200815454

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

申請案號：96129426

申請日期：96.8.9

※IPC 分類：~~C07D; A61K~~ C07D 491/05 (2006.01)
C07D 417/02 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

糖皮質激素受體，AP-1及/或NF-κB活性調節劑及其用途

MODULATORS OF GLUCOCORTICOID RECEPTOR, AP-1, AND/OR NF-κB ACTIVITY AND USE THEREOF

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

美商必治妥美雅史谷比公司

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

代表人：（中文/英文）

蘇珊 E. 芭芭可

BABAJKO, SUZANNE E.

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國紐澤西州普林斯頓市第206號州線路第4000號郵政信箱

P.O. BOX 4000, ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD, PRINCETON, NEW JERSEY 08543-4000, U.S.A.

國　籍：（中文/英文）

美國　U.S.A.

三、發明人：（共 8 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 大衛　S.　文斯坦
   WEINSTEIN, DAVID S.
2. 龔樺
   GONG, HUA
3. 敬武　段
   DUAN, JINGWU
4. T.G.　慕瑞　狄哈
   DHAR, T.G. MURALI
5. 賓威　維拉　楊
   YANG, BINGWEI VERA
6. 平　陳
   CHEN, PING
7. 彬　江
   JIANG, BIN
8. 亞瑟　M　都威可
   DOWEYKO, ARTHUR M.

國　籍：（中文/英文）

1. 美國　U.S.A.
2. 中華人民共和國　P.R.C.
3. 美國　U.S.A.
4. 美國　U.S.A.
5. 美國　U.S.A.
6. 美國　U.S.A.
7. 美國　U.S.A.
8. 美國　U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年08月09日；60/836,496

2. 美國；2007年08月08日；11/835,438

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎非類固醇化合物，其為糖皮質激素受體及/或AP-1及/或NF-κB活性之有效調節劑，且因此適用於治療諸如發炎或免疫相關疾病之疾病，且係關於使用該等化合物治療此等及相關疾病之方法。

【先前技術】

轉錄因子NF-κB及AP-1與介導發炎及免疫反應所涉及之許多基因表現之調控有關。NF-κB調控基因(其中包括TNF-α、IL-1、IL-2、IL-6、黏附分子(諸如E-選擇素)及趨化因子(諸如Rantes)之轉錄。AP-1調控細胞激素TNF-α、IL-1、IL-2以及基質金屬蛋白酶之產生。已展示靶向TNF-α之藥物療法在若干發炎性人類疾病(包括類風濕性關節炎及克羅恩氏病(Crohn's disease))中為高度有效的，TNF-α為表現受NF-κB與AP-1兩者調控之基因。因此，NF-κB及AP-1在發炎性及免疫性病症之起始及延續中起關鍵作用。參見Baldwin, A.S., *Journal of Clin. Investigation*, 107, 3 (2001)；Firestein, G.S.及Manning, A.M., *Arthritis and Rheumatism*, 42, 609 (1999)；及Peltz, G., *Curr. Opin. in Biotech.*, 8, 467 (1997)。

潛在治療藥物標靶AP-1及NF-κB之上游存在許多信號轉導分子(激酶及磷酸酶)。激酶JNK在調控磷酸化及隨後之c-jun活化中起主要作用，c-jun為組成AP-1複合物(fos/c-jun)之次單位之一。已展示抑制JNK之化合物在發炎疾病

之動物模型中為有效的。參見Manning, A.M.及Davis, R.J., *Nature Rev. Drug Disc.*, V. 2, 554 (2003)。對NF-κB之活化至關重要的激酶為IκB激酶(IKK)。此激酶在IκB之磷酸化中起關鍵作用。IκB一旦經磷酸化即經歷降解從而釋放NF-κB，NF-κB可轉位至核中且活化上文所述之基因的轉錄。已展示IKK之抑制劑在發炎疾病之動物模型中為有效的。參見Burke, J.R., *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, 9月;6(5), 720-8, (2003)。

除抑制NF-κB及AP-1活化中所涉及的信號級聯外，亦展示糖皮質激素受體可經直接物理相互作用抑制NF-κB及AP-1之活性。糖皮質激素受體(GR)為轉錄因子核激素受體家族之一員，且為轉錄因子類固醇激素家族之一員。糖皮質激素受體蛋白之親和力標記允許產生對抗促進糖皮質激素受體選殖之受體的抗體。關於人類之結果參見Weinberger等人，*Science*, 228, 740-742 (1985)；Weinberger等人，*Nature*, 318, 670-672 (1986)，且關於大鼠之結果參見Miesfeld, R., *Nature*, 312, 779-781 (1985)。

與GR相互作用之糖皮質激素用於治療發炎疾病已具有超過50年的歷史。已清楚地展示，糖皮質激素經由GR對轉錄因子NF-κB及AP-1之抑制來發揮其消炎活性。此抑制稱作反式抑制。已展示，GR抑制該等轉錄因子的主要機制係經由直接物理相互作用。此相互作用改變轉錄因子複合物且抑制NF-κB及AP-1刺激轉錄之能力。參見Jonat, C.等人，*Cell*, 62, 1189 (1990)；Yang-Yen, H.F等人，*Cell*,

62, 1205 (1990)；Diamond, M.I等人，*Science* 249, 1266 (1990)；及Caldenhoven, E等人，*Mol. Endocrinol.*, 9, 401 (1995)。亦提出諸如由GR使共活化因子錯隔之其他機制。參見Kamei, Y等人，*Cell*, 85, 403 (1996)；及Chakravarti, D.等人，*Nature*, 383, 99 (1996)。

糖皮質激素與GR之相互作用除引起反式抑制外亦可使GR誘導某些基因之轉錄。此轉錄之誘導稱作反式活化。反式活化需要使GR二聚且與糖皮質激素反應成份(GRE)結合。

使用不能結合DNA之轉殖基因GR二聚缺陷小鼠進行的新近研究已展示可使GR之反式活化(DNA結合)活性與GR之反式抑制(非DNA結合)作用分離。該等研究亦說明糖皮質激素療法之許多副作用係由於GR誘導代謝中所涉及之各種基因之轉錄的能力，而無需DNA結合之反式抑制引起對發炎之抑制。參見Reichardt, H.M.等人，*Cell*, 93, 531 (1998)及Reichardt, H.M., *EMBO J.*, 20, 7168 (2001)。

調節AP-1及NF-κB活性之化合物將適用於治療諸如骨關節炎、類風濕性關節炎、多發性硬化症、哮喘、發炎性腸病、移植排斥反應及移植物抗宿主疾病之發炎性及免疫性疾病及病症。

同樣，已知糖皮質激素為關於糖皮質激素受體路徑之有效消炎劑。然而，其全身性使用因副作用而受到限制。保持糖皮質激素之消炎功效同時使其副作用(諸如糖尿病、骨質疏鬆症及青光眼)最小化之化合物對大量罹患發炎疾

病之患者而言將具有極大益處。

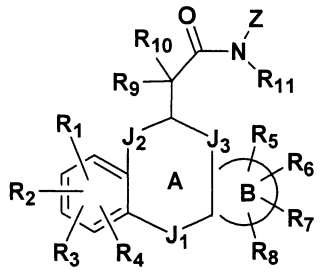
此外，就GR而言，此項技術中需要拮抗反式活化之化合物。該等化合物可適用於治療與高糖皮質激素含量有關之代謝疾病，諸如糖尿病、骨質疏鬆症及青光眼。

此外，就GR而言，此項技術中需要引起反式活化之化合物。該等化合物可適用於治療與糖皮質激素缺乏有關之代謝疾病。該等疾病包括艾迪森氏病(Addison's disease)。

【發明內容】

本發明係關於新穎非類固醇化合物，其為糖皮質激素受體及/或AP-1及/或NF-κB活性之有效調節劑，且因此適用於治療諸如發炎或免疫相關疾病之疾病，及/或肥胖及糖尿病，且係關於使用該等化合物治療此等及相關疾病之方法。

根據本發明之一態樣，提供具有式I結構之化合物：



I ，

其對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：

Z係選自雜環基、雜芳基及氰基；

A係選自5員至8員碳環及5員至8員雜環；

B環係選自環烷基、環烯基、芳基、雜環及雜芳基環，

其中B環係與A環稠合，且B環視情況經一至四個相同或不同的且係獨立地選自R_5、R_6、R_7及R_8之基團取代；

J_1、J_2及J_3為相同或不同的且每次出現時獨立地為$-A_1QA_2-$；

Q每次出現時係獨立地選自一鍵、O、S、S(O)及$S(O)_2$；

A_1及A_2為相同或不同的且每次出現時係獨立地選自一鍵、C_{1-3}伸烷基、經取代之C_{1-3}伸烷基、C_{2-4}伸烯基及經取代之C_{2-4}伸烯基，其限制條件為A_1及A_2經選擇以使環A為5員至8員碳環或5員至8員雜環；

R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7及R_8為相同或不同的且每次出現時係獨立地選自(i)氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、硝基、氰基、OR_{12}、$-NR_{12}R_{13}$、$-C(=O)R_{12}$、$-CO_2R_{12}$、$-C(=O)NR_{12}R_{13}$、$-OC(=O)NR_{12}R_{13}$、$-NC(=O)NR_{12}R_{13}$（R_d）、$-OC(=O)R_{12}$、$-NR_{12}C(=O)R_{13}$、$-NR_{12}C(O)OR_{13}$、$-NR_{12}C(S)OR_{13}$、$S(O)_pR_{16}$、$NR_{12}SO_2R_{16}$、二烷基胺基烷氧基、烷氧基烷基氧基烷基氧基、$SO_2NR_{12}R_{13}$、環烷基、環烯基、環炔基、雜環基、芳基及雜芳基；及/或(ii)若可能，則R_1-R_8中之各者連同位於相鄰原子上之R_1-R_8中之任一者一起形成稠環；及/或(iii)若可能，則R_1-R_8中之任一者連同位於同一原子上之R_1-R_8中之任一者一起形成側氧基、烯基、經取代之烯基、環烷基、環烯基或雜環基；

R_9及R_{10}為相同或不同的且每次出現時係獨立地選自(i)氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、硝基、氰基、OR_{14}、$NR_{14}R_{15}$、$C(=O)R_{14}$、CO_2R_{14}、$C(=O)NR_{14}R_{15}$、$-O-C(=O)R_{14}$、$NR_{14}C(=O)R_{15}$、$NR_{14}C(=O)OR_{15}$、$NR_{14}C(=S)OR_{15}$、$S(O)_pR_{17}$、$NR_{14}SO_2R_{17}$、$SO_2NR_{14}R_{15}$、環烷基、環烯基、雜環基、芳基及雜芳基；或(ii)R_9及R_{10}連同其所連接之原子一起形成羰基、烯基、經取代之烯基、環烷基、環烯基或雜環基；

R_{11}係選自氫、烷基、經取代之烷基、C(=O)烷基、CO_2(烷基)、SO_2烷基、烷氧基、胺基、經取代之胺基、芳基、雜芳基、雜環基及環烷基；

R_{12}、R_{13}、R_{14}及R_{15}為相同或不同的且每次出現時係獨立地選自(i)氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基及雜環基；或(ii)若可能，則R_{12}連同R_{13}一起及/或若可能，則R_{14}連同R_{15}一起形成雜芳基環或雜環；

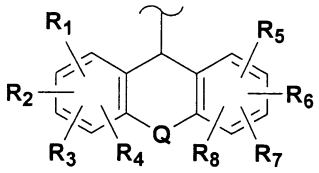
R_{16}及R_{17}為相同或不同的且每次出現時係獨立地選自烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基及雜環基；

R_d為H、烷基或芳基；且

p為0、1或2；

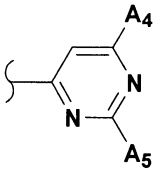
其限制條件為：

(1)若式I化合物中之三環部分為：



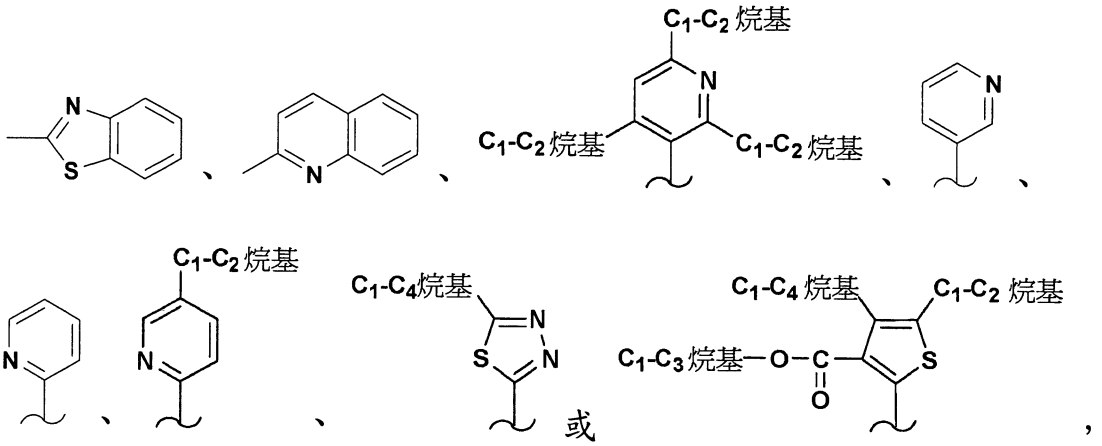
其中Q為O且R_1至R_8各自為H，則

(a)Z不為

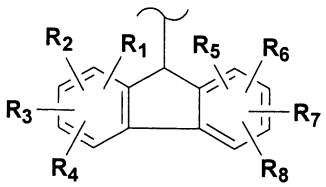


其中A_4及A_5為相同或不同的且獨立地為H或C_1-C_2烷基-；或

(b)Z不為



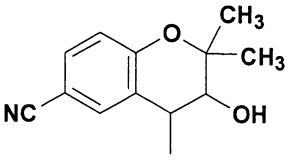
(2)若三環部分為：



其中R_1至R_8各自為H，

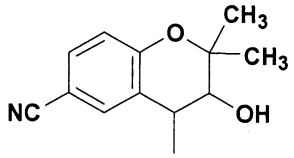
則

(a)Z不為



，或

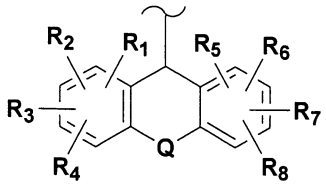
(b)若Z為



，

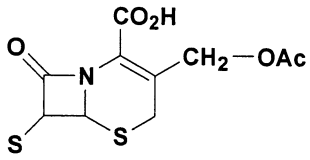
則R_{11}不為經取代之C_1-C_2伸烷基；

(3)若三環部分為：



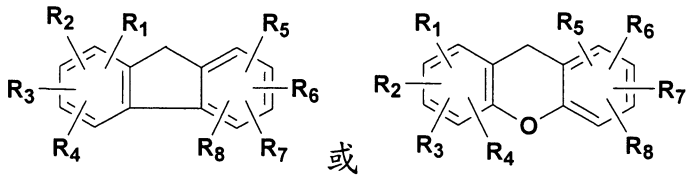
其中Q為S或SO_2且R_1至R_8各自為H，

則Z不為



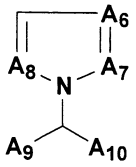
；

(4)若三環部分為：



其中R_1至R_8各自為H，

則Z不為



其中A_6、A_7及A_8獨立地為N或CH，

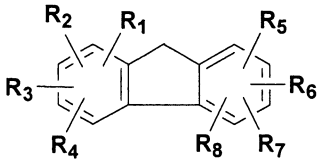
A_9為$-(CH_2)_d-A_{11}$，其中d為0至4；

A_{11}為OH、CO_2H、5-四唑基、$-COO(C_1-C_4$烷基$)_{n_a}$或CN-；

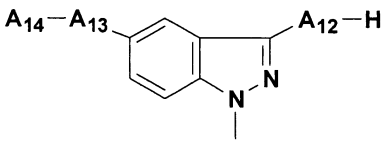
n_a為0至4；且

A_{10}為C_4-C_7直鏈烷基；

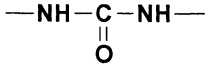
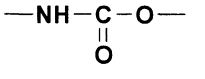
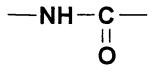
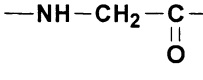
(5)若三環部分為：



則Z不為



其中A_{12}為O或S；且

A_{13}為O或NH、  、  、  或  ，

其中最後3個基團係經由N原子與芳環接合；

A_{14}為H，

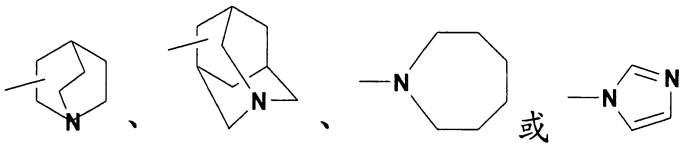
烷基，

C_3-C_7環烷基，

視情況經取代之苯基、萘基、蒽基或菲基，或

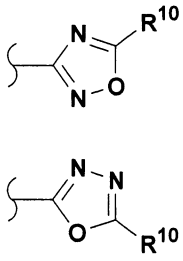
喹啉-2-基甲氧基或吡啶-基甲氧基；或

Z不為



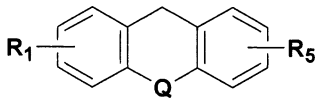
；或

Z不為



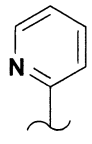
其中R^{10}為非芳族氮雜環系統或非芳族氮雜雙環系統；

(6)若三環部分為：



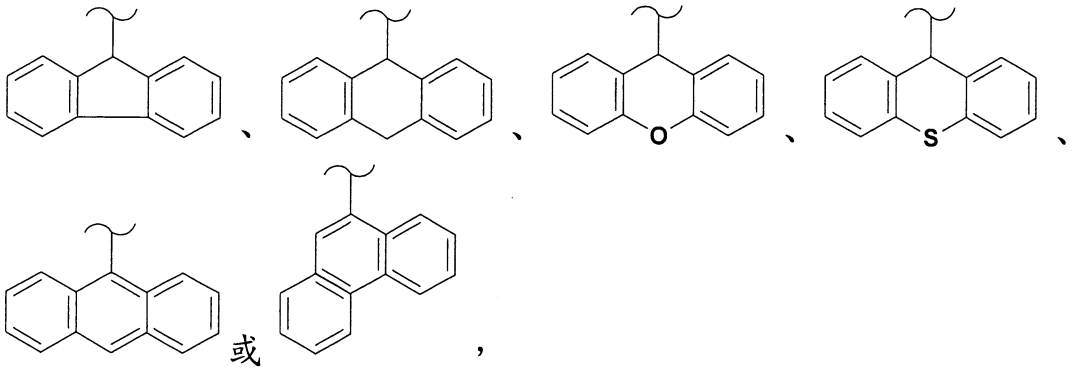
Q為-O-、-S-、-C(R^3R^4)-、-CH_2CH_2-、-CH=CH-CH_2-、-CH_2-CH=CH-、-CH_2-(C=O)-、-(C=O)-CH_2-、$CH_2CH_2CH_2$-、-CH=CH-、-O-CH_2-、-CH_2-O-、-O-CH_2-O-、-CH_2-O-CH_2-、-S-CH_2-、-CH_2-S-、-CH(R^5)CH_2-、-CH_2CH(R^5)-、-(C=O)-或-(S=O)-，其中R^3及R^4獨立地為氫或C_{1-7}烷基；且其中R^5為C_{1-7}-烷基或苯基；

