呈固體狀之化合物16 (28.1 mg, 23%產率)。MS (ESI)  $m/z$  456.1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.97 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.01-6.99 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.00 (dd,  $J = 8.4, 13.2$  Hz, 1H), 4.55 (dd,  $J = 36.4, 54.4$  Hz, 2H), 3.58-3.52 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, H), 2.02-1.98 (m, 1H)。

### 實例17.

化合物17：(3*S*)-3-(1-((4-((2,6-二甲基(*N*-嗎啉基))甲基)苯氧基)甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)哌啶-2,6-二酮



【0222】向5-胺基-4-(1-(氯甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(372 mg, 1.0 mmol)與4-羥基苯甲醛(134 mg, 1.1 mmol)於ACN (10 mL)中之混合物中添加 $K_2CO_3$  (269 mg, 1.5 mmol)及KI (83 mg, 0.5 mmol)。在回流下加熱2 h之後，混合物用水稀釋且用EA萃取。濃縮經合併之有機層，且殘餘物使用矽膠用DCM/MeOH (30:1至15:1)溶離來純化以得到呈固體狀之5-胺基-4-(1-((4-甲醯基苯氧基)甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(423 mg, 92%產率)。

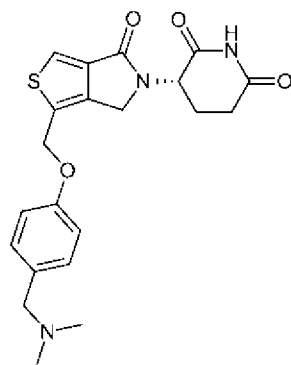
【0223】向5-胺基-4-(1-((4-甲醯基苯氧基)甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩

并[3,4-c]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(200 mg, 0.44 mmol)及2,6-二甲基嗎啉(50 mg, 0.44 mmol)於DCM (10 mL)中之混合物中添加NaBH<sub>3</sub>CN (33 mg, 0.54 mmol)。在攪拌隔夜之後，濃縮混合物，且殘餘物藉由製備型TLC用PE/EA (1:2)溶離來純化以得到呈固體狀之5-胺基-4-(1-((4-((2,6-二甲基(*N*-嗎啉基))甲基)苯氧基)甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(4*S*)-第三丁酯(62 mg, 30% 產率)。MS (ESI) *m/z* 557 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0224】** 向5-胺基-4-(1-((4-((2,6-二甲基(*N*-嗎啉基))甲基)苯氧基)甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(4*S*)-第三丁酯(62 mg, 0.11 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。在攪拌2 h之後，濃縮混合物。殘餘物溶解於ACN (5 mL)中，且添加CDI (89 mg, 0.55 mmol)。混合物在回流下加熱隔夜，隨後濃縮。殘餘物如先前所描述藉由製備型HPLC純化以得到呈固體狀之化合物17 (15 mg, 28% 產率)。MS (ESI) *m/z* 484.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.98 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.21 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.02 (m, 1H), 4.27 (q, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.36 (t, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.63 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.00 (s, 6H)。

### 實例18.

化合物18：(*S*)-3-(1-((4-((二甲胺基)甲基)苯氧基)甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6*H*)-基)哌啶-2,6-二酮

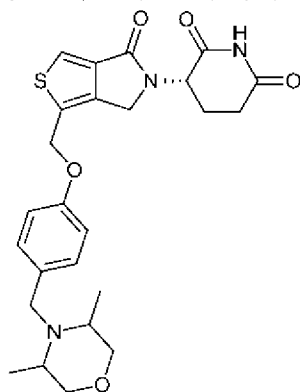


【0225】 向5-胺基-4-(1-((4-甲醯基苯氧基)甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(493 mg, 1.0 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TFA (5 mL)。在2 h之後，濃縮混合物。殘餘物溶解於ACN (10 mL)中，且添加CDI (810 mg, 5 mmol)。所得混合物在回流下加熱隔夜。在添加水之後，混合物用EA萃取，且濃縮經合併之有機層以得到呈固體狀之(*S*)-4-((5-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-側氧基-5,6-二氫-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-1-基)甲氧基)苯甲醛(150 mg, 39%產率)。MS (ESI)  $m/z$  385 [M+H]<sup>+</sup>。

【0226】 向(*S*)-4-((5-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-側氧基-5,6-二氫-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-1-基)甲氧基)苯甲醛(80 mg, 0.21 mmol)與二甲胺(0.12 mL, 0.25 mmol)於THF (3 mL)中之混合物中添加NaBH<sub>3</sub>CN (27 mg, 0.42 mmol)。在攪拌隔夜之後，濃縮混合物，且殘餘物如先前所描述藉由製備型HPLC純化以得到呈固體狀之化合物18 (19.4 mg, 22%產率)。MS (ESI)  $m/z$  414.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.97 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.20 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.01 (m, 1H), 4.28 (q, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.11 (s, 6H), 1.99(m, 1H)。

### 實例19.

化合物19：(3S)-3-(1-((4-((3,5-二甲基(N-嗎啉基))甲基)苯氧基)甲基)-4-側氧基-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)哌啶-2,6-二酮



【0227】向5-胺基-4-(1-(氯甲基)-4-側氧基-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-側氧基戊酸(S)-第三丁酯(300 mg, 0.805 mmol)於ACN (7 mL)中之溶液中添加4-羥基苯甲醛(108.2 mg, 0.8859 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (222.3 mg, 0.4027 mmol)。在80°C下加熱2 h之後，濃縮混合物，且殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:2)溶離來純化以得到呈固體狀之5-胺基-4-(1-((4-甲醯基苯氧基)甲基)-4-側氧基-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-側氧基戊酸(S)-第三丁酯(358 mg, 97%產率)。MS (ESI) *m/z* 459 [M+H]<sup>+</sup>。

