



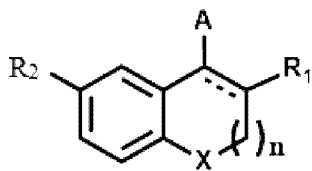
- (21)申請案號：107142959 (22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 11 月 30 日
- (51)Int. Cl. : C07C13/465 (2006.01) C07D307/82 (2006.01)
 C07D401/06 (2006.01) C07D417/06 (2006.01)
 A61P29/00 (2006.01)
- (30)優先權：2017/12/01 美國 US 62/593,411
- (71)申請人：景凱生物科技股份有限公司(中華民國) TAIWANJ PHARMACEUTICALS CO., LTD.
 (TW)
 新竹縣竹北市生醫路二段 2 號 D207 室
- (72)發明人：楊 笑嵐 YANG, SYAULAN S. (US)；李廣元 LEE, KUANG YUAN (TW)；江彥鋒 JIANG, YAN-FENG (TW)；范宇琇 FAN, YU-SHIOU (TW)；劉孟憲 LIU, MENG HSIEN (TW)；劉勝紘 LIU, SHENG HUNG (TW)；黃智菴 HUANG, JHIH-LIANG (TW)
- (74)代理人：郭雨嵐；呂紹凡；林宗緯
- 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：9 項 圖式數：0 共 102 頁

(54)名稱

苯並雜環化合物及其用途

(57)摘要

本揭露提供一式(I)苯並雜環化合物：



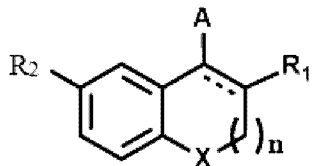
式(I)，其中

.....

為單鍵或雙鍵；n 為 0 或 1；X 為 -CH₂-、O、NR₁、或 S；A 為 -C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3})或 -N(R_{a1})(R_{a2})，其中 R_{a1}、R_{a2}、及 R_{a3} 係獨立地選自於由：氫、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₃ 烴、-R_{aa}OR_{bb}、-C(O)OR_{aa}R_{bb}、-C(O)R_{aa}R_{bb}、-C(O)NR_{aa}R_{bb}、-SO₂R_{aa}R_{bb}、及 -SO₂NR_{aa}R_{bb} 組成之群組，其可選擇地經至少一取代基取代，該取代基係獨立地選自於由：烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、-Y_{bb}、-Ar_{bb}Y_{bb}、-OR_{cc}、及 -OAr_{bb}Y_{bb} 組成之群組，其中 R_{aa}、R_{bb}、及 R_{cc} 獨立地為無基團、氫、鹵素、烷基、或芳基，Y_{bb} 為 CN 或鹵素，且 Ar_{aa} 與 Ar_{bb} 獨立地為芳基或雜芳基；R₁ 為氫或烷基；R₂ 為烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C₁-C₆ 烴，其可選擇地經至少一取代基取代，該取代基係獨立地選自於由：-R_{2a}OR_{2b}、-R_{2a}C(O)OR_{2b}R_{2c}、-R_{2a}C(O)R_{2b}R_{2c}、-R_{2a}C(O)NR_{2b}R_{2c}、-R_{2a}NR_{2b}C(O)NR_{2c}R_{2d}、-R_{2a}NR_{2b}C(O)R_{2c}R_{2d}、-R_{2a}NR_{2b}C(O)OR_{2c}R_{2d}、-R_{2a}SO₂R_{2b}R_{2c}、-R_{2a}NR_{2b}SO₂NR_{2c}R_{2d}、及 -R_{2a}SO₂NR_{2b}R_{2c} 組成之群組，其可選擇地經至少一取代基取代，該取代基係獨立地選自於由烷基、環烷基、雜環烷基、雜芳基、及芳基組成之群組，其中

R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{2c} 、及 R_{2d} 係獨立地選自於無基團、氫、鹵素、烷基、環烷基、雜環烷基、雜芳基、芳基、或 C_1 - C_6 烴，其可選擇地經至少一取代基取代，該取代基係獨立地選自於由 $-OR_{2e}$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-SO_2R_{2e}$ 、 $-SO_2NR_{2e}R_{2f}$ 、 $-NR_{2g}SO_2NR_{2e}R_{2f}$ 、 $-NR_{2g}C(O)NR_{2e}R_{2f}$ 、 $-C(O)NHR_{2e}$ 、 $-NHC(O)R_{2e}$ 、 $-NHC(O)OR_{2e}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R_{2e}$ 、及 $-C(O)R_{2e}$ 組成之群組，其中 R_{2e} 、 R_{2f} 、及 R_{2g} 獨立地為氫或烷基。

The present disclosure provides a benzene fused heterocyclic compound of Formula (I):

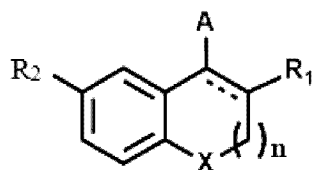


Formula (I), wherein

.....

is a single or double bond; n is 0 or 1; X is $-CH_2-$, O , NR_1 , or S ; A is $-C(R_{a1})(R_{a2})(R_{a3})$ or $-N(R_{a1})(R_{a2})$, wherein R_{a1} , R_{a2} and R_{a3} are independently selected from a group consisting of: H, alkyl, cycloalkyl, heterocyclic alkyl, aryl, heteroaryl, C_1 - C_3 hydrocarbon, $-R_{aa}OR_{bb}$, $-C(O)OR_{aa}R_{bb}$, $-C(O)R_{aa}R_{bb}$, $-C(O)NR_{aa}R_{bb}$, $-SO_2R_{aa}R_{bb}$ and $-SO_2NR_{aa}R_{bb}$ which are optionally substituted by at least one substituent independently selected from a group consisting of: alkyl, cycloalkyl, heterocyclic alkyl, aryl, $-Y_{bb}$, $-Ar_{bb}Y_{bb}$, $-OR_{cc}$, and $-OAr_{bb}Y_{bb}$, wherein R_{aa} , R_{bb} and R_{cc} independently are nil, H, halogen, alkyl, or aryl, Y_{bb} is CN or halogen, and Ar_{aa} and Ar_{bb} independently are aryl or heteroaryl; R_1 is H or alkyl; R_2 is alkyl, cycloalkyl, heterocyclic alkyl, aryl, heteroaryl, C_1 - C_6 hydrocarbon optionally substituted by at least one substituent independently selected from a group consisting of: $-R_{2a}OR_{2b}$, $-R_{2a}C(O)OR_{2b}R_{2c}$, $-R_{2a}C(O)R_{2b}R_{2c}$, $-R_{2a}C(O)NR_{2b}R_{2c}$, $-R_{2a}NR_{2b}C(O)NR_{2c}R_{2d}$, $-R_{2a}NR_{2b}C(O)R_{2c}R_{2d}$, $-R_{2a}NR_{2b}C(O)OR_{2c}R_{2d}$, $-R_{2a}SO_2R_{2b}R_{2c}$, $-R_{2a}NR_{2b}SO_2NR_{2c}R_{2d}$ and $-R_{2a}SO_2NR_{2b}R_{2c}$, optionally substituted by at least one substituent independently selected from a group consisting of alkyl, cycloalkyl, heterocyclic alkyl, heteroaryl, and aryl, wherein R_{2a} , R_{2b} , R_{2c} and R_{2d} are independently selected from nil, H, halogen, alkyl, cycloalkyl, heterocyclic alkyl, heteroaryl, aryl or C_1 - C_6 hydrocarbons, optionally substituted by at least one substituent independently selected from a group consisting of $-OR_{2e}$, $=O$, $=S$, $-SO_2R_{2e}$, $-SO_2NR_{2e}R_{2f}$, $-NR_{2g}SO_2NR_{2e}R_{2f}$, $-NR_{2g}C(O)NR_{2e}R_{2f}$, $-C(O)NHR_{2e}$, $-NHC(O)R_{2e}$, $-NHC(O)OR_{2e}$, $-NO_2$, $-CO_2R_{2e}$ and $-C(O)R_{2e}$, wherein R_{2e} , R_{2f} , and R_{2g} independently are H or alkyl.

特徵化學式：



(I)

其中 A , X , n , R_1 , R_2 的定義與說明書中相同。

【發明說明書】

【中文發明名稱】 苯並雜環化合物及其用途

【英文發明名稱】 BENZENE FUSED HETEROCYCLIC COMPOUND AND
USE THEREOF

【技術領域】

【0001】 本技術領域係有關苯並雜環化合物及其用途，且具體而言係有關含有其之醫藥組成物及其作為自分泌運動因子(autotaxin)抑制劑之用途。

【先前技術】

【0002】 自分泌運動因子(ATX)為人體中大約120 kDa的分泌型酵素，其由ENPP2基因編碼。自分泌運動因子亦稱作外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶(ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase)家族成員第二型(NPP2或ENPP2)或溶血磷脂酶D(lysophospholipase D)。

【0003】 溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid；LPA)活化至少六個G蛋白偶聯受體(G-protein coupled receptors)，其促進細胞增生、存活、遷移、及肌肉收縮，而自分泌運動因子具有溶血磷脂酶D活性，其將溶血磷脂醯膽鹼(lysophosphatidylcholine)轉化為溶血磷脂酸。自分泌運動因子在產生脂質信號分子LPA時極為重要。

【0004】 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease；NAFLD)為肝細胞中額外脂肪之累積，其非由酒精引起。非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis；NASH)為NAFLD之最極端型式。此外，NASH被認為是原因不明

芳基、 $-Y_{bb}$ 、 $-Ar_{bb}Y_{bb}$ 、 $-OR_{cc}$ 、及 $-OAr_{bb}Y_{bb}$ 組成之群組，其中 R_{aa} 、 R_{bb} 、及 R_{cc} 獨立地為無基團(nil)、氫、鹵素、烷基、或芳基， Y_{bb} 為CN或鹵素，且 Ar_{aa} 與 Ar_{bb} 獨立地為芳基或雜芳基； R_1 為氫或烷基； R_2 為烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1-C_6 烴，其可選擇地經至少一取代基取代，該取代基係獨立地選自於由： $R_{2a}OR_{2b}$ 、 $-R_{2a}C(O)OR_{2b}R_{2c}$ 、 $-R_{2a}C(O)R_{2b}R_{2c}$ 、 $-R_{2a}C(O)NR_{2b}R_{2c}$ 、 $-R_{2a}NR_{2b}C(O)NR_{2c}R_{2d}$ 、 $-R_{2a}NR_{2b}C(O)R_{2c}R_{2d}$ 、 $-R_{2a}NR_{2b}C(O)OR_{2c}R_{2d}$ 、 $-R_{2a}SO_2R_{2b}R_{2c}$ 、 $-R_{2a}NR_{2b}SO_2NR_{2c}R_{2d}$ 、及 $-R_{2a}SO_2NR_{2b}R_{2c}$ 組成之群組，其可選擇地經至少一取代基取代，該取代基係獨立地選自於由烷基、環烷基、雜環烷基、雜芳基、及芳基組成之群組，其中 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{2c} 、及 R_{2d} 係獨立地選自於無基團、氫、鹵素、烷基、環烷基、雜環烷基、雜芳基、芳基、或 C_1-C_6 烴，其可選擇地經至少一取代基取代，該取代基係獨立地選自於由 $-OR_{2e}$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-SO_2R_{2e}$ 、 $-SO_2NR_{2e}R_{2f}$ 、 $-NR_{2g}SO_2NR_{2e}R_{2f}$ 、 $-NR_{2g}C(O)NR_{2e}R_{2f}$ 、 $-C(O)NHR_{2e}$ 、 $-NHC(O)R_{2e}$ 、 $-NHC(O)OR_{2e}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R_{2e}$ 、及 $-C(O)R_{2e}$ 組成之群組，其中 R_{2e} 、 R_{2f} 、及 R_{2g} 獨立地為氫或烷基。

【0009】 依據其他具體實施例，本揭露亦提供一醫藥組成物，包含：一治療有效量之本揭露苯並雜環化合物；以及一醫藥上可接受載體。

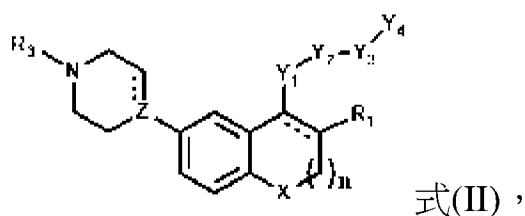
【0010】 依據又其他具體實施例，本揭露進一步提供一抑制環境中自分泌運動因子活性的方法，包含：以一有效量之本揭露苯並雜環化合物或本揭露醫藥組成物接觸環境。

【0011】 下列具體實施例中提供詳盡說明。

【實施方式】

成之群組，其中 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{2c} 、及 R_{2d} 係獨立地選自於無基團、氫、鹵素、烷基、環烷基、雜環烷基、雜芳基、芳基、或 C_1 - C_6 烴，其可選擇地經至少一取代基取代，該取代基係獨立地選自於由 $-OR_{2e}$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-SO_2R_{2e}$ 、 $-SO_2NR_{2e}R_{2f}$ 、 $-NR_{2g}SO_2NR_{2e}R_{2f}$ 、 $-NR_{2g}C(O)NR_{2e}R_{2f}$ 、 $-C(O)NHR_{2e}$ 、 $-NHC(O)R_{2e}$ 、 $-NHC(O)OR_{2e}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R_{2e}$ 、及 $-C(O)R_{2e}$ 組成之群組，其中 R_{2e} 、 R_{2f} 、及 R_{2g} 獨立地為氫或烷基。

【0015】 在本揭露的一些具體實施例中，式(I)苯並雜環化合物可為式(II)之結構，或其醫藥上可接受鹽類、溶劑合物、水合物、鏡像異構物、或非鏡像異構物：



其中---為單鍵或雙鍵；

n 為0或1；

X 為 $-CH_2-$ 、 O 、 N_{R1} 、或 S ；

Y_1 為 $-C(R_{a1})(R_{a2})-$ 或 $-N(R_{a1})-$ ，其中 R_{a1} 與 R_{a2} 係獨立地選自於由：

氫、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、及 C_1 - C_3 烴組成之群組；

Y_2 為烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1 - C_3 烴、 $-R_{aa}OR_{bb}$ 、 $-C(O)OR_{aa}R_{bb}$ 、 $-C(O)R_{aa}R_{bb}$ 、 $-C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-SO_2R_{aa}R_{bb}$ 、或 $-SO_2NR_{aa}R_{bb}$ ，其中 R_{aa} 與 R_{bb} 獨立地為無基團、氫、鹵素、烷基、或芳基；

Y_3 為無基團、氫、 CN 、鹵素、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、或 C_1 - C_3 烴，其可選擇地經至少一取代基取代，該取代基係獨立地選自於由氫、烷基、及鹵素組成之群組；

Y_4 為無基團、氫、鹵素、芳基、或雜芳基，其可選擇地經至少一取代基取代，該取代基係獨立地選自於由氫、烷基、及鹵素組成之群組；

R_1 為氫或烷基；

Z 為C或N；

R_3 為 $-R_{3a}OR_{3b}$ 、 $-R_{3a}C(O)OR_{3b}R_{3c}$ 、 $-R_{3a}C(O)R_{3b}R_{3c}$ 、 $-R_{3a}C(O)NR_{3b}R_{3c}$ 、 $-R_{3a}NR_{3b}C(O)NR_{3c}R_{3d}$ 、 $-R_{3a}NR_{3b}C(O)R_{3c}R_{3d}$ 、 $-R_{3a}NR_{3b}C(O)OR_{3c}R_{3d}$ 、 $-R_{3a}SO_2R_{3b}R_{3c}$ 、 $-R_{3a}NR_{3b}SO_2NR_{3c}R_{3d}$ 、或 $-R_{3a}SO_2NR_{3b}R_{3c}$ ，其可選擇地經至少一取代基取代，該取代基係獨立地選自於由烷基、環烷基、雜環烷基、雜芳基、及芳基組成之群組；

其中 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、及 R_{3d} 係獨立地選自於由無基團、氫、鹵素、烷基、環烷基、雜環烷基、雜芳基、芳基、及 C_1 - C_6 烴組成之群組，其可選擇地經至少一取代基取代，該取代基係獨立地選自於由 $-OR_{3e}$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-SO_2R_{3e}$ 、 $-SO_2NR_{3e}R_{3f}$ 、 $-NR_{3g}SO_2NR_{3e}R_{3f}$ 、 $-NR_{3g}C(O)NR_{3e}R_{3f}$ 、 $-C(O)NHR_{3e}$ 、 $-NHC(O)R_{3e}$ 、 $-NHC(O)OR_{3e}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R_{3e}$ 、及 $-C(O)R_{3e}$ 組成之群組，

其中 R_{3e} 、 R_{3f} 、及 R_{3g} 獨立地為氫或烷基。

【0016】術語之定義

【0017】除非另有說明，「烷基」乙詞意指具有1至10個(如，1至10個、1至9個、1至8個、1至7個、1至6個、1至5個、1至4個、1至3個、1至2個、或1個)碳原子的直鏈、支鏈、及/或環狀烴。「低級烷基」意指具有1至4個碳(C_{1-4} 烷基)的烷基部分。烷基之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、三級丁基、異丁基、2-異丙基-3-甲基丁基、戊基、戊-2-基、己基、異己基、庚基、庚-2-基、4,4-二甲基戊基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基、及十二烷基。除非另有規定，否則烷基之各實例係獨立地任意以一或多個取代基取代，亦即，

未經取代(「未經取代之烷基」)或經取代(「經取代之烷基」)。在特定具體實施例中，烷基為經取代之 C_{2-10} 烷基。

【0018】 「環烷基」乙詞意指具有3至30個碳原子(如， C_3-C_{10})的飽和烴單環或多環(如，稠環、橋環、或螺環)系統。環烷基之實例包括但不侷限於，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、及金剛烷基。

【0019】 「雜環烷基」意指具有環碳原子與1至4個環雜原子的3至10元非芳香環系統基團，其中各雜原子係獨立地選自於氮、氧、硫、磷、及砷(「3-10元雜環烷基」)。在含有一或多個氮原子的雜環基中，連接點可為碳或氮原子，只要原子價容許。除非另有規定，雜環烷基之各實例係獨立地任意以一或多個取代基取代，亦即，未經取代(「未經取代之雜環烷基」)或經取代(「經取代之雜環烷基」)。在一些具體實施例中，雜環基為具有環碳原子與1至4個環雜原子的5-8元非芳香環系統，其中各雜原子係獨立地選自於氮、氧、及硫。在一些具體實施例中，雜環烷基為具有環碳原子與1至4個環雜原子的5-6元非芳香環系統，其中各雜原子係獨立地選自於氮、氧、及硫。在一些具體實施例中，5-6元雜環基具有1-3個環雜原子，其選自於氮、氧、及硫。在一些具體實施例中，5-6元雜環基具有1-2個環雜原子，其選自於氮、氧、及硫。在一些具體實施例中，5-6元雜環烷基具有1個環雜原子，其選自於氮、氧、及硫。含有1個雜原子的示例性5元雜環基包括但不侷限於，四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫噻吩基、吡咯烷基、二氫吡咯基、及吡咯基-2,5-二酮。含有2個雜原子的示例性5元雜環基包括但不侷限於，二側氧基戊環基、氧代磺醯基、二磺醯基、及噁唑烷-2-酮。含有3個雜原子的示例性5元雜環基包括但不侷限於，三唑啉基、噁二唑啉基、及噻二唑啉基。含有1個雜原子的示例性6元雜環基包括但不侷限於，哌啶基、四氫吡喃

基、二氫吡啶基、及硫雜環丁烷基(thianyl)。含有2個雜原子的示例性6元雜環基包括但不侷限於，哌嗪基、嗎啉基、二噻烷基、及二噁烷基。含有2個雜原子的示例性6元雜環基包括但不侷限於，三嗪烷基(triazinanyl)。含有1個雜原子的示例性7元雜環基包括但不侷限於，氮吡基(azepanyl)、氧雜環丁烷基(oxepanyl)、及硫雜環庚烷(thiepanyl)。含有1個雜原子的示例性8元雜環基包括但不侷限於，氮雜環庚烷基(azocanyl)、氧雜環庚烷基(oxecanyl)、及硫雜環庚烷基(thiocanyl)。

【0020】 除非另有說明，「芳基」乙詞意指由碳與氫原子組成的芳香環或部分芳香環系統。芳基部分可包含多個環連接或融合在一起。芳基部分之實例包括萘基及苯基。除非另有規定，芳基之各實例係獨立地任意以一或多個取代基取代，亦即，未經取代(「未經取代之芳基」)或經取代(「經取代之芳基」)。在特定具體實施例中，芳基為經取代之苯基。