則Z不為

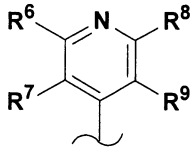


；

(7)若三環部分為：



則Z不為



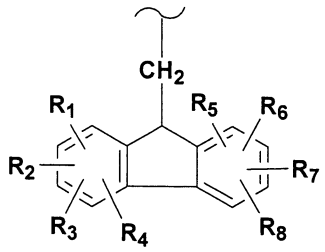
其中：

R^6及R^7係各自獨立地選自C_1-C_6烷基、含有1至5個鹵素原子之鹵基-C_1-C_6烷基、C_1-C_2烷氧基-C_1-C_6烷基、硝基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、C_1-C_2烷醯基-C_1-C_6烷基、C_1-C_2烷氧羰基-C_1-C_6烷基、C_1-C_2烷硫基-C_1-C_6烷基、C_1-C_2烷亞磺醯基-C_1-C_6烷基、C_1-C_2烷磺醯基-C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、含有1-5個鹵素原子之鹵基-C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、含有1-5個鹵素原子之鹵基-C_2-C_6炔基、C_3-C_7環烷基及鹵素；或

R^6及R^7一起形成可含有一或兩個選自O及S之雜原子的飽和或不飽和5員至7員碳環或雜環；且

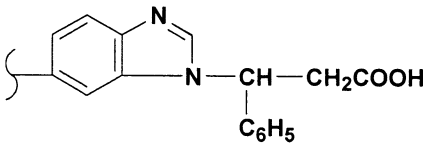
R^8及R^9係各自獨立地選自氫、C_1-C_6烷基及鹵素；

(8)若三環部分為：



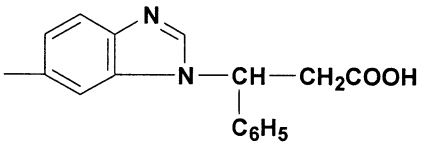
則

a)Z不為



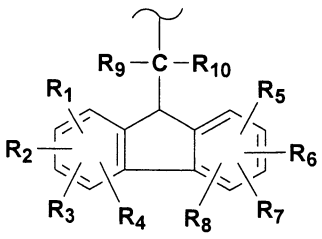
或其同系物，

b)若Z為

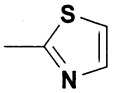


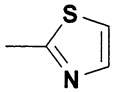
或其同系物，則R_{11}不為H；或

(9)若三環部分為：

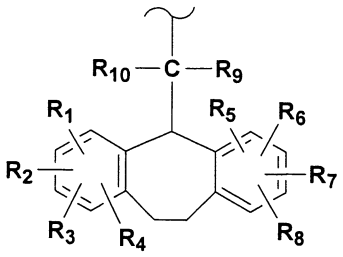


則

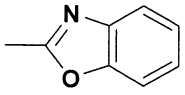
a)Z不為經取代或未經取代之  ，或

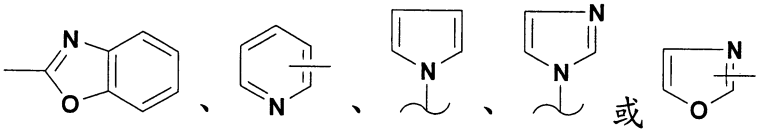
b)若Z為經取代或未經取代之  ，則R_9及R_{10}中之至少一者不為H且/或R_{11}不為H；

(10)若三環部分為：

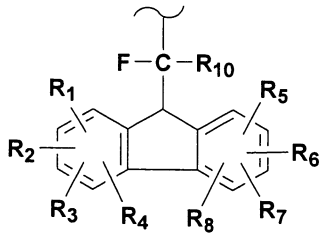


則

a)Z不為  ，

b)若Z為  ，則R_{11}不為H且/或R_9及R_{10}中之至少一者不為H；

(11)若三環部分為：

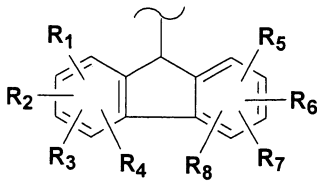


則

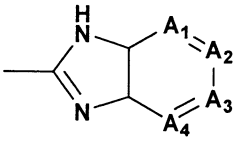
a)Z不為雜芳基，或

b)若Z為雜芳基，則R_{11}不為H且/或R_{10}不為H；或

(12)若三環部分為：



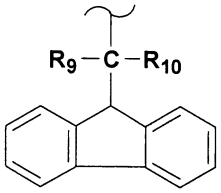
則R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7及R_8不為



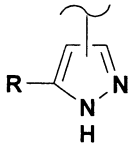
其中A_1、A_2、A_3及A_4係選自CR_a或N，其中R_a為H或取代

基；或

(13)若三環部分為：

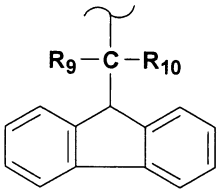


則Z不為



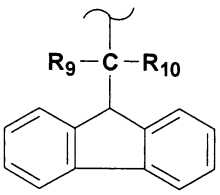
其中R為視情況經C_1-C_6烷基或芳基烷基取代之C_3-C_6環烷基或其同系物；

(14)若三環部分為：



且Z為在環中含有N原子之雜芳基或雜環基，則Z雜芳基或雜環基不可經R'A基團取代，其中R'為視情況經取代之雜環基或苯基且A為$(CH_2)_{0-2}(O)_{0或1}$或$(CR^3R^4)_{0或1}NR^5(CO)_{0或1}$，其中$R^3$、$R^4$=H或$R^3$+$R^4$-亞胺基且$R^5$=H或烷基；

(15)若三環部分為：



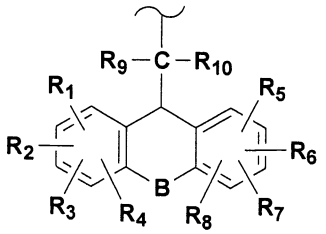
且Z不為含有N、O及/或S之5-7員雜環，該雜環經

—D—A—C(=O)—R^1取代，其中D為C_{1-4}伸烷基、O或S，

A為3員至7員碳環或含有N、O及/或S之5員至7員雜環，且

R^1為OH、烷氧基或$NR^{10}R^{11}$，其中R^{10}及R^{11}可為H或烷基，該Z及/或亦可視情況經1-3個可為C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、鹵基、三鹵基甲基、CN或NO_2之基團取代；或

(16)若三環部分為：



其中B為O或S，則

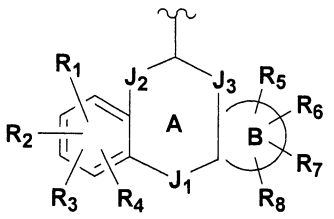
a)Z不為視情況經取代之二氫呋喃基或視情況經取代之二氫噻吩基，

b)或若Z為視情況經取代之二氫呋喃基或視情況經取代之二氫噻吩基，則

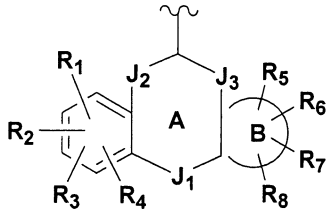
1)R_9及/或R_{10}中之至少一者不為H，或

2)R_{11}不為H或低碳烷基。

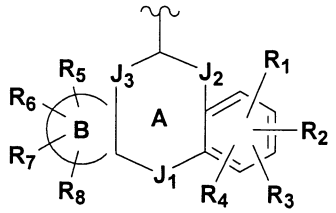
如本文所用之三環部分：



包括以下部分：



及



。

較佳之B部分為芳基及雜芳基且包括苯基、吡啶基及吡嗪基。

在上述部分中，較佳為：

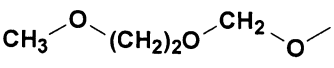
B為苯基環、吡啶基環或吡嗪基環；

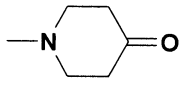
J_1為O、S、SO、SO_2、一鍵、CH_2或CH_2CH_2；且

J_2及J_3各自為一鍵。

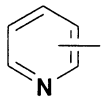
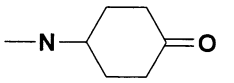
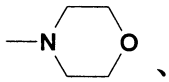
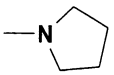
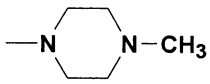
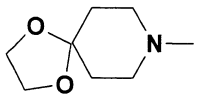
更佳地，J_1為O、S、SO、SO_2或一鍵，尤其為O、S、SO或SO_2。

更佳地，B為經芳基或經取代之芳基取代之吡啶基。

更佳地，R_1、R_2、R_3各自為氫，且R_4為氫、CF_3、CH_3O、$N(CH_3)_2CH_2CH_2O$-、OH、  ，

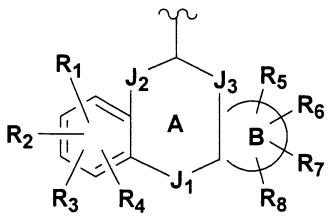
R_5、R_6及R_7各自為氫且R_8為氫、羥基、CF_3、烷氧基、鹵素、二烷基胺基烷氧基、烷基氧基烷基氧基烷基氧基、烷基胺基、雜環基、吡啶基、芳基烷基胺基、烷氧基芳基烷基胺基、二烷基胺基、  、烷氧基芳基、芳基、三氟甲氧基芳基、羧基芳基、鹵基烷基、二烷基胺基芳基、萘基、烷基苯基、CF_3芳基、烷基羰胺基芳基、二烷基芳基、羥基芳基、烷氧羰基芳基、烷基羰胺基芳基、烷基磺醯胺基芳基、芳基芳基、烷基磺醯基芳基、胺基芳基、芳基烷基氧基芳基氰基芳基或烷基芳基。

更佳地，R_5、R_6及R_7各自為氫；且

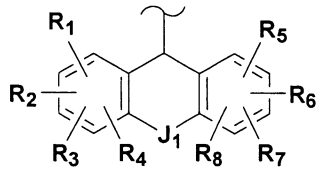
R_8 係選自氫、Cl、$(CH_3)_2N(CH_2)_2O$-、$CH_3OCH_2CH_2OCH_2O$-、苯甲基胺基、甲氧基苯甲基胺基、$N(CH_3)_2CH_2CH_2O$-、OH、CF_3、CH_3O-、二甲胺基、甲氧基苯基、苯基、$CF_3OC_6H_4$-、CO_2H-C_6H_4、CN-C_6H_4、s-C_4H_9-C_6H_4-C_2H_5O-C_6H_4、s-C_4H_9-C_6H_4、-C_3H_7-C_6H_4-、n-C_4H_9-O-C_6H_4-、C_2H_5-C_6H_4-、t-C_4H_9-C_6H_4-、$CH_3COC_6H_4$-、$C_6H_5CH_2OC_6H_4$-、C_6H_5-C_6H_4-、C_6H_5-O-C_6H_4-、$CH_3SC_6H_4$-、$NH_2C_6H_4$-、CH_3-SO_2-NHC_6H_4-、F-C_6H_4、C_6H_5-、ClC_6H_4、-二CH_3胺基、萘基、$CH_3C_6H_4$、$CF_3C_6H_4$-、$CH_3CONHC_6H_4$-、$CH_3OC_6H_4$、  、二-$CH_3C_6H_3$-、HOC_6H_4-、$CH_3OCOC_6H_4$-、  、  、  、  及  。

較佳地，在本發明之Z為雜芳基或雜環基且雜芳基及/或雜環基係與芳基稠合之式I化合物中，稠合基團與  之N原子的連接點應經由雜芳基或雜環基部分而非經由芳基部分。

在較佳實施例中，以下部分：



(亦稱作三環部分)為



。

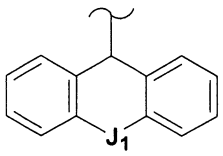
更佳實施例為彼等化合物，其中J_1為O、S、SO、SO_2、一鍵、CH_2或CH_2CH_2；

R_1係選自氫、CF_3、烷氧基、鹵素、羥基及二烷基胺基烷氧基；且

R_5係選自氫、CF_3、烷氧基、鹵素、胺基、二烷基胺基、雜環基、芳基、羧基芳基、烷氧基芳基、烷基芳基、雜環羰基芳基、烷氧基(鹵基)芳基、羧基(鹵基)芳基、二烷基胺基羰基芳基、烷基胺基、羥基、二烷基胺基烷氧基、芳基烷基胺基、烷氧基芳基烷基胺基、烷基雜環基、芳基烷基、雜環烷氧基、芳基雜環基、芳基烷基(烷基)胺基、鹵基芳基、二烷基胺基芳基、鹵基芳基、烷氧基烷氧基烷氧基、烷基羰胺基、雜芳基、二烷基芳基、羥基芳基、烷氧羰基芳基、烷基羰胺基芳基、烷基磺醯胺基芳基、芳基氧基芳基、烷硫基芳基、胺基芳基、烷基羰基芳基、芳基烷氧基芳基及氰基芳基。

亦較佳為式I化合物，

(1)其中三環部分不為



其中J_1不為一鍵、-CH_2CH_2-或-CH=CH-；且

(2)其中三環部分環B包括一個、兩個或三個選自N、O

及S之雜原子，較佳為N。

式I範疇內之本發明較佳化合物為彼等化合物，包括其所有對映異構體及非對映異構體，或前藥酯或醫藥學上可接受之鹽或水合物，其中：

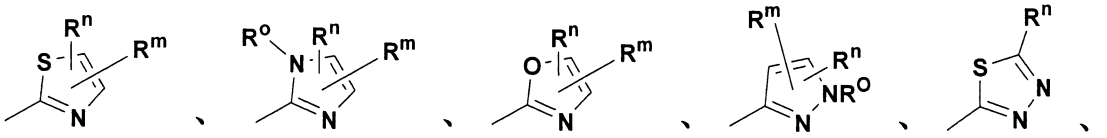
Z為5員至6員雜芳基或雜環基，各基團經一個、兩個或三個相同或不同的且係獨立地選自以下基團之基團取代：氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、硝基、氰基、OR^c、NR^aR^b、$C(=O)R^a$、CO_2R^a、$C(=O)NR^aR^b$、$-O-C(=O)R^a$、$NR^aC(=O)R^b$、$NR^aC(=O)OR^b$、$NR^aC(=S)OR^b$、$S(O)_pR^c$、$NR^aSO_2R^c$、$SO_2NR^aR^b$、環烷基、環烯基、雜環基、芳基及雜芳基；

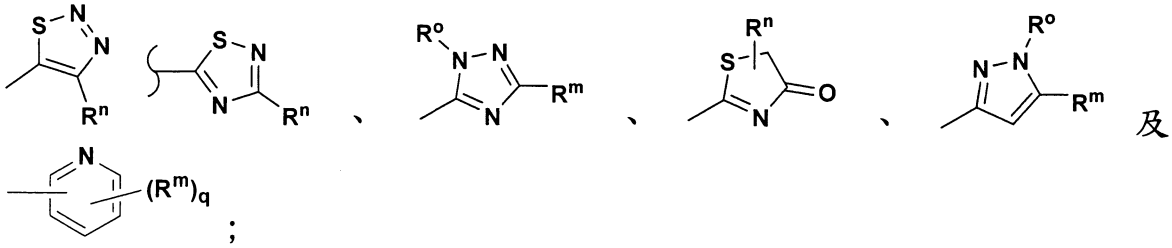
R^a及R^b為相同或不同的且每次出現時係獨立地選自(i)氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基及雜環基；或(ii)若可能，則R^a與R^b連同其所連接之原子一起形成雜芳基環或雜環；且

R^c每次出現時係獨立地選自烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基及雜環基。

更佳地，Z係選自

Z係選自：





；

R^m及R^n為相同或不同的且每次出現時係獨立地選自上文所述Z之雜芳基取代基中之任一者，且較佳係選自氫、鹵素、烷氧基、$-COR_1^a$、$-CO_2R_1^a$、$-C(O)N(R_1^a)(R_1^b)$、C_{1-6}烷基、CF_3、經取代之烷基、芳基-NHC(O)-芳基、芳基、芳基烷基、CH_2OH、$-SR_1^a$、$S(O)_{1-2}R_1^c$、$N(R_1^a)(R_1^b)$、CH_2F、氰基、C_{3-6}環烷基及具有選自N、O或S之雜原子的5員至7員雜芳基；