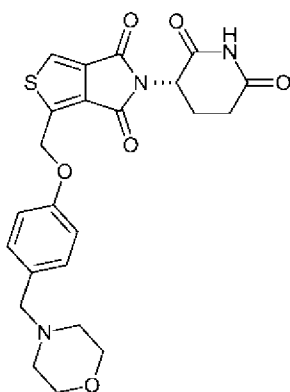
【0228】在0°C下向5-胺基-4-(1-((4-甲醯基苯氧基)甲基)-4-側氧基-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-側氧基戊酸(S)-第三丁酯(257 mg, 0.561 mmol)於DCM (8 mL)中之溶液中添加TFA (3 mL)。在RT下8 h之後，濃縮混合物。殘餘物用ACN (8 mL)溶解，且添加CDI (363.6 mg, 2.244 mmol)。混合物在80°C下加熱隔夜，隨後濃縮。殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:2)溶離來純化以得到呈固體狀之(S)-4-((5-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-側氧基-5,6-二氫-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-1-基)甲氧基)苯甲醛(188 mg, 87%產率)。MS (ESI) *m/z* 385 [M+H]<sup>+</sup>。

【0229】在0°C下向(S)-4-((5-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-4-側氧基-

5,6-二氫-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-1-基)甲氧基)苯甲醛(143 mg, 0.372 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加3,5-二甲基嗎啉(85.7 mg, 0.745 mmol)、鈦酸四乙酯(254.8 mg, 1.117 mmol)及NaBH(OAc)<sub>3</sub> (394.7 mg, 1.862 mmol)。在回流下加熱2 d之後，濃縮混合物。殘餘物使用矽膠用MeOH/DCM(0%至8%)溶離來純化，隨後如先前所描述藉由製備型HPLC進一步純化以得到呈固體狀之化合物19 (52.1 mg, 23%產率)。MS (ESI) *m/z* 484 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.97 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.99-5.04 (m, 1H), 4.24-4.37 (m, 2H), 3.84 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.53-3.56 (m, 2H), 3.21-3.26 (m, 3H), 2.84-2.93 (m, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.56-2.65 (m, 1H), 2.31-2.35 (s, 1H), 1.97-2.00 (s, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

#### 實例20.

化合物20：(S)-5-(2,6-二側氧基哌啶-3-基)-1-((4-((N-嗎啉基)甲基)苯氧基)甲基)-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-4,6(5*H*)-二酮



【0230】 在0°C下向2-氰基噻吩-3,4-二甲酸二甲酯(1.90 g, 8.44 mmol)於AcOH (8 mL)、吡啶(16 mL)及水(8 mL)之溶液中添加NaH<sub>2</sub>PO<sub>2</sub> (5.80 g, 67.6 mmol)及阮尼Ni (1.0 g)。混合物在RT下攪拌3 h，隨後過

濾。濾液用DCM萃取，且經合併之有機層用1 N HCl洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且濃縮，以得到2-甲醯基噻吩-3,4-二甲酸二甲酯(1.0 g，52%產率)，其不經純化即用於下一步驟中。MS (ESI) *m/z* 229.0[M+1]<sup>+</sup>。

**【0231】** 在0°C下向2-甲醯基噻吩-3,4-二甲酸二甲酯(1.0 g，4.4 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液逐份添加硼氫化鈉(250 mg，6.6 mmol)。在RT下2 h之後，濃縮混合物以得到呈膠狀之2-(羥甲基)噻吩-3,4-二甲酸二甲酯(1.0 g，粗物質)，其不經純化即用於下一步驟中。MS (ESI) *m/z* 231.1[M+H]<sup>+</sup>。

**【0232】** 向2-(羥甲基)噻吩-3,4-二甲酸二甲酯(1.0 g，4.4 mmol，粗物質)於甲苯(10 mL)中之溶液逐滴添加亞硫醯氯(10 mL，50 mmol)。混合物在80°C下攪拌隔夜，隨後濃縮，且殘餘物使用矽膠用PE/EA (4:1)溶離來純化以得到2-(氯甲基)噻吩-3,4-二甲酸二甲酯(905 mg，83%產率)。MS (ESI) *m/z* 249.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0233】** 在0°C下向2-(氯甲基)噻吩-3,4-二甲酸二甲酯(810 mg，3.26 mmol)於THF (5 mL)中之溶液逐份添加氫化鈉(60%於礦物油中之分散液，196 mg，3.92 mmol)。混合物經脫氣且用N<sub>2</sub>淨化。在0°C下30 m之後，添加4-((N-嗎啶基)甲基)酚(756 mg，3.92 mmol)於THF (5 mL)中之溶液。在80°C下16 h之後，濃縮混合物，且殘餘物使用矽膠用PE/EA (4:1)溶離來純化以得到呈固體狀之2-((4-((N-嗎啶基)甲基)苯氧基)甲基)噻吩-3,4-二甲酸二甲酯(604 mg，46%產率)。MS (ESI) *m/z* 406.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0234】** 向2-((4-((N-嗎啶基)甲基)苯氧基)甲基)噻吩-3,4-二甲酸二甲酯(857 mg，2.12 mmol)於THF (4 mL)及H<sub>2</sub>O (4 mL)中之混合物中添加LiOH單水合物(444 mg，10.58 mmol)。在16 h之後，混合物濃縮，隨後

用水稀釋，且用1N HCl酸化至pH為2。過濾混合物，且濾餅用水洗滌且乾燥以得到呈固體狀之2-((4-((N-嗎啉基)甲基)苯氧基)甲基)噻吩-3,4-二甲酸(604 mg, 76%產率)，其不經純化即用於下一步驟中。MS (ESI)  $m/z$ 378.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0235】 2-((4-((N-嗎啉基)甲基)苯氧基)甲基)噻吩-3,4-二甲酸(604 mg, 1.6 mmol)於乙酸酐(15 mL)中之混合物在80°C下加熱4 h，隨後濃縮，以得到呈油狀之4-((4-((N-嗎啉基)甲基)苯氧基)甲基)噻吩并[3,4-c]呋喃-1,3-二酮(574 mg, 粗物質)，其不經純化即用於下一步驟中。