【0021】 除非另有說明，「雜芳基」乙詞意指一芳基部分其中至少其一碳原子以一雜原子(如，氮、氧、或硫)取代。在一些具體實施例中，雜芳基為芳香環系統中具有環碳原子與1-4個環雜原子的5-10元芳香環系統，其中各雜原子係獨立地選自於氮、氧、及硫(「5-10元雜芳基」)。在一些具體實施例中，雜芳基為芳香環系統中具有環碳原子與1-4個環雜原子的5-8元芳香環系統，其中各雜原子係獨立地選自於氮、氧、及硫(「5-8元雜芳基」)。在一些具體實施例中，雜芳基為芳香環系統中具有環碳原子與1-4個環雜原子的5-6元芳香環系統，其中各雜原子係獨立地選自於氮、氧、及硫(「5-6元雜芳基」)。在一些具體實施例中，5-6元雜芳基具有1-3個環雜原子，其選自於氮、氧、及硫。在一些具體實施例中，5-6元雜芳基具有1-2個環雜原子，其選自於氮、氧、及硫。在一些具體實施例中，5-6元雜芳基具有1個環雜原子，其選自於氮、氧、及硫。除非另有規定，雜芳基

之各實例係獨立地任意以一或多個取代基取代，亦即，未經取代(「未經取代之雜芳基」)或經取代(「經取代之雜芳基」)。在特定具體實施例中，雜芳基為未經取代之5-14元雜芳基。在特定具體實施例中，雜芳基為經取代之5-14元雜芳基。含有1個雜原子的示例性5元雜芳基包括但不侷限於，吡咯基、呋喃基、及噻吩基。含有2個雜原子的示例性5元雜芳基包括但不侷限於，咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、及異噻唑基。含有3個雜原子的示例性5元雜芳基包括但不侷限於，三唑基、噁二唑基、及噻二唑基。含有4個雜原子的示例性5元雜芳基包括但不侷限於，四唑基。含有1個雜原子的示例性6元雜芳基包括但不侷限於，吡啶基。含有2個雜原子的示例性6元雜芳基包括但不侷限於，嘧啶基、嘓啶基、及吡嘓基。含有3或4個雜原子的示例性6元雜芳基分別包括但不侷限於，三嘓基與四嘓基。含有1個雜原子的示例性7元雜芳基包括但不侷限於，氮雜環庚烯基(azepinyl)、氧雜環庚烯基(oxepinyl)、及硫雜環庚烯基(thiepinyl)。

【0022】 除非另有說明，「烷氧基」或「烷氧基團」乙詞意指-O-烷基。烷氧基之實例包括但不侷限於，-OCH₃、-OCH₂CH₃、-O(CH₂)₂CH₃、-O(CH₂)₃CH₃、-O(CH₂)₄CH₃、及-O(CH₂)₅CH₃。「低級烷氧基」乙詞意指-O-(低級烷基)，如-OCH₃與-OCH₂CH₃。

【0023】 除非另有說明，「鹵素」與「鹵」等詞意指涵蓋氟、氯、溴、及碘。

【0024】 「胺基」乙詞意指化學式之一部分為-N(R)₂，其中R之各實例獨立地為本文所述之取代基，或者R之二實例相連接，以形成經取代或未經取代之雜環基。在特定具體實施例中，胺基為未經取代之胺基(亦即，-NH₂)。在特定具體實施例中，胺基為經取代之胺基，其中R之至少一實例不為氫。

【0025】除非另有說明，「經取代」乙詞在用於說明一化學結構或部分時，意指該結構或部分之衍生物，其中一或多個氫原子係以原子取代，該化學部分或官能基諸如但不侷限於，-OH、-CHO、烷氧基、烷醯氧基(如，-OAc)、烯基、烷基(如，甲基、乙基、丙基、三級丁基)、芳基、芳氧基、鹵代、或鹵代烷基(如，-CCl₃、-CF₃、-C(CF₃)₃)。

【0026】除非另有說明，緊接在一系列名詞之前的一或多個形容詞應理解為適用於各名詞。舉例而言，「任意地/可選擇地經取代之烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、或雜芳基」乙詞具有與「任意地/可選擇地經取代之烷基、任意地/可選擇地經取代之環烷基、任意地/可選擇地經取代之雜環烷基、任意地/可選擇地經取代之芳基、或任意地/可選擇地經取代之雜芳基」相同的意義。

【0027】「溶劑合物」乙詞意指化合物之形式與溶劑相結合，通常利用溶劑分解(solvolysis)反應。此物理性結合可包括氫鍵接。常規的溶劑包括水、甲醇、乙醇、乙酸、二甲基亞砜(DMSO)、四氫呋喃(THF)、乙醚、及其類似物。本文所述化合物可以諸如結晶形式製備，且可為溶劑化。適用之溶劑合物包括醫藥上可接受之溶劑合物，且進一步包括化學計量溶劑合物及非化學計量溶劑合物。在特定實例中，溶劑合物能分離，例如，當一或多個溶劑分子併入結晶固體之晶格中時。「溶劑合物」涵蓋溶液相與可溶性溶劑合物兩者。代表性溶劑合物包括水合物、乙醇化物、及甲醇化物。

【0028】「水合物」乙詞意指化合物與水相結合。通常，含於化合物之水合物中的水分子數量與水合物中化合物分子之數量成一定比例。因此，化合物之水合物可以，例如，通式R·x H₂O表示，其中R為化合物，且x為大於0的數字。給定之化合物可形成一類以上的水合物，包括例如，單水合物(x為1)、低級水合物

(x為大於0且小於1的數字，如，半水合物(R·0.5 H₂O))、及多水合物(x為大於1的數字，如，二水合物(R·2 H₂O)、及六水合物(R·6 H₂O))。

【0029】 除非另有說明，化合物之「一有效量」為在治療或管理疾病、環境、或病症中足以提供療效或積極效益，或延遲或最小化與疾病、環境、或病症相關聯之一或多個症狀的量。化合物之一有效量為一治療劑之量，其單獨或與其他療法結合，在治療或管理疾病、環境、或病症時提供治療效益。「有效量」乙詞涵蓋可改進整體治療、減少或避免疾病、環境、或病症的症狀或成因，或增進另一治療劑治療效用的一個量。

【0030】 「醫藥上可接受鹽類」乙詞意指彼等鹽類在合理的醫學判斷範圍內，適用於與人和低等動物組織接觸而沒有過度毒性、刺激、過敏反應、及其類似物，且具有合理的益處/風險比率。醫藥上可接受鹽類為本領域習知。本揭露化合物之醫藥上可接受鹽類包括彼等衍生自適當之無機與有機酸和鹼者。醫藥上可接受無毒酸加成鹽類之實例為與無機酸，如氫氯酸、氫溴酸、磷酸、硫酸、及過氯酸，或與有機酸，如乙酸、草酸、馬來酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸、或丙二酸，或利用本領域習知之其他方法如離子交換法，形成的胺鹽類。其他醫藥上可接受鹽類包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、十二烷基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽(pectinate)、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷

酸鹽、苦味酸鹽(picrate)、新戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一酸鹽、戊酸鹽、及其類似物。衍生自適當鹼基之鹽類包括鹼金屬、鹼土金屬、銨鹽、及N+(C1-4烷基)4-鹽類。代表性之鹼金屬或鹼土金屬鹽類包括鈉、鋰、鉀、鈣、鎂、及其類似物。進一步之醫藥上可接受鹽類包括，當適用時，以反離子如鹵化物、氫氧化物、羧酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、低級烷基磺酸鹽、及芳基磺酸鹽形成的無毒銨、四級銨及、胺陽離子。

【0031】 「醫藥上可接受載體」乙詞意指一載體，不論是稀釋劑或賦形劑，其兼容於製劑之其他成分，且對其接受者無害。適用之醫藥上可接受載體揭示於多個參考文獻，包括Raymond C Rowe, Paul J Sheskey, and Marian E Quinn編輯的Handbook of Pharmaceuticals Excipients。在一非侷限之具體實施例中，該醫藥上可接受載體可選自於由惰性稀釋劑、分散劑及/或粒化劑、界面活性劑及/或乳化劑、崩解劑、黏合劑、防腐劑、緩衝劑、潤滑劑、及油劑組成之群組。該組成物任意地進一步包含額外之生物活性化合物或試劑之至少一者。

【0032】 亦應理解到，具有相同分子式但其原子鍵接之性質或順序或其原子在空間中之排列不同的化合物稱作「異構物」。在空間中其原子排列不同的異構物稱作「立體異構物」。

【0033】 「幾何異構物」意指非鏡像異構物，其存在阻礙雙鍵或環烷基連接子(如，1,3-環丁基)的旋轉。彼等構形之名稱由於前綴順式與反式，或Z與E，而有不同，這表明依據Cahn-Ingold-Prelog序列法則，基團在分子中雙鍵的同側或對側。

【0034】彼此不為鏡像的立體異構體稱作「非鏡像異構物」且彼此為不可疊加之鏡像者稱作「鏡像異構物」。當一化合物具有不對稱中心時，例如，其與四個不同基團鍵接，可能為一對鏡像異構物。鏡像異構物之特徵可為，其不對稱中心的絕對構型，其依據Cahn and Prelog之R與S序列法則描述，或依據分子旋轉偏振光平面之方式，指定為右旋或左旋(亦即，分別為(+)或(-)異構物)。手性化合物可以單獨的鏡像異構物或其混合物之形式存在。含有相等比例鏡像異構物之混合物稱作「外消旋混合物」或「外消旋化合物」。

【0035】醫藥配方

【0036】在一些具體實施例中，本揭露之苯並雜環化合物適合作為醫藥活性試劑。更佳地，本揭露之化合物係配製成用於投予的藥物製劑。在一些具體實施例中，本揭露之化合物可配製成用於投予至一環境(如一細胞)。在一些具體實施例中，醫藥組成物包含一治療有效量之本揭露式(I)或式(II)化合物。

【0037】在一些具體實施例中，式(I)化合物以約0.1至99重量%之程度存在，其係以醫藥組成物之總重量為基準。在一些具體實施例中，式(I)化合物以至少1重量%之程度存在，其係以醫藥組成物之總重量為基準。在特定具體實施例中，式(I)化合物以至少5重量%之程度存在，其係以醫藥組成物之總重量為基準。在又其他具體實施例中，式(I)化合物以至少10重量%之程度存在，其係以醫藥組成物之總重量為基準。在又另外其他具體實施例中，式(I)化合物以至少25重量%之程度存在，其係以醫藥組成物之總重量為基準。

【0038】一般而言，本揭露醫藥組成物係通過將本揭露化合物與液體或細碎的固體載體、或兩者均勻且緊密地混合而製備，然後，視需求，將所得混合物成型。在一些具體實施例中，醫藥上可接受載體係選自於由惰性稀釋劑、分散劑

及/或粒化劑、界面活性劑及/或乳化劑、崩解劑、黏合劑、防腐劑、緩衝劑、潤滑劑、及油劑組成之群組。

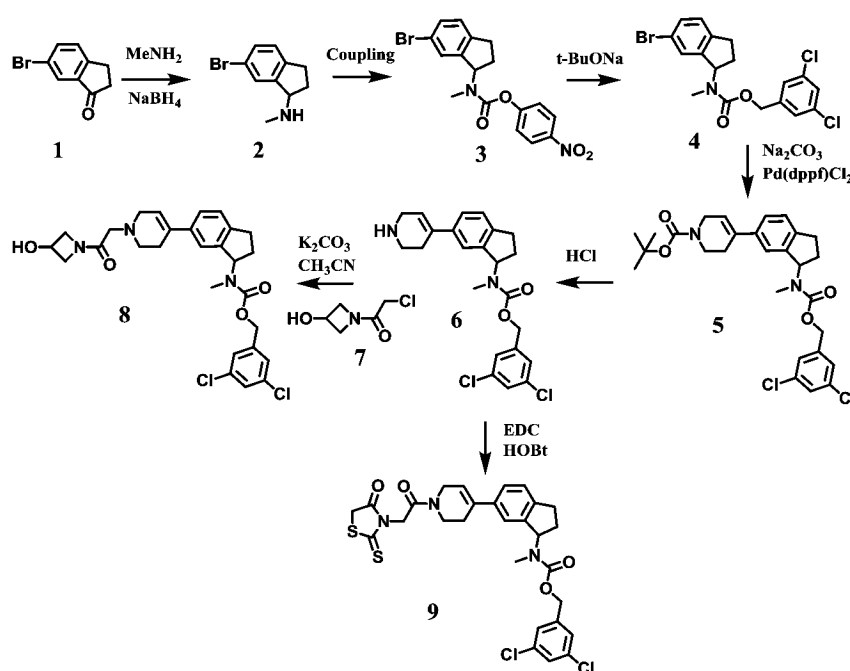
【0039】 在一些具體實施例中，本揭露提供含有本文所述之式(I)或式(II)化合物，或其醫藥上可接受鹽類之醫藥組成物，其含於醫藥上可接受載體，以任何適當之途徑投予，包括但不侷限於，口服、靜脈注射、肌內、皮膚、皮下、鞘內、皮內、透皮、植入、舌下、口腔、直腸、陰道、眼、耳、鼻、吸入、局部、口腔、非經口、及霧化方式給藥。

【0040】 新穎化合物之合成

【0041】 本揭露之苯並雜環化合物可以本領域習知方法之任一者任何製備。舉例而言，下列流程圖說明用於製備本揭露苯並雜環化合物之常見合成途徑。

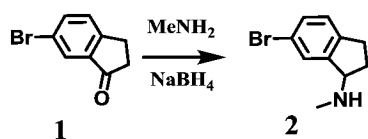
【0042】 實施例

【0043】 流程圖1



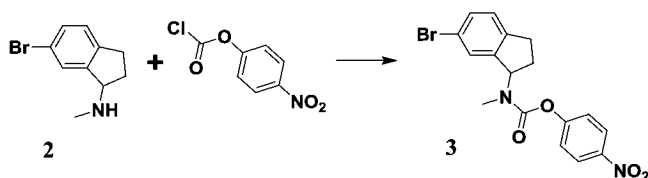
【0044】 欲製備化合物8-9，請參照流程圖1及以下細節：

【0045】 流程圖1.1



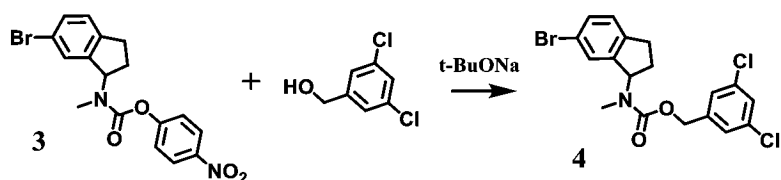
【0046】 將含6-溴吲唑(4.3 g/20.3 mmole)(化合物1)與甲基胺(20 mL, 9.8 M, 溶於MeOH)之甲醇(50 mL)裝入圓底燒瓶中，並在室溫下攪拌約3.5小時，形成溶液。在室溫下將硼氫化鈉(1.2 g)緩慢加入溶液中以形成混合物，然後攪拌混合物並維持，以完成反應隔夜。之後，在真空下將混合物中的溶劑與多餘的甲基胺移除，產生一殘餘物。將冰水加入殘餘物中，隨後產生棕黑色固體，過濾、收取、及利用NaHCO_{3(aq.)}清洗。接著，固體在真空下乾燥，得一產物(4.04 g, 產率87%)。產物為化合物2 (6-溴-N-甲基-2,3-二氫-1H-茛-1-胺)。產物無需進一步純化即可用於下一步驟。

【0047】 流程圖1.2



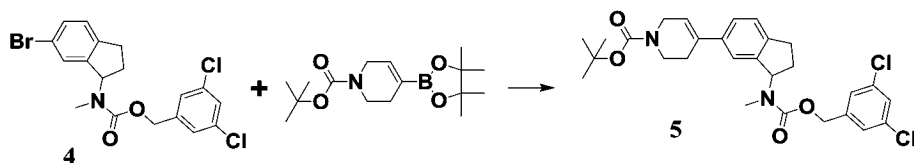
【0048】 在0°C下，將TEA (1.88 mL, 2.0 eq.)與4-硝基苯基氯甲酸酯(2.1 g, 1.5 eq.)加入化合物2 (6-溴-N-甲基-2,3-二氫-1H-茛-1-胺) (1.526 g, 6.7487 mmol)與乾燥CH₂Cl₂ (10.0 mL)之混合物中。所得反應混合物在室溫下攪拌隔夜，並以TLC確認完成的反應。利用管柱層析法(EtOAc / 己烷= 1/4)純化所得之粗產物，得黃色油狀物。黃色油狀物為化合物3 (4-硝基苯基(6-溴-2,3-二氫-1H-茛-1-基)(甲基)胺甲酸酯)(817 mg, 31%)。

【0049】 流程圖1.3



【0050】 在0°C下，將3,5-二氯苄基醇(2929.3 mg，2.0 eq.)與三級丁醇鈉(1558.3 mg，2.0 eq.)加入化合物3 (4-硝基苯基(6-溴-2,3-二氫-1H-茛-1-基)(甲基)胺甲酸酯)(3.172 g，8.1079 mmol)與乾燥THF (20.0 mL)之混合物中。所得混合物在室溫下攪拌隔夜。當反應完成時(注意：混合物溶液的顏色從黃色變為橙色)，所得混合物以2 N HCl_(aq)酸化(注意：混合物溶液的顏色從橙色轉換為白色)，並以EtOAc萃取。有機相以Na₂SO₄乾燥，並於減壓下濃縮，得粗混合物。利用管柱層析法(EtOAc /己烷= 1/5)純化粗混合物，得黃色油狀物。黃色油狀物為化合物4 (3,5-二氯苄基(6-溴-2,3-二氫-1H-茛-1-基)(甲基)胺甲酸酯)(3.117 g，89.6%)。

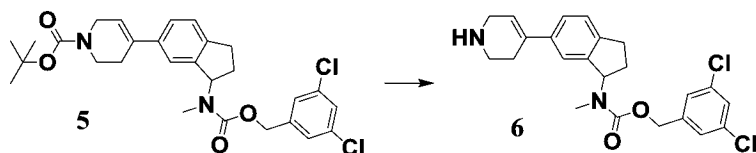
【0051】 流程圖1.4



【0052】 在室溫下，將Na₂CO₃ (274 mg，3.0 eq.)、Pd(dppf)Cl₂ (31.5 mg，0.05 eq.)、及 N-Boc-1,2,3,6-四氫吡啶-4-硼酸頻哪醇酯 (N-Boc-1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-boronic acid pinacol ester, 533 mg，2.0 eq.)加入化合物4 (3,5-二氯苄基(6-溴-2,3-二氫-1H-茛-1-基)(甲基)胺甲酸酯)(370 mg，0.8622 mmol)與乾燥DMF (6.0 mL)之混合物中，產生反應混合物。將反應混合物脫氣並在室溫下在Ar_(g)下攪拌15分鐘。之後，反應混合物在100°C下攪拌隔夜。利用TLC確認完成的反應。之後，將水加入反應混合物中，隨後以EtOAc萃取反應混合物，得有機相。有機相以Na₂SO₄乾燥並減壓濃縮，得粗混合物。利用管柱層析法(EtOAc/己

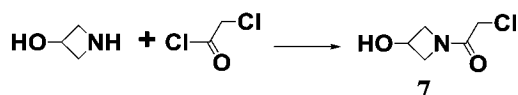
烷 = 1/8至EtOAc /己烷 = 1/4)純化粗混合物，得綠色產物。綠色產物為化合物**5**，三級丁基4-(3-(((3,5-二氯苄基)氧基)羰基)(甲基)胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯(280 mg，61%)。

【0053】 流程圖1.5



【0054】 在0°C下，將4N HCl (溶於1,4-二噁烷，2.5 mL)加入化合物**5** (三級丁基 4-(3-(((3,5-二氯苄基)氧基)羰基)(甲基)胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯)(280 mg，0.5268 mmol)與乾燥CH₂Cl₂ (6.0 mL)之混合物中，產生反應混合物。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。利用TLC確認完成的反應。將飽和NaHCO₃加入反應混合物中，隨後以CH₂Cl₂萃取反應混合物，得有機相。有機相以Na₂SO₄乾燥並減壓濃縮，得棕色產物。棕色產物為化合物**6**，3,5-二氯苄基甲基(6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基)胺甲酸酯(165 mg，73%)。