R^o為氫或C_{1-6}烷基；

R_1^a及R_1^b為相同或不同的且每次出現時係獨立地選自氫、烷基、經取代之烷基、C(=O)烷基、CO_2(烷基)、SO_2烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、胺基、經取代之胺基、芳基、雜芳基、雜環基及環烷基，其限制條件為R_1^a及R_1^b不同時為烷氧基、胺基或經取代之胺基；

或R_1^a及R_1^b若可能則可連同其所連接之氮形成含有1、2或3個可為N、O或S之雜原子的5員、6員或7員雜芳基環或環雜烷基環；

R_1^c係選自烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、胺基、經取代之胺基、雜芳基、雜環基、環烷基及芳基；且

q為1或2。

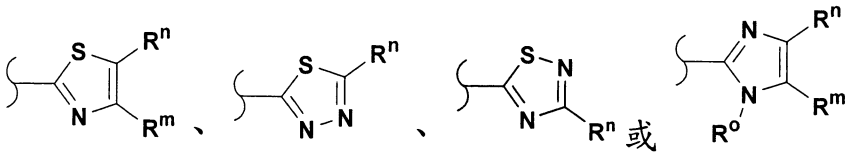
R_1^c係選自氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之

烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、胺基、經取代之胺基、雜芳基、雜環基、環烷基及芳基；

R^o為氫或烷基；且

q為1或2。

又更佳地，Z係選自



；

R^m及R^n為相同或不同的且每次出現時係獨立地選自氫、-C(O)N(R_1^a)(R_1^b)、C_{1-6}烷基、CF_3、CH_2OH、-SR_1^a、N(R_1^a)(R_1^b)、CH_2F、氰基及C_{3-6}環烷基；

R^o為氫或C_{1-6}烷基；且

R_1^a及R_1^b為相同或不同的且每次出現時係獨立地選自氫、C_{1-6}烷基及C_{3-6}環烷基。

在其他較佳實施例中，R^m係選自氫、C_1-C_4烷基、苯基、CO_2烷基、萘基、喹啉基及-C(R^{18})(R^{19})-T，其中萘基或喹啉基經一或多個選自由以下基團組成之群之取代基取代：氫、胺基、羥基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、全氟取代之C_{1-4}烷基(例如CF_3)、氰基、硝基、-C(O)NHR^{22}(其中R^{22}為可視情況經取代之苯基)及鹵素；

R^n係選自氫、溴基、氯基及CH_3；

T係選自環烷基、環烯基、雜環基、芳基及雜芳基環，其中各環經0-4個R^{20}及0-1個R^{21}取代；

R^{18}及R^{19}為相同或不同的且每次出現時係獨立地選自

氫、鹵素、羥基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、硝基、NR^aR^b及CHO；或

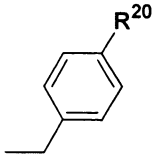
R^{18}及R^{19}組合在一起形成=O或雙鍵，其中與雙鍵鍵聯之碳經氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、胺基、經取代之胺基、雜芳基、雜環基、環烷基或芳基取代；且

R^{20}及R^{21}為相同或不同的且每次出現時係獨立地選自氫、鹵素、羥基、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、芳氧基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環基、氰基、雜芳基胺基羰基、雜環羰基、氰基烷基、烷基胺基烷基、羥基烷基、羥基芳基、芳基氧基烷基、烷氧基烷基、硝基、側氧基、$NR_1^aR_1^b$、CHO、CO_2烷基、$CONR_1^aR_1^b$、$CH_2NR_1^aR_1^b$、CO_2H、CH_2OH、$CH_2NHC(O)R_1^c$、$NHCOR_1^c$、$NHCONR_1^aR_1^b$、$NHSO_pR_1^c$、$-SO_2NR_1^aR_1^b$、$NR^aSO_2NR_1^aR_1^b$及$NR^aSO_pR_1^c$；或

位於相鄰原子上之R^7及R^8可一起形成視情況經取代之環烷基、芳基、雜芳基或雜環。

在一更佳實施例中，

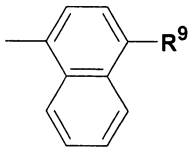
R^n為H；

R^m為 

；

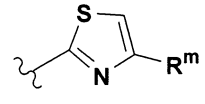
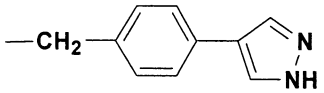
R^{18}及R^{19}為相同或不同的且每次出現時係獨立地選自氫、鹵素及羥基；或R^{18}及R^{19}組合以形成=O；且

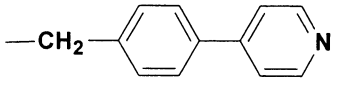
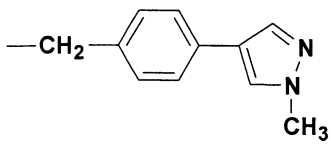
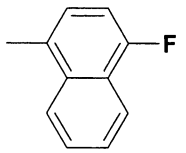
R^{20}係選自C_{1-4}烷氧基、鹵素、嘧啶、異噁唑、吡唑及吡啶，其中C_{1-4}烷氧基、嘧啶、異噁唑、吡唑或吡啶基團經氫、嗎啉基、C_{1-4}烷氧基及C_{1-4}烷基取代；

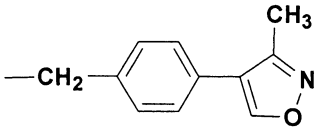
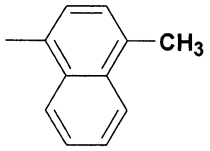
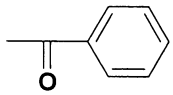
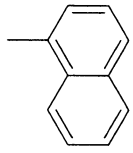
或R^m係選自  及CO_2C_{1-4}烷基；且

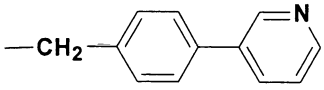
R^9係選自甲基、CF_3、氟基、氯基及溴基。

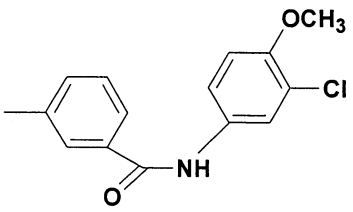
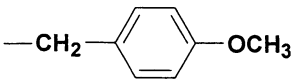
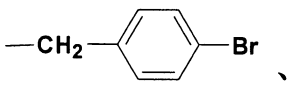
在更佳實施例中，

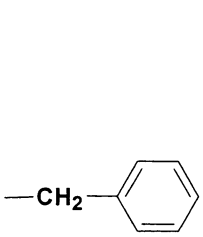
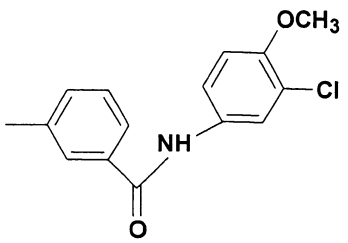
Z為  ，其中R^m為  、

 、  、  、

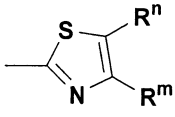
 、  、  、  、

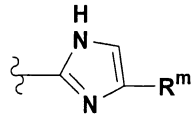
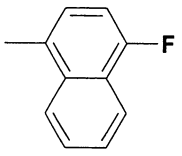
 、H、CH_3、$-CO_2C_2H_5$、$-CO_2CH_3$、

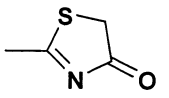
 、  、  、

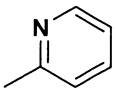
 、  ；

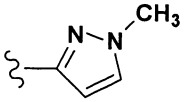
其中R^n為$S(CH_3)$、$S(O)(CH_3)$、$S(O)_2CH_3$及CH_3；

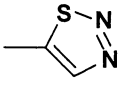
Z為  ，其中R^n為CH_3，R^m為CH_3；

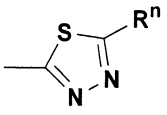
Z為  ，其中R^m為  或H；

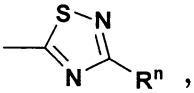
Z為  ；

Z為  ；

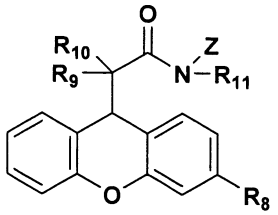
Z為  ；

Z為  ；

Z為  ，其中R^n為CH_3、H、CF_3、C(O)OEt、$C(O)NH_2$、C(O)NH(環丙基)、$C(O)NHCH_3$、C(O)NHEt、CH_2OH、S(甲基)、$N(甲基)_2$、CH_2F、氰基、乙基或環丙基；或

Z為  ，其中R^n為CH_3或H。

亦較佳為具有以下結構之化合物：



或其對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：

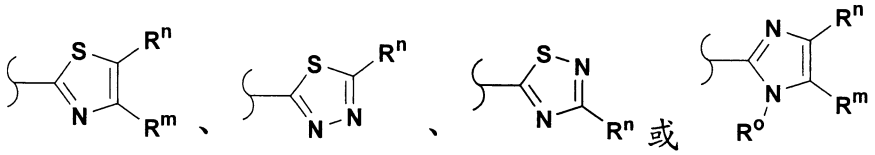
R_8為羥基、氰基、$-C(=O)NR_{14}R_{15}$、$-CO_2R_{14}$、$-C(NH_2)=NOH$、$-NR_{14}C(=O)OR_{15}$、$-OC(O)NR_{14}R_{15}$、$-NHC(O)NR_{14}R_{15}$

或 $-NHC(O)R_{15}$；

R_9及R_{10}為相同或不同的且每次出現時係獨立地選自(i)氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、硝基、氰基、$-OR_{14}$、$-NR_{14}R_{15}$、$-C(=O)R_{14}$、$-CO_2R_{14}$、$-C(=O)NR_{14}R_{15}$、$-O-C(=O)R_{14}$、$-NR_{14}C(=O)R_{15}$、$-NR_{14}C(=O)OR_{15}$、$-NR_{14}C(=S)OR_{15}$、$-S(O)_pR_{17}$、$-NR_{14}SO_2R_{17}$、$-SO_2NR_{14}R_{15}$、環烷基、環烯基、雜環基、芳基及雜芳基；或(ii)R_9及R_{10}連同其所連接之原子一起形成羰基、烯基、經取代之烯基、環烷基、環烯基或雜環基；

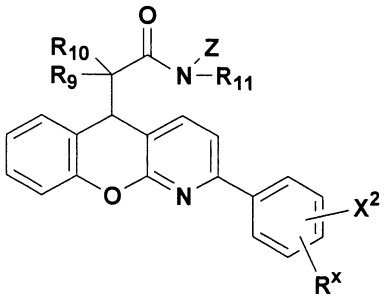
R_{11}係選自氫、烷基、經取代之烷基、C(=O)烷基、CO_2(烷基)、SO_2烷基、烷氧基、胺基、經取代之胺基、芳基、雜芳基、雜環基及環烷基；且

Z為經由碳原子與N原子鍵聯之雜芳基環，其中Z較佳為：



，且R^n、R^m及R^o係如上文所定義。

此外，較佳為以下結構之化合物：



或其對映異構體、非對映異構體或互變異構體，或其前藥酯，或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^2為鹵素、烷氧基、H或烷基；

R^x為H、$C(O)NR_2^aR_2^b$、OR_2^c、R_2^a、COOH、CF_3、$-NHC(=O)R_2^c$、$-OC(=O)-R_2^c$、$-NHSO_2R_2^c$、芳基、芳氧基、烷硫基、胺基、醯基或氰基；

R_2^a及R_2^b為相同或不同的且每次出現時係獨立地選自氫、烷基、經取代之烷基、C(=O)烷基、CO_2(烷基)、SO_2烷基、氫、烯基、經取代之烯基、烷氧基、胺基、經取代之胺基、芳基、雜芳基、雜環基及環烷基；

或R_2^a及R_2^b若可能則可連同其所連接之氮形成含有1、2或3個可為N、O或S之雜原子的5員、6員或7員雜芳基環或環雜烷基環；

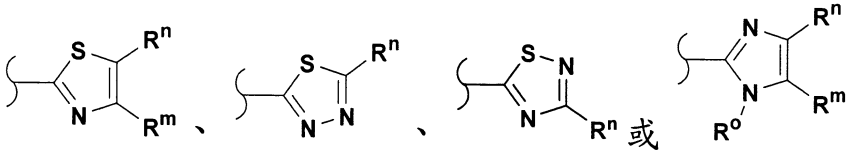
R_2^c係選自氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、胺基、經取代之胺基、雜芳基、雜環基、環烷基及芳基；

R_9及R_{10}為相同或不同的且每次出現時係獨立地選自(i)氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、硝基、氰基、OR_{14}、$NR_{14}R_{15}$、$C(=O)R_{14}$、CO_2R_{14}、$C(=O)NR_{14}R_{15}$、$-O-C(=O)R_{14}$、$NR_{14}C(=O)R_{15}$、$NR_{14}C(=O)OR_{15}$、$NR_{14}C(=S)OR_{15}$、$S(O)_pR_{17}$、$NR_{14}SO_2R_{17}$、$SO_2NR_{14}R_{15}$、環烷基、環烯基、雜環基、芳基及雜芳基；或(ii)R_9及R_{10}連同其所連接之原子一起形成羰基、烯基、經取代之烯基、環烷基、環烯基

或雜環基；且

R_{11}係選自氫、烷基、經取代之烷基、C(=O)烷基、CO_2(烷基)、SO_2烷基、烷氧基、胺基、經取代之胺基、芳基、雜芳基、雜環基及環烷基。

在更佳實施例中，Z為經由碳原子與N原子鍵聯之雜芳基環，其中Z較佳為：

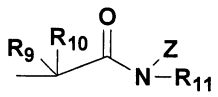


，且

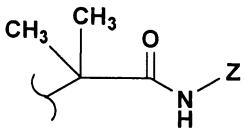
R^n、R^m及R^o係如上文所定義。

亦較佳為

(1)式I化合物，其中

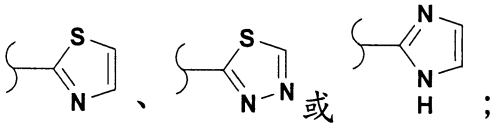


為



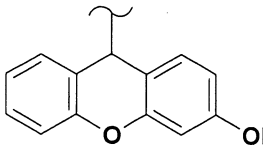
其中

Z為



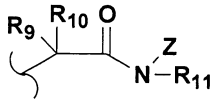
；

且三環部分為：

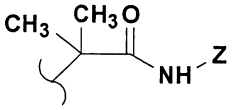


；且

(2)式I化合物，其中

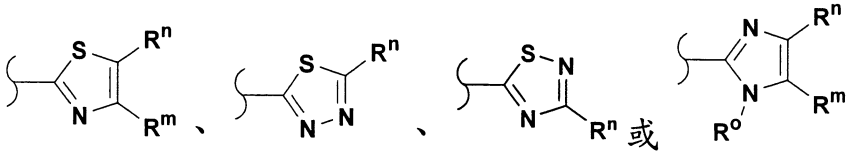


為



；

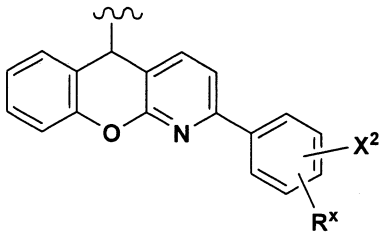
Z為



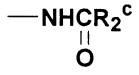
或 ，且

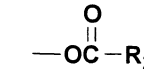
R^n、R^m及R^o係如上文所定義；

三環部分為：



X^2為鹵素、烷氧基、H或烷基；且

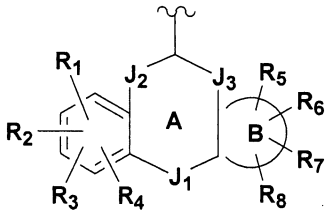
R^x為H、$C(O)NR_2^aR_2^b$、OR_2^c、R_2^a、COOH、CF_3、 

、 

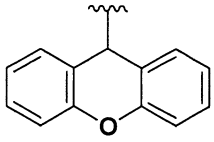
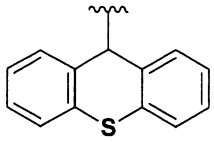
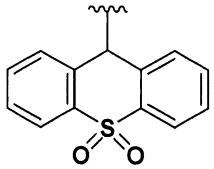
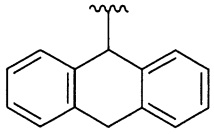
、$-NHSO_2R_2^c$、芳基、芳氧基、烷硫基、胺基、醯基或氰基；

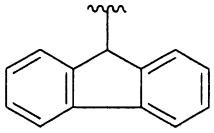
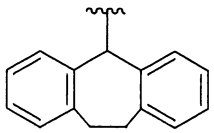
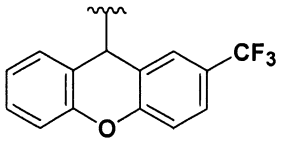
(其中R_2^a、R_2^b及R_2^c係如下文所定義)。

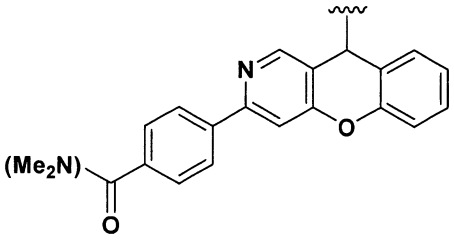
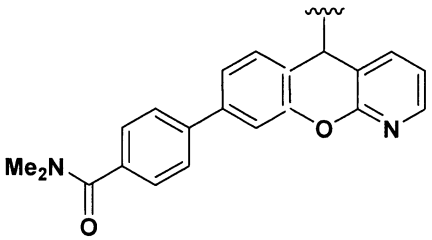
在其他較佳實施例中，