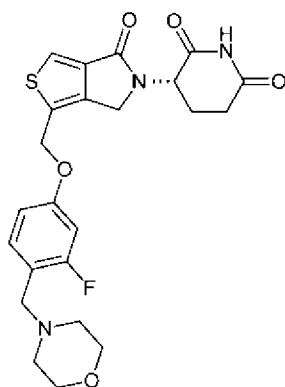
【0236】 向4-((4-((N-嗎啉基)甲基)苯氧基)甲基)噻吩并[3,4-c]呋喃-1,3-二酮(574 mg, 1.6 mmol, 粗物質)於THF (20 mL)中之溶液中添加4,5-二胺基-5-側氧基戊酸(S)-第三丁酯鹽酸鹽(381 mg, 1.6 mmol)及DIEA (250 mg, 1.92 mmol)。在4 h之後，添加CDI (312 mg, 1.92 mmol)及DMAP (20 mg, 0.16 mmol)，且混合物在回流下加熱6 h，隨後濃縮。殘餘物使用矽膠管柱用PE/EA (1:1)溶離來純化以得到呈固體狀之5-胺基-4-(1-((4-((N-嗎啉基)甲基)苯氧基)甲基)-4,6-二側氧基-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-側氧基戊酸(S)-第三丁酯(260 mg, 28%產率)。MS (ESI)  $m/z$ 544.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0237】 向5-胺基-4-(1-((4-((N-嗎啉基)甲基)苯氧基)甲基)-4,6-二側氧基-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-側氧基戊酸(S)-第三丁酯(260 mg, 0.48 mmol)於DCM (6 mL)中之溶液中添加TFA (2 mL)。在16 h之後，濃縮混合物以得到呈固體狀之(S)-5-胺基-4-(1-((4-((N-嗎啉基)甲基)苯氧基)甲基)-4,6-二側氧基-4H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5(6H)-基)-5-側氧基戊酸(233 mg, 定量產量)。MS (ESI)  $m/z$  488.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0238】 向(*S*)-5-胺基-4-(1-((4-((*N*-嗎啉基)甲基)苯氧基)甲基)-4,6-二側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(233 mg, 0.48 mmol)於ACN (10 mL)中之溶液中添加CDI (233 mg, 1.44 mmol)。在16 h之後在80°C下，混合物濃縮，隨後使用矽膠用PE/EA (1:1)隨後如先前所描述用製備型HPLC溶離來純化，以得到呈固體狀之化合物20 (64 mg, 29%產率)。MS (ESI)  $m/z$  469.9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  11.09 (s, 1H),  $\delta$  8.40 (s, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.01 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 5.50 (s, 2H), 5.07 (dd,  $J = 5.6, 7.2$  Hz, 1 H), 3.55 (t,  $J = 4.8$  Hz, 4H), 3.39 (s, 2H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.50-2.47 (m, 1H), 2.32 (t,  $J = 4.4$  Hz, 4H), 2.07-2.02 (m, 1H)。

#### 實例21.

化合物21：(*S*)-3-(1-((3-氟-4-((*N*-嗎啉基)甲基)苯氧基)甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)哌啶-2,6-二酮



【0239】 攪拌3-氟-4-羥基苯甲醛(1.4 g, 10 mmol)及嗎啉(1.3 g, 15 mmol)於DCM (30 mL)中之混合物0.5 h，隨後添加NaBH<sub>3</sub>CN (1.3 g, 20 mmol)。在0.5 h之後，混合物用水洗滌，且濃縮有機層。殘餘物使用矽膠用PE/EA (1:1)溶離來純化以得到呈油狀之3-氟-4-((*N*-嗎啉基)甲基)酚(1.1 g, 52%產率)。MS (ESI)  $m/z$  212 [M+H]<sup>+</sup>。

【0240】 向5-胺基-4-(1-(氯甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(100 mg, 0.27 mmol)及3-氟-4-((*N*-嗎啉基)甲基)酚(68 mg, 0.32 mmol)於ACN (5 mL)中之溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (75 mg, 0.54 mmol)。在回流下加熱4 h之後，反應物用水淬滅且用EA萃取。濃縮經合併之有機層以得到呈油狀之5-胺基-4-(1-((3-氟-4-((*N*-嗎啉基)甲基)苯氧基)甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(180 mg, 粗物質)。MS (ESI) *m/z* 548 [M+H]<sup>+</sup>。

【0241】 向5-胺基-4-(1-((3-氟-4-((*N*-嗎啉基)甲基)苯氧基)甲基)-4-側氧基-4*H*-噻吩并[3,4-*c*]吡咯-5(6*H*)-基)-5-側氧基戊酸(*S*)-第三丁酯(160 mg, 0.27 mmol, 粗物質)於DCM (5 mL)中之溶液中添加TFA (2 mL)。在3 h之後，濃縮混合物。殘餘物溶解於ACN (5 mL)中，且添加CDI (216 mg, 1.35 mmol)。在回流下加熱2 d之後，混合物用水洗滌且用EA萃取。經合併之有機層濃縮且如先前所描述藉由製備型HPLC純化以得到呈固體狀之化合物21 (36.7 mg, 29%產率)。MS (ESI) *m/z* 474.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.97 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.02 (m, 1H), 4.27 (q, 2H), 3.54 (t, 4H), 3.43 (s, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.32 (t, 4H), 1.99(m, 1H)。