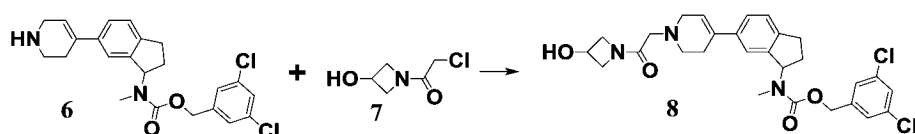
【0055】 流程圖1.6



【0056】 將羥基吡啶鹽酸鹽(hydroxyazetidine hydrochloride)(4.8 g，43.8 mmol，1 eq.)加入含有碳酸鉀(13.3 g，96 mmol，2.2 eq.)的水性(32 mL)懸浮液中，產生反應混合物。在室溫下攪拌反應混合物直到完全溶解，隨後以35 mL的DCM稀釋，並在逐滴導入氯乙醯氯(4.2 mL，1.2 eq.)達30分鐘之前冷卻至0°C。在室溫下攪拌2小時後，過濾反應混合物，將有機層分開並保存，並以EtOAc與nBuOH (1:1) (6 x 16 mL)之混合物萃取水相，得有機層。將二個有機層合併。以MgSO₄乾

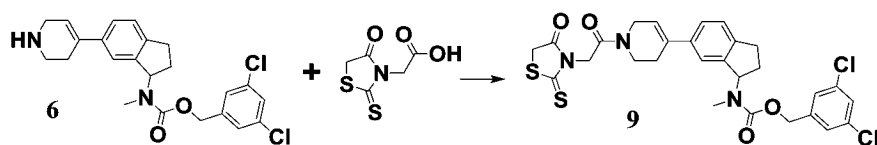
燥合併的有機層，過濾並在真空下濃縮。將殘餘物懸浮在丙酮(48 mL)中，並劇烈攪拌20分鐘，隨後過濾。在真空下濃縮濾液，得化合物7，2-氯-1-(3-羥基吡啶-1-基)乙烷-1-酮(4.2 g, 64%)。

【0057】 流程圖1.7



【0058】 在室溫下，將 K_2CO_3 (106 mg, 2.0 eq.)與化合物7 (2-氯-1-(3-羥基吡啶-1-基)乙烷-1-酮)(74 mg, 1.3 eq.)加入化合物6 (3,5-二氯苄基甲基(6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基)胺甲酸酯)(165 mg, 0.3825 mmol)與乾燥MeCN (2.5 mL)之混合物中，產生反應混合物。反應混合物在 $80^\circ C$ 下攪拌5小時，並使其冷卻至室溫。之後，反應混合物在室溫下攪拌隔夜。利用TLC確認完成的反應。移除反應混合物中的溶劑，隨後將水加入反應混合物中。之後，以EtOAc萃取反應混合物。所得有機相以 Na_2SO_4 乾燥並減壓濃縮，得粗混合物。利用管柱層析法(MeOH/EtOAc = 1/15至MeOH/EtOAc = 1/10)純化粗混合物，得白色產物。白色產物為化合物8，3,5-二氯苄基(6-(1-(2-(3-羥基吡啶-1-基)-2-側氧基乙基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基)(甲基)胺甲酸酯(49 mg, 23.5%)。

【0059】 流程圖1.8

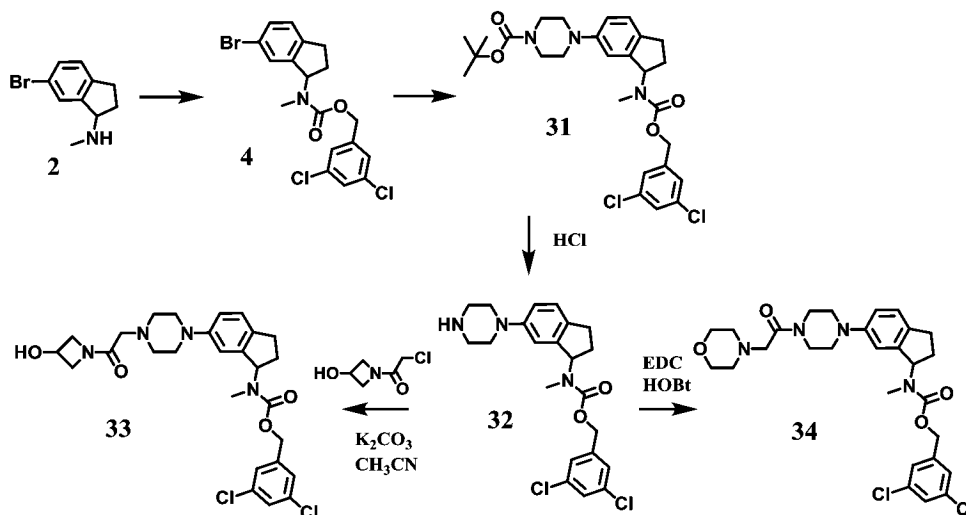


【0060】 將HOBt (35.5 mg, 0.5 eq.)、EDC (133 mg, 1.5 eq.)、NMM (0.1 mL, 2.0 eq.)、及4-側氧基-2-硫基-3-四氫噻唑基乙酸(133 mg, 1.5 eq.)加入化合物6 (3,5-二氯苄基甲基(6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基)胺甲酸酯)(200

2.33 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H)。ESI-MS m/z 計算值為 $C_{27}H_{31}Cl_2N_3O_5S$ 579.14，觀察值為 $580.2[M+H]^+$ 。

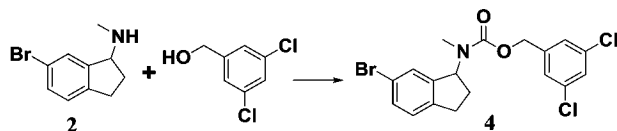
【0111】 實施例3. 化合物33與34

【0112】 流程圖2



【0113】 欲製備化合物33與34，請參照流程圖2及以下細節：

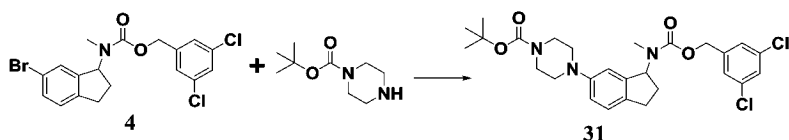
【0114】 流程圖2.1



【0115】 在 $0^{\circ}C$ 下，將DIPEA (2.06 g, 15.93 mmol)與三光氣(1.89 g, 6.37 mmol)加入含有3,5-二氯苄基醇(2.82 g, 15.93 mmol)的DCM (100 mL)溶液中。反應混合物在相同溫度下攪拌30分鐘。在3,5-二氯苄基醇消耗之後，將含有化合物2 (6-溴-N-甲基-2,3-二氫-1H-茛-1-胺)(3.00 g, 13.27 mmol)與DIPEA (2.06 g, 15.93 mmol)的DCM (30 mL)溶液加入反應混合物中。隨後，反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌隔夜。反應完成後，在減壓下移除反應混合物中的溶劑。以飽和 NH_4Cl 稀釋殘餘物，並以EtOAc萃取，隨後合併所得有機層。合併的有機層以 $MgSO_4$ 乾

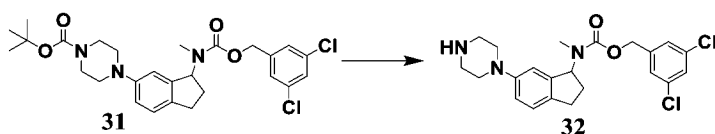
燥，並在真空下濃縮，得粗產物。粗產物在下一步驟中作為化合物**4**而不進一步純化，且其產量為5.06 g (11.79 mmol)。

【0116】 流程圖2.2



【0117】 將CsCO₃ (0.15 g, 0.45 mmol)、Boc-哌嗪(0.08 g, 0.45 mmol)、2-(二-三級丁基磷基)聯苯(0.01 g, 0.03 mmol)、及Pd(OAc)₂ (7.0 mg, 0.03 mmol)加入含有化合物**4** (3,5-二氯苄基(6-溴-2,3-二氫-1H-茛-1-基)(甲基)胺甲酸酯)(0.13 g, 0.30 mmol)的甲苯(5 mL)溶液中。混合物以氬氣脫氣15分鐘，隨後加熱回流隔夜。反應完成後，在減壓下移除混合物中的溶劑，隨後殘餘物通過矽藻土過濾，並以EtOAc清洗。在真空下濃縮後，所得粗產物經由快速管柱層析法在矽膠管柱上純化，其中以4:1之己烷-EtOAc作為沖提液，得化合物**31**，三級丁基4-(3-(((3,5-二氯苄基)氧基)羰基)(甲基)胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基)哌嗪-1-羧酸酯，且其產量為0.12 g (0.22 mmol)。

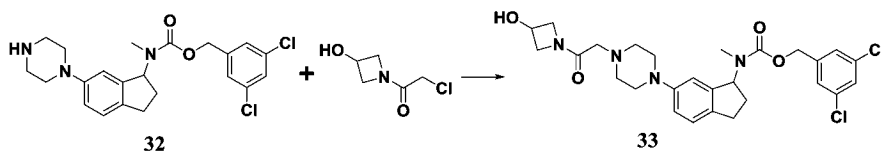
【0118】 流程圖2.3



【0119】 將化合物**31** (三級丁基 4-(3-(((3,5-二氯苄基)氧基)羰基)(甲基)胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基)哌嗪-1-羧酸酯)(0.12 g, 0.22 mmol)加入含有4N HCl的二噁烷(5 mL)溶液中，產生混合物，隨後攪拌3小時。反應完成後，在減壓下移除混合物中的溶劑，隨後得粗產物。粗產物在下一步驟中作為化合物**32** (3,5-二氯

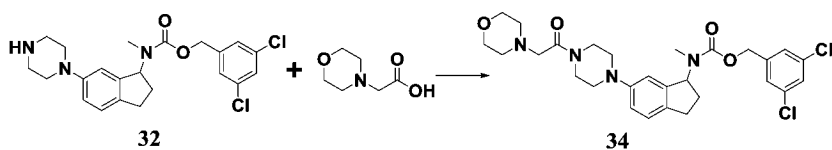
苄基甲基(6-(哌嗪-1-基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基)胺甲酸酯)(產量, 0.10 g)而不進一步純化。

【0120】 流程圖2.4



【0121】 將 K_2CO_3 (0.18 g, 1.3 mmol)、2-氯-1-(3-羥基吡啶-1-基)乙烷-1-酮 (0.04, 0.28 mmol)、及一催化量之KI加入含有化合物**32** (3,5-二氯苄基甲基(6-(哌嗪-1-基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基)胺甲酸酯)(0.10 g)的 CH_3CN (5 mL)溶液中，隨後將反應混合物加熱回流隔夜。反應完成後，在減壓下移除反應混合物中的溶劑。殘餘物以水稀釋，並以EtOAc萃取，且合併所得有機層。合併的有機層以 $MgSO_4$ 乾燥，並在真空下濃縮，得粗產物。粗產物經由快速管柱層析法在矽膠管柱上純化，其中以10:1的DCM-MeOH作為沖提液，得化合物**33**，3,5-二氯苄基(6-(4-(2-(3-羥基吡啶-1-基)-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基)(甲基)胺甲酸酯，且其產量為0.06 g (0.11 mmol)。

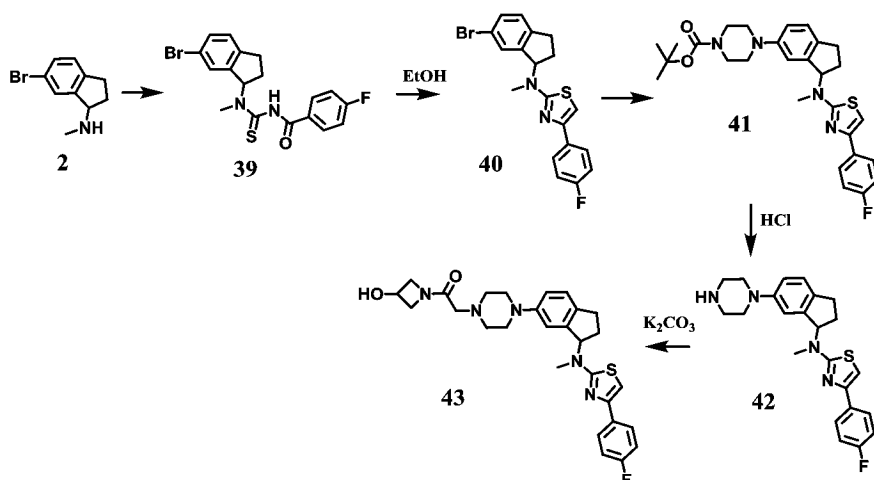
【0122】 流程圖2.5



【0123】 在 $0^\circ C$ 下，將NMM (0.159 g, 1.58 mmol)與EDCI (0.11 g, 0.59 mmol)加入含有化合物**32** (3,5-二氯苄基甲基(6-(哌嗪-1-基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基)胺甲酸酯)(0.2 g, 0.39 mmol)、咪啉-4-基乙酸(0.09 g, 0.59 mmol)、HOBt (0.01 g, 0.08 mmol)的DCM (20 mL)混合物中。在加入後，將反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌隔夜。反應完成後，在減壓下移除反應混合物中的溶劑。殘餘物以飽和 NH_4Cl

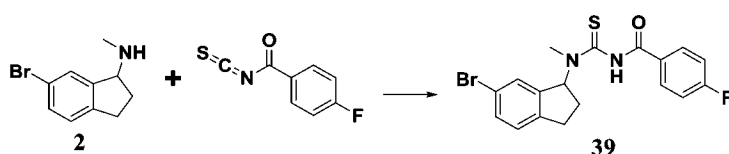
【0140】 實施例5. 化合物43與44

【0141】 流程圖4



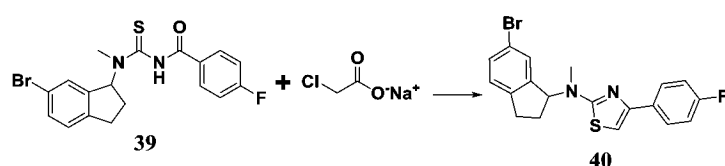
【0142】 欲製備化合物43與44，請參照流程圖4及以下細節：

【0143】 流程圖4.1



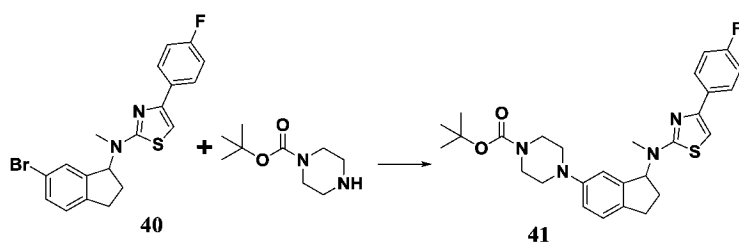
【0144】 在室溫下，將4-氟苯甲醯基異硫氰酸酯(0.28 g, 1.54 mmol)加入含有化合物2 (6-溴-N-甲基-2,3-二氫-1H-茛-1-胺)(0.29 g, 1.28 mmol)的ACN (10 mL) 溶液中，並攪拌3小時，產生混合物。反應完成後，在減壓下移除混合物中的溶劑。殘餘物以冷水稀釋並靜置，得沉澱固體。利用過濾法收集沉澱固體，並以乙醚清洗，得粗產物。在下一步驟中，以粗產物作為化合物39，N-((6-溴-2,3-二氫-1H-茛-1-基)(甲基)硫代胺基甲醯基)-4-氟苯甲醯胺(0.44 g, 1.07 mmol)而不進一步純化。

【0145】 流程圖4.2



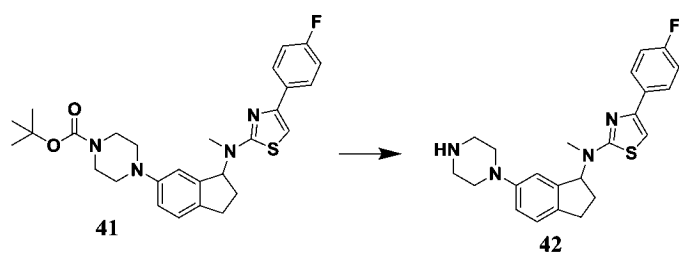
【0146】 將1N NaOH (3 mL)加入含有化合物**39** (N-((6-溴-2,3-二氫-1H-茛-1-基)(甲基)硫代胺基甲醯基)-4-氟苯甲醯胺)(0.44 g, 1.07 mmol)與氫乙酸鈉(0.25 g, 2.14 mmol)的MeCN (10 mL)混合物中，產生反應混合物，隨後反應混合物加熱回流6小時。反應完成後，在減壓下移除反應混合物中的溶劑。殘餘物以飽和NaHCO₃稀釋，並以EtOAc萃取，合併所得有機層。合併的有機層以MgSO₄乾燥，並在真空下濃縮，得粗產物。粗產物經由快速管柱層析法在矽膠管柱上純化，其中以10:1的己烷-EtOAc作為沖提液，得化合物**40**，N-(6-溴-2,3-二氫-1H-茛-1-基)-4-(4-氟苯基)-N-甲基噻唑-2-胺(0.29 g, 0.72 mmol)。

【0147】 流程圖4.3



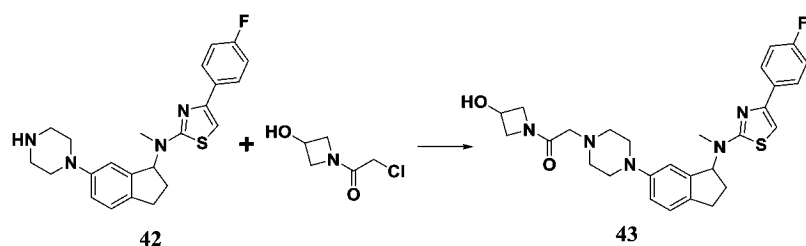
【0148】 將CsCO₃ (0.35 g, 1.08 mmol)、Boc-哌嗪(0.20 g, 1.08 mmol)、2-(二-三級丁基膦基)聯苯(0.02 g, 0.07 mmol)、及Pd(OAc)₂ (0.02 g, 0.07 mmol)加入含有化合物**40** (N-(6-溴-2,3-二氫-1H-茛-1-基)-4-(4-氟苯基)-N-甲基噻唑-2-胺)(0.29 g, 0.72 mmol)的甲苯(10 mL)溶液中，產生混合物。混合物以氫氣脫氣15分鐘，隨後加熱回流隔夜。反應完成後，在減壓下移除混合物中的溶劑，隨後殘餘物通過矽藻土過濾，並以EtOAc清洗，得粗產物。在真空下濃縮後，粗產物經由快速管柱層析法在矽膠管柱上純化，其中以10:1的己烷-EtOAc作為沖提液，得化合物**41**，三級丁基4-(3-((4-(4-氟苯基)噻唑-2-基)(甲基)胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基)哌嗪-1-羧酸酯(0.30 g, 0.59 mmol)。

【0149】 流程圖4.4



【0150】 將化合物**41** (三級丁基4-(3-((4-(4-氟苯基)噻唑-2-基)(甲基)胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基)哌嗪-1-羧酸酯)(0.30 g, 0.59 mmol)加入含有4N HCl的二噁烷(5 mL)溶液中，隨後攪拌3小時，產生混合物。反應完成後，在減壓下移除混合物中的溶劑，得粗產物。在下一步驟中，以粗產物作為化合物**42**而不進一步純化。

【0151】 流程圖4.5

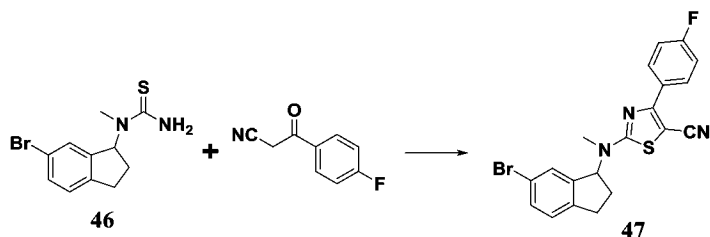


【0152】 將 K_2CO_3 (0.49 g, 3.52 mmol)、2-氯-1-(3-羥基吡啶-1-基)乙烷-1-酮 (0.09 g, 0.59 mmol)、及一催化量之KI加入含有化合物**42** (4-(4-氟苯基)-N-甲基-N-(6-(哌嗪-1-基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基)噻唑-2-胺)(0.5 mmol)的DMF (5 mL)溶液中，隨後反應混合物加熱至 $80^\circ C$ 隔夜，得混合物。在反應完成後，利用空氣乾燥法蒸發混合物中的溶劑。殘餘物以水稀釋，並以EtOAc萃取，合併所得有機層。合併的有機層以 $MgSO_4$ 乾燥，並在真空下濃縮，得粗產物。粗產物經由快速管柱層析法在矽膠管柱上純化，其中以10:1的DCM-MeOH作為沖提液，得化合物**43**，2-(4-(3-((4-(4-氟苯基)噻唑-2-基)(甲基)胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基)哌嗪-1-基)-1-(3-羥基吡啶-1-基)乙烷-1-酮(0.23 g, 0.45 mmol)。