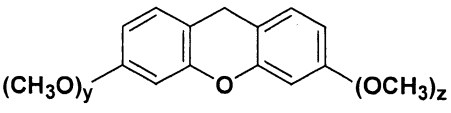


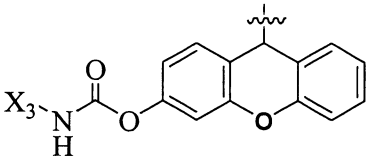
為

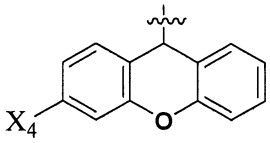

；

；

；

；

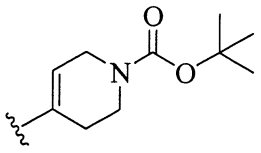
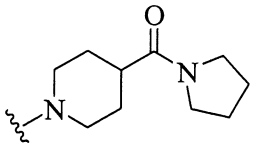
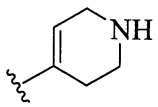
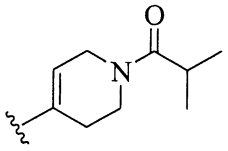
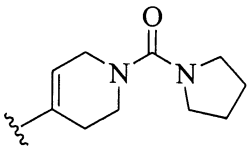
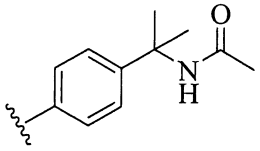
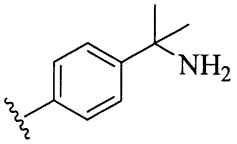
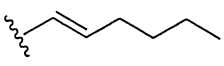
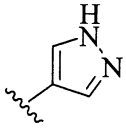
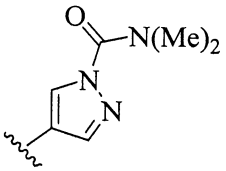
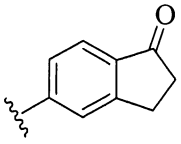
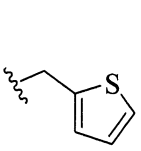
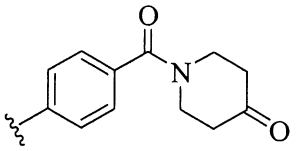
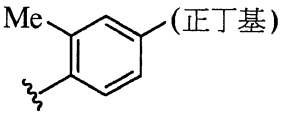
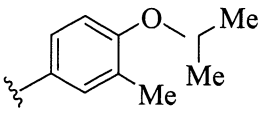

；

；

；

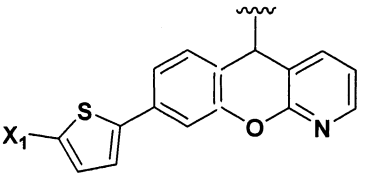
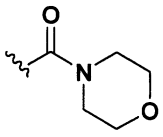
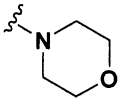

；

；

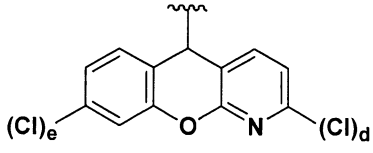
 ，其中z為0或1且y為0或1；

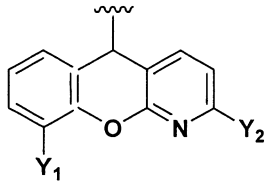
 ，其中X_3為苯甲基、$(CH_2)_3CH_3$、乙基、CH_2(2-呋喃基)、環己基、$(CH_2)_7CH_3$、$(CH_2)_2$(苯基)、CH_2(2-噻吩基)、CH_2(4-氟苯基)、第三丁基、$CH(CH_3)$乙基、$(CH_2)_2$(4-甲氧基苯基)、4-甲氧基苯基或CH_2(環己基)；

 ，其中X_4為NHC(O)O(環己基)、NHC(O)O(甲基)、-C≡C-$(CH_2)_2CH_3$、C(O)NHCH$_2$(苯基)、C(O)CH$_3$、

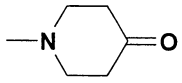
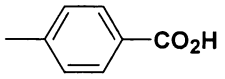
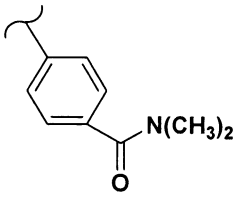
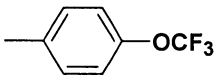
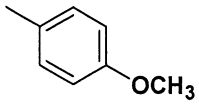
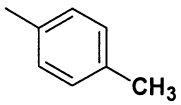
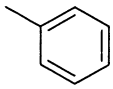
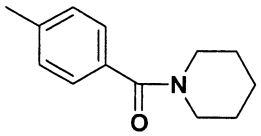
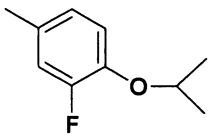
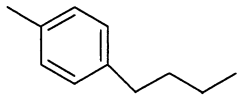
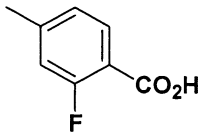
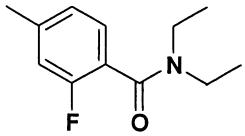
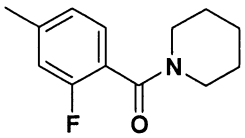
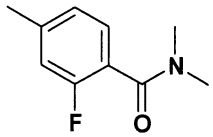
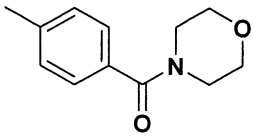
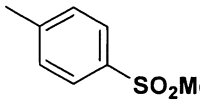
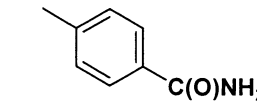
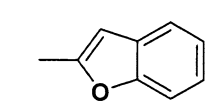
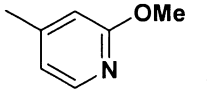
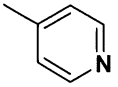
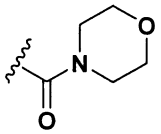
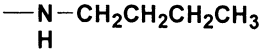
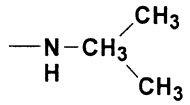
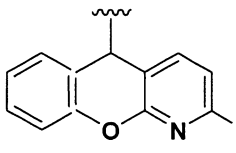
-NHC(O)NH(CH_2)(O)N(Me)$_2$、-NHC(O)NH(CH_2) (N-吡咯啶基)、  、  、  、  、  、  、  、  、-(CH_2)$_5$$CH_3$、  、  、  、  、  、  (正丁基)或  ；

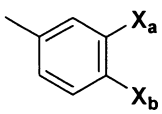
 ，其中X_1為CO_2H、  、N(Me)$_2$、  或C(O)CH_3；

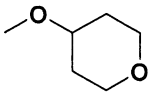
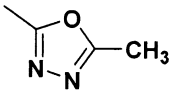
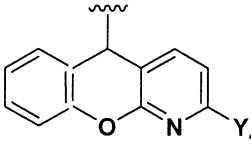
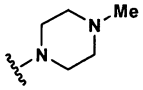
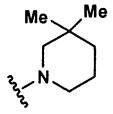
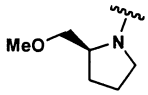
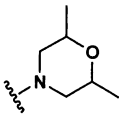
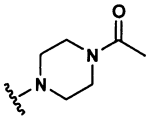
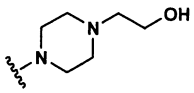
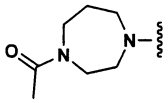
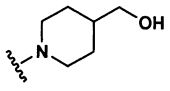
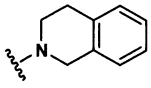
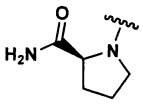
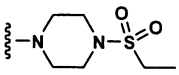
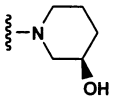
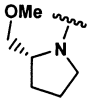
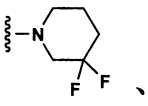
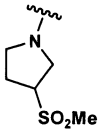
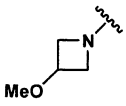
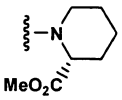
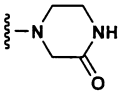
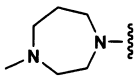
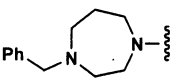
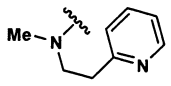
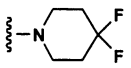
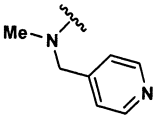
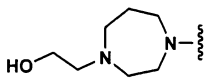
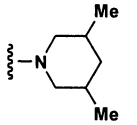
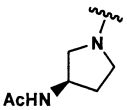
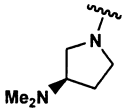
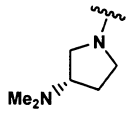
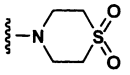
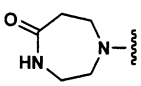
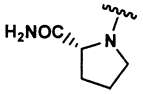
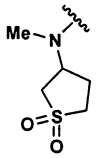
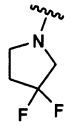
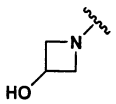
 ，其中d為0或1且e為0或1；

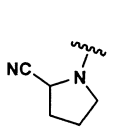
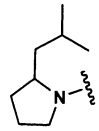
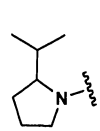
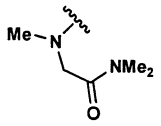
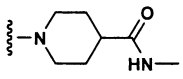
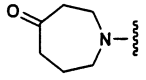
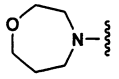
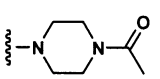
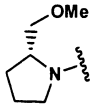
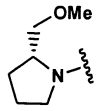
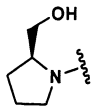
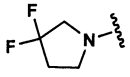
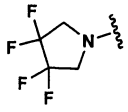
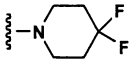
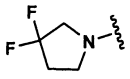
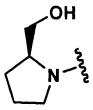
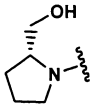
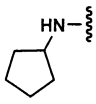
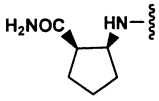


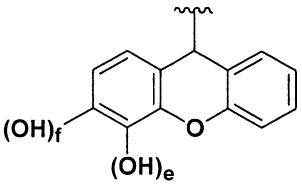
，其中Y_1為氫或鹵素；且Y_2為

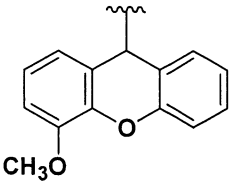
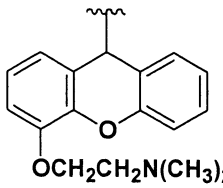
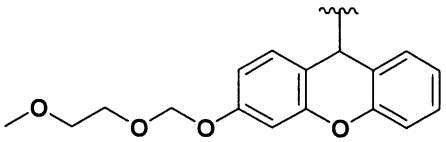
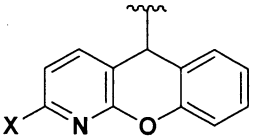
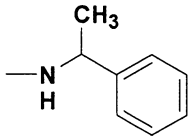
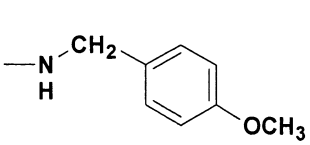
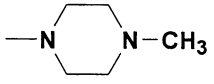
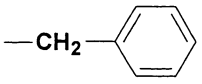
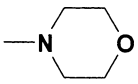
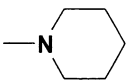
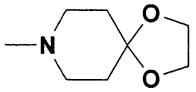
$-OCH_3$、$-N(CH_3)_2$、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、、、、  、、  、C(O)NMe$_2$、  、Cl、  、  或  ；

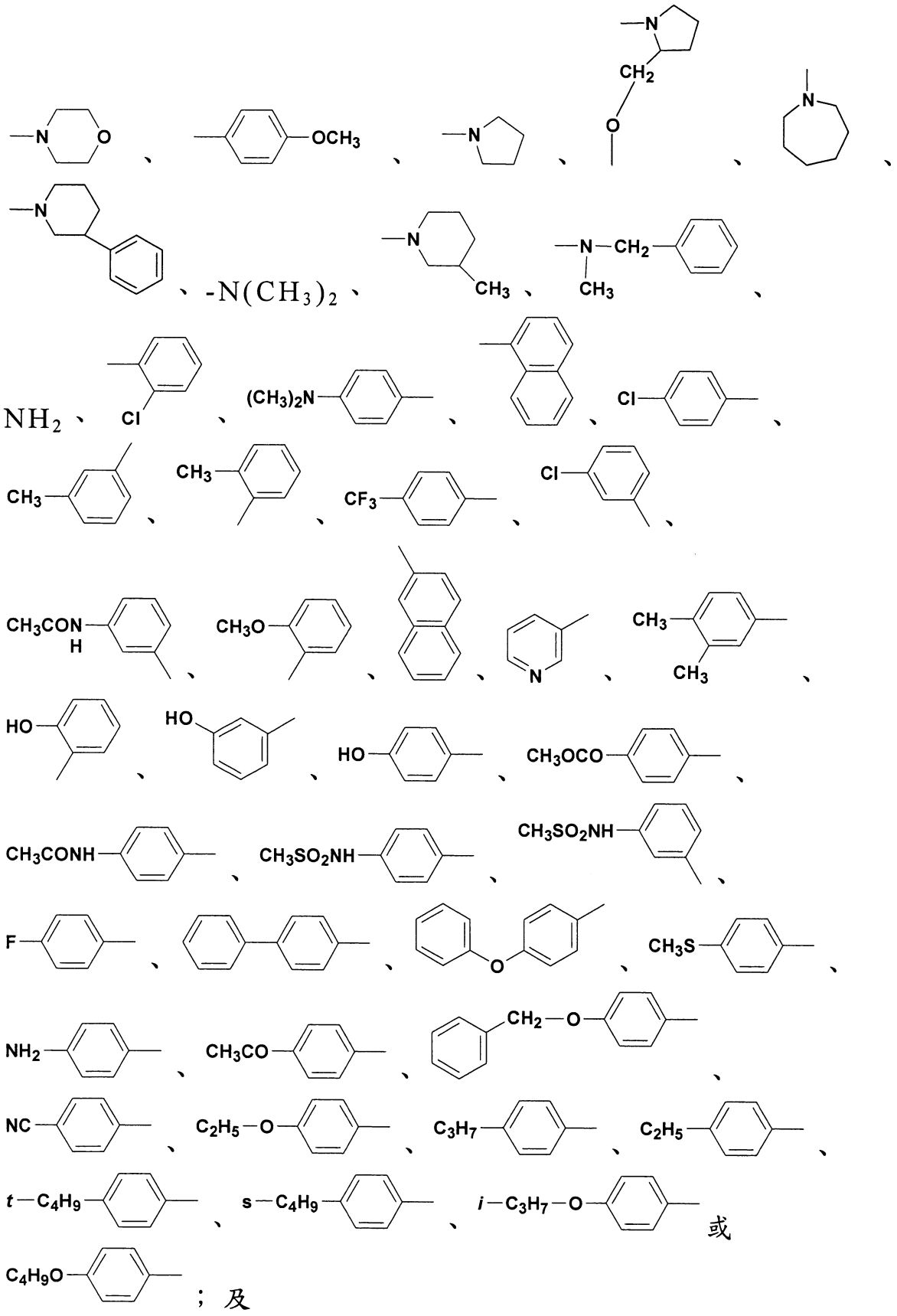
，其中Y_3為  ，X_a為氫或氟基，且X_b係選自環己基、-O(異丙基)、羥基、氫、-S(乙基)、SO_2(乙基)、SO_2(異丙基)、$C(O)CH_3$、-O(正丙基)、CH_2CO_2H、$SO_2N(CH_3)_2$、SO_2(N-嗎啉基)、$C(OH)Me_2$、$SO_2NHCH_2CH_3$、SO_2NH(環丙基)、SO_2NH(異丙基)、$CH_2CO_2CH_3$、$CH(OH)CH_3$、CH(OH)(異丙基)、$S(O)CH_3$、

 、O(環己基)、O(環戊基)及  ；  ，其中Y_4為NR_aR_b、NEt_2、哌啶、NMe_2、NMeEt、吡咯啶、NHMe、NMe(*n*-Pr)、NMe(Bn)、  、嗎啉、NMe(*i*-Pr)、NEt_2、NMe_2、哌啶、NEt_2、NEt_2、哌啶、哌啶、哌啶、$NMe(CH_2)_2CN$、4-Me-哌啶、4-OH-哌啶、$NMe(CH_2)_2CH(CH_3)_2$、  、  、  、  、  、$N(Me)(CH_2)_2Ph$、  、4-Bn-哌啶、  、  、4-Ph-哌啶、  、  、  、  、$NMe(CH_2)_2SO_2Me$、  、  、  、4-(CF_3)-哌啶、  、NMe(*n*-Bu)、$NMeCH_2CO_2Me$、$NMe(CH_2)_2OH$、$NMe(CH_2)_2OMe$、  、  、  、  、  、  、$NMe(CH_2)_2O(t\text{-}Bu)$、  、$N((CH_2)_2OH)_2$、  、  、  、  、4-OMe-哌啶、  、  、  、  、  、  、

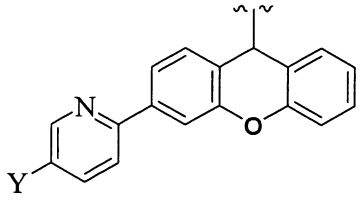
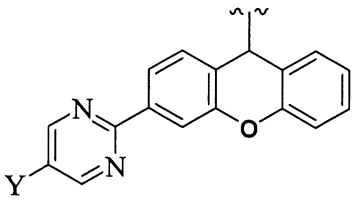

、 
、 
、 
、$NEt(CH_2)_2OH$、 
、 
、 
、 
、 
、$NMe(CH_2)_2CN$、嗎啉基、$NMe(i\text{-}Pr)$、 
、 
、 
、NEtMe、 
、$NMe(CH_2)CO_2H$、 
、 
、吡咯啶、 
、$NMe(n\text{-}Pr)$、 
、NMeEt、$NMe(n\text{-}Pr)$、NMe_2、NHMe、NHBn、 
、 
、 
、$NH\textit{i}Pr$、$NH(CH_2)_2Ph$、$NH(CH_2)_2Ome$、$NH(CH_2)_2C(CH_3)_3$、 
、$NH(CH_2)_2OH$、$NH(n\text{-}Pr)$、$NH(CH_2)_3OH$、
或NHMe；