【0242】 化合物22-31可根據實例1-21中所描述的類似合成程序來製備。

## 實例22. 生物分析

### 西方墨點分析

【0243】 MV-4-11細胞在補充有10%胎牛血清、鏈黴素及青黴素之RPMI 1640培養基中生長。

【0244】 細胞以大致 $10^6$ 個細胞/mL來培養且在DMSO或所指示之化合物中培育6-8小時。使用RIPA試劑根據製造商的方案(Pierce)製備全細胞萃取物。簡要地， $3 \times 10^6$ 個細胞在PBS中洗滌一次，細胞集結粒再懸浮於RIPA緩衝液中且允許在冰上培育15分鐘。細胞碎片藉由離心去除且將清除之全細胞溶解物轉移至新試管中以用於進一步分析。

【0245】 對於西方墨點分析，全細胞蛋白質萃取物在4-12% SDS-聚丙烯醯胺凝膠上分離、轉移至硝化纖維素且用指定初級抗體探測。膜隨後經洗滌且用適當IRDye二級抗體(LI-COR)探測。使用Odyssey成像系統(LI-COR)偵測到訊號。

【0246】 以下抗體用於此等研究：抗eRF3/GSPT1：Abcam，ab126090 (Cambridge，MA)；抗Ikaros：Abcam，ab191394 (Cambridge，MA)；抗CK1 $\alpha$ ：Abcam，ab108296 (Cambridge，MA)； $\beta$ -肌動蛋白(8H10D10)小鼠單株抗體：Cell Signaling Technology，#3700 (Danvers，MA)；IRDye 680RD山羊抗兔抗體：LI-COR，926-68071 (Lincoln，NE)；IRDye 800CW山羊抗小鼠抗體：LI-COR，926-32210 (Lincoln，NE)。

【0247】 IKAROS活性展示於表1及2中。CK-1 $\alpha$ 活性展示於表3中。GSPT1活性展示於表4中。在表1-4中之各者中，降解值%報導為「A」、「B」、「C」或「D」。「A」表示小於25%之降解值% (值 $< 25\%$ )。「B」表示等於或多於25%且小於50%之降解值% ( $25\% \leq \text{值} < 50\%$ )。「C」表示等於或多於50%且小於75%之降解值% ( $50\% \leq \text{值} < 75\%$ )。「D」表示等於或

多於75%之降解值% (值 $\geq$  75%)。

表1. IKAROS降解分析中之化合物之活性。在10  $\mu$ M下測試化合物。

化合物編號	在10 $\mu$ M下之IKAROS %降解
3	C
14	B
16	A
18	C
20	B

表2. IKAROS降解分析中之化合物之活性。在1  $\mu$ M下測試化合物。

化合物編號	在1 $\mu$ M下之IKAROS %降解
1	D
4	B
6	B
7	C
8	B
13	B
15	B
17	C
19	C

表3. CK1 $\alpha$ 降解分析中之化合物\*之活性。在1  $\mu$ M下測試化合物。

化合物編號	在1 $\mu$ M下之CK1 $\alpha$ %降解
1	D
4	B
13	C
14	C
15	B
17	D
18	D
19	D

表4. GSPT1降解分析中之化合物\*之活性。在1  $\mu$ M下測試化合物。

化合物編號	在1 $\mu$ M下之GSPT1 %降解
1	C
2	B
4	B
19	C

### 基於細胞的分析

【0248】 冷凍之初級血液單核細胞(primary blood mononuclear cell, PBMC)或冷凍的CD14+ 經動員周邊血液單核球係購自AllCells (PB003F, Normal Peripheral Blood MNC (Alameda, CA))。細胞經快

速解凍，用RPMI-1640 (10% FBS/1% Pen-Strep)洗滌1次且以200,000個細胞/孔接種於96孔培養盤中。細胞僅用DMSO或用所指示之化合物預處理1 h，且隨後用100 ng/mL脂多醣(LPS)誘導18-24 h。根據製造商的方案使用Meso Scale分析來分析上清液之IL-1 $\beta$ 、IL-6及TNF $\alpha$ 。陰性對照孔用DMSO處理。

【0249】對於IL-2分析，用1  $\mu$ g/mL抗人類CD3抗體(OKT3，eBioscience Inc.，San Diego，CA)預塗佈96孔培養盤。在用PBS洗滌之後，添加所指示之化合物(50  $\mu$ L/孔)，隨後PBMC以300-400萬個細胞/mL (150  $\mu$ L/孔)稀釋。將培養盤培育24 h，且收集上清液以用於Mesoscale IL-2分析。IL-2活性量測為與DMSO對照之倍差。

【0250】IL-1 $\beta$ 活性展示於表5中。IL-6活性展示於表6中。TNF $\alpha$ 活性展示於表7中。IL-2活性展示於表8中。在表5-7中之各者中，抑制值%報導為「A」、「B」、「C」或「D」。「A」表示小於50%之抑制值% (值 < 50%)。「B」表示等於或多於50%且小於70%之抑制值% (50%  $\leq$  值 < 70%)。「C」表示等於或多於70%且小於90%之抑制值% (70%  $\leq$  值 < 90%)。「D」表示等於或多於90%之抑制值% (值  $\geq$  90%)。在表8中，倍數變化值報導為「A」、「B」、「C」或「D」。「A」表示等於或小於1之倍數變化值(值  $\leq$  1)。「B」表示大於1且等於或小於2之倍數變化值(1 < 值  $\leq$  2)。「C」表示大於2且等於或小於3之倍數變化值(2 < 值  $\leq$  3)。「D」表示大於3之倍數變化值(值 > 3)。