【0153】 利用化合物**43**之相同方法產生化合物**44**。

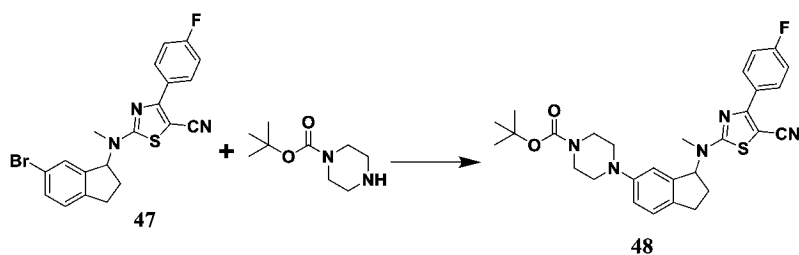
MeOH (20 mL)溶液，並攪拌隔夜，產生混合物。反應完成後，在減壓下移除混合物中的溶劑，得粗產物。在下一步驟中，粗產物作為化合物**46**而不進一步純化。

【0166】 流程圖5.3



【0167】 將吡啶(0.20 g, 2.53 mmol)加入含有4-氟苯甲醯基乙腈(0.34 g, 2.10 mmol)的EtOH (10 mL)溶液中，並加熱至80°C 達15分鐘，產生反應混合物。將反應混合物冷卻至室溫，並將含有化合物**46** (1-(6-溴-2,3-二氫-1H-茛-1-基)-1-甲基硫脲) (0.30 g, 1.05 mmol)與I₂ (0.63 g, 2.50 mmol)的EtOH (10 mL)溶液加入其中。在加入後，反應混合物在室溫下攪拌隔夜。反應完成後，在減壓下移除反應混合物中的溶劑。殘餘物以1M Na₂S₂O₃稀釋，並以EtOAc萃取，合併所得有機層。合併的有機層以MgSO₄乾燥，並在真空下濃縮，得粗產物。粗產物經由快速管柱層析法在矽膠管柱上純化，其中以10:1的DCM-MeOH作為沖提液，得化合物**47**，2-((6-溴-2,3-二氫-1H-茛-1-基)(甲基)氨基)-4-(4-氟苯基)噻唑-5-腈，且其產量為0.23 g (0.45 mmol)。

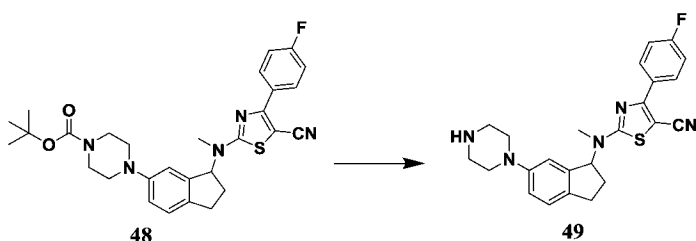
【0168】 流程圖5.4



【0169】 將CsCO₃ (0.19 g, 0.60 mmol)、Boc-哌嗪 (0.11 g, 0.60 mmol)、2-(二-三級丁基膦基)聯苯(0.01 g, 0.04 mmol)、及Pd(OAc)₂ (0.01 g, 0.04 mmol)加

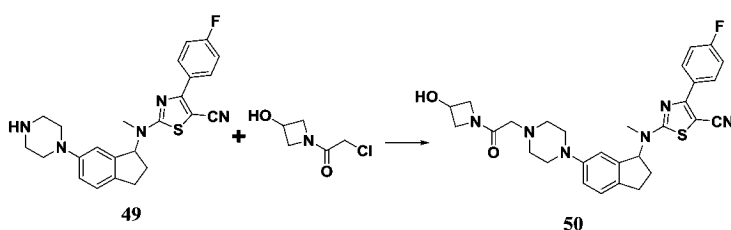
入含有化合物**47** (2-((6-溴-2,3-二氫-1H-茛-1-基)(甲基)胺基)-4-(4-氟苯基)噻唑-5-腈)(0.17 g, 0.40 mmol)的甲苯(5 mL)溶液中，產生混合物。混合物以氫氣脫氣15分鐘，隨後加熱回流隔夜。反應完成後，在減壓下移除混合物中的溶劑，隨後殘餘物通過矽藻土過濾，並以EtOAc清洗，得粗產物。在真空下濃縮後，粗產物經由快速管柱層析法在矽膠管柱上純化，其中以10:1的己烷-EtOAc作為沖提液，得化合物**48**，三級丁基4-(3-((5-氰基-4-(4-氟苯基)噻唑-2-基)(甲基)胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基)哌嗪-1-羧酸酯(0.08 g, 0.16 mmol)。

【0170】 流程圖5.5

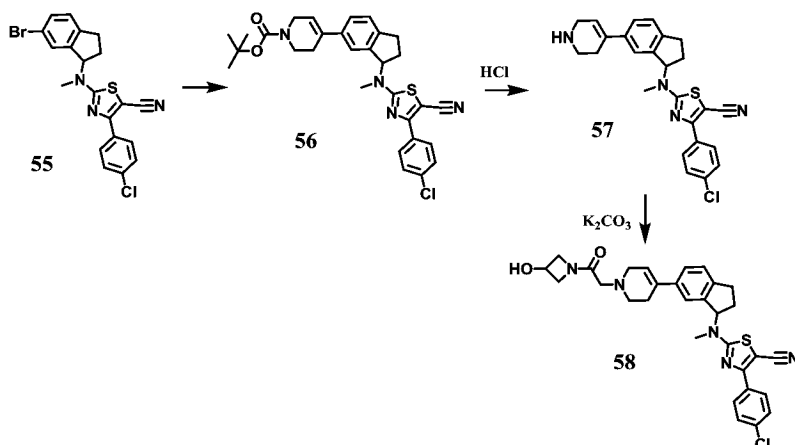


【0171】 將化合物**48** (三級丁基4-(3-((5-氰基-4-(4-氟苯基)噻唑-2-基)(甲基)胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基)哌嗪-1-羧酸酯)(0.08 g, 0.16 mmol)加入含有4N HCl的二噁烷(5 mL)溶液中，隨後攪拌3小時，產生混合物。反應完成後，在減壓下移除混合物中的溶劑，得粗產物。在下一步驟中，以粗產物作為化合物**49**而不進一步純化。

【0172】 流程圖5.6

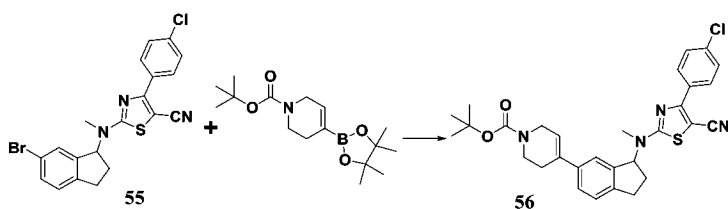


【0173】 將 K_2CO_3 (0.13 g, 0.94 mmol)、2-氯-1-(3-羥基吡啶-1-基)乙烷-1-酮(0.03 g, 0.19 mmol)、及一催化量之KI加入含有化合物**49** (4-(4-氟苯基)-2-(甲基(6-



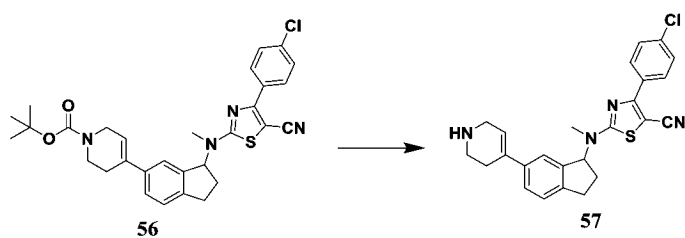
【0188】 欲製備化合物**58-61**，請參照流程圖**6**及以下細節：

【0189】 流程圖**6.1**



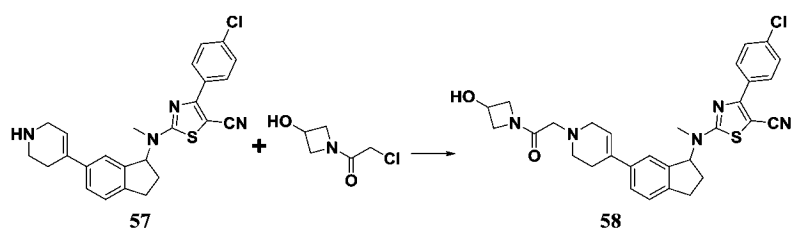
【0190】 利用化合物**47**之相同方法產生化合物**55**，其中以4-氯苯甲醯基乙腈替代4-氟苯甲醯基乙腈。將 Na_2CO_3 (0.08 g, 0.77 mmol)、N-Boc-1,2,3,6-四氫吡啶-4-硼酸頻哪醇酯(0.16 g, 0.52 mmol)、及 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.01 g, 0.01 mmol)加入含有化合物**55** (2-((6-溴-2,3-二氫-1H-茛-1-基)(甲基)胺基)-4-(4-氯苯基)噻唑-5-腈)(0.12 g, 0.26 mmol)的DMF (5 mL)溶液中，產生混合物。混合物以氫氣脫氣15分鐘，隨後加熱至 100°C 隔夜。在反應完成後，利用空氣乾燥法蒸發混合物中的溶劑，隨後殘餘物通過矽藻土過濾，並以EtOAc清洗，得粗產物。在真空下濃縮後，粗產物經由快速管柱層析法在矽膠管柱上純化，其中以10:1的己烷-EtOAc作為沖提液，得化合物**56**，三級丁基4-(3-((4-(4-氯苯基)-5-氰基噻唑-2-基)(甲基)胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯(0.14 g, 0.25 mmol)。

【0191】 流程圖**6.2**



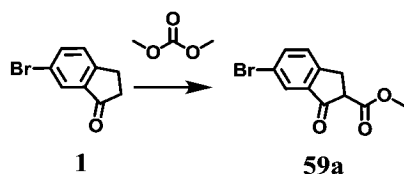
【0192】 將化合物**56** (三級丁基4-(3-((4-(4-氯苯基)-5-氰基噻唑-2-基)(甲基)胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯)(0.14 g, 0.25 mmol)加入含有4N HCl的二噁烷(5 mL)溶液中，隨後攪拌3小時，產生混合物。反應完成後，在減壓下移除混合物中的溶劑，得粗產物。在下一步驟中，以粗產物作為化合物**57**而不進一步純化。

【0193】 流程圖6.3



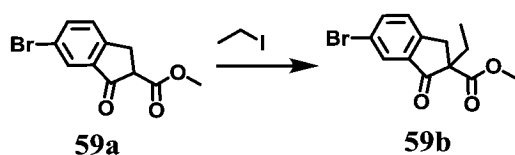
【0194】 將 K_2CO_3 (0.36 g, 2.57 mmol)、2-氯-1-(3-羥基吡啶-1-基)乙烷-1-酮 (0.05 g, 0.31 mmol)、及一催化量之KI加入含有化合物**57** (4-(4-氯苯基)-2-(甲基(6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基)胺基)噻唑-5-腈)的DMF (5 mL)溶液中，隨後反應混合物在80°C下加熱隔夜。在反應完成後，利用空氣乾燥法蒸發混合物中的溶劑。殘餘物以水稀釋，並以EtOAc萃取，合併所得有機層。合併的有機層以 $MgSO_4$ 乾燥，並在真空下濃縮，得粗產物。粗產物經由快速管柱層析法在矽膠管柱上純化，其中以10:1的DCM-MeOH作為沖提液，得化合物**58**，4-(4-氯苯基)-2-((6-(1-(2-(3-羥基吡啶-1-基)-2-側氧基乙基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-茛-1-基)(甲基)胺基)噻唑-5-腈，且其產量為0.06 g (0.11 mmol)。

【0195】 流程圖6.4



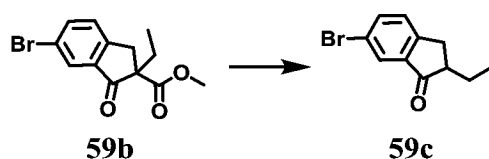
【0196】 將含有化合物**1** (6-溴二氫茚酮)(1.0 g, 4.73 mmol)的30 mL二甲基碳酸酯與DMF 1 mL溶液逐滴加入含有NaH (0.86 g, 60%溶於礦物油, 20 mmol)的20 mL二甲基碳酸酯攪拌懸浮液中。混合物在80°C下回流16小時。在冷卻至室溫後,隨即加入H₂O (80 mL)。將水相分開,並以CH₂Cl₂萃取(3 × 50 mL)。將合併的有機萃取物乾燥(MgSO₄),並減壓濃縮。以所得粗油狀物進行層析法(矽膠, 2:1 己烷/CH₂Cl₂),得1.06 g (83%)的化合物**59a** (6-溴-1-側氧基-2,3-二氫-1H-茚-2-羧酸甲酯)。

【0197】 流程圖6.5



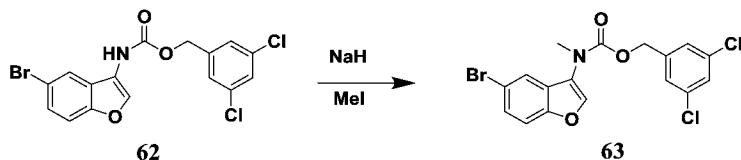
【0198】 在氫氣下,將含有化合物**59a** (6-溴-1-側氧基-2,3-二氫-1H-茚-2-羧酸甲酯)(0.27 g, 1.0 mmol)的乾燥DMSO (5 ml)溶液攪拌,並在水浴中冷卻。將K₂CO₃ (0.28 g, 2.0 mmol)加入,所得懸浮液進一步攪拌15分鐘,加入碘甲烷(0.31 g, 2.0 mmol),且混合物在室溫下攪拌16小時。將乙酸乙酯與過量的稀鹽酸水溶液加入。將有機層分開、乾燥、及蒸發,得棕色固體(化合物**59b**)(0.25 g, 84%)。在下一步驟中,使用化合物**59b**粗產物而不進一步純化。

【0199】 流程圖6.6



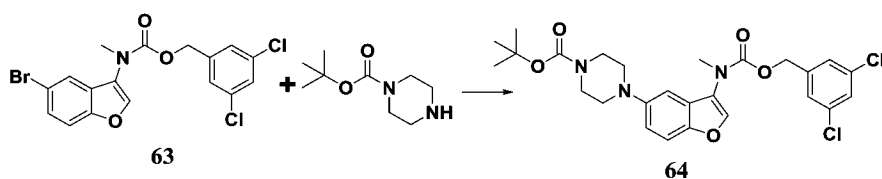
物經由快速管柱層析法在矽膠管柱上純化，其中以10:1的己烷-EtOAc作為沖提液，得化合物**62**，3,5-二氯苄基(5-溴苯並呋喃-3-基)胺甲酸酯(0.53 g, 1.28 mmol)。

【0216】 流程圖7.2



【0217】 在0°C下，將NaH (0.07 g)加入含有化合物**62** (3,5-二氯苄基(5-溴苯並呋喃-3-基)胺甲酸酯)(0.53 g, 1.28 mmol)的MeCN (20 mL)溶液中，並在相同溫度下攪拌30分鐘，產生反應混合物，隨後將MeI (1 mL)加入反應混合物。在加入後，反應混合物緩慢升溫至室溫 並攪拌1小時。反應完成後，在減壓下移除反應混合物中的溶劑。殘餘物以EtOAc稀釋，並以飽和NH₄Cl、飽和NaHCO₃、及滷水清洗，合併所得有機層。合併的有機層以MgSO₄乾燥，並在真空下濃縮，得粗產物。粗產物經由快速管柱層析法在矽膠管柱上純化，其中以10:3的己烷-EtOAc作為沖提液，得化合物**63**，3,5-二氯苄基(5-溴苯並呋喃-3-基)(甲基)胺甲酸酯(0.44 g, 1.03 mmol)。

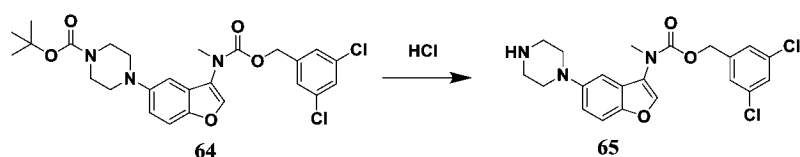
【0218】 流程圖7.3



【0219】 將CsCO₃ (0.50 g, 1.54 mmol)、Boc-哌嗪(0.29 g, 1.54 mmol)、2-(二-三級丁基磷基)聯苯(0.03 g, 0.10 mmol)、及Pd(OAc)₂ (0.02 g, 0.01 mmol)加入含有化合物**63** (3,5-二氯苄基(5-溴苯並呋喃-3-基)(甲基)胺甲酸酯)(0.44 g, 1.03 mmol)的甲苯(10 mL)溶液中，產生混合物。混合物以氫氣脫氣15分鐘，隨後加熱

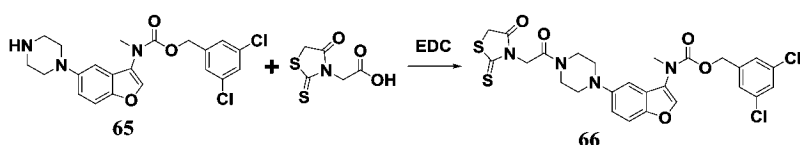
回流隔夜。反應完成後，在減壓下移除混合物中的溶劑，隨後殘餘物通過矽藻土過濾，並以EtOAc清洗，得粗產物。在真空下濃縮後，粗產物經由快速管柱層析法在矽膠管柱上純化，其中以10:3的己烷-EtOAc作為沖提液，得化合物**64**，三級丁基4-(3-(((3,5-二氯苄基)氧基)羰基)(甲基)胺基)苯並呋喃-5-基)哌嗪-1-羧酸酯，且其產量為0.23 g (0.43 mmol)。

【0220】 流程圖7.4



【0221】 將化合物**64** (三級丁基4-(3-(((3,5-二氯苄基)氧基)羰基)(甲基)胺基)苯並呋喃-5-基)哌嗪-1-羧酸酯)(0.23 g, 0.43 mmol)加入含有4N HCl的二噁烷(10 mL)溶液，隨後攪拌3小時，產生混合物。反應完成後，在減壓下移除混合物中的溶劑，得粗產物。在下一步驟中，粗產物作為化合物**65**而不進一步純化。

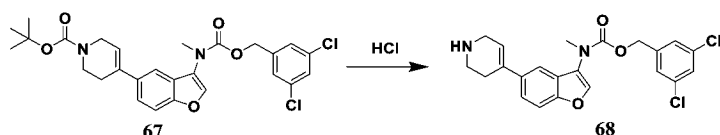
【0222】 流程圖7.5



【0223】 在0°C下，將NMM (0.17 g, 1.70 mmol)與EDCI (0.12 g, 0.64 mmol)加入含有化合物**65** (3,5-二氯苄基甲基(5-(哌嗪-1-基)苯並呋喃-3-基)胺甲酸酯)(0.4 mmol)、若丹林-3-乙酸(0.12 g, 0.64 mmol)、HOBt (0.01 g, 0.09 mmol)的DCM (10 mL)混合物中。在加入後，反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌隔夜。反應完成後，在減壓下移除反應混合物中的溶劑。殘餘物以EtOAc稀釋，並以飽和NH₄Cl、飽和NaHCO₃、及鹵水清洗，合併所得有機層。合併的有機層以MgSO₄乾燥，並在真空下濃縮，得粗產物。粗產物經由快速管柱層析法在矽膠管柱上純

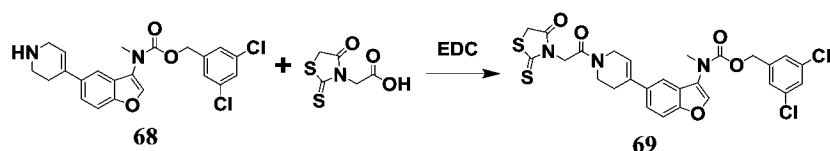
(3,5-二氯苄基(5-溴苯並呋喃-3-基)(甲基)胺甲酸酯)(0.10 g)的DMF (10 mL)的溶液中，產生混合物。混合物以氫氣脫氣15分鐘，隨後在100°C下加熱隔夜。在反應完成後，利用空氣乾燥法蒸發混合物中的溶劑，隨後殘餘物通過矽藻土過濾，並以EtOAc清洗，得粗產物。在真空下濃縮後，粗產物經由快速管柱層析法在矽膠管柱上純化，其中以10:1的己烷-EtOAc作為沖提液，得化合物**67**，三級丁基4-(3-(((3,5-二氯苄基)氧基)羰基)(甲基)胺基)苯並呋喃-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯(0.07 g, 0.14 mmol)。