，其中e為0或1且f為0或1，其限制條件為e及f中僅一者可為1；


； 
； 
； 
，其中X為 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、

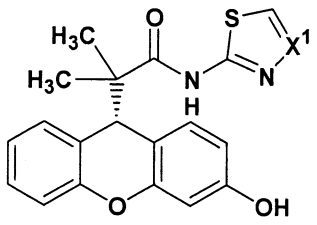


；及

或 ，其中Y為C_{1-6}烷基、$C(O)N(C_{1-6}$烷基$)_2$、COOH及OC_{1-6}烷基。

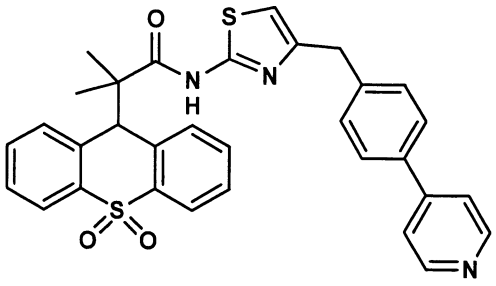
最佳為以下結構之化合物：

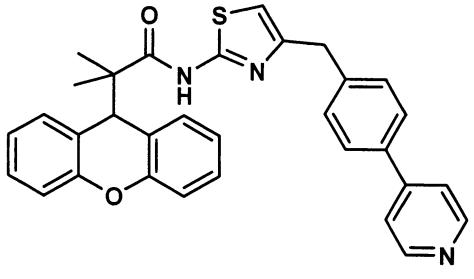


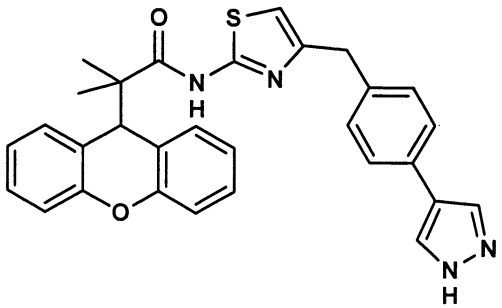
IC

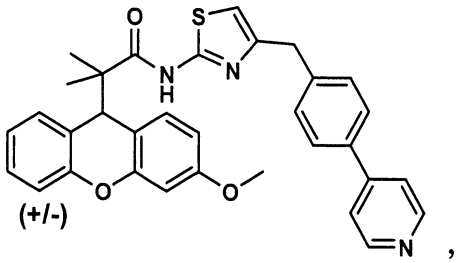
X^1=CH，或

X^1=N，

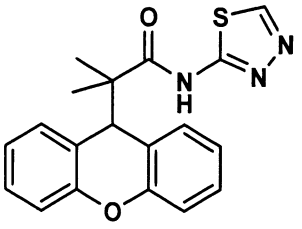

，


，

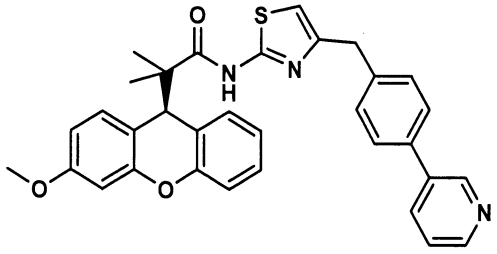

，



,

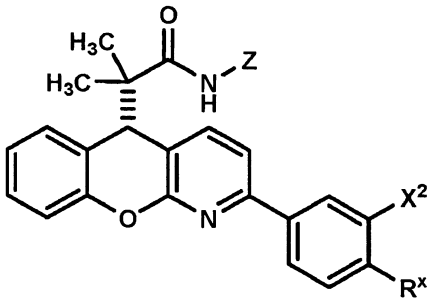


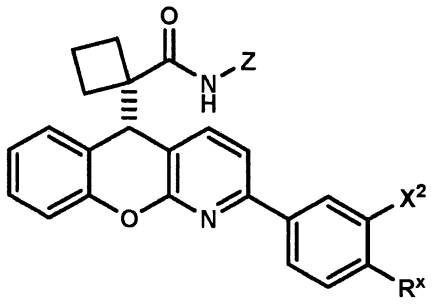
,



,

及以下結構之化合物：



或


其中：

X^2為H、鹵素或烷基；

R^x為H、$C(O)NR_2^aR_2^b$、OR_2^a、R_2^a、COOH、CF_3、$-NHCR_2^c$(=O)、$-OC(=O)-R_2^c$、$-NHSO_2R_2^c$、芳基、芳氧基、烷硫基、胺基、醯基或氰基；

R_2^a係選自氫、烷基、經取代之烷基、C(=O)烷基、

CO_2(烷基)、SO_2烷基、氫、烯基、經取代之烯基、烷氧基、胺基、經取代之胺基、芳基、雜芳基、雜環基及環烷基；

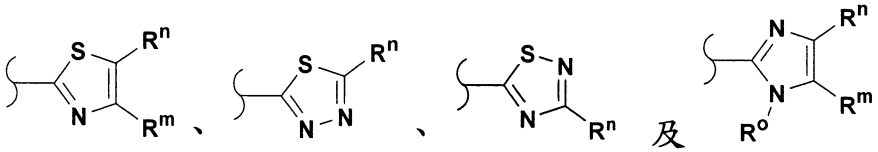
$R_2{}^b$係選自烷基、經取代之烷基、C(=O)烷基、CO_2(烷基)、SO_2烷基、氫、烯基、經取代之烯基、烷氧基、胺基、經取代之胺基、芳基、雜芳基、雜環基及環烷基；

或$R_2{}^a$及$R_2{}^b$連同其所連接之氮形成含有1、2或3個可能為N、O或S之雜原子的5員、6員或7員雜芳基環或環雜烷基環；且

$R_2{}^c$係選自烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、胺基、經取代之胺基、雜芳基、雜環基、環烷基及芳基。

其中R^a、R^b及R^c係如下文所定義，較佳為$C(O)NR^aR^b$、烷氧基或烷基。

又更佳地，Z係選自



；

R^m及R^n為相同或不同的且每次出現時係獨立地選自氫、$-C(O)N(R_1{}^a)(R_1{}^b)$、C_{1-6}烷基、CF_3、CH_2OH、$-SR_1{}^a$、$N(R_1{}^a)(R_1{}^b)$、CH_2F、氰基及C_{3-6}環烷基；

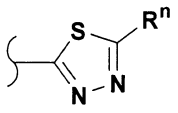
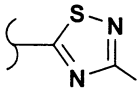
R^o為氫或C_{1-6}烷基；且

$R_1{}^a$及$R_1{}^b$為相同或不同的且每次出現時係獨立地選自氫、C_{1-6}烷基及C_{3-6}環烷基。

最佳為S-對映異構體優於R-對映異構體。

最佳為R^x處於4-位置且R^x為第三醯胺(亦即，R^x=C(O)NR^aR^b)、烷氧基或烷基。

更佳為X^2=F。

更佳為其中Z為  或  ；且R^n為CH_3、H、CF_3、C(O)OEt、$C(O)NH_2$、C(O)NH(環丙基)、$C(O)NHCH_3$、C(O)NHEt、CH_2OH、S(甲基)、N(甲基)$_2$、CH_2F、氰基、乙基或環丙基。

在本發明之另一實施例中，提供適用於治療內分泌失調、風濕性病症、膠原蛋白疾病、皮膚病、過敏性疾病、眼科疾病、呼吸道疾病、血液病、胃腸疾病、發炎疾病、自體免疫疾病、糖尿病、肥胖及贅生性疾病，以及如本文所述之其他用途之醫藥組合物，其包括治療有效量之(視用途而定)本發明式(I)化合物及醫藥學上可接受之載劑。

在又一實施例中，本發明提供治療以下疾病之方法：內分泌失調、風濕性病症、膠原蛋白疾病、皮膚病、過敏性疾病、眼科疾病、呼吸道疾病、血液病、胃腸疾病、發炎疾病、免疫疾病、代謝疾病(糖尿病及/或肥胖)及贅生性疾病，與轉錄作用受糖皮質激素受體刺激或抑制之基因的表現產物有關之疾病，或與AP-1-及/或NF-κB誘導之轉錄有關之疾病，或與AP-1及/或NF-κB依賴性基因表現有關之疾病(其中該疾病與AP-1及/或NF-κB(尤其AP-1)調控下之基因表現有關，包括下文所述之發炎性及免疫性疾病及病

症)，該方法包括向患者投與治療有效量之本發明式(I)化合物的步驟。

本發明之另一實施例涉及治療與轉錄作用受糖皮質激素受體刺激或抑制之基因的表現產物有關之疾病或病症之方法，或治療與AP-1及/或NF-κB(尤其AP-1)誘導之轉錄有關之疾病或病症的方法，或治療與AP-1及/或NF-κB(尤其AP-1)依賴性基因表現有關之疾病或病症(其中該疾病與AP-1及/或NF-κB(尤其AP-1)調控下之基因表現有關，諸如發炎性及免疫性病症、癌症及腫瘤病症(諸如實體腫瘤、淋巴瘤及白血病)及真菌感染(諸如蕈樣真菌病))之方法。

如本文所用之術語"與GR反式活化有關之疾病"係指與轉錄作用由GR反式活化之基因的轉錄產物有關之疾病。該等疾病包括(但不限於)：骨質疏鬆症、糖尿病、青光眼、肌肉損失、臉部腫脹、人格改變、高血壓、肥胖、抑鬱及AIDS、傷口癒合之病況、原發性或繼發性腎上腺皮質功能不全及艾迪森氏病。

如本文所用之所有語法形式之術語"治療"係指預防、減輕或改善、部分或完全緩和或治癒疾病、病症或病況，其中預防表示治療處於發展該疾病、病症或病況之風險中的個體。

如本文所用之術語"糖皮質激素受體"及"GR"係指結合糖皮質激素且刺激或抑制轉錄之轉錄因子核激素受體("NHR")家族之一員或係指GR-β。

如本文所用之該等術語係指任何來源之糖皮質激素受

體，包括(但不限於)：如Weinberger等人，*Science*, 228:740-742 (1985)及Weinberger等人，*Nature*, 318:670-672 (1986)中所揭示之人類糖皮質激素受體；如Miesfeld, R., *Nature*, 312:779-781 (1985)中所揭示之大鼠糖皮質激素受體；如Danielson, M.等人，*EMBO* J., 5:2513中所揭示之小鼠糖皮質激素受體；如Yang, K.等人，*J. Mol. Endocrinol.*, 8:173-180 (1992)中所揭示之綿羊糖皮質激素受體；如Brandon, D.D.等人，*J. Mol. Endocrinol.* 7:89-96 (1991)中所揭示之狨猴糖皮質激素受體；及如Hollenberg, S.M.等人，*Nature*, 318:635 (1985)；Bamberger, C.M等人，*J. Clin Invest.*, 95:2435 (1995)中所揭示之人類GR-β。

如本文所用之術語"與AP-1及/或NF-κB有關之疾病或病症"係指與AP-1及/或NF-κB調控下之基因的表現產物有關之疾病。該等疾病包括(但不限於)：發炎性及免疫性疾病及病症；癌症及腫瘤病症，諸如實體腫瘤、淋巴瘤及白血病；及真菌感染，諸如蕈樣真菌病。

本文中術語"發炎或免疫相關疾病或病症"係用於涵蓋任何具有發炎或免疫要素之病況、疾病或病症，包括(但不限於)以下病況中之各者：移植排斥反應(例如腎臟、肝臟、心臟、肺、胰腺(例如，胰島)、骨髓、角膜、小腸、皮膚同種異體移植、皮膚同體移植(諸如，燒傷治療中所採用)、心瓣膜異種移植)、血清病及移植物抗宿主疾病、自體免疫疾病，諸如類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、多發性硬化症、I型及II型糖尿病、青少年糖尿病、肥胖、

哮喘、發炎性腸病(諸如克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎)、壞疽性膿皮病、狼瘡(全身性紅斑狼瘡)、重症肌無力、牛皮癬、皮炎、皮肌炎；濕疹、皮脂溢出症、肺部炎症、眼葡萄膜炎、肝炎、格雷氏病(Graves' disease)、橋本甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、自體免疫甲狀腺炎、白塞或休格連症候群(Behcet's or Sjorgen's syndrome)(眼乾/口乾)、惡性或免疫性溶血性貧血、動脈粥樣硬化、艾迪森氏病(腎上腺自體免疫疾病)、特發性腎上腺功能不全、自體免疫多腺症(亦稱作自體免疫多腺症候群)、絲球體腎炎、硬皮病、硬斑病、扁平苔蘚、白斑病(皮膚脫色)、斑禿、自體免疫禿頭症、自體免疫垂體機能減退、古立安-白瑞症候群(Guillain-Barre syndrome)及肺泡炎；T細胞介導之過敏疾病，包括接觸性過敏、延遲型過敏、接觸性皮炎(包括由野葛引起之接觸性皮炎)、蕁麻疹、皮膚過敏、呼吸道過敏(枯草熱、過敏性鼻炎)及麩質過敏性腸病(乳糜瀉)；發炎疾病，諸如骨關節炎、急性胰腺炎、慢性胰腺炎、急性呼吸窘迫症候群、西紮瑞症候群(Sezary's syndrome)及具有發炎性及/或增生性要素之血管病(諸如再狹窄、狹窄及動脈粥樣硬化)。發炎或免疫相關疾病或病症亦包括(但不限於)：內分泌失調、風濕性病症、膠原蛋白疾病、皮膚病、過敏性疾病、眼科疾病、呼吸道疾病、血液病、胃腸疾病、發炎疾病、自體免疫疾病、先天性腎上腺增生、非化膿性甲狀腺炎、與癌症有關之高鈣血症、青少年類風濕性關節炎、強直性脊椎炎、急性及亞急性滑

囊炎、急性非特異性腱鞘炎、急性痛風關節炎、創傷後骨關節炎、骨關節炎滑膜炎、上髁炎、急性風濕性心臟炎、天疱瘡、大皰性疱疹樣皮炎、重度多形紅斑、脫落性皮炎、脂溢性皮炎、季節性或常年性過敏性鼻炎、支氣管哮喘、接觸性皮炎、異位性皮炎、藥物過敏反應、過敏性結膜炎、角膜炎、眼部帶狀疱疹、虹膜炎及虹膜睫狀體炎、脈絡膜視網膜炎、視神經炎、症狀性肉狀瘤病、爆發性或散播性肺結核化學療法、成人特發性血小板減少性紫癜、成人繼發性血小板缺乏症、後天(自體免疫)溶血性貧血、成人白血病及淋巴瘤、兒童急性白血病、侷限性腸炎、自體免疫血管炎、多發性硬化症、慢性阻塞性肺病、實體器官移植排斥反應、敗血症。較佳之治療包括對移植排斥反應、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、多發性硬化症、哮喘、發炎性腸病、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬及慢性肺病之治療。

因此，本發明之一實施例為治療選自內分泌失調、風濕性病症、膠原蛋白疾病、皮膚病、過敏性疾病、眼科疾病、呼吸道疾病、血液病、胃腸疾病、發炎疾病、免疫疾病、贅生性疾病及代謝疾病之疾病或病症的方法，其包含向需要治療之患者投與治療有效量之如請求項1中所定義之化合物。

在一較佳實施例中，該疾病或病症為選自以下疾病之發炎性或自體免疫性疾病：腎臟、肝臟、心臟、肺、胰腺、骨髓、角膜、小腸、皮膚同種異體移植、皮膚同體移植、

心瓣膜異種移植之移植排斥反應、血清病及移植物抗宿主疾病、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、多發性硬化症、哮喘、發炎性腸病、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、壞疽性膿皮病、全身性紅斑狼瘡、重症肌無力、牛皮癬、皮炎、皮肌炎；濕疹、皮脂溢出症、肺部炎症、眼葡萄膜炎、肝炎、格雷氏病、橋本甲狀腺炎、自體免疫甲狀腺炎、白塞或休格連症候群、惡性或免疫性溶血性貧血、動脈粥樣硬化、艾迪森氏病、特發性腎上腺功能不全、自體免疫多腺症、絲球體腎炎、硬皮病、硬斑病、扁平苔蘚、白斑病、斑禿、自體免疫禿頭症、自體免疫垂體機能減退、古立安-白瑞症候群及肺泡炎；接觸性過敏、延遲型過敏、接觸性皮炎、蕁麻疹、皮膚過敏、呼吸道過敏、枯草熱、過敏性鼻炎及麩質過敏性腸病、骨關節炎、急性胰腺炎、慢性胰腺炎、急性呼吸窘迫症候群、西紮瑞症候群、再狹窄、狹窄及動脈粥樣硬化、先天性腎上腺增生、非化膿性甲狀腺炎、與癌症有關之高鈣血症、青少年類風濕性關節炎、強直性脊椎炎、急性及亞急性滑囊炎、急性非特異性腱鞘炎、急性痛風關節炎、創傷後骨關節炎、骨關節炎滑膜炎、上髁炎、急性風濕性心臟炎、天疱瘡、大皰性疱疹樣皮炎、重度多形紅斑、脫落性皮炎、牛皮癬、脂溢性皮炎、季節性或常年性過敏性鼻炎、支氣管哮喘、接觸性皮炎、異位性皮炎、藥物過敏反應、過敏性結膜炎、角膜炎、眼部帶狀疱疹、虹膜炎及虹膜睫狀體炎、脈絡膜視網膜炎、視神經炎、症狀性肉狀瘤病、爆發性或散

播性肺結核化學療法、成人特發性血小板減少性紫癜、成人繼發性血小板缺乏症、後天(自體免疫)溶血性貧血、成人白血病及淋巴瘤、兒童急性白血病、潰瘍性結腸炎、侷限性腸炎、克羅恩氏病、休格連症候群、自體免疫血管炎、多發性硬化症、重症肌無力、敗血症及慢性阻塞性肺病。