表5. IL-1 $\beta$ 抑制分析中之化合物之活性。在10  $\mu$ M下測試化合物。

化合物編號	在10 $\mu$ M下之IL-1 $\beta$ 抑制%
1	D
2	A
6	C
7	C

8	D
9	C
10	C
13	D
14	C
15	D
17	C
18	B
19	C
20	B

表6. IL-6抑制分析中之化合物\*之活性。在10  $\mu$ M下測試化合物。

化合物編號	在10 $\mu$ M下之IL-6抑制%
1	B
6	A
8	C
9	A
10	A
13	B
14	A
15	B
17	A
19	A

表7. TNF- $\alpha$ 抑制分析中之化合物之活性。在10  $\mu$ M下測試化合物。

化合物編號	在10 $\mu$ M下之TNF- $\alpha$ 抑制%
2	A
3	A
6	C
7	C
8	D
9	D
10	D
11	A
12	A
13	D
14	C
15	C
16	A
17	D
18	C
19	C
20	B

表8. IL-2倍數變化分析中之化合物\*之活性。在10  $\mu$ M下測試化合物。

化合物編號	在10 $\mu$ M下之IL-2倍數變化
1	B
2	B
3	A

4	C
5	B
6	C
7	C
8	C
9	D
10	C
11	B
12	B
13	C
14	C
15	D
16	A
17	B
18	C
19	A
20	B

### 細胞活力分析

【0251】 MOLM-13細胞在補充有10%胎牛血清、鏈黴素及青黴素之RPMI 1640培養基中培養，且以2500個細胞/孔接種於白壁96孔營養盤中。細胞在37°C及5% CO<sub>2</sub>下在DMSO (對照)或所指示之化合物中培育3天。在培育期之後，向各孔添加100 μL CellTiterGlow (CTG) 試劑 (CellTiter-Glo<sup>®</sup>發光細胞活力分析，Promega (Madison, WI))。在振盪的情況下培育10分鐘之後，使用EnVision多模式培養盤讀取器來量測發光。

【0252】 MOLM-13細胞活力分析中之化合物之抗增殖活性展示於表9中。作為DMSO %之MOLM-13細胞活力值報導為「A」、「B」、「C」或「D」。「A」表示小於25%之活力值% (值 < 25%)。「B」表示等於或多於25%且小於50%之活力值% (25% ≤ 值 < 50%)。「C」表示等於或多於50%且小於75%之活力值% (50% ≤ 值 < 75%)。「D」表示等於或多於75%之活力值% (值 ≥ 75%)。結果指示化合物抑制諸如白血病細胞活力之癌細胞活力。

表9. MOLM-13細胞活力分析中之化合物之活性。在10 μM下測試化合

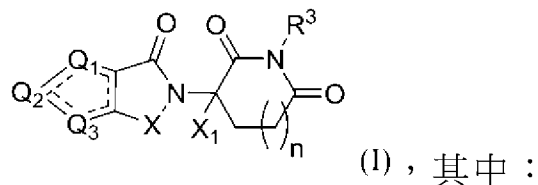
物。

化合物編號	在10 $\mu$ M下MOLM-13細胞活力% DMSO
1	C
10	B
11	A
13	C
14	C
17	C
18	A
19	C
20	A

## 【發明申請專利範圍】

## 【第 1 項】

一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



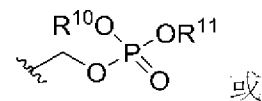
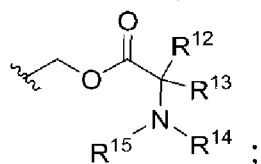
Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub>及Q<sub>3</sub>中之一者為-S-；Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub>及Q<sub>3</sub>中之一者為CR<sup>1</sup>；且Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub>及Q<sub>3</sub>中的一者為CR<sup>2</sup>；

各==為碳-碳單鍵、碳-碳雙鍵或碳-硫單鍵；

R<sup>1</sup>為H、氫、羥基、鹵素、氰基、硝基、視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、視情況經取代之C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、視情況經取代之胺基或視情況經取代之C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>碳環基；

R<sup>2</sup>為 ；

R<sup>3</sup> 為 H、氫、視情況經取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、



X為C=O、CHR<sup>4A</sup>或CR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>；

各R<sup>4A</sup>及R<sup>4B</sup>獨立地為H、氫或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

X<sub>1</sub>為H、氫、氟或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

X<sub>A</sub>、X<sub>B</sub>及X<sub>C</sub>中之各者獨立地為一鍵、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>、(CF<sub>2</sub>)<sub>m</sub>、O、S或NH；其中X<sub>A</sub>-X<sub>B</sub>、X<sub>A</sub>-X<sub>C</sub>或X<sub>B</sub>-X<sub>C</sub>中無一者為選自N-N、N-O、N-S、O-N、S-N、O-O、S-S及N=N之鍵；其中，X<sub>A</sub>、X<sub>B</sub>及X<sub>C</sub>中不超過一者可為一鍵；且其中(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>及NH基團中的任何氫可經一或多個R<sup>5</sup>取代；

$R^5$  為氫、氬、鹵素、 $C_1$ - $C_6$  烷基或  $C_1$ - $C_6$  鹵烷基；

$m$  為 1、2 或 3 之整數；

$n$  為 0、1 或 2 之整數；

$R^6$  為  $C_6$ - $C_{10}$  芳基、5 至 10 員雜芳基、 $C_3$  至  $C_8$  碳環基或 3 至 10 員雜環基，各自視情況經一或多個取代基取代，各取代基獨立地選自由以下組成之群：鹵素、羥基、視情況經取代之  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  烷胺基、 $-C(=O)NR^{16a}R^{16b}$ 、視情況經取代之  $C_3$ - $C_7$  環烷基、視情況經取代之  $C_6$ - $C_{10}$  芳基、視情況經取代之 5 至 10 員雜芳基及視情況經取代之雜環基；