【0232】 流程圖8.2

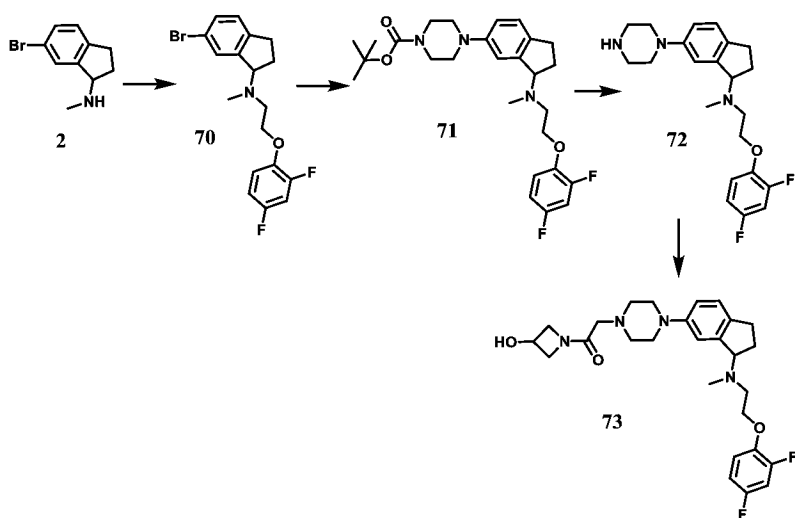


【0233】 將化合物**67** (三級丁基4-(3-(((3,5-二氯苄基)氧基)羰基)(甲基)胺基)苯並呋喃-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯)(0.07 g, 0.14 mmol)加入含有4N HCl的二噁烷(10 mL)溶液中，隨後攪拌3小時，產生混合物。反應完成後，在減壓下移除混合物中的溶劑，得粗產物。在下一步驟中，以粗產物作為化合物**68**而不進一步純化。

【0234】 流程圖8.3

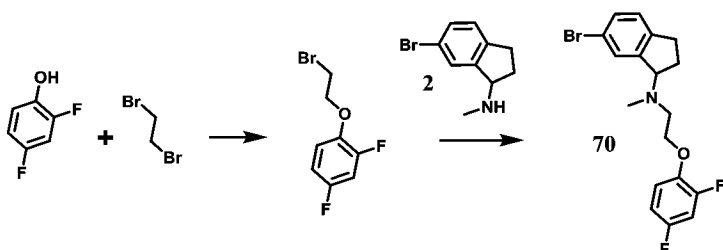


【0235】 在0°C下，將NMM (0.04 g, 0.41 mmol)與EDCI (0.04 g, 0.20 mmol)加入含有化合物**68** (3,5-二氯苄基甲基(5-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)苯並呋喃-3-基)胺甲酸酯)(0.14 mmol)、若丹林-3-乙酸(0.04 g, 0.20 mmol)、及HOBt (4.0 mg, 0.03 mmol)的DCM (10 mL)混合物。在加入後，反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌隔



【0241】 欲製備化合物**73**與**74**，請參照流程圖**9**及以下細節：

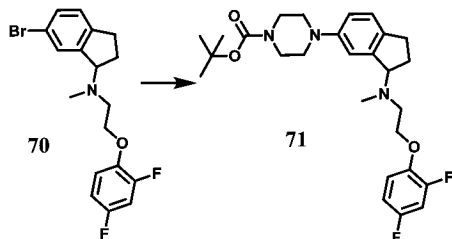
【0242】 流程圖**9.1**



【0243】 在60°C之氮氣環境下，將含有2,4-二氟酚(8 g, 0.0615 mol)、1,2-二溴乙烷(37.5 mL, 81.75 g, 0.435 mol)、及K₂CO₃(27.49 g, 0.198 mol)的乙腈(80 mL)懸浮液攪拌隔夜，產生反應混合物。過濾反應混合物，並在減壓下濃縮濾液。濃縮的殘餘物以管柱層析法在矽膠上純化，其中以含有5%乙酸乙酯的石油醚作為沖提液，得中間物化合物(9.93 g)，1-(2-溴乙氧基)2,4-二氟苯，為無色液體，且其產量為9.93 g。在100°C下，將含有6-溴-N-甲基-2,3-二氫-1H-茛-1-胺(0.5 g, 2.2 mmol)、上述中間物化合物(1-(2-溴乙氧基)2,4-二氟苯)(0.79 g, 3.3 mmol)、KI (0.35 g, 2.2 mmol)、及碳酸鉀(0.73 g, 5.28 mmol)的乾燥N,N'-二甲基甲醯胺(15 mL)混合物攪拌隔夜。將混合物真空濃縮，且殘餘物溶於水(25 mL)，以乙酸乙酯萃取(3×20 mL)，並以水清洗，合併所得有機層。將有機層乾燥及蒸發，得粗產物。粗產物經由快速管柱層析法在矽膠管柱上純化，其中以5:1至2:1的n-Hex-EtOAc

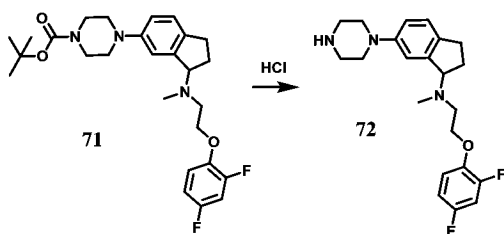
作為沖提液，得化合物**70**，6-溴-N-(2-(2,4-二氟苯氧基)乙基)-N-甲基-2,3-二氫-1H-茛-1-胺(0.516 g，61%)。

【0244】 流程圖9.2

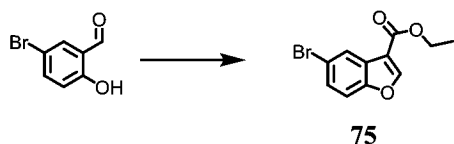


【0245】 將CsCO₃ (0.623 g，1.91 mmol)、Boc-哌嗪(0.34 g，1.83 mmol)、2-(二-三級丁基磷基)聯苯(0.046 g，0.15 mmol)、及Pd(OAc)₂ (0.041 g，0.18 mmol) 加入含有化合物**70** (6-溴-N-(2-(2,4-二氟苯氧基)乙基)-N-甲基-2,3-二氫-1H-茛-1-胺)(0.585 g，1.53 mmol)的甲苯(3 mL)溶液，產生混合物。混合物以氫氣脫氣15分鐘，隨後在80°C下加熱隔夜。反應完成後，在減壓下移除混合物中的溶劑，隨後殘餘物通過矽藻土過濾，並以EtOAc清洗，得粗產物。在真空下濃縮後，粗產物經由快速管柱層析法在矽膠管柱上純化，其中以1:1的己烷-EtOAc作為沖提液，得化合物**71**，三級丁基4-(3-((2-(2,4-二氟苯氧基)乙基)(甲基)胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基)哌嗪-1-羧酸酯(0.26 g，35%)。

【0246】 流程圖9.3

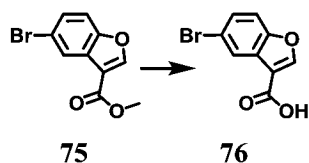


【0247】 在0°C下，將4N HCl (溶於1,4-二噁烷，1.5 mL)加入含有化合物**71** (三級丁基4-(3-((2-(2,4-二氟苯氧基)乙基)(甲基)胺基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基)哌嗪-1-羧酸酯)(258 mg，0.529 mmol)的乾燥CH₂Cl₂ (4.0 mL)溶液中，產生混合物。混



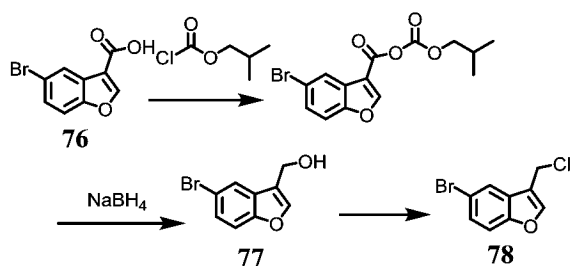
【0259】 在0°C下，將重氮乙酸乙酯(1.38 g，12.09 mmol)逐滴加入含有5-溴-2-羥基苯甲醛(1.21 g，6.05 mmol)與50% w/w HBF₄·Et₂O (0.20 g，0.60 mmol)的DCM (30 mmol)混合物中，產生反應混合物。在加入後，反應混合物緩慢升溫至室溫，並攪拌1小時。在半縮醛中間物形成後，將濃H₂SO₄ (3 mL)加入反應混合物中，並進一步攪拌1小時。反應完成後，在減壓下移除反應混合物中的溶劑。殘餘物以飽和NaHCO₃中和，並以EtOAc萃取；以及合併所得有機層。合併的有機層以MgSO₄乾燥，並在真空下濃縮，得粗產物。在下一步驟中，以粗產物作為化合物75，5-溴苯並呋喃-3-羧酸乙酯，而不進一步純化。

【0260】 流程圖10.2



【0261】 在室溫下，將1N LiOH (6 mmol)加入含有5-溴苯並呋喃-3-羧酸乙酯(1.00 g，3.72 mmol)的THF (20 mmol)溶液中，並攪拌隔夜產生混合物。反應完成後，在減壓下移除混合物中的溶劑。殘餘物以1N HCl酸化，以過濾法收集沉澱的固體，並以冷水與己烷清洗，得粗產物。在下一步驟中，以粗產物作為化合物76，5-溴苯並呋喃-3-羧酸，而不進一步純化。

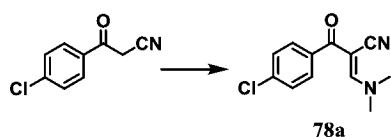
【0262】 流程圖10.3



【0263】 在0℃下，將TEA (0.51 g, 5.02 mmol)與異丁基氯甲酸酯(0.68 g, 4.98 mmol)加入含有5-溴苯並呋喃-3-羧酸(1.00 g, 4.15 mmol)的THF (20 mL)溶液中，並在相同溫度下攪拌2小時，得混合物。反應完成後，在減壓下移除混合物中的溶劑。將殘餘物溶於EtOAc，並以1N HCl、飽和NaHCO₃、及滷水清洗，合併所得有機層。合併的有機層以MgSO₄乾燥，並在真空下濃縮，得粗混合酸酐。在下一步驟中，使用粗混合酸酐，而不進一步純化。

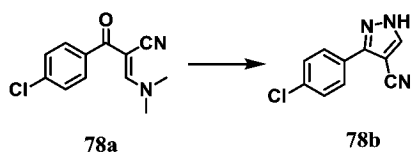
【0264】 在0℃下，將NaBH₄ (0.16 g, 4.15 mmol)加入含有混合酸酐的MeOH (20 mL)溶液。在加入後，反應混合物緩慢升溫至室溫，並攪拌隔夜。反應完成後，在減壓下移除混合物中的溶劑。殘餘物以飽和NH₄Cl稀釋，並以EtOAc萃取，合併所得有機層。合併的有機層以MgSO₄乾燥，並在真空下濃縮，得粗(5-溴苯並呋喃-3-基)甲醇。在下一步驟中，使用粗(5-溴苯並呋喃-3-基)甲醇，而不進一步純化。在室溫下，將SOCl₂ (5 mL)加入含有(5-溴苯並呋喃-3-基)甲醇的Et₂O (20 mL)溶液中，並攪拌3小時，產生混合物。反應完成後，在減壓下移除混合物中的溶劑，得粗產物。粗產物經由快速管柱層析法在矽膠管柱上純化，其中以10:1的己烷-EtOAc作為沖提液，得化合物78，5-溴-3-(氯甲基)苯並呋喃(0.56 g, 2.26 mmol)。

【0265】 流程圖10.4



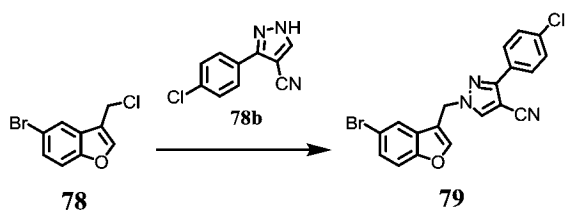
【0266】 將3-(4-氯苯基)-3-側氧基丙腈(1 g, 5.58 mmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(2 mL)，並在室溫下攪拌1小時。反應完成後，在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶於EtOAc，並以水及鹵水清洗。合併的有機層以MgSO₄乾燥，並在真空下濃縮。在下一步驟中，使用粗產物**78a**，(E)-2-(4-氯苯甲醯基)-3-(二甲基胺基)丙烯腈(1.15 g, ~88%)，而不進一步純化。

【0267】 流程圖10.5



【0268】 將濃HCl (0.1 mL)與胼水合物(0.3 g)加入含有化合物**78a** ((E)-2-(4-氯苯甲醯基)-3-(二甲基胺基)丙烯腈)(1.15 g, 4.9 mmol)的EtOH (10 mL)溶液中。在加入後，反應混合物回流3小時。反應完成後，在減壓下移除溶劑。殘餘物以冷水稀釋並靜置，得沉澱固體。利用過濾法收集沉澱固體，得粗產物化合物**78b** (0.81g, 產率81%)。在下一步驟中，使用化合物**78b**，而不進一步純化。

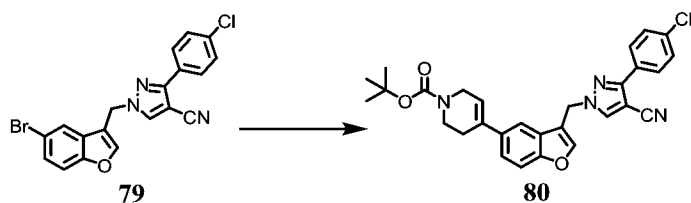
【0269】 流程圖10.6



【0270】 在0°C下，將NaH (0.18 g)加入含有化合物**78b** (0.16 g, 0.79 mmol)的DMF (10 mL)溶液中，並在相同溫度下攪拌30分鐘，產生反應混合物，隨後將化合物**78** (5-溴-3-(氯甲基)苯並呋喃)(0.16 g, 0.65 mmol)加入反應混合物中。在加入後，反應混合物緩慢升溫至室溫，並攪拌隔夜。在反應完成後，利用風乾法蒸發反應混合物中的溶劑，隨後殘餘物以飽和NH₄Cl稀釋，並以EtOAc萃取，合

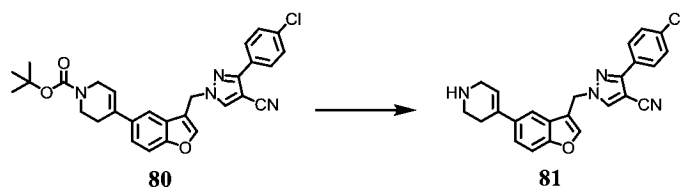
併所得有機層。合併的有機層以 MgSO_4 乾燥，並在真空下濃縮，得粗產物。粗產物經由快速管柱層析法在矽膠管柱上純化，其中以5:1的己烷-EtOAc作為沖提液，得化合物**79**，1-((5-溴苯並呋喃-3-基)甲基)-3-(4-氯苯基)-1H-吡唑-4-腈(0.18 g, 0.42 mmol)。

【0271】 流程圖10.7



【0272】 將 Na_2CO_3 (0.29 g, 2.74 mmol)、酸酯(boronic ester) (0.56 g, 1.81 mmol)、及 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.07 g, 0.09 mmol)加入含有1-((5-溴苯並呋喃-3-基)甲基)-3-(4-氯苯基)-1H-吡唑-4-腈(0.37 g, 0.90 mmol)的DMF (10 mL)溶液中。混合物以Ar脫氣15分鐘，隨後在 100°C 下加熱隔夜。在反應完成後，利用空氣乾燥法蒸發混合物中的溶劑，隨後殘餘物通過矽藻土過濾，並以EtOAc清洗，得粗產物。在真空下濃縮後，粗產物經由快速管柱層析法在矽膠管柱上純化，其中以5:1的己烷-EtOAc作為沖提液，得化合物**80**，三級丁基4-(3-((3-(4-氯苯基)-4-氰基-1H-吡唑-1-基)甲基)苯並呋喃-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯(0.26 g, 0.50 mmol)。

【0273】 流程圖10.8

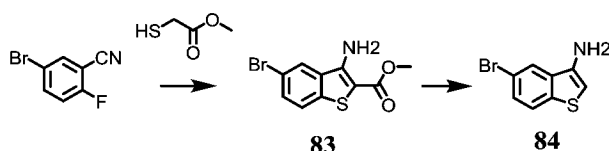


【0274】 將三級丁基4-(3-((3-(4-氯苯基)-4-氰基-1H-吡唑-1-基)甲基)苯並呋喃-5-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸酯(0.26 g, 0.50 mmol)加入含有4N HCl的二噁烷(10 mL)溶液中，隨後攪拌3小時，產生混合物。反應完成後，在減壓下移除混

【0279】 化合物**82**， $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.96-7.93 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.48-7.41 (m, 5H), 5.98 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.69-4.65 (m, 1H), 4.49-4.44 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.22-3.16 (m, 4H), 2.78-2.75 (t, 2H), 2.56 (s, 2H) 。 1.92-1.6 (br, 1H) 。 ESI-MS m/z 計算值為 $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_3$ 527.17，觀察值為528.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

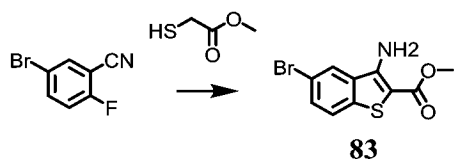
【0280】 實施例12. 化合物**85**

【0281】 流程圖11



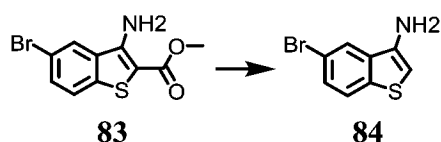
【0282】 欲製備化合物**85**，請參照流程圖11及以下細節：

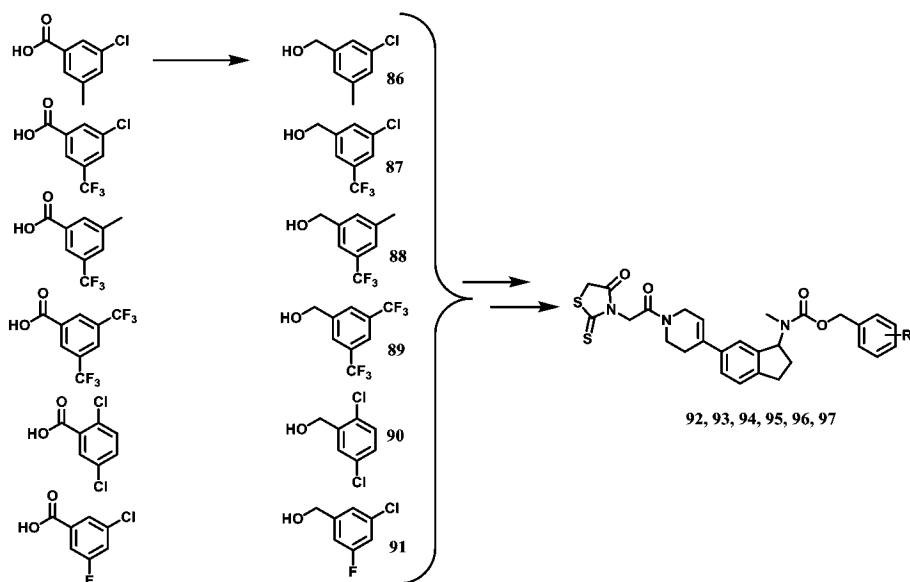
【0283】 流程圖11.1



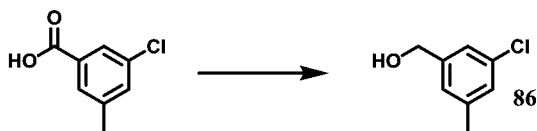
【0284】 在 0°C 下，將2-巰基乙酸甲酯(6.65 mL，74.3 mmol)逐滴加入含有5-溴-2-氟苯甲腈(7.43 g，37.15 mmol)的DMF冷溶液中。在 0°C 下，攪拌反應混合物30分鐘，隨後加入三級丁醇鉀(8.4 g，74.5 mmol)且劇烈攪拌15分鐘。在 0°C 下攪拌0.5小時後，使其升溫至室溫，並攪拌3小時。反應混合物以冰水淬滅。利用過濾法收集所得沉澱物並乾燥，得9.8 g的白色固體化合物**83** (3-胺基-5-溴苯並[b]噻吩-2-羧酸甲酯)，其產率92%。

【0285】 流程圖11.2





【0292】 流程圖12.1

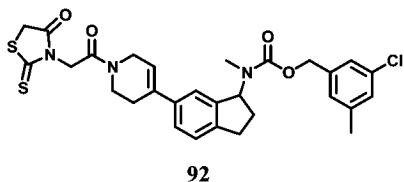


在0°C下，將3-氯-5-甲基苯甲酸(0.50 g, 2.93 mmol)緩慢加入含有LAH (0.17 g, 4.40 mmol)的THF (30 mL)溶液中。在加入後，反應混合物緩慢升溫至RT，並攪拌3小時。反應完成後，在減壓下移除溶劑。殘餘物以1N HCl淬滅，並以EtOAc萃取。合併的有機層以MgSO₄乾燥，並在真空下濃縮，得化合物**86** (3-氯-5-甲基苯甲醇)(0.45 g, 2.87 mmol, 產率98%)。在下一步驟中，使用粗產物，而不進一步純化。