在一甚至更佳實施例中，疾病或病症係選自移植排斥反應、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、多發性硬化症、哮喘、發炎性腸病、全身性狼瘡、紅斑及牛皮癬。

此外，根據本發明提供治療與AP-1誘導及/或NF-κB誘導之轉錄(尤其AP-1誘導之轉錄)有關之疾病的方法，其中向處於發展該疾病之風險中的患者投與治療有效量之本發明式(I)化合物以誘導AP-1誘導及/或NF-κB誘導之轉錄(尤其AP-1誘導之轉錄)之NHR反式抑制，藉此治療該疾病。

在本發明方法中可與本發明化合物一起採用其他治療劑，諸如下文所述之彼等治療劑。在本發明方法中，該(等)其他治療劑可在投與本發明化合物之前、同時或之後投與。

在一特定實施例中，本發明化合物適用於治療前述例示性病症而與其病源學無關，例如治療移植排斥反應、類風濕性關節炎、發炎性腸病及病毒感染。

在又一實施例中，預期醫藥組合物包含如請求項1中所定義之化合物、其對映異構體、非對映異構體或互變異構體，或其前藥酯、或其醫藥學上可接受之鹽，及免疫抑制

劑、抗癌劑、抗病毒劑、消炎劑、抗真菌劑、抗生素、抗血管過度增生劑、抗抑鬱劑、降脂劑、脂質調節劑、抗糖尿病劑、抗肥胖劑、抗高血壓劑、血小板凝集抑制劑及/或抗骨質疏鬆劑，其中抗糖尿病劑為雙胍、磺醯脲、葡糖苷酶抑制劑、PPAR γ促效劑、PPAR α/γ雙重促效劑、SGLT2抑制劑、DP4抑制劑、aP2抑制劑、胰島素增敏劑、升糖素-樣肽-1(GLP-1)、胰島素及/或美格替耐(meglitinide)中之1、2、3或多者，其中抗肥胖劑為β3腎上腺素促效劑、脂肪酶抑制劑、血清素(及多巴胺(dopamine))再吸收抑制劑、甲狀腺受體促效劑、aP2抑制劑及/或減食慾劑，其中降脂劑為MTP抑制劑、HMG CoA還原酶抑制劑、角鯊烯合成酶抑制劑、纖維酸衍生物、LDL受體活性上調劑、脂肪加氧酶抑制劑或ACAT抑制劑，其中抗高血壓劑為ACE抑制劑、血管收縮素II受體拮抗劑、NEP/ACE抑制劑、鈣離子通道阻斷劑及/或β-腎上腺素阻斷劑。

更佳組合為以下組合，其中抗糖尿病劑為二甲雙胍(metformin)、格列苯脲(glyburide)、格列美脲(glimepiride)、格列吡脲(glipyride)、格列吡嗪(glipizide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、格列齊特(gliclazide)、醣祿(acarbose)、米格列醇(miglitol)、吡格列酮(pioglitazone)、曲格列酮(troglitazone)、羅格列酮(rosiglitazone)、胰島素、Gl-262570、伊沙列酮(isaglitazone)、JTT-501、NN-2344、L895645、YM-440、

R-119702、AJ9677、瑞格列奈(repaglinide)、那格列奈(nateglinide)、KAD1129、AR-HO39242、GW-409544、KRP297、AC2993、LY315902、P32/98及/或NVP-DPP-728A中之1、2、3或多者，其中抗肥胖劑為奧利司他(orlistat)、ATL-962、AJ9677、L750355、CP331648、諾美婷(sibutramine)、托吡酯(topiramate)、阿索開(axokine)、右旋苯丙胺(dexamphetamine)、苯丁胺、苯丙醇胺及/或馬吲哚(mazindol)，其中降脂劑為普伐他汀(pravastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、斯伐他汀(simvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、伊伐他汀(itavastatin)、維薩他汀(visastatin)、非諾貝特(fenofibrate)、吉非羅齊(gemfibrozil)、氯貝丁酯(clofibrate)、阿伐麥布(avasimibe)、TS-962、MD-700、cholestagel、尼亞新(niacin)及/或LY295427，其中抗高血壓劑為ACE抑制劑，其為卡托普利(captopril)、福辛普利(fosinopril)、依那普利(enalapril)、賴諾普利(lisinopril)、喹那普利(quinapril)、貝那普利(benazepril)、芬替普利(fentiapril)、雷米普利(ramipril)或莫西普利(moexipril)；NEP/ACE抑制劑，其為奧馬曲拉(omapatrilat)、[S[(R*,R*)]-六氫-6-[(2-巯基-1-側氧基-3-苯基丙基)胺基]-2,2-二甲基-7-側氧基-1H-氮呼-1-乙酸(吉莫曲拉(gemopatrilat))或CGS 30440；

血管收縮素II受體拮抗劑，其為厄貝沙坦(irbesartan)、洛沙坦(losartan)或纈沙坦(valsartan)；

胺氯地平苯甲磺酸鹽(amlodipine besylate)、鹽酸哌唑嗪(prazosin HCl)、維拉帕米(verapamil)、硝苯地平(nifedipine)、納多洛爾(nadolol)、普萘洛爾(propranolol)、卡維地洛(carvedilol)或鹽酸可樂定(clonidine HCl)，其中血小板凝集抑制劑為阿司匹靈(aspirin)、吡格雷(clopidogrel)、噻氯匹啶(ticlopidine)、雙嘧達莫(dipyridamole)或伊非曲班(ifetroban)；

免疫抑制劑為環孢素(cyclosporin)、黴酚酸酯(mycophenolate)、干擾素β、脫氧斯巴格林(deoxyspergolin)、FK-506或Ant.-IL-2；

抗癌劑為硫唑嘌呤(azathiprine)、5-氟尿嘧啶、環磷醯胺、順鉑(cisplatin)、甲胺喋呤(methotrexate)、噻替派(thiotepa)或卡鉑(carboplatin)；

抗病毒劑為阿巴卡韋(abacavir)、阿昔洛韋(aciclovir)、更昔洛韋(ganciclovir)、奇達諾辛(zidanocin)或阿糖腺苷(vidarabine)；且

消炎藥為布洛芬(ibuprofen)、賽利克西(celecoxib)、羅非考昔(rofecoxib)、阿司匹靈、萘普生(naproxen)、酮洛芬(ketoprofen)、雙氯芬酸鈉(diclofenac sodium)、吲哚美辛(indomethacin)、吡羅昔康(piroxicam)、潑尼松(prednisone)、地塞米松(dexamethasone)、氫化可的松(hydrocortisone)或曲安西龍二乙酸酯(triamcinolone diacetate)。

本發明可以其他特定形式具體化而不悖離其精神或基本

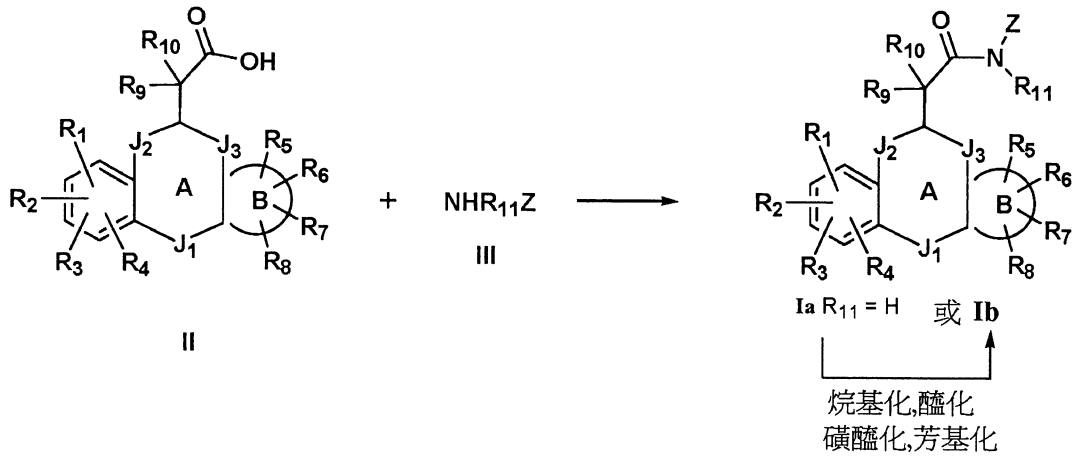
屬性。本發明亦涵蓋本文所提及之本發明之替代態樣及實施例的所有組合。應瞭解任何及所有實施例可與任何其他實施例結合在一起以描述本發明之其他實施例。此外，實施例之任何要素意欲與任一實施例之任何及所有其他要素組合以描述其他實施例。

【實施方式】

可藉由熟習有機化學技術者可用之許多方法合成本發明化合物。製備本發明化合物之一般合成流程描述如下。此等流程為說明性的且不欲限制熟習此項技術者可用於製備本文所揭示化合物的可能技術。熟習此項技術者應想到製備本發明化合物之不同方法。此外，可以替代順序進行合成中之各步驟以產生所要化合物。下文所述之製法及實例部分給出藉由一般流程中所述之方法製備的本發明化合物之實例。通常將實例化合物製備成外消旋混合物形式。可藉由熟習此項技術者已知之技術進行純對掌性實例之製備。舉例而言，可藉由以對掌性相製備型HPLC分離外消旋產物來製備純對掌性化合物。或者，可由已知會產生對映異構富集產物之方法製備實例化合物。此等方法包括(但不限於)將對掌性輔助官能基併入外消旋中間物中，其用於控制轉型作用之非對映異構選擇性，從而在對掌性助劑裂解後即產生對映富集產物。

流程1

羧酸II與胺III縮合形成產物I



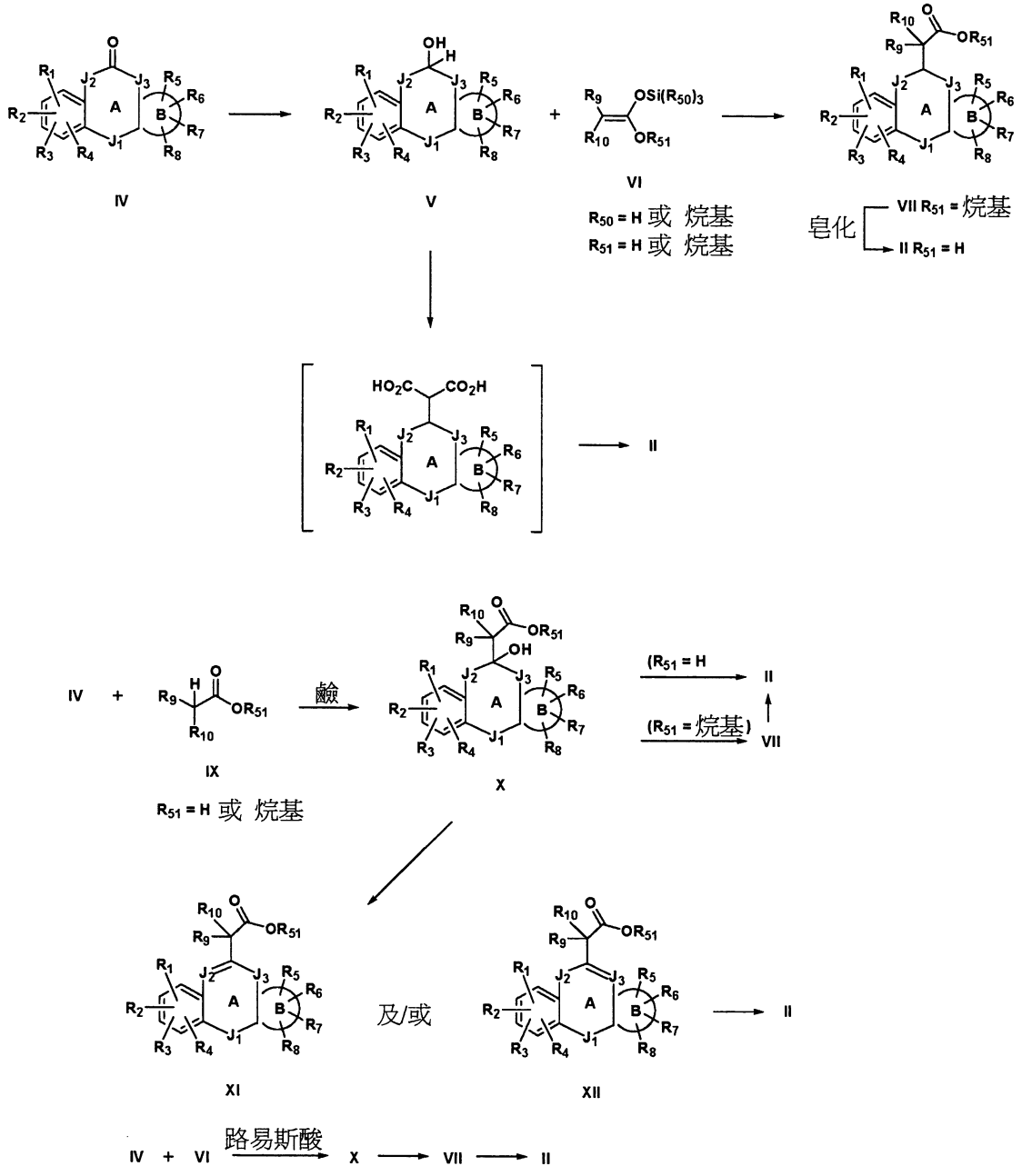
流程1說明自中間物羧酸**II**製備本發明標題化合物(**I**)。可藉由已知用於製備羧醯胺之無數方法中之多者藉由使羧酸與胺脫水縮合來自**II**製備醯胺**I**。舉例而言，可藉由在N-羥基三唑(HOAt或HOBt，或其類似物)及胺存在下，在鹼(較佳為三乙胺、二異丙基乙胺或其類似物)存在下在適當極性非質子性溶劑(N,N-二甲基甲醯胺、乙腈、二氯甲烷或其類似物)中以諸如水溶性碳化二醯亞胺(EDC)之活化試劑處理**II**來實現酸**II**與胺($NR_{11}Z$，**III**，其中R_{11}=H、烷基、環烷基、烷氧基、二烷基胺基、芳基或雜芳基)之縮合。亦可藉由以適當氯化劑(亞硫醯氯、乙二醯氯或其類似物)處理來將羧酸**II**轉化為酸氯化物。類似地，**II**可在暴露於氟化劑(諸如三聚氟化氰)後轉化為醯基氟。接著醯基鹵化物(氯化物或氟化物)與胺**III**之縮合(通常在諸如吡啶或三乙胺之鹼存在下在非質子性溶劑中進行)可產生醯胺**Ia**。在R_{11}=H(亦即**III**=NH_2Z)之狀況下，可藉由在鹼(碳酸銫、氫化鈉或其類似物)存在下以烷基化劑(烷基鹵化物、磺酸烷酯或其類似物)處理**Ia**來將**II**與**III**縮合之直接產物(**Ia**，R_{11}=H)轉化為**Ib**(R_{11}=烷基)。可藉由以強鹼(氫化鈉、

二異丙基醯胺鋰或其類似物)處理，隨後以適當醯化試劑(酸氯化物、氯甲酸酯或其類似物)醯化來將**Ia**(R_{11}=H)轉化為**Ib**(R_{11}=C(O)烷基、CO_2烷基)。類似地，可藉由以鹼及磺醯基鹵化物處理來實現磺醯化以產生**Ib**(R_{11}=SO_2芳基或SO_2烷基)。亦可藉由使醯胺進行鈀催化之*N*-芳基化(參見例如,Yin, J.; Buchwald S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1101-1104及其中所引用之參考文獻)或以芳基硼酸或芳基矽氧烷使醯胺進行銅促進之芳基化(參見例如Lam, P等人. *Synlett* **2000**, 674-676)來實現**Ia**之芳基化以產生**Ib**(R_{11}=芳基)。

流程2說明製備中間物羧酸**II**之各種方法。可藉由以還原劑(通常為金屬氫化物，諸如甲醇中之硼氫化鈉或乙醚或THF中之氫化鋁鋰)處理來使中間物酮**IV**還原為醇**V**。在一製備模式中，可使醇與丙二酸縮合，在使假定中間物二羧酸脫羧後，產生所要中間物**II**(Jones等人.*J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2843；Beylin等人.*Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 953-956)。亦可用由**VI**表示之矽烷基乙烯酮縮醛處理醇**V**。在R_9=R_{10}=R_{50}=R_{51}=Me之狀況下，可自商業來源獲得**VI**。**V**(J_2=J_3=鍵)與**VI**縮合產生酯**VII**一般需要諸如醚合三氟化硼、四氯化鈦或其類似物之路易斯酸(Lewis acid)之存在，且最佳係在極性非質子性溶劑(諸如二氯甲烷)中進行。可用氫氧化鈉或氫氧化鉀在水中在諸如甲醇、THF及/或DMSO之共溶劑存在下進行酯**VII**至**II**之皂化。在R_9=R_{10}=烷基之狀況下，酯**VII**之水解最佳係在高溫(一般80℃)下長時間(>5小時)進行。

流程 2

自酮 IV 製備羧酸 II



酮 **IV** 亦可與衍生自酯 **IX**(R_{51}=烷基)之烯醇化物縮合產生酯 **X**，該烯醇化物係藉由在低溫(-78℃至0℃)下以適當鹼(異丙基醯胺鋰、六甲基二矽烷鋰或六甲基二矽烷鉀或其類似物)處理 **IX** 所製備。亦可藉由首先以至少2當量強鹼(較佳二異丙基醯胺鋰或二乙基醯胺鋰)處理羧酸 **IX**(R_{50}=H)