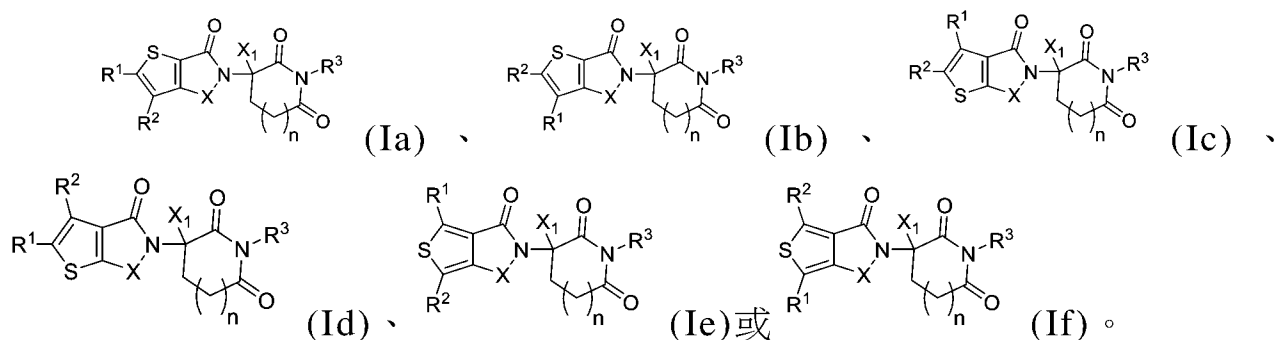
各  $R^{16a}$  及  $R^{16b}$  獨立地為 H 或  $C_1$ - $C_6$  烷基；或  $R^{16a}$  及  $R^{16b}$  與其所附接之氮原子一起形成視情況經一或多個  $R^9$  取代之 5 或 6 員雜環基；

各  $R^9$  獨立地為  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  鹵烷基、 $C_1$ - $C_6$  鹵烷氧基、 $(C_1$ - $C_6$  烷氧基) $C_1$ - $C_6$  烷基、視情況經取代之胺基、鹵素或氰基；或兩個偕位  $R^9$  形成側氧基(=O)；且

$R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$  及  $R^{15}$  中之各者獨立地為 H、視情況經取代之  $C_1$ - $C_6$  烷基或  $C_3$ - $C_6$  環烷基；或  $R^{14}$  及  $R^{15}$  與其所附接之氮原子一起形成視情況經取代之 5 或 6 員雜環基。

### 【第 2 項】

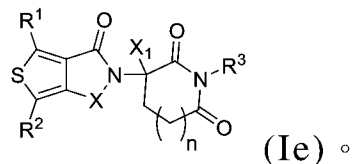
如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) 或 (If) 的結構：



第 2 頁(發明申請專利範圍)

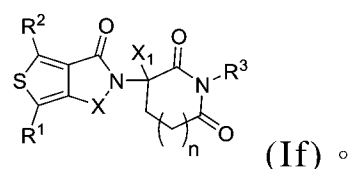
## 【第3項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式(Ie)的結構：



## 【第4項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式(If)的結構：



## 【第5項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為1之整數。

## 【第6項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為C=O。

## 【第7項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為CH<sub>2</sub>。

## 【第8項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X<sub>1</sub>為H。

## 【第9項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>3</sup>為H。

## 【第10項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中



如請求項15之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $X_B$ 為O或 $NR^{5E}$ 。

【第17項】

如請求項10之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^{5A}$ 、 $R^{5B}$ 、 $R^{5C}$ 、 $R^{5D}$ 中之各者為氫。

【第18項】

如請求項10之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^{5A}$ 、 $R^{5B}$ 、 $R^{5C}$ 、 $R^{5D}$ 中之至少一者為鹵素或 $C_1$ - $C_6$ 烷基。

【第19項】

如請求項10之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 $R^{5E}$ 獨立地為氫或甲基。

【第20項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^1$ 為H。

【第21項】

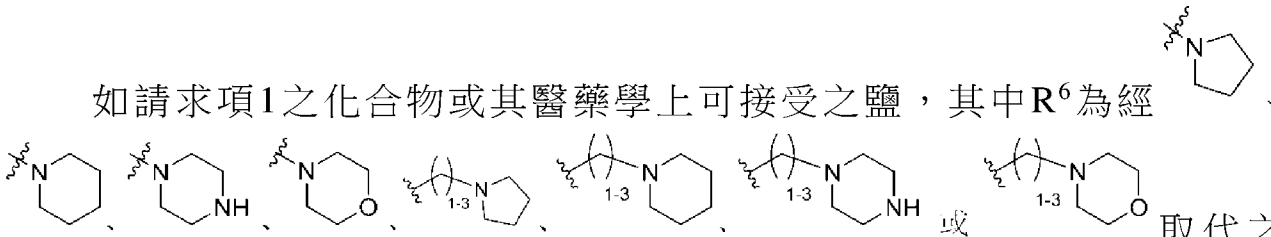
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^6$ 為 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、5至10員雜芳基、 $C_3$ 至 $C_8$ 碳環基或3至10員雜環基，各自視情況經一或多個取代基取代，各取代基獨立地選自由以下組成之群：鹵素、羥基、視情況經取代之 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 烷胺基、 $-C(=O)NR^{16a}R^{16b}$ 、視情況經一或多個 $R^9$ 取代之 $C_3$ - $C_7$ 環烷基、視情況經一或多個 $R^9$ 取代之 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、視情況經一或多個 $R^9$ 取代之5或6員雜芳基、及視情況經一或多個 $R^9$ 取代之雜環基。