【0293】 利用如流程圖12.1之相同方法合成化合物**87**、**88**、**89**、**90**、及**91**。

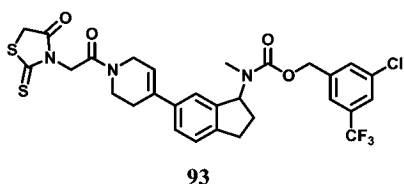
【0294】 利用如流程圖1.3、1.4、1.5、及1.8之相同方法，配合化合物**86**、**87**、**88**、**89**、**90**、及**91**，分別合成化合物**92**、**93**、**94**、**95**、**96**、及**97**。

【0295】 化合物**92**



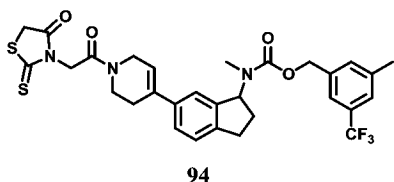
【0296】 化合物**92**， $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.27-7.06 (m, 6H), 6.02-5.99 (d, 2H), 5.94-5.76 (m, 1H), 5.18-5.08 (m, 2H), 4.91-4.85 (d, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.81-3.72 (m, 2H), 3.03-2.86 (m, 2H), 2.69-2.66 (m, 3H), 2.53-2.35 (m, 3H), 2.35 (s, 3H) ESI-MS m/z 計算值為 $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}_2$ 583.14，觀察值為 606.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

【0297】 化合物**93**



【0298】 化合物**93**， $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.58-7.51 (m, 2H), 7.29-7.10 (m, 4H), 6.03-5.99 (d, 1H), 5.91-5.73 (m, 1H), 5.28-5.21 (m, 2H), 4.91-4.84 (d, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.83-3.72 (m, 2H), 3.03-2.84 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.54-2.45 (m, 3H), 2.01-1.93 (m, 1H) ESI-MS m/z 計算值為 $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ 637.11，觀察值為 638.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

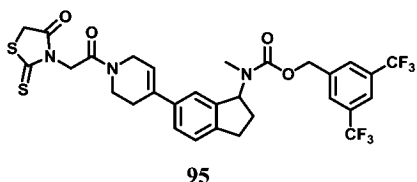
【0299】 化合物**94**



【0300】 化合物**94**， $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.52-7.10 (m, 6H), 6.03-5.98 (d, 1H), 5.93-5.75 (m, 1H), 5.27-5.19 (m, 2H), 4.90-4.84 (d, 2H), 4.22 (s, 2H),

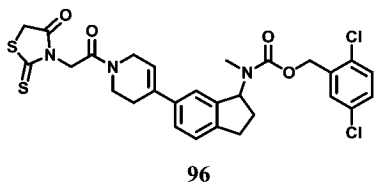
4.11 (s, 2H), 3.81-3.71 (m, 2H), 3.02-2.85 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.52-2.42 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.02-1.95 (m, 1H) ESI-MS m/z 計算值為 $C_{30}H_{30}F_3N_3O_4S_2$ 617.16，觀察值為640.1[M+Na]⁺。

【0301】 化合物95



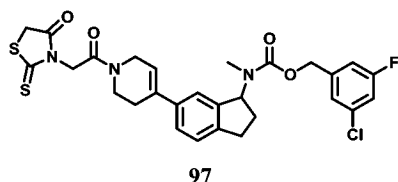
【0302】 化合物95，¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.85-7.82 (m, 3H), 7.28-7.11 (m, 3H), 6.03-5.98 (d, 1H), 5.91-5.75 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.90-4.84 (d, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.83-3.72 (m, 2H), 3.04-2.86 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.65-2.40 (m, 3H), 2.01-1.95 (m, 1H) ESI-MS m/z 計算值為 $C_{30}H_{27}F_6N_3O_4S_2$ 671.13，觀察值為694.1[M+Na]⁺。

【0303】 化合物96



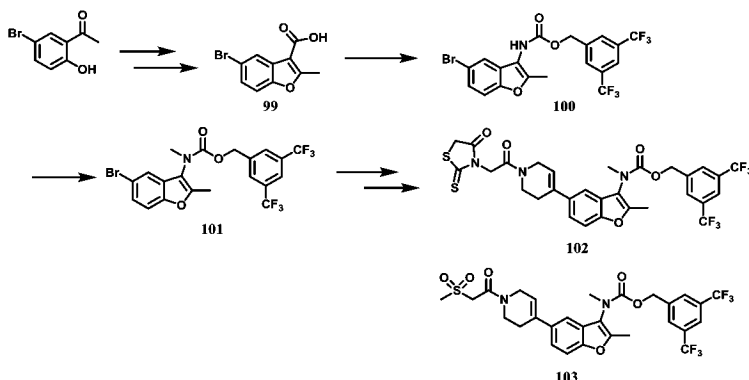
【0304】 化合物96，¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.43-7.14 (m, 6H), 6.04-5.99 (d, 1H), 5.94-5.75 (m, 1H), 5.36-5.21 (m, 2H), 4.90-4.85 (d, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.82-3.72 (m, 2H), 3.00-2.84 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.54-2.45 (m, 3H), 2.45-2.00 (m, 1H) ESI-MS m/z 計算值為 $C_{28}H_{27}Cl_2N_3O_4S_2$ 603.08，觀察值為626.1[M+Na]⁺。

【0305】 化合物97

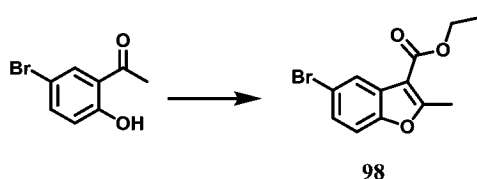


【0306】 化合物**97**， $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.29 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 7.42-7.22 (m, 5H), 6.05 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 5.93-5.88 (m, 1H), 4.88 (d, 2H, $J = 24$ Hz), 4.25 (s, 2H), 4.11(s, 2H), 3.87-3.76 (m, 2H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.81 (d, 3H, 20.8 Hz), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.57-2.50 (m, 2H), 2.17-2.02 (m, 2H)。
ESI-MS m/z 計算值為 $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{ClFN}_3\text{O}_4\text{S}_2$ 587.111，觀察值為588.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0307】 流程圖13



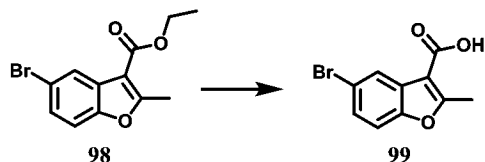
【0308】 流程圖13.1



在 0°C 下，將含有重氮乙酸乙酯(1.8 g, 15.77 mmol)的DCM (15 mL)溶液緩慢加入含有5'-溴-2'-羥基苯乙酮(2.1 g, 9.95 mmol)與 $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.32 g, 1 mmol)的DCM (15 mL)混合物中。在加入後，反應混合物緩慢升溫至RT，並攪拌2小時。隨後，將濃 H_2SO_4 (1.3 g)加入反應混合物中，並進一步攪拌20分鐘。在反應完成後，反應混合物以 Na_2CO_3 中和，並在減壓下移除溶劑。粗產物經由快速管柱層

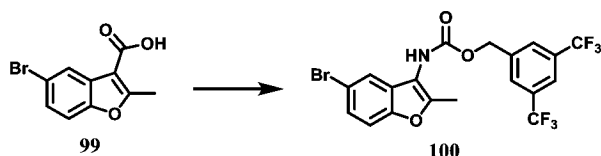
析法在矽膠管柱上純化，其中以10:1的己烷-EtOAc作為沖提液，得化合物**98** (5-溴-2-甲基苯並呋喃-3-羧酸乙酯)(2.30 g, 8.12 mmol, 產率82%)。

【0309】 流程圖13.2



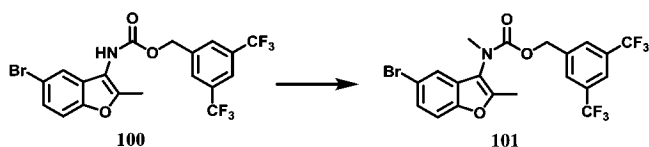
將1N LiOH (5 mL)加入含有化合物**98** (0.74 g, 2.62 mmol)的THF (20 mL)與MeOH (20 mL)溶液中。在加入後，反應混合物加熱回流2小時。反應完成後，在減壓下移除溶劑。殘餘物以1N HCl酸化。利用過濾法收集沉澱固體，得化合物**99** (5-溴-2-甲基苯並呋喃-3-羧酸)(0.52 g, 2.06 mmol, 產率78%)。

【0310】 流程圖13.3



將TEA (0.40 g, 3.92 mmol)與疊氮磷酸二苯酯(0.65 g, 2.35 mmol)加入含有化合物**99** (0.50 g, 1.96 mmol)與3,5-雙(三氟甲基)苯甲醇(0.42 g, 2.35 mmol)的甲苯(30 mL)溶液中。在加入後，反應混合物加熱回流隔夜。在反應完成後，在減壓下移除溶劑。殘餘物以EtOAc稀釋，並以飽和NH₄Cl、飽和NaHCO₃、及滷水清洗。合併的有機層以MgSO₄乾燥，並在真空下濃縮，得化合物**100** (3,5-雙(三氟甲基)苄基(5-溴-2-甲基苯並呋喃-3-基)胺甲酸酯)(0.94 g, 1.90 mmol, 產率97%)。在下一步驟中，使用產物，而不進一步純化。

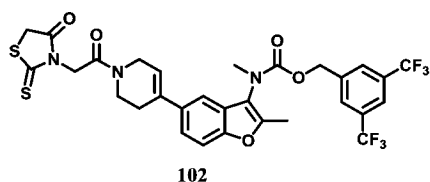
【0311】 流程圖13.4



在0°C下，將NaH (0.06 g, 1.51 mmol)加入含有化合物**100** (0.50 g, 1.01 mmol)的ACN (20 mL)溶液中，並在相同溫度下攪拌30分鐘。隨後，將MeI (0.50 mL)加入反應混合物中。在加入後，反應混合物緩慢升溫至RT，並攪拌1小時。反應完成後，在減壓下移除溶劑。殘餘物以EtOAc稀釋，並以飽和NH₄Cl、飽和NaHCO₃、及鹵水清洗。合併的有機層以MgSO₄乾燥，並在真空下濃縮。粗產物經由快速管柱層析法在矽膠管柱上純化，其中以10:3的己烷-EtOAc作為沖提液，得化合物**101** (3,5-雙(三氟甲基)苄基(5-溴-2-甲基苯並呋喃-3-基)(甲基)胺甲酸酯)(0.38 g, 0.74 mmol, 產率73%)。

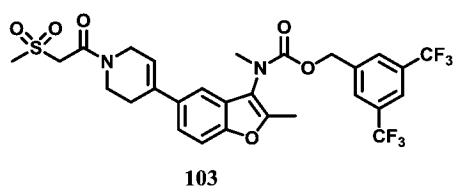
【0312】 利用如流程圖1.4、1.5、及1.8之相同方法，配合化合物**101**，合成化合物**102**。利用化合物**102**之相同方法合成化合物**103**。

【0313】 化合物**102**



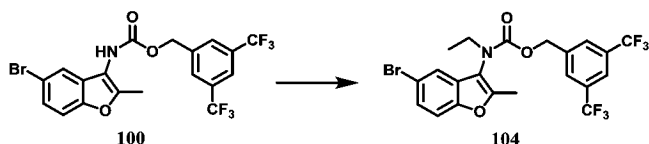
【0314】 化合物**102**，¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.91-7.21 (m, 6H), 6.01-5.96 (d, 1H), 5.37-5.19 (m, 2H), 4.91-4.85 (d, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.85-3.73 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.69-2.58 (m, 2H), 2.35 (s, 3H) ESI-MS m/z計算值為C₃₀H₂₅F₆N₃O₅S₂ 685.11，觀察值為708.1[M+Na]⁺。

【0315】 化合物**103**



【0316】 化合物**103**， $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.90-7.27 (m, 6H), 6.00-5.95 (d, 1H), 5.36-5.20 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.18-4.14 (d, 2H), 3.91-3.81 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.68-2.60 (m, 2H), 2.35 (s, 3H) ESI-MS m/z 計算值為 $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ 632.14，觀察值為655.1[M+Na] $^+$ 。

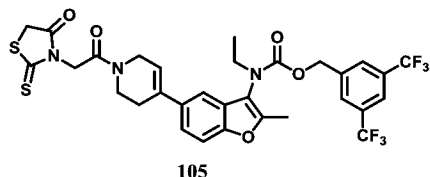
【0317】 流程圖13.5



【0318】 利用如流程圖13.4之相同方法，配合乙基碘，合成化合物**104**。

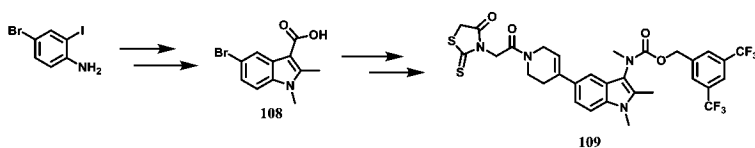
【0319】 利用如流程圖1.4、1.5、及1.8之相同方法，配合化合物**104**，合成化合物**105**。

【0320】 化合物**105**

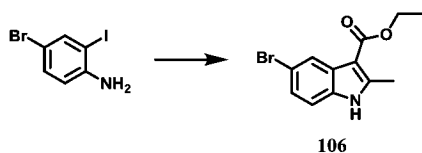


【0321】 化合物**105**， $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.89-7.26 (m, 6H), 6.00-5.95 (d, 1H), 5.38-5.15 (m, 2H), 4.91-4.85 (d, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.85-3.70 (m, 4H), 2.69-2.58 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.21-1.17 (t, 3H) ESI-MS m/z 計算值為 $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ 699.13，觀察值為722.1[M+Na] $^+$ 。

【0322】 流程圖14

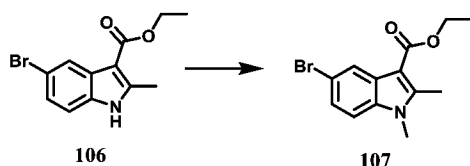


【0323】 流程圖14.1



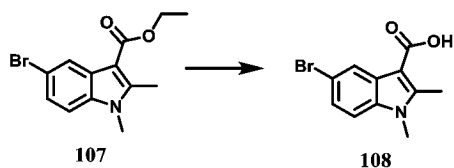
將含有 Cs_2CO_3 (1.5 g, 4.60 mmol)的DMSO加入含有4-溴-2-碘苯胺(1.38 g, 4.6 mmol)、乙醯乙酸乙酯(0.67 g, 5.1 mmol)、 CuI (0.1 g, 0.52 mmol)、及BINOL (0.2 g, 0.70 mmol)的混合物中。在加入後，反應混合物在 50°C 下加熱隔夜。在反應完成後，反應混合物以飽和 NH_4Cl 與 EtOAc 稀釋。有機層以滷水清洗，並以 MgSO_4 乾燥，得化合物**106** (5-溴-2-甲基-1H-吲哚-3-羧酸乙酯)(1.17 g, 4.15 mmol, 產率90%)。在下一步驟中，使用產物，而不進一步純化。

【0324】 流程圖14.2



在 0°C 下，將 NaH (0.25 g, 6.23 mmol)加入含有化合物**106** (1.17 g, 4.15 mmol)的DMF溶液中，並攪拌10分鐘，隨後將 MeI (0.88 g, 6.23 mmol)加入反應混合物中。在加入後，反應混合物緩慢升溫至RT，並攪拌30分鐘。在反應完成後，反應混合物以飽和 NH_4Cl 稀釋。利用過濾法收集沉澱固體，並以水清洗，得化合物**107** (5-溴-1,2-二甲基-1H-吲哚-3-羧酸乙酯)(1.13 g, 3.83 mmol, 產率92%)。在下一步驟中，使用產物，而不進一步純化。

【0325】 流程圖14.3

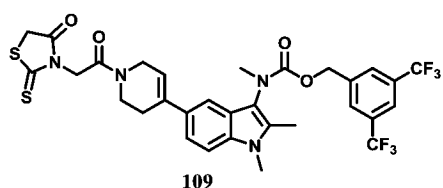


將2N NaOH (10 mL)加入含有化合物**107** (1.13 g, 3.83 mmol)的 MeOH/THF (40 mL, 3:1)溶液中。在加入後，反應混合物回流隔夜。在反應完成後，在減壓

下移除溶劑，接著以1N HCl酸化。利用過濾法收集沉澱固體，並以水清洗，得化合物**108** (5-溴-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸)(0.98 g, 3.65 mmol, 產率95%)。在下一步驟中，使用產物，而不進一步純化。

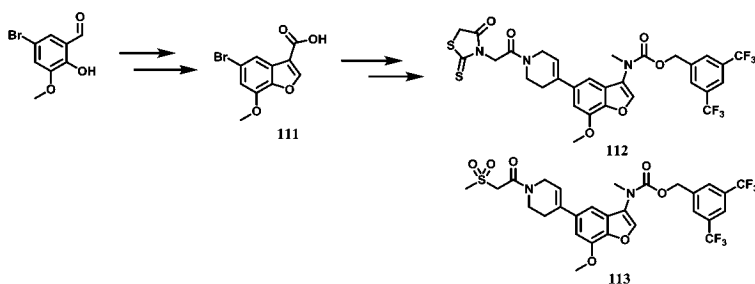
【0326】 利用如流程圖**13.3**、**13.4**、流程圖**1.4**、**1.5**、及**1.8**之相同方法，配合化合物**108**，合成化合物**109**。

【0327】 化合物**109**

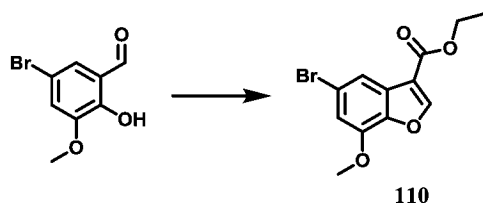


【0328】 化合物**109**， $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.91-7.26 (m, 6H), 6.02-5.97 (d, 1H), 5.32-5.06 (m, 2H), 4.92-4.86 (d, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.86-3.73 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.74-2.62 (m, 2H), 2.28 (s, 3H) ESI-MS m/z 計算值為 $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ 698.15，觀察值為721.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

【0329】 流程圖**15**

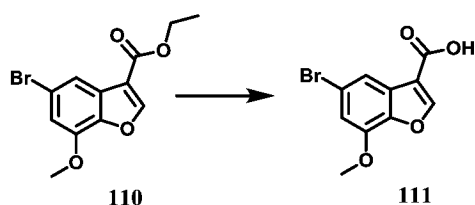


【0330】 流程圖**15.1**



在0°C下，將含有重氮乙酸乙酯(3.6 g, 31.54 mmol)的DCM (20 mL)溶液緩慢加入含有5-溴-2-羥基-3-甲氧基苯甲醛(4.6 g, 19.91 mmol)與 $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.64 g, 2 mmol)的DCM (50 mL)混合物中。在加入後，反應混合物緩慢升溫至RT，並攪拌隔夜。隨後，將濃 H_2SO_4 (2.6 g)加入反應混合物中，並進一步攪拌2小時。在反應完成後，反應混合物以 Na_2CO_3 中和，並在減壓下移除溶劑。粗產物經由快速管柱層析法在矽膠管柱上純化，其中以10:1的己烷-EtOAc作為沖提液，得化合物**110** (5-溴-7-甲氧基苯並呋喃-3-羧酸乙酯)(1.9 g, 6.35 mmol, 產率32%)。

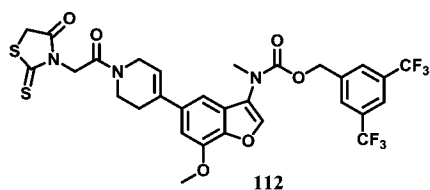
【0331】 流程圖15.2



將2N NaOH (10 mL)加入含有化合物**110** (0.96 g, 3.21 mmol)的MeOH/THF (40 mL, 3:1)溶液中。在加入後，反應混合物回流隔夜。在反應完成後，在減壓下移除溶劑，接著以1N HCl酸化。利用過濾法收集沉澱固體，並以水清洗，得化合物**111** (5-溴-7-甲氧基 苯並呋喃-3-羧酸)(0.80 g, 2.95 mmol, 產率92%)。在下一步驟中，使用產物，而不進一步純化。