產生烯二醇化物二價陰離子來製備中間物羧酸**X**(R_{51}=H)。烯二醇化物之產生較佳係在0℃至55℃下進行。接著原位製備之烯二醇化物與酮**IV**縮合可產生羥基酸**X**(R_{51}=H)。在J_2、J_3中之一者或兩者=伸烷基之狀況下，可容易地使中間物醇**X**脫水產生不飽和中間物**XI**及/或**XII**。可藉由使**X**(J_2、J_3=伸烷基)暴露於諸如酸水溶液或路易斯酸(三氟化硼、四氯化鈦或其類似物)之酸性條件下而自發性進行脫水。可使中間物烯烴**XI**及**XII**在催化氫化(通常在氫氣存在下之鈀/碳)下還原產生酯**VII**(R_{51}=烷基)，可如上文所述使酯**VII**皂化以製備羧酸**II**。或者，在烯烴**XI**及**XII**為羧酸(R_{51}=H)之狀況下，催化氫化(通常在氫氣存在下鈀/碳)可直接產生羧酸**II**。在醇**X**至**XI**及/或**XII**之脫水並非自發性進行之狀況下，可使**X**(R_{51}=H)還原為**II**。較佳在質子酸(通常三氟乙酸)存在下使用矽烷(通常三乙基矽烷)進行反應。亦可在與將**X**轉化為**II**所採用相同之條件下使酯**X**(R_{51}=烷基)還原為酯**VII**。亦可在上文所述之條件下使酯**VII**水解為酸**II**。

亦可以矽烷基乙烯酮縮醛**VI**處理酮**IV**產生羥基酯**X**(R_{51}=烷基)。最佳在路易斯酸(醚合三氟化硼或其類似物)存在下在二氯甲烷中在0℃下進行縮合。可使羥基酯**X**分離，或可進行原位還原為酯**VII**。在R_1-R_4中之任何一或多者=OH之狀況下，向含有未經分離之羥基酯**X**的反應混合物中添加三乙基矽烷可產生酯**VII**。或者，向含有未經分離之羥基酯**X**的反應混合物中添加強質子酸(通常三氟乙酸)及三乙基矽烷可產生酯**VII**。接著可如上文所述進行酯**VII**至羧酸

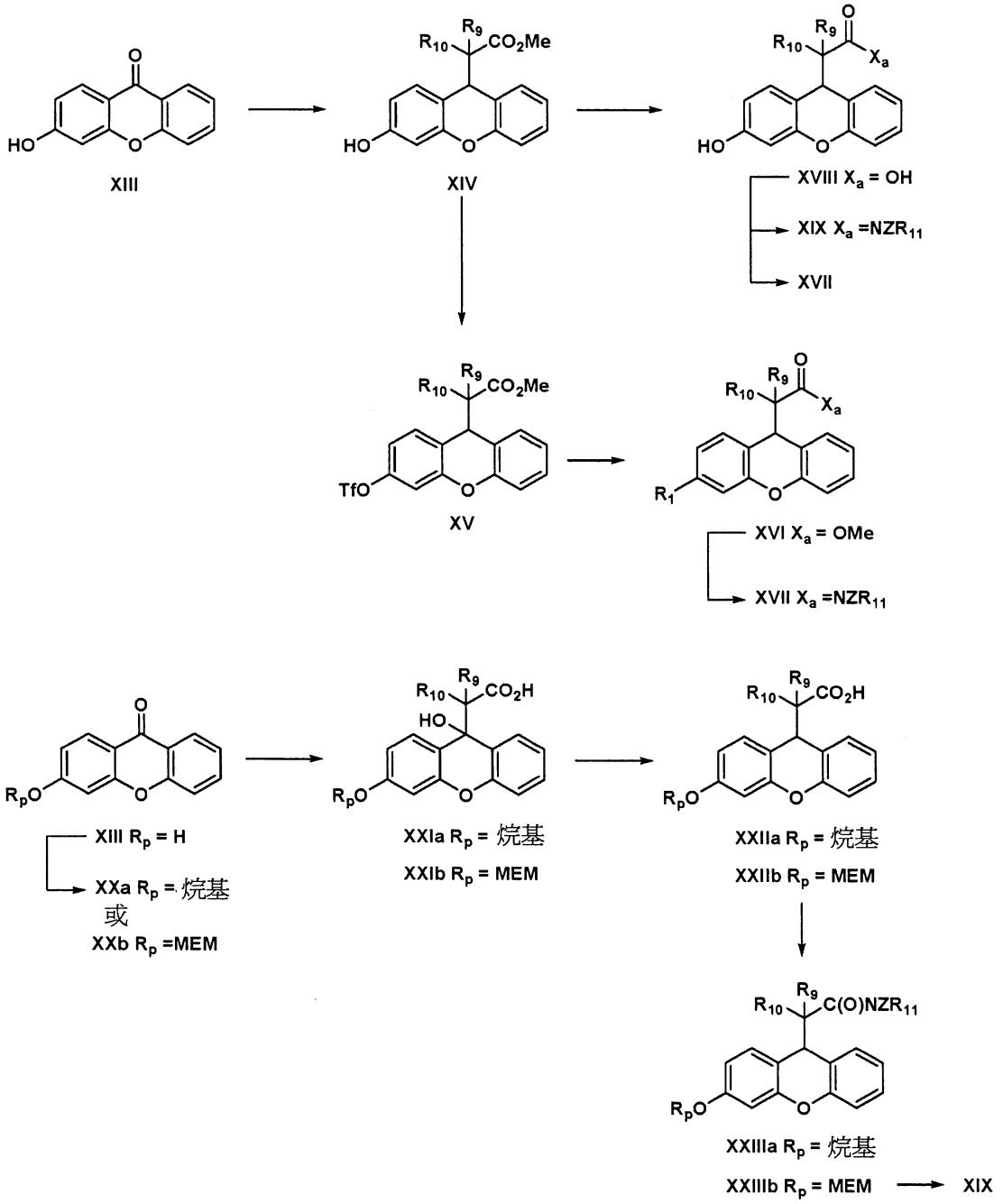
II之轉化。

流程3中描述基於羥基化二苯并哌喃之實例及衍生物的合成。可藉由在適當路易斯酸(較佳為醚合三氟化硼)存在下在二氯甲烷中在0℃下以矽烷基乙烯酮縮醛(例如，(1-甲氧基-2-甲基丙-1-烯基氧基)三甲基矽烷，其中R_9=R_{10}=Me)處理來使3-羥基-9*H*-二苯并哌喃-9-酮**XIII**("齊白鍵聯劑(Sieber linker)", Sieber P. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 6147-6150)轉化為酯**XIV**。隨後添加還原劑(較佳為三乙基矽烷)可產生甲基酯**XIV**。可藉由多種不同方式使**XIV**之酚系羥基衍生。在合適鹼(三乙胺、吡啶或其類似物)存在下以三氟甲磺酸化試劑(三氟甲磺酸酐、$PhNTf_2$或其類似物)處理**XIV**可產生三氟甲磺酸芳酯**XV**，該**XV**可進行金屬介導之交叉偶合反應。舉例而言，可藉由在鈀催化劑(肆三苯膦鈀或其類似物)及鹼(碳酸鉀、碳酸鈉、磷酸鉀或其類似物)水溶液存在下在適當溶劑或溶劑組合(DMF、甲苯/乙醇、1,4-二噁烷或其類似物)中在高溫(通常100℃)下以芳基硼酸或芳基硼酸酯處理**XV**來實現鈴木偶合(Suzuki coupling)，其可產生芳基化中間物甲酯**XVI**(R1=芳基)。三氟甲磺酸酯亦可進行熟習此項技術者已知之多種其他金屬介導之交叉偶合反應(參見例如de Meijere, A., & Diederich, F.(2004). *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*.(第二版): John Wiley & Sons)。在上文針對自**VII**製備**II**所述之條件下使酯**XVI**皂化，接著在上文針對自**II**製備**Ia**所述之條件下縮合可產生二苯并哌喃產物**XVII**。亦可在上文針對自**II**製備**VII**所述之條件下使酚酯**XIV**水解

為羧酸**XVIII**。接著可如上文針對自**II**製備**Ia**所述製備醯胺**XIX**。亦可自醯胺**XIX**藉由如上文針對自**XIV**製備**XV**所述，轉化為三氟甲磺酸酯衍生物，接著如上文針對自**XV**製備**XVI**所述，進行鈀催化交叉偶合來製備醯胺**XVII**。

流程3

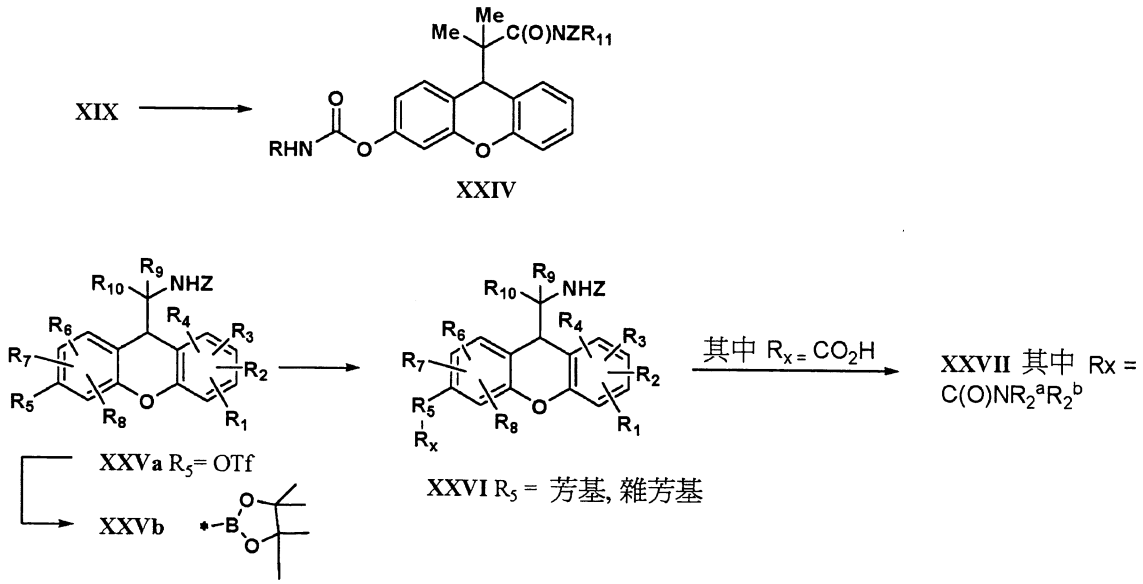
酚系二苯并哌喃及其衍生物之製法

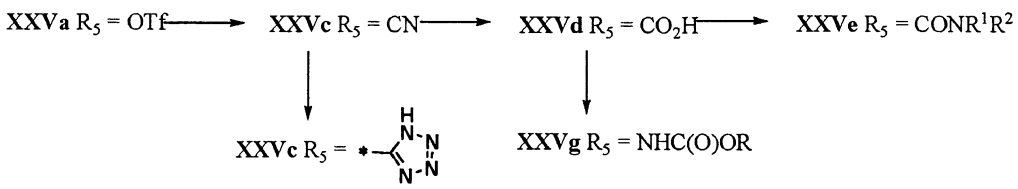


可藉由在極性非質子性溶劑(通常為DMF)中在烷基鹵化物(通常為諸如碘甲烷之第一鹵化物)或MEM-Cl存在下以適當鹼(通常為氫化鈉)處理來使3-羥基-9*H*-二苯并哌喃-9-酮("齊白鍵聯劑")(XIII)轉化為相應烷基醚XXa或(2-甲氧基乙氧基)甲基(MEM)醚XXb。可如上文針對製備X(R_{51}=H)所述製備羥基酸XXIa及XXIb。接著如上文針對直接自X製備II所述進行還原可產生XXIIa或XXIIb，XXIIa或XXIIb可在上文針對自II製備1a所述之條件下轉化為XXIIIa或XXIIIb。可藉由在化學計量之量的碳酸鉀存在下在N-甲基-吡咯啶酮中在高溫(通常在微波反應器中200℃-205℃)下以硫酚或2-胺基硫酚處理來使XXIIIa轉化為酚XIX(參見Chakraborti，等人*J. Org. Chem.* 2002, *67*, 6406-6414)。

流程4

經取代之非酚系二苯并哌喃衍生物之製法





在一實施例中，可使由XIX表示之實例化合物轉化為由XXIV表示之實例化合物(流程4)。因此，在非親核鹼(較佳N,N-二異丙基乙胺)存在下在極性非質子性溶劑(較佳為1,4-二噁烷)中，較佳在環境溫度下以異氰酸烷酯或異氰酸芳酯處理XIX可產生XXIV。可藉由與適當芳基硼酸鹽進行鈴木偶合來使R5為三氟甲磺酸酯基或九氟丁磺酸酯基(ONf)之中間物XXV轉化為芳基化二苯并哌喃XXVI。舉例而言，在鈀(0)催化劑(較佳為肆三苯基膦鈀(0))及鹼(較佳為碳酸鈉、碳酸鉀、磷酸鉀水溶液或其類似物)存在下在通常用於鈴木偶合反應之溶劑系統(諸如甲苯/乙醇、水/DMF或其類似物)中以芳基硼酸、芳基三氟硼酸鹽或芳基硼酸鹽(例如，芳基頻哪醇硼酸鹽)中之任一者處理XXV可產生XXVI。或者，可藉由在硼源(較佳為雙(頻哪醇根基)二硼)存在下在鹼(較佳為乙酸鉀)存在下以鈀催化劑(通常為二氯化1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵-鈀(II))處理來使XXV轉化為硼酸酯(例如，頻哪醇硼酸酯XXVb)。可藉由在如上文針對XXV至XXVI之轉化所述的鈴木條件下與芳基鹵化物或雜芳基鹵化物交叉偶合來進行XXVb至XXVI之轉化。當XXVI附有羧酸基團時，可在用於使胺與羧酸脫水縮合(例如上文針對使II轉化為Ia所述)之許多典型條件下實現至羧醯胺(XXVII)之轉化。亦可藉由使芳基鹵化物進行鈀催化

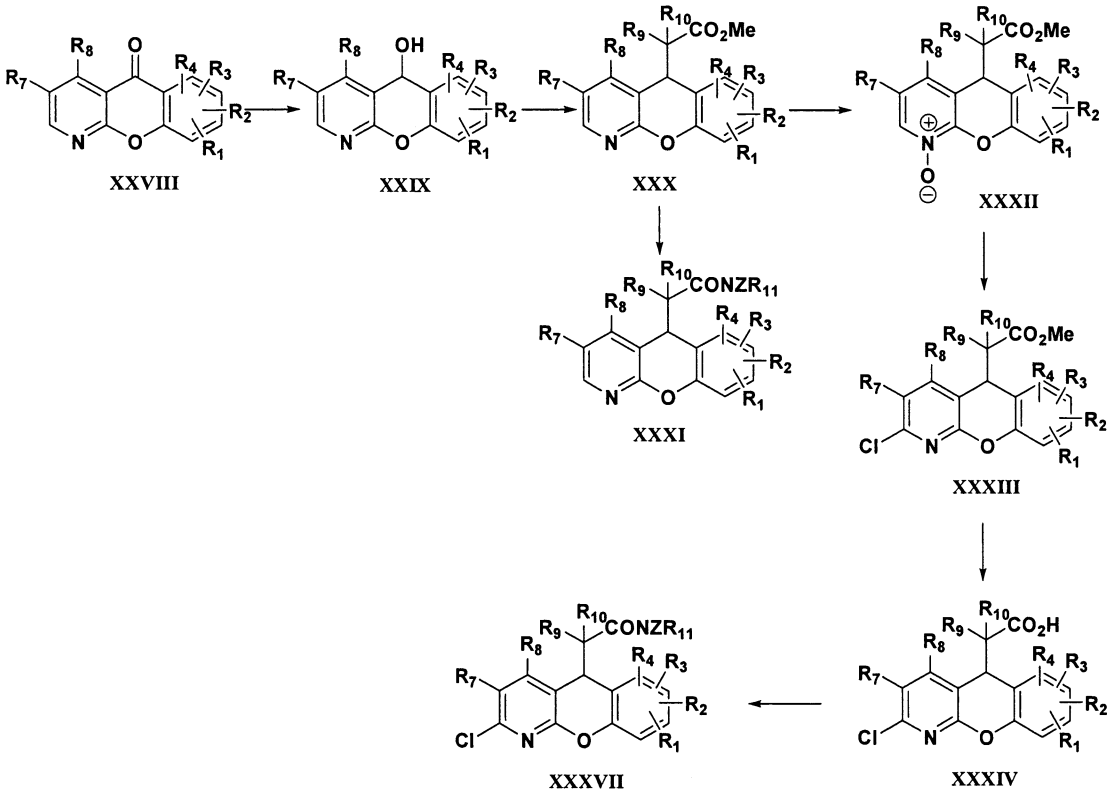
氰化之方法(Sundmeier, M.等人，*Eur. J. Inorg. Chem.* 2003, 3513)使三氟甲磺酸酯(或九氟丁磺酸酯)XXVa轉化為腈XXVc。舉例而言，在鈀催化劑(通常為肆三苯膦鈀(0))存在下在極性溶劑(通常為DMF)中在高溫(通常為120℃)下以氰化物源(通常為氰化鋅)處理XXVa產生腈XXVc。藉由在水中以過氧化鈉處理可使腈XXVc水解產生羧酸XXVd。酸XXVd與第一或第二胺縮合(如上文針對使II轉化為Ia所述)可產生羧醯胺XXVe。可藉由在酸(較佳為氯化銨或三甲基矽烷疊氮化物或氧化三丁基錫)存在下與疊氮化物源(較佳為疊氮化鈉)縮合使腈XXVc轉化為四唑XXVf。亦可藉由庫而提斯重排(Curtius rearrangement)使羧酸XXVd轉化為胺基甲酸酯XXVg。因此，在第三胺(通常為三乙胺)存在下在加熱下使XXVd轉化為醯基疊氮化物(通常藉由暴露於二苯基磷醯基疊氮化物實現)，隨後以醇中止反應可產生胺基甲酸酯XXVg。