【第22項】

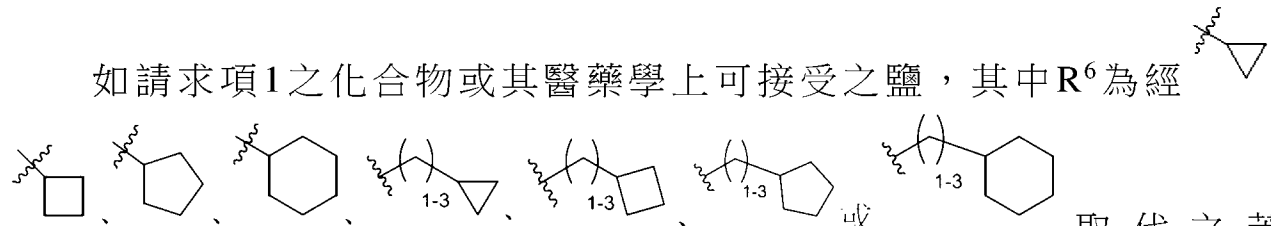
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^6$ 為經一個、兩

個或三個取代基取代之苯基，各取代基獨立地選自由以下組成之群：鹵素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷胺基、視情況經一或多個 $R^9$ 取代之 $C_3$ - $C_7$ 環烷基、及視情況經一或多個 $R^9$ 取代之5或6員雜環基。

**【第23項】**

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^6$ 為經取代之苯基，各自視情況經一或多個 $R^9$ 取代。

**【第24項】**

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^6$ 為經取代之苯基，各自視情況經一或多個 $R^9$ 取代。

**【第25項】**

如請求項21之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^9$ 為鹵素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基。

**【第26項】**

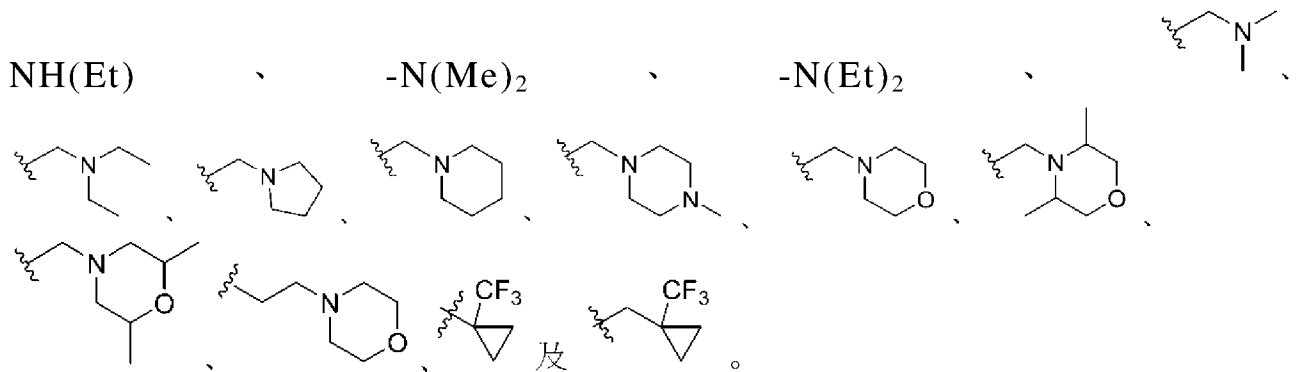
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^6$ 為經-NH( $C_1$ - $C_4$ 烷基)或-N( $C_1$ - $C_4$ 烷基)<sub>2</sub>取代之苯基。

**【第27項】**

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^6$ 為經-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-NH( $C_1$ - $C_4$ 烷基)或-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-N( $C_1$ - $C_4$ 烷基)<sub>2</sub>取代之苯基。

**【第28項】**

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>6</sup>為經一個、兩個或三個取代基取代之苯基，各取代基獨立地選自由以下組成之群：氟、氯、甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基、三氟甲基、-NH(Me)、-

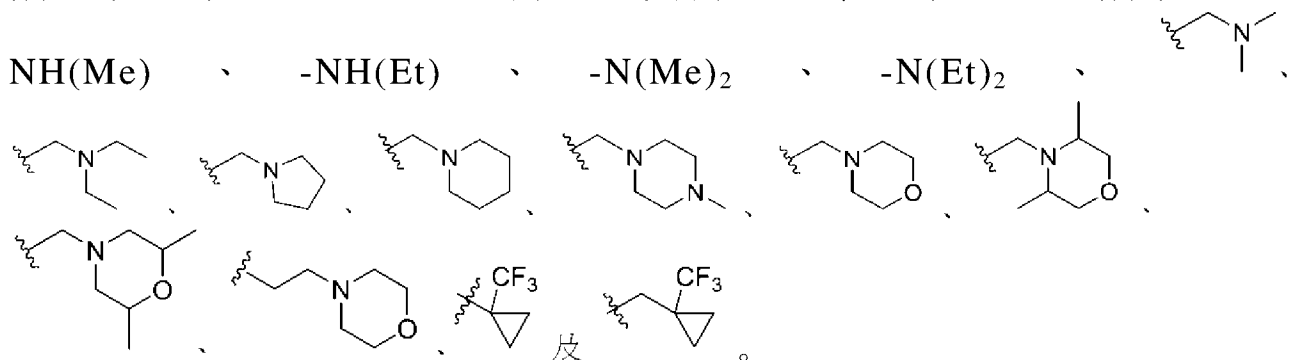


### 【第29項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>6</sup>為經一個、兩個或三個取代基取代之吡啶基，各取代基獨立地選自由以下組成之群：鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷胺基、視情況經一或多個R<sup>9</sup>取代之C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基、及視情況經一或多個R<sup>9</sup>取代之5或6員雜環基。