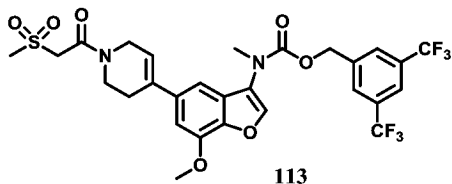
【0332】 利用如流程圖13.3、13.4、流程圖1.4、1.5、及1.8之相同方法，配合化合物**111**，合成化合物**112**。

【0333】 化合物**112**



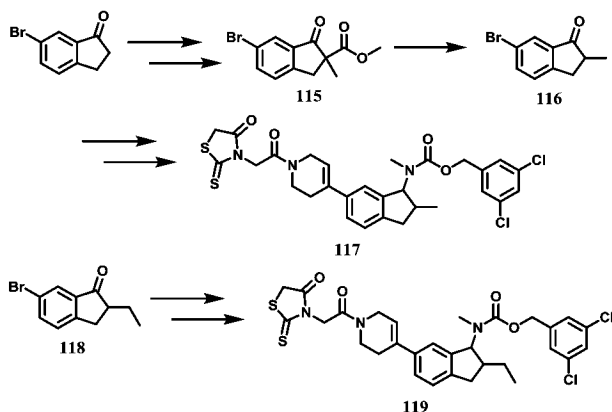
【0334】 化合物**112**， $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.77-7.57 (m, 3H), 7.00-6.86 (m, 3H), 6.00-5.94 (d, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.91-4.85 (d, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.84-3.72 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.66-2.56 (m, 2H) ESI-MS m/z 計算值為 $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$ 701.11，觀察值為724.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

【0335】 化合物**113**

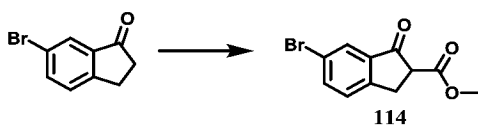


【0336】 化合物**113**， $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.90-7.27 (m, 6H), 6.00-5.95 (d, 1H), 5.36-5.20 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.18-4.14 (d, 2H), 3.91-3.81 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.68-2.60 (m, 2H), 2.35 (s, 3H) ESI-MS m/z 計算值為 $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ 632.14，觀察值為655.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

【0337】 流程圖16



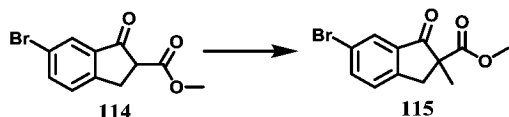
【0338】 流程圖16.1



將NaH (2.2 g)加入無水二甲基碳酸酯(50 mL)，隨後將含有6-溴-1-二氫茛酮 (3.0 g, 14.21 mmol)的二甲基碳酸酯(10 mL)溶液加入反應混合物中。在加入後，

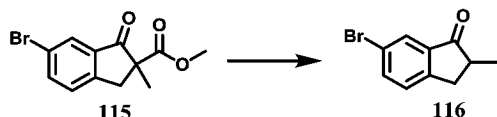
將DMF (1 mL)加入反應混合物，隨後在80°C下加熱隔夜。反應完成後，在減壓下移除二甲基碳酸酯。殘餘物以水稀釋，並利用過濾法收集沉澱固體，得化合物**114** (6-溴-1-側氧基-2,3-二氫-1H-茛-2-羧酸甲酯)(2.7 g, 10.03 mmol, 產率71%)。在下一步驟中，使用產物，而不進一步純化。

【0339】 流程圖16.2



將K₂CO₃ (2.8 g, 20.26 mmol)與MeI (3.0 g, 21.14 mmol)含有化合物**114** (2.7 g, 10.03 mmol)的DMSO (50 mL)溶液中。在加入後，反應混合物攪拌隔夜。在反應完成後，反應物以水稀釋，並利用過濾法收集沉澱固體，得化合物**115** (6-溴-2-甲基-1-側氧基-2,3-二氫-1H-茛-2-羧酸甲酯)(2.6 g, 9.18 mmol, 產率91%)。在下一步驟中，使用產物，而不進一步純化。

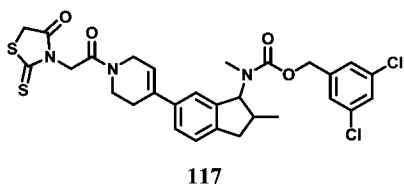
【0340】 流程圖16.3



將化合物**115** (2.6 g, 9.18 mmol)溶於含有濃HCl (10 mL)與AcOH (30 mL)的混合物中，並在65°C下加熱5小時。反應完成後，在減壓下移除二甲基碳酸酯。殘餘物以飽和NaHCO₃淬滅，並以EtOAc萃取。合併的有機層以滷水清洗，以MgSO₄乾燥，並在真空下濃縮，得化合物**116** (6-溴-2-甲基-2,3-二氫-1H-茛-1-酮)(1.55 g, 6.89 mmol, 產率75%)。在下一步驟中，使用產物，而不進一步純化。

【0341】 利用如流程圖1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、及1.8之相同方法，配合化合物**116**，合成化合物**117**。

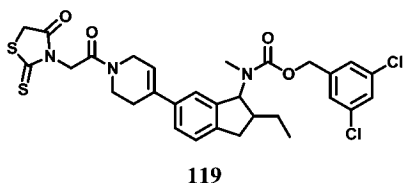
【0342】 化合物117



【0343】 化合物**117**， $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.31-7.05 (m, 6H), 6.06-6.02 (d, 1H), 5.69-5.40 (m, 1H), 5.18-5.14 (m, 2H), 4.90-4.84 (d, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.82-3.72 (m, 2H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.79-2.57 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.28-1.08 (m, 4H) ESI-MS m/z 計算值為 $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ 617.10，觀察值為 640.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

【0344】 利用如流程圖**16.1**、**16.2**、**16.3**之相同方法，配合乙基碘，合成化合物**118**。以類似方法合成化合物**117**，並以前驅物化合物**118**合成化合物**119**。

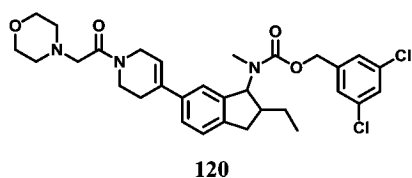
【0345】 化合物**119**



【0346】 化合物**119**， $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.31-7.25 (m, 6H), 6.07-6.02 (d, 1H), 5.73-5.62 (m, 1H), 5.20-5.09 (m, 2H), 4.91-4.84 (d, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.85-3.74 (m, 2H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.74-2.47 (m, 7H), 1.37-1.24 (m, 2H), 1.04-0.98 (m, 3H) ESI-MS m/z 計算值為 $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ 631.11，觀察值為 654.4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

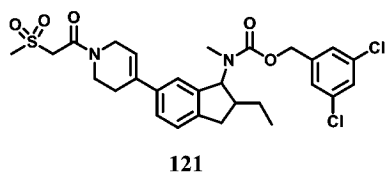
【0347】 利用合成化合物**119**之相同方法，配合化合物**18**與**22**之相應前驅物，分別合成化合物**120**與**121**。

【0348】 化合物**120**



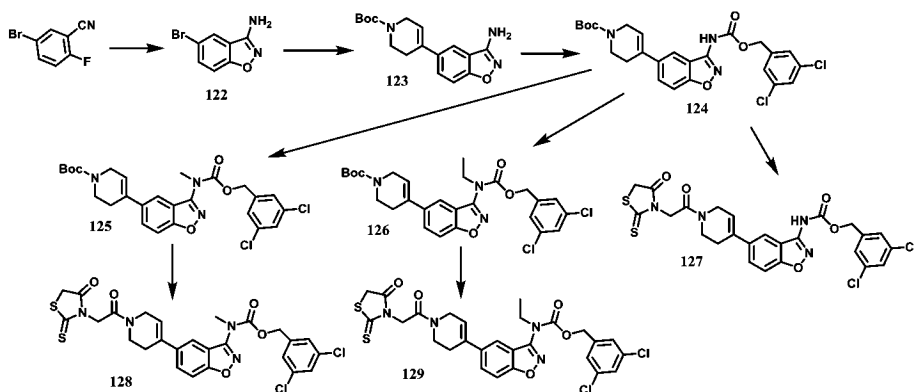
【0349】 化合物**120**， $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.37-7.16 (m, 6H), 6.08-6.02 (d, 1H), 5.74-5.61 (m, 1H), 5.21-5.08 (m, 2H), 4.26-4.21 (m, 2H), 3.87-3.73 (m, 6H), 3.26-3.23 (m, 2H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.74-2.46 (m, 11H), 1.38-1.24 (m, 2H), 1.05-1.00 (m, 3H) ESI-MS m/z 計算值為 $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$ 585.22，觀察值為 586.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0350】 化合物**121**

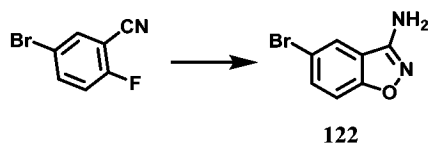


【0351】 化合物**121**， $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.33-7.17 (m, 6H), 6.06-6.01 (d, 1H), 5.74-5.61 (m, 1H), 5.23-5.08 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.18-4.13 (m, 3H), 3.90-3.75 (m, 2H), 3.17-3.05 (m, 4H), 2.70-2.45 (m, 6H), 1.34-1.24 (m, 2H), 1.04-0.97 (m, 3H) ESI-MS m/z 計算值為 $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ 578.14，觀察值為 601.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

【0352】 流程圖17

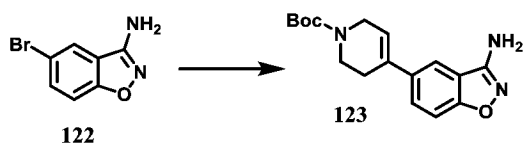


【0353】 流程圖17.1



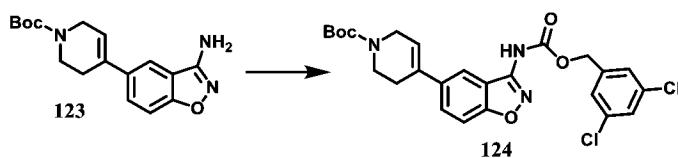
【0354】 將N-羥基乙醯胺(2.63 g, 35.0 mmol)溶於DMF (100 mL), 隨後加入1份重的t-BuOK (3.93 g, 35.0 mmol)。溫度升至30°C。混合物攪拌1小時, 並加入5-溴-2-氟苯甲腈(7 g, 35.0 mmol)。反應混合物攪拌隔夜。將額外1份重的t-BuOK (1.96 g, 17.5 mmol)加入, 並使反應攪拌隔夜。將混合物倒入鹵水與CH₂Cl₂中, 分開各層。有機相以MgSO₄乾燥, 並在真空下濃縮。殘餘物以快速管柱層析法純化, 其中以EtOAc/己烷(1/2)作為沖提液, 得化合物**122** (5-溴苯並[d]異噁唑-3-胺)(4.59 g, 62%), 為乳白色固體。

【0355】 流程圖17.2



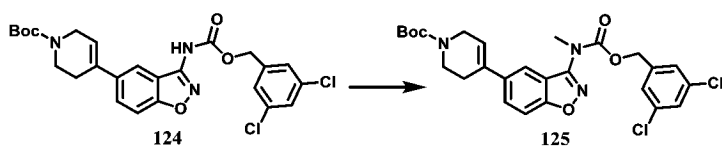
【0356】 在室溫之Ar環境下, 攪拌含有5-溴苯並[d]異噁唑-3-胺(1 g, 4.694 mmol)與硼酸(2.9 g, 9.388 mmol)的經脫氣二噁烷(30 mL)混合物溶液, 接著加入2M Na₂CO_{3(aq)} (7 mL, 14.08 mmol)與Pd(dppf)Cl₂ (175 mg, 0.235 mmol)。反應混合物在80°C下攪拌隔夜。將溶液通過矽藻土過濾, 以MgSO₄乾燥, 並在真空下濃縮。以矽膠管柱層析法純化, 其中以乙酸乙酯/己烷 = 1/2作為沖提液, 得所需產物化合物**123** (1.03 g, 70%), 為白色固體。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.79 (s, 1H), 7.67 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 6.13 (s, 1H), 4.09 (br. s, 2H), 3.67 (br. s, 2H), 2.59 (br. s, 2H), 1.51 (s, 9H)。ESI-MS m/z計算值為C₁₇H₂₁N₃O₃ 315.158, 觀察值為316.1 [M+H]⁺。

【0357】 流程圖17.3



【0358】 在0°C下，攪拌含有化合物**123** (430 mg, 1.363 mmol)、三光氣(405 mg, 1.363 mmol)、及Et₃N (0.57 mL, 4.09 mmol)的THF混合物溶液，隨後將反應升溫至室溫。在攪拌2小時後，將含有3,5-二氯苄基醇(266 mg, 1.5 mmol)與Et₃N (0.57 mL, 4.09 mmol)的THF溶液加入反應溶液中，並回流攪拌隔夜。反應溶液以乙酸乙酯稀釋，以飽和NaHCO_{3(aq)}清洗，以MaSO₄乾燥，並在真空下濃縮。殘餘物以快速管柱層析法純化，其中以EtOAc/己烷(1/5)作為沖提液，得所需產物化合物**124** (360 mg, 51%)，為白色固體。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.17 (s, 1H, NH), 8.08 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H, J = 1.8, 8.7 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.36-7.33 (m, 3H), 6.04 (br. s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.10-4.09 (m, 2H), 3.67 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 2.56 (br. s, 2H), 1.50 (s, 9H)。ESI-MS m/z計算值為C₂₅H₂₅Cl₂N₃O₅ 517.117，觀察值為518.1 [M+H]⁺。

【0359】 流程圖17.4



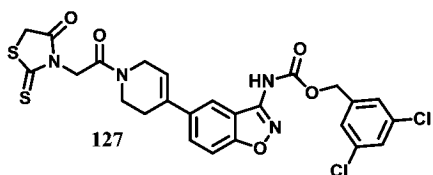
【0360】 將化合物**124** (100 mg, 0.193 mmol)溶於DMF (2mL)，隨後在0°C下加入NaH (10 mg, 0.251 mmol)。在0°C下攪拌15分鐘後，在0°C下將MeI (0.014 mL, 0.231 mmol)加入反應溶液。使反應升溫至室溫。在室溫下攪拌1小時後，反應溶液以乙酸乙酯稀釋，以飽和NH₄Cl_(aq)清洗，並以乙酸乙酯萃取水相。合併的有機相以MgSO₄乾燥，並減壓濃縮。以矽膠管柱層析法純化，其中以乙酸乙酯/己烷 = 1/5作為沖提液，得所需產物化合物**125** (80 mg, 78%之步驟)，為無色油

狀物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.58 (dd, 1H, J = 0.9, 6.6 Hz), 7.53 (s, 1H), 7.48 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 7.33 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 5.93 (br. s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.07 (br. s, 2H), 3.63 (t, 2H, J = 4.2 Hz), 3.56 (s, 3H), 2.44 (br.s, 2H), 1.51 (s, 9H) 。 ESI-MS m/z計算值為C₂₆H₂₇Cl₂N₃O₅ 531.133，觀察值為532.1 [M+H]⁺。

【0361】 利用流程圖17.4之相同方法，配合乙基碘，合成化合物126。

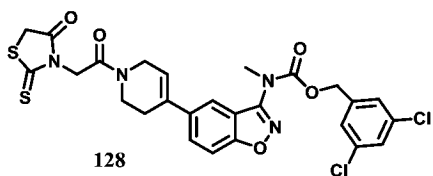
【0362】 利用流程圖1.5與1.8之相同方法，配合化合物124、125、126，分別合成化合物127、128、129。

【0363】 化合物127



【0364】 化合物127，¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.55 (br s, 1H, NH), 8.12 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 7.49 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 7.34 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.05 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 5.24 (s, 2H), 4.88 (d, 2H, J = 21.2 Hz), 4.25 (d, 2H, J = 3.2 Hz), 4.09 (s, 2H), 3.80 (dt, 2H, J = 7.2, 32 Hz), 2.66 (d, 2H, J = 55.6 Hz), . ESI-MS m/z計算值為C₂₅H₂₀Cl₂N₄O₅S₂ 590.025，觀察值為613 [M+Na]⁺。

【0365】 化合物128

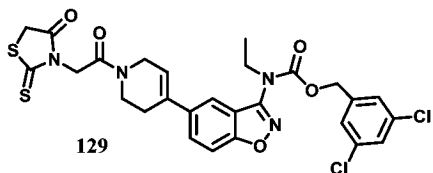


【0366】 化合物128，¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.58-7.52 (m, 2H), 7.35-7.23 (m, 4H), 5.96 (d, 1H, J = 19.6 Hz), 5.22 (s, 2H), 4.89 (d, 2H, J = 23.6 Hz), 4.24

(s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.78 (d, 2H, J = 33.2 Hz), 3.58 (s, 3H), 2.56 (d, 2H, J = 43.6 Hz)。

ESI-MS m/z計算值為 $C_{26}H_{22}Cl_2N_4O_5S_2$ 604.041，觀察值為627 [M+Na]⁺。

【0367】 化合物129



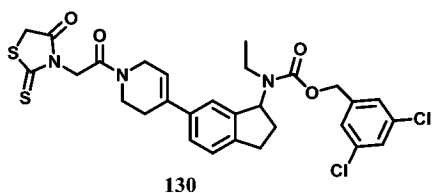
【0368】 化合物129，¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.60-7.46 (m, 3H), 7.30

(d, 1H, J = 22.8 Hz), 7.18 (s, 2H), 5.95 (d, 1H, J = 20 Hz), 5.20 (s, 2H), 4.88 (d, 2H, J = 24 Hz), 4.23 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.00 (q, 2H, J = 6.8 Hz), 3.78 (dt, 2H, J = 5.6, 33.2 Hz), 2.55 (d, 2H, J = 44.8 Hz), 1.36 (t, 3H, J = 6.8 Hz)。

ESI-MS m/z計算值為 $C_{27}H_{24}Cl_2N_4O_5S_2$ 618.041，觀察值為641 [M+Na]⁺。

【0369】 利用化合物9之相同方法，合成化合物130，其中以乙基胺替代流程圖1.1中的甲基胺。

【0370】 化合物130



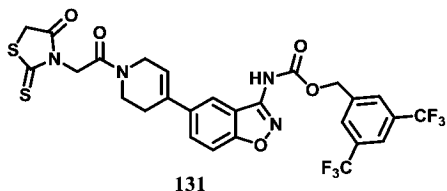
【0371】 化合物130，¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.32-7.07 (m, 6H), 6.01-

5.94 (m, 1H), 5.80-5.46 (m, 1H), 5.17-5.03 (m, 2H), 4.88 (d, 2H, J = 23.2 Hz), 4.22 (s, 2H), 4.10(s, 2H), 3.84-3.72 (m, 2H), 3.33-3.17 (m, 2H), 3.05-2.89 (m, 2H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.53-2.47 (m, 2H), 2.17-1.99 (m, 1H), 1.11-1.17 (m, 2H)。

ESI-MS m/z計算值為 $C_{29}H_{29}Cl_2N_3O_4S_2$ 617.098，觀察值為618.1 [M+H]⁺。

【0372】 利用化合物**127**之相同方法，配合前驅物化合物**89**，合成化合物**131**。

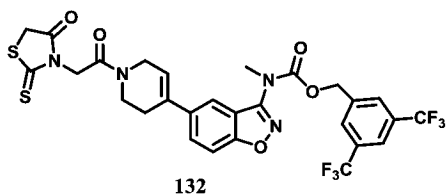
【0373】 化合物**131**



【0374】 化合物**131**， $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.68 (br s, 1H, NH), 8.14 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.49 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.07 (d, 1H, $J = 14.8$ Hz), 5.42 (s, 2H), 4.88 (d, 2H, $J = 22.4$ Hz), 4.26 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.81 (dt, 2H, $J = 5.6, 31.2$ Hz), 2.68 (d, 2H, $J = 54.4$ Hz), . ESI-MS m/z 計算值為 $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$ 658.078，觀察值為659.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

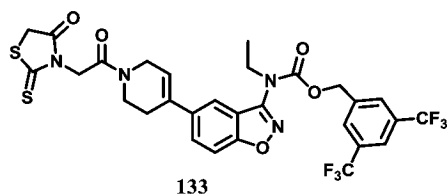
【0375】 利用化合物**128**與**129**之相同方法，配合前驅物化合物**89**，分別合成化合物**132**與**133**。