### 【第30項】

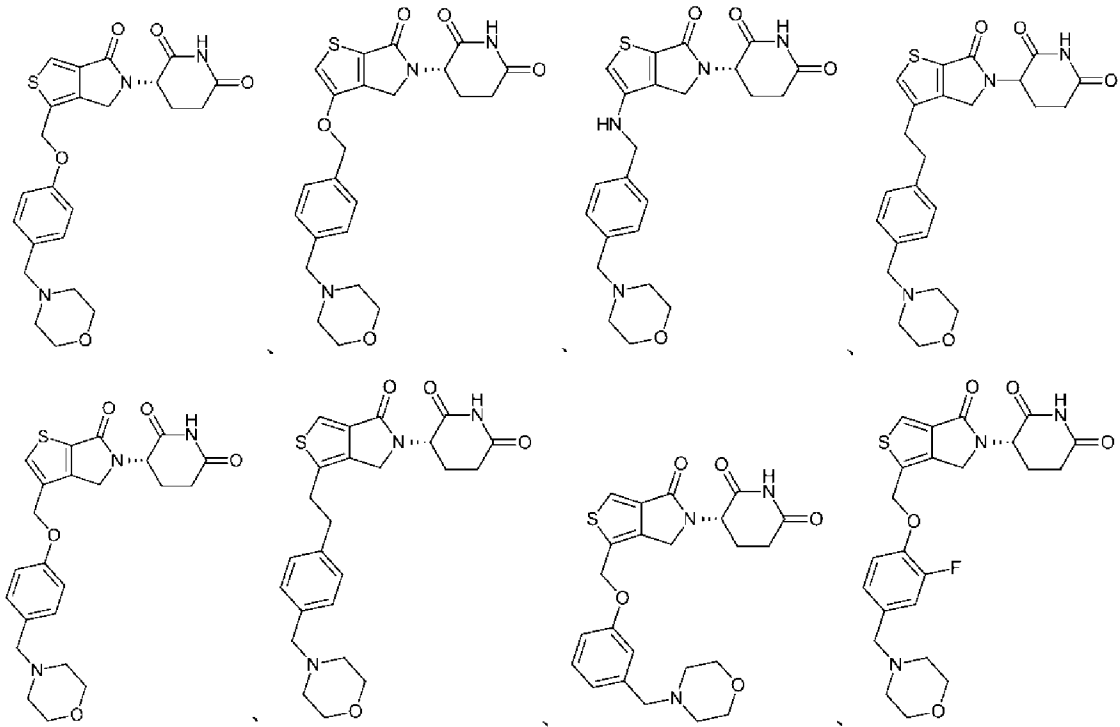
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>6</sup>為經一個、兩個或三個取代基取代之吡啶基，各取代基獨立地選自由以下組成之群：氟、氯、甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基、三氟甲基、-



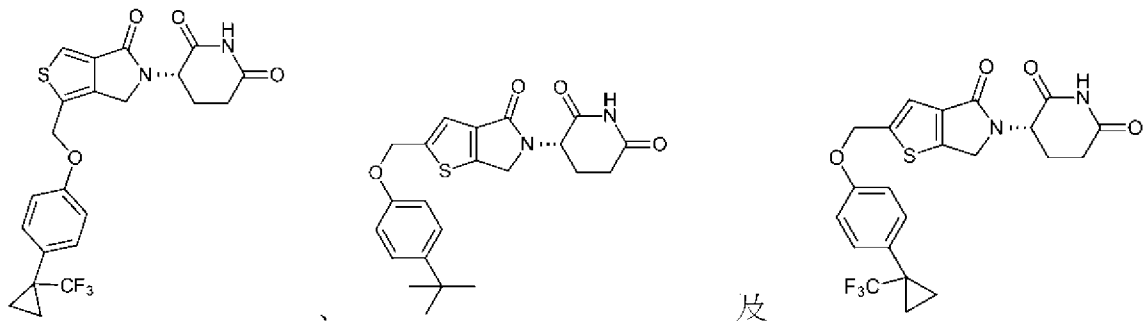
### 【第31項】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物選自由

以下組成之群：







**【第32項】**

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至31中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

**【第33項】**

一種如請求項1至31中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項32之醫藥組合物之用途，其係用於製備治療、改善或預防個體之惡性血液病或實體腫瘤的藥劑。

**【第34項】**

如請求項33之用途，其中該惡性血液病或該實體腫瘤為小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌、前列腺癌、頭頸癌、胰臟癌、結腸癌、直腸癌、畸胎瘤、卵巢癌、胃癌、子宮內膜癌、腦癌、視網膜母細胞瘤、白血病、皮膚癌、黑素瘤、鱗狀細胞癌、脂肪瘤、淋巴瘤、多發性骨髓瘤、睪丸癌、肝癌、食道癌、腎臟癌、星狀膠質細胞增生(astrogliosis)、多發性骨髓瘤或神經母細胞瘤。

**【第35項】**

如請求項34之用途，其中該惡性血液病為白血病、淋巴瘤或多發性骨髓瘤。

**【第36項】**

如請求項33之用途，其中該惡性血液病或該實體腫瘤與一或多種選

自由以下組成之群的蛋白質相關聯：IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、TNF $\alpha$ 、CK1 $\alpha$ 、GSPT1、aiolos、ikaros及helios。

**【第37項】**

一種如請求項1至31中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項32之醫藥組合物之用途，其係用於製備治療、改善或預防個體之疾病、病症或病況的藥劑，其中該疾病、病症或病況為神經退化性疾病、纖維化、狼瘡、肌肉纖維疼痛、類風濕性關節炎、骨關節炎、關節黏連性脊椎炎、乾癬、乾癬性關節炎、發炎性腸病、克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎或慢性阻塞性肺病。

**【第38項】**

如請求項37之用途，其中該疾病、病症或病況為多發性硬化症、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、纖維化、狼瘡、肌肉纖維疼痛、類風濕性關節炎、骨關節炎、關節黏連性脊椎炎、乾癬、乾癬性關節炎、克羅恩氏病或潰瘍性結腸炎。

**【第39項】**

如請求項37之用途，其中該疾病、病症或病況與一或多種選自由以下組成之群的蛋白質相關聯：IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、TNF $\alpha$ 、CK1 $\alpha$ 、GSPT1、aiolos、ikaros及helios。

**【第40項】**

如請求項33或37之用途，其中該藥劑係用於與第二治療劑共投與。