【0376】 化合物**132**



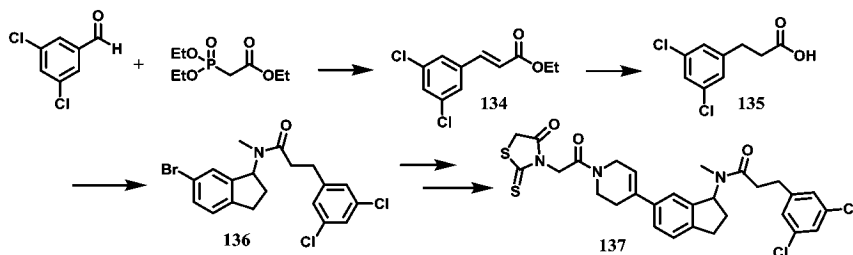
【0377】 化合物**132**， $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.86-7.79 (m, 3H), 7.65-7.51 (m, 3H), 5.98 (d, 1H, $J = 20.0$ Hz), 5.40 (s, 2H), 4.87 (d, 2H, $J = 23.2$ Hz), 4.23 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.78 (dt, 2H, $J = 5.6, 33.2$ Hz), 3.59 (s, 3H), 2.58 (d, 2H, $J = 46.4$ Hz)。ESI-MS m/z 計算值為 $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$ 672.094，觀察值為673.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0378】 化合物**133**

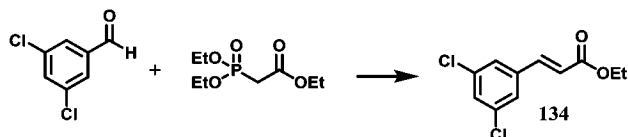


【0379】 化合物**133**， $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.83-7.73 (m, 3H), 7.62-7.54 (m, 3H), 5.97 (d, 1H, $J = 21.2$ Hz), 5.37 (s, 2H), 4.87 (d, 2H, $J = 23.2$ Hz), 4.23 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.00 (q, 2H, $J = 6.8$ Hz), 3.77 (dt, 2H, $J = 5.6, 33.6$ Hz), 2.57 (d, 2H, $J = 45.6$ Hz), 1.37 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz)。ESI-MS m/z 計算值為 $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$ 686.109，觀察值為687.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0380】 流程圖18

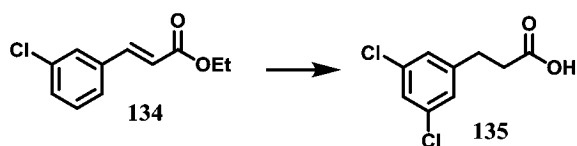


【0381】 流程圖18.1



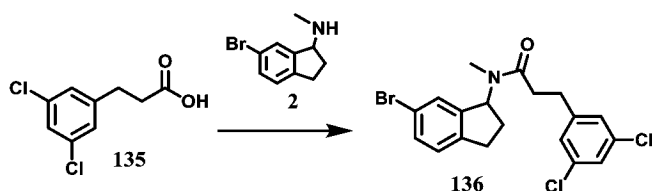
【0382】 在 0°C 之氮氣環境下，將 NaH (330 mg, 8.26 mmol)緩慢加入含有膦酰基乙酸三乙酯(0.82 mL, 4.13 mmol)的經乾燥 THF 溶液中。在 0°C 下攪拌30分鐘後，將3,5-二氯苯甲醛(723 mg, 4.13 mmol)加入反應溶液中，並升溫至室溫。在攪拌2小時後，將 H_2O 加入反應溶液中，並以乙酸乙酯萃取。在蒸發後，粗產物以矽膠管柱層析法純化，其中以乙酸乙酯/己烷 = 1/10作為沖提液，得酯類產物化合物**134** (800 mg, 80%)，為白色固體。

【0383】 流程圖18.2



【0384】 在室溫之 H_2 環境下，將含有化合物**134**與5% Pd/C的甲醇混合物溶液攪拌隔夜。在過濾與濃縮後，將殘餘物溶於MeOH，接著加入1N NaOH_(aq)。混合物溶液在室溫下攪拌隔夜。反應以1N HCl_(aq)淬滅。蒸發後，在下一步驟中，使用化合物**135**粗產物，而不進一步純化。

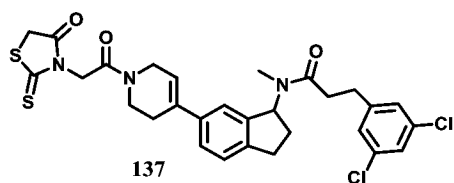
【0385】 流程圖18.3



【0386】 在室溫下，將化合物**2** (150 mg, 0.664 mmol)、EDCI (192 mg, 0.996 mmol)、HOBt (52 mg, 0.332 mmol)、及NMM (0.2 mL, 1.996 mmol)的混合物溶液與含有化合物**135** (250 mg, 0.968 mmol)的DCM攪拌隔夜。反應溶液以DCM稀釋，以飽和NH₄Cl_(aq)清洗，以Na₂SO₄乾燥，並在真空下濃縮。殘餘物以快速管柱層析法純化，其中以EtOAc/己烷(1/1)作為沖提液，得所需產物化合物**136** (360 mg, 51%)。

【0387】 利用如流程圖1.4、1.5、及1.8之相同方法，配合化合物**136**，合成化合物**137**。

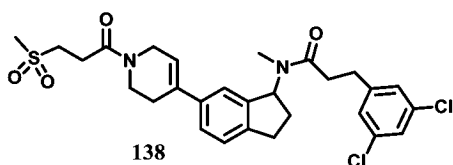
【0388】 化合物**137**



【0389】 化合物**137**， $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.25-7.20 (m, 3H), 7.19-7.17 (m, 2H), 7.10-7.01 (m, 1H), 6.05-5.95 (m, 1H), 5.84 (d, 2H), 4.29-4.20 (m, 2H), 3.86-3.65 (m, 1H), 2.97-2.60 (m, 8H), 2.58-2.32 (m, 3H), 2.08-1.98 (m, 2H)。ESI-MS m/z 計算值為 $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$ 601.10，觀察值為624.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

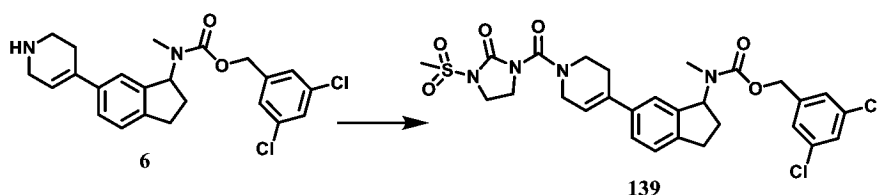
【0390】 利用化合物**22**之相同方法，配合相應之前驅物4-側氧基-2-硫基-3-四氫噻唑基乙酸，合成化合物**138**。

【0391】 化合物**138**



【0392】 化合物**138**， $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.38-7.04 (m, 6H), 6.04-5.98 (m, 1H), 5.91-5.87 (m, 1H), 5.22-5.10 (m, 2H), 4.21-4.24 (m, 1H), 4.10-4.15 (m, 1H), 3.80-3.84 (m, 1H), 3.69 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 3.48 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 2.82-3.03 (m, 7H), 2.69-2.22 (m, 6H), 2.05-1.95 (m, 1H)。ESI-MS m/z 計算值為 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ 564.13，觀察值為587.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

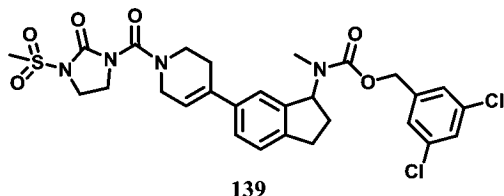
【0393】 流程圖19



【0394】 在 0°C 下，攪拌含有化合物**6** (195 mg, 0.452 mmol)的經乾燥 CH_2Cl_2 (10 mL)溶液，接著加入 Et_3N (0.13 mL, 0.942 mmol)與3-氯羰基-1-甲磺醯基-2-咪唑啉酮(157 mg, 0.678 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜，並利用TLC監測。將水加入混合物中，並以 CH_2Cl_2 萃取。有機相以 MgSO_4 乾燥，並減壓濃縮。粗產

物以矽膠管柱層析法純化，其中以 CH_2Cl_2 /乙酸乙酯 = 3/1作為沖提液，得所需產物化合物**139** (97 mg, 35%)，為黃色油狀物。

【0395】 化合物139



【0396】 化合物139， $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.37-7.20 (m, 6H), 7.14-7.11 (m, 1H), 5.94-6.02 (m, 1H), 5.90-5.70 (m, 1H), 5.10-5.24 (m, 2H), 4.19-4.4.15 (m, 2H), 3.99-3.72 (m, 4H), 3.60-3.80 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.03-2.98 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.69- 2.66 (m, 4H), 2.50-2.35 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H)。ESI-MS m/z 計算值為 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ 620.13，觀察值為643.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

【0397】 實施例II. 自分泌運動因子抑制劑篩選試驗

【0398】 利用LPC於存在或不存在本揭露化合物下的膽鹼釋放，測定自分泌運動因子活性。

【0399】 將二十(20) ng的自分泌運動因子(10803, Cayman, MI, USA)與 $100\ \mu\text{M}$ 14:0 LPC (855575P, Avanti, AL, USA)一起培養於最終體積 $100\ \mu\text{L}$ 的緩衝液中，內含 $50\ \text{mM}$ Tris pH 8.0、 0.01% Triton X-100、 $50\ \text{mM}$ CaCl_2 、 $1\ \text{unit/ml}$ 膽鹼氧化酶、 $2\ \text{unit/ml}$ HRP、及 $2\ \text{mM}$ 高香草酸(homovanilic acid; HVA)。利用96孔盤中的HVA螢光，測定膽鹼釋放的相對量。利用SpectraMax i3 (Molecular Devices, CA, USA)，每隔60秒測定 $\lambda_{\text{ex}}/\lambda_{\text{em}} = 320/450\ \text{nm}$ 時的螢光強度，共90分鐘。利用GraphPad Prism (GraphPad, La Jolla CA, USA)進行數據分析。

【0400】 抑制作用% = $[1 - (\text{斜率}_{\text{TA}} - \text{斜率}_{\text{空白組}}) / (\text{斜率}_{\text{載體}} - \text{斜率}_{\text{空白組}})] \times 100\%$

【0401】 表1顯示本揭露化合物對自分泌運動因子酵素活性的抑制率。

【0402】 表1

化合物 編號	抑制 作用	化合物 編號	抑制 作用	化合物 編號	抑制 作用
8	B	34	B	95	A
9	A	36	A	96	A
10	B	37	B	97	A
11	B	38	C	102	A
12	B	43	C	103	B
13	C	44	C	105	A
14	C	50	C	109	B
15	C	51	C	112	A
16	B	52	C	113	B
17	B	53	C	117	A
18	A	54	C	119	B
19	C	58	C	120	C
20	B	59	C	121	C
21	B	60	C	127	B
22	A	61	C	128	B
23	B	66	A	129	B
24	C	69	A	130	A
25	A	73	C	131	B
26	C	74	C	132	B
27	A	82	C	133	B
28	B	85	A	137	B
29	A	92	A	138	B
30	A	93	A	139	C
33	B	94	A		

A：在1 μ M時有高於80%的抑制作用；

B：在1 μ M時有80%至50%的抑制作用；

C：在1 μ M時有低於50%的抑制作用。

【0403】 本領域技術人員顯而易見的是，可對本揭露具體實施例進行各種改良及變化。本說明書與實例旨在僅視為示例性，本揭露之真實範疇係如所附申請專利範圍及其等同物之指明。

$-R_{2a}OR_{2b}$ 、 $-R_{2a}C(O)OR_{2b}R_{2c}$ 、 $-R_{2a}C(O)R_{2b}R_{2c}$ 、 $-R_{2a}C(O)NR_{2b}R_{2c}$ 、 $-R_{2a}NR_{2b}C(O)NR_{2c}R_{2d}$ 、 $-R_{2a}NR_{2b}C(O)R_{2c}R_{2d}$ 、 $-R_{2a}NR_{2b}C(O)OR_{2c}R_{2d}$ 、 $-R_{2a}SO_2R_{2b}R_{2c}$ 、 $-R_{2a}NR_{2b}SO_2NR_{2c}R_{2d}$ 、及 $-R_{2a}SO_2NR_{2b}R_{2c}$ 組成之群組，其可選擇地經至少一取代基取代，該取代基係獨立地選自於由烷基、環烷基、雜環烷基、雜芳基、及芳基組成之群組，

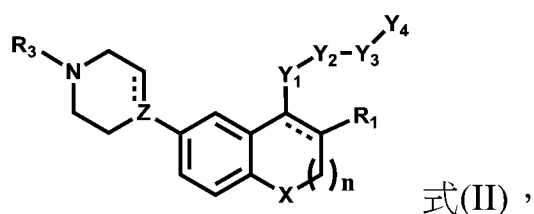
其中 R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_{2c} 、及 R_{2d} 係獨立地選自於無基團、氫、鹵素、烷基、環烷基、雜環烷基、雜芳基、芳基、或 C_1 - C_6 烴，其可選擇地經至少一取代基取代，該取代基係獨立地選自於由 $-OR_{2e}$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-SO_2R_{2e}$ 、 $-SO_2NR_{2e}R_{2f}$ 、 $-NR_{2g}SO_2NR_{2e}R_{2f}$ 、 $-NR_{2g}C(O)NR_{2e}R_{2f}$ 、 $-C(O)NHR_{2e}$ 、 $-NHC(O)R_{2e}$ 、 $-NHC(O)OR_{2e}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R_{2e}$ 、及 $-C(O)R_{2e}$ 組成之群組，

其中 R_{2e} 、 R_{2f} 、及 R_{2g} 獨立地為氫或烷基。

【第2項】如申請專利範圍第1項之苯並雜環化合物，其中該烷基為 C_1 - C_{10} 烷基。

【第3項】如申請專利範圍第1項之苯並雜環化合物，其中該芳基為 C_6 - C_{10} 芳基。

【第4項】如申請專利範圍第1項之苯並雜環化合物，其具有式(II)之結構：



其中 \cdots 為單鍵或雙鍵；

n 為0或1；

X 為 $-CH_2-$ 、 O 、 NR_1 、或 S ；

Y_1 為 $-C(R_{a1})(R_{a2})-$ 或 $-N(R_{a1})-$ ，其中 R_{a1} 與 R_{a2} 係獨立地選自於由：

氫、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、及 C_1-C_3 烴組成之群組；

Y_2 為烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 C_1-C_3 烴、 $-R_{aa}OR_{bb}$ 、 $-C(O)OR_{aa}R_{bb}$ 、 $-C(O)R_{aa}R_{bb}$ 、 $-C(O)NR_{aa}R_{bb}$ 、 $-SO_2R_{aa}R_{bb}$ 、或 $-SO_2NR_{aa}R_{bb}$ ，其中 R_{aa} 與 R_{bb} 獨立地為無基團、氫、鹵素、烷基、或芳基；

Y_3 為無基團、氫、CN、鹵素、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、或 C_1-C_3 烴，其可選擇地經至少一取代基取代，該取代基係獨立地選自於由氫、烷基、及鹵素組成之群組；

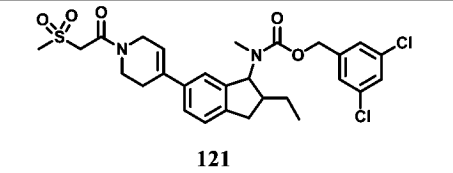
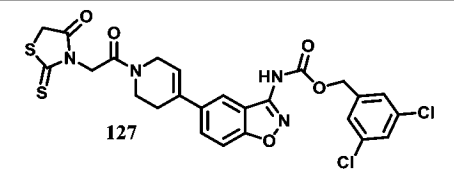
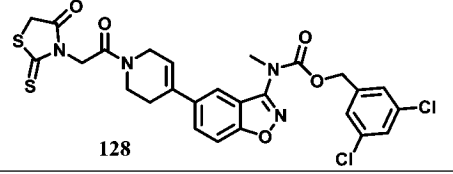
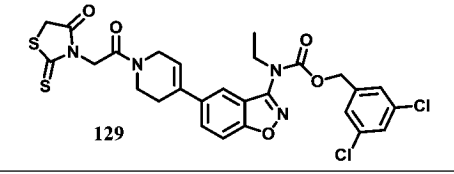
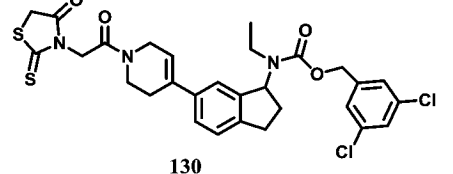
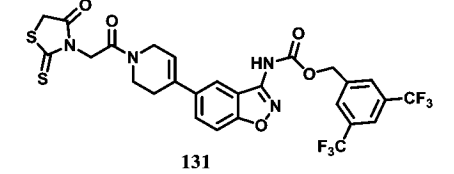
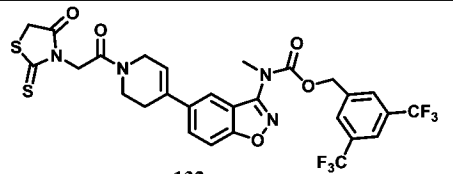
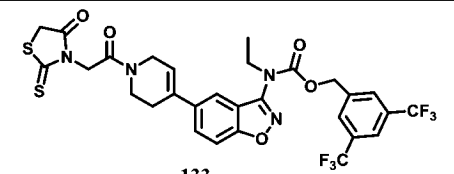
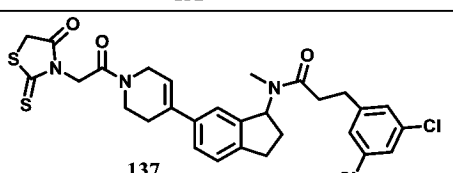
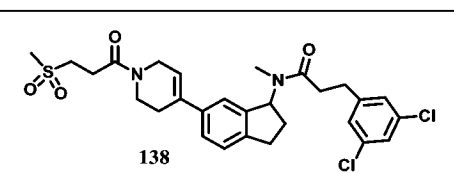
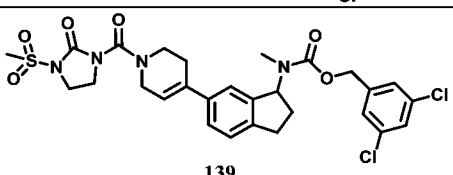
Y_4 為無基團、氫、鹵素、芳基、或雜芳基，其可選擇地經至少一取代基取代，該取代基係獨立地選自於由氫、烷基、及鹵素組成之群組；

R_1 為氫或烷基；

Z 為 C 或 N；

R_3 為 $-R_{3a}OR_{3b}$ 、 $-R_{3a}C(O)OR_{3b}R_{3c}$ 、 $-R_{3a}C(O)R_{3b}R_{3c}$ 、 $-R_{3a}C(O)NR_{3b}R_{3c}$ 、 $-R_{3a}NR_{3b}C(O)NR_{3c}R_{3d}$ 、 $-R_{3a}NR_{3b}C(O)R_{3c}R_{3d}$ 、 $-R_{3a}NR_{3b}C(O)OR_{3c}R_{3d}$ 、 $-R_{3a}SO_2R_{3b}R_{3c}$ 、 $-R_{3a}NR_{3b}SO_2NR_{3c}R_{3d}$ 、或 $-R_{3a}SO_2NR_{3b}R_{3c}$ ，其可選擇地經至少一取代基取代，該取代基係獨立地選自於由烷基、環烷基、雜環烷基、雜芳基、及芳基組成之群組，

其中 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_{3c} 、及 R_{3d} 係獨立地選自於由無基團、氫、鹵素、烷基、環烷基、雜環烷基、雜芳基、芳基、及 C_1-C_6 烴組成之群組，其可選擇地經至少一取代基取代，該取代基係獨立地選自於由 $-OR_{3e}$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-SO_2R_{3e}$ 、 $-SO_2NR_{3e}R_{3f}$ 、 $-NR_{3g}SO_2NR_{3e}R_{3f}$ 、 $-NR_{3g}C(O)NR_{3e}R_{3f}$ 、 $-C(O)NHR_{3e}$ 、 $-NHC(O)R_{3e}$ 、 $-NHC(O)OR_{3e}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R_{3e}$ 、及 $-C(O)R_{3e}$ 組成之群組，

121		127	
128		129	
130		131	
132		133	
137		138	
139			

【第6項】一種醫藥組成物，包含：

一治療有效量之如申請專利範圍第1、4、或5項之苯並雜環化合物；以

及

一醫藥上可接受載體。

【第7項】如申請專利範圍第6項之醫藥組成物，其中該醫藥上可接受載體選自於由惰性稀釋劑、分散劑及/或粒化劑、界面活性劑及/或乳化劑、崩解劑、黏合劑、防腐劑、緩衝劑、潤滑劑、及油劑組成之群組。

【第8項】一種用於抑制環境中自分泌運動因子活性之方法，包含：

以一有效量之如申請專利範圍第1、4、或5項之苯並雜環化合物，或申請專利範圍第6項之醫藥組成物接觸該環境。

【第9項】 如申請專利範圍第8項之方法，其中該環境為細胞。