可如流程5中所說明製備基於氮雜二苯并哌喃之實例。如Bristol,等人.(*J. Med. Chem.*, **1981**, *24*, 1010-1013)所述，在無水甲醇中以硼氫化鈉處理後可使5*H*-吡烯并[2,3-b]吡啶-5-酮**XXVIII**(市售的或以Villani等人，*J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 1所述之方法製備)還原為相應醇**XXIX**。如上文針對自V製備**VII**所述，以異丁酸甲酯之三甲基矽烷基乙烯酮縮醛處理**XXIX**可產生酯**XXX**。如上文針對自**VII**製備**II**所述使酯水解，接著如上文針對自**II**及**III**製備**Ia**所述醯胺化可產生氮雜二苯并哌喃醯胺**XXXI**。或者，可在

用於製備吡啶N-氧化物(較佳為二氯甲烷中之mCPBA)之條件下實現**XXX**之氧化以產生N-氧化物**XXXII**，接著**XXXII**可經適當氯化試劑(較佳為不存在共溶劑下之磷醯氯($POCl_3$))處理產生氯氮雜二苯并哌喃**XXXIII**。可在上文針對自**II**製備**VII**所述之條件下(較佳在不存在DMSO下)實現**XXXIII**至羧酸**XXXIV**之皂化。**XXXIV**與胺($NHR_{12}R_{13}$)在高溫(通常為130℃)下縮合可產生**XXXVa**(流程6，$R_5=NR_{12}R_{13}$)。或者，如上文針對自**XV**製備**XVI**所述使**XXXIV**與合適芳基硼酸或芳基硼酸鹽鈴木偶合產生**XXXVb**。可遵循上文針對自**II**及**III**製備**Ia**所述之條件，使**XXXVa**及**XXXVb**分別轉化為**XXXVIa**或**XXXVIb**。亦可如上文針對自**II**及**III**製備**Ia**所述，使羧酸**XXXIV**轉化為醯胺**XXXVII**。如上文針對自**XV**製備**XVI**所述進行芳基化可產生**XXXVIb**。可藉由熟習此項技術者已知之多種方法中之任一者將外消旋中間物**XXX-XXXVII**或實例化合物中之任一者分離為單一純對映異構體。

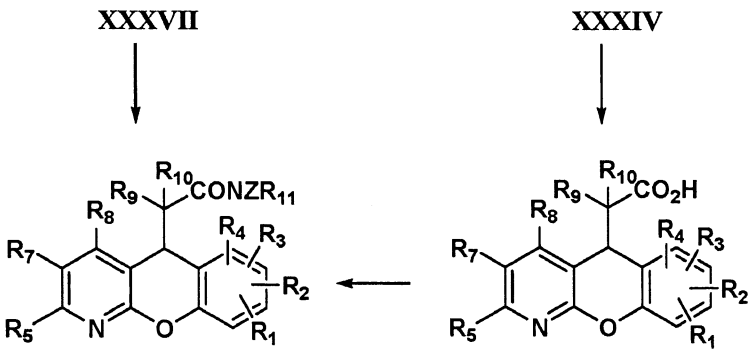
流程 5

5*H*-吡烯并[2,3-*b*]吡啶之製法



流程 6

2-氯-5*H*-吡烯并[2,3-*b*]吡啶之精製

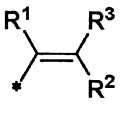
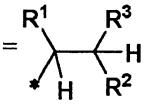


XXXVII ⟶ XXXVIc R_5 = *—≡—R

XXXVII ⟶ XXXVId R_5 = CN

XXXVII ⟶ XXXVIe $R_5 = C(O)NR^1R^2$

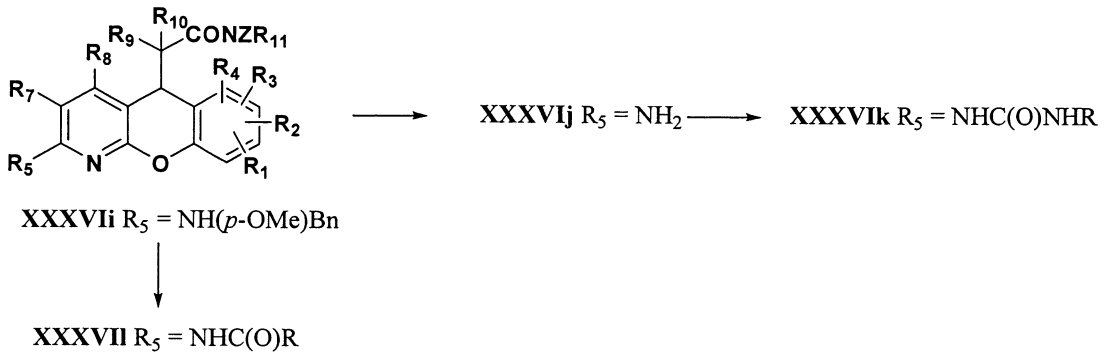
XXXVII ⟶ XXXVIf $R_5 = C(O)CH_3$

XXXVII ⟶ XXXVIg R_5 =  ⟶ XXXVIh R_5 = 

氯化物**XXXVII**(流程6)亦可在鈀催化劑(較佳為氯化雙(三苯膦基)-鈀(II))與起催化作用之碘化亞銅存在下在受阻第二胺鹼(較佳為二異丙胺)存在下與炔烴進行Sonagashira或Stevens-Castro交叉偶合產生炔烴**XXXVIc**。亦可如上文針對自**XXVa**製備**XXVc**所述，使**XXXVII**轉化為腈**XXXVId**。亦可以涉及以下步驟之兩步驟程序使**XXXVII**轉化為醯胺**XXXVIe**：最初經氫氧化物(通常為氫氧化鉀)水解產生羧酸(R_5=CO_2H)，接著可如上文針對自**II**製備**Ia**所述使該羧酸與第一或第二胺縮合產生羧醯胺**XXVIe**。亦可如Jean-Yves Legros等人(*Tetrahedron* **2001**, *57*, 2507)所述使**XXXVII**轉化為酮**XXXVIf**。在針對自**XXXVII**製備**XXXVIb**所述之條件下以烯基硼酸鹽(或三氟硼酸鹽)處理**XXXVII**可產生烯基實例化合物(**XXXVIg**)。可在氫氣氛下用鈀催化劑(較佳為鈀/木炭)實現**XXXVIg**之氫化產生相應烷基化合物**XXXVIh**。

流程7

胺基取代、脲基取代及胺甲醯基取代之5*H*-吡烯并[2,3-*b*]吡啶之製法



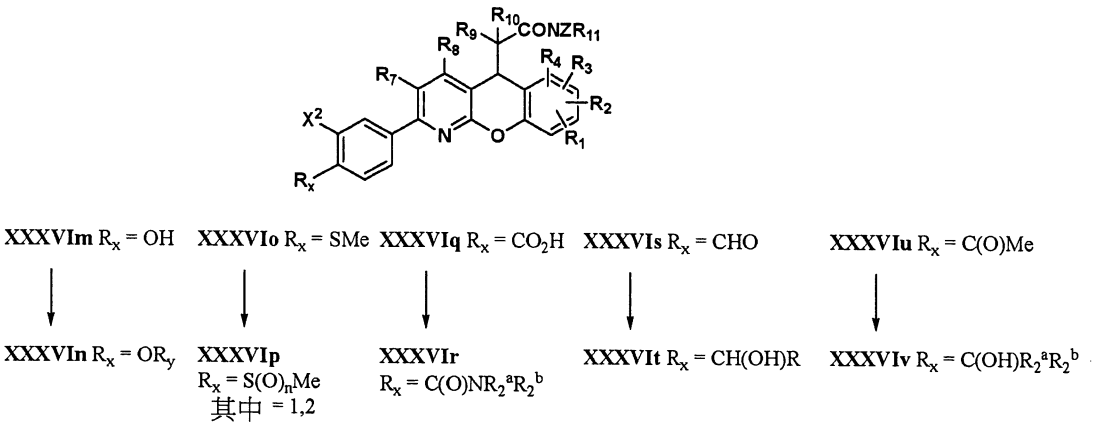
可如流程7中所示製備胺基取代、脲基取代及胺甲醯基取代之5*H*-吡烯并[2,3-*b*]吡啶。因此，加熱對甲氧基苯甲基胺基取代之**XXXVIi**(如上文針對製備**XXXVIa**所述而製備)於三氟乙酸中之溶液(較佳在50℃下)可產生胺**XXXVIj**。可藉由首先在鹼(較佳為吡啶)存在下以羰基化試劑(諸如氯甲酸苯酯)處理產生胺甲醯化中間物(R5=NHC(O)OPh)，接著可在加熱下(通常為100℃)使未經分離之該等中間物與胺縮合來將胺**XXXVIj**轉化為脲**XXXVIk**。亦可藉由以適當醯化試劑(如上文針對自**II**製備**Ia**所述之酸鹵化物或其他經適當活化之羧酸)醯化，接著如上文針對自**XXXVIi**製備**XXXVIj**所述使對甲氧基苯甲基裂解來使胺**XXXVIi**轉化為醯胺**XXXVII**。

可如流程8中所述進一步精製2-(對位取代之苯基)-5*H*-吡烯并[2,3-*b*]吡啶。可在Mitsunobu條件下使酚**XXXVIm**(R_x=OH)烷基化(*Synthesis* 1, 1981)。因此，在膦(較佳為三苯膦)及二偶氮二甲酸烷酯(較佳為偶氮二甲酸二異丙酯或偶氮二甲酸二乙酯)存在下在四氫呋喃中以醇(R_yOH)處理**XXXVIm**產生醚**XXXVIn**。可藉由以多種氧化劑(包括間氯過苯甲酸)中之任一者處理來使硫醚(例如，**XXXVIo**，

R_x=SMe)氧化為亞碸或碸(**XXXVIp**)。可使用將苯甲酸轉化為苯甲醯胺之無數方法中之多者將羧酸(**XXXVIq**)轉化為苯甲醯胺(**XXXVIr**)。較佳地，在第三胺鹼(通常為三乙胺或二異丙基乙胺)及第一或第二胺存在下在極性非質子性溶劑(通常為乙腈或DMF)中以活化試劑(通常為在碳化二醯亞胺(諸如EDCI)存在下之HOBt)處理**XXVIq**產生苯甲醯胺**XXXVIr**。可藉由以適當還原劑(硼氫化鈉或其類似物)還原或藉由以有機金屬親核試劑(烷基鋰或芳基鋰、格林納試劑(Grignard reagent)或其類似物)處理來使醛**XXXVIs**轉化為醇**XXXVIt**。類似地，可使酮**XXXVIv**與有機金屬親核試劑縮合產生第三醇**XXXVIv**。

流程8

苯基取代之5*H*-吡烯并[2,3-*b*]吡啶之精製



流程9說明用於合成反應性中間物**XXXVIII-XLIII**之多種典型方法，**XXXVIII-XLIII**隨後用於形成雜環**XLIV**及**XLV**($NHR_{11}Z$)。流程5，反應(1)展示將α溴化為酮之典型條件。在此特定狀況下，首先在苯甲基位置上接著在所要R8-取代位置上發生溴化。使用Chi等人(*Org. Lett.* **2003**, *5*,

411-414)所述之程序進行二溴化隨後以丙酮脫溴產生所要α-溴酮**XXXVIII**。

流程5，反應(2)為與反應(1)相同之轉型作用，但當苯甲基位置經R^4及R^5取代時，選擇性或排他性地在所要位置發生溴化從而產生結構**XXXIX**。

流程5，反應(3)為描述使用銅酸鹽使表氯醇開環形成氯乙醇的Takano(*Heterocycles* **1989**, *29*, 1861-1864；亦參見Zhao等人*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *6*, 2531-2539)之方法的概述。應注意，格林納試劑本身在銅鹽存在或不存在下可使環氧化物開環(參見Mazzocchi等人*Synth Commun.* **1986**, 309-312；*Eur. J. Med. Chem.* **1979**, *14*, 165-170)。使用戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)或其他合適氧化劑使氯乙醇氧化產生所要氯甲基酮**XL**。

流程5反應(4)中展示形成氯甲基酮之另一方法。使用丁基鋰使經活化之甲基鋰化，隨後與氯乙醯氯(或氯乙酸乙酯，*Khim. Geterot. Soed.* **1986**, *6*, 802-809)反應直接產生氯甲基酮**XLI**中間物。

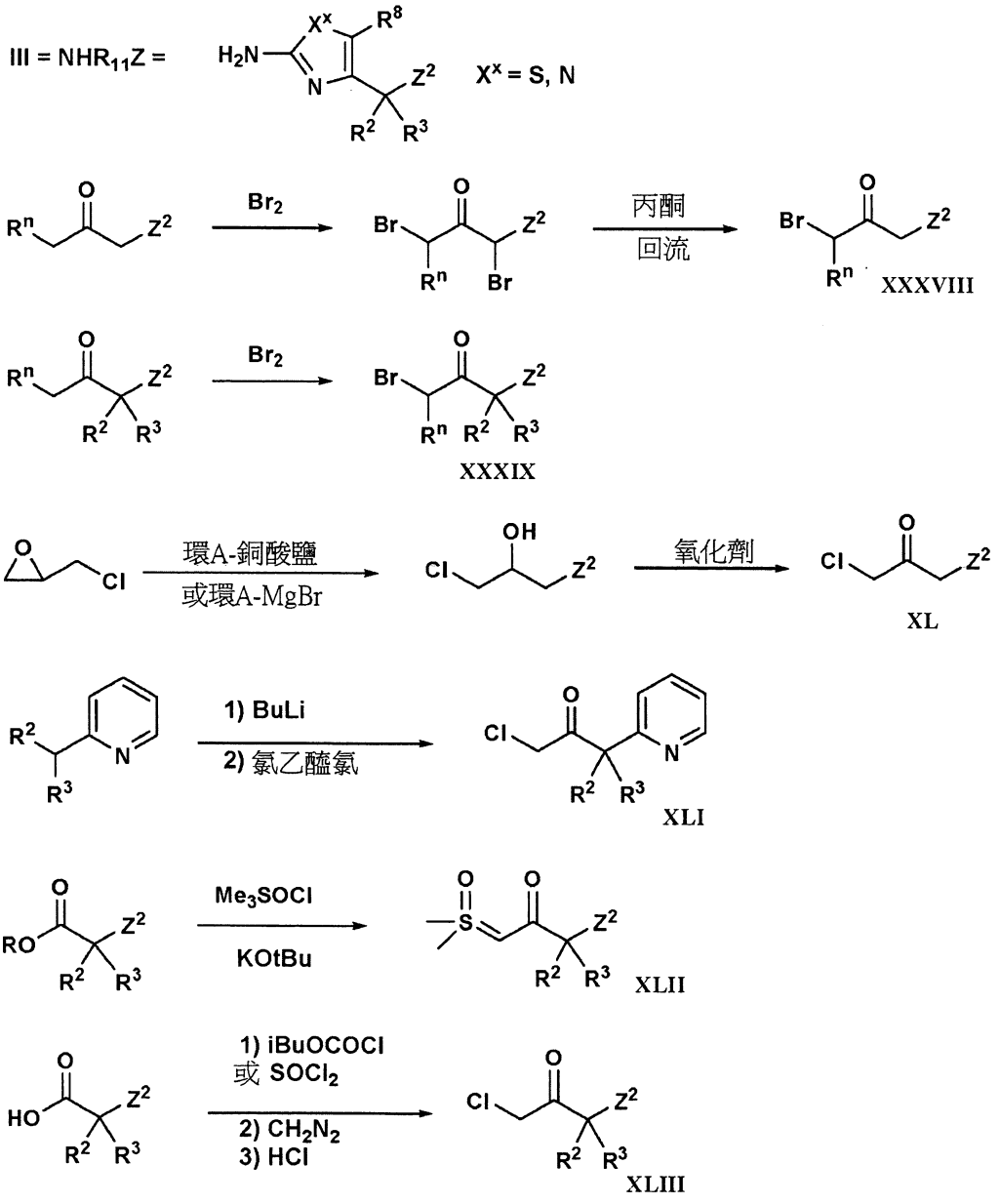
流程5，反應(5)展示Nugent等人(*J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1629-1633)，使用二甲基氧化銃葉立得(dimethylsulfoxonium methylide)與酯親核加成形成反應性β-酮基硫亞烷化物(sulfurylide)**XLII**之方法。

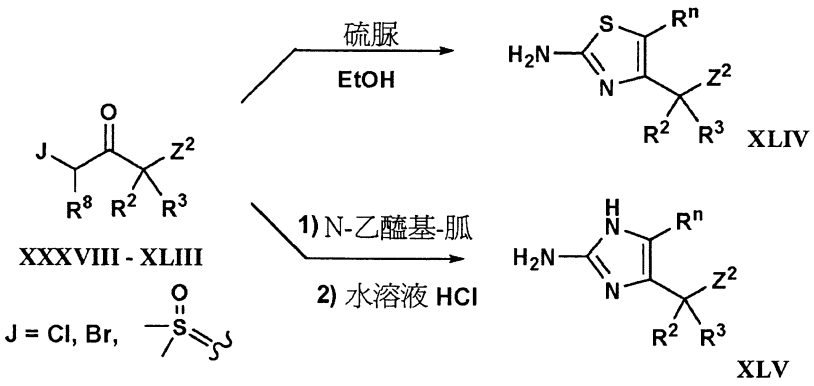
最後，流程5反應(6)中展示之廣泛使用之酸同系化程序涉及使羧酸轉化為混合酸酐(或酸氯化物)，接著以重氮甲烷且隨後以HCl處理形成氯甲基酮**XLIII**。

可在添加或未添加酸下以硫脲處理反應性中間物**XXXVIII-XLIII**產生所要經取代之2-胺基噻唑**XLIV**。經取代之2-胺基咪唑**XLV**之合成最佳係使用Little及Webber(*J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7299-7305)之程序將N-乙醯基胍用作親核試劑，隨後使乙醯基酸水解來完成。

流程9

2-胺基噻唑及2-胺基咪唑之製法





Z^2為環烷基、環烯基、環雜烷基、芳基或雜芳基環；

R^2及R^3在每次出現時獨立地為氫、鹵素、羥基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氰基、硝基、NR^eR^f或CHO；

或R^2及R^3組合在一起形成=O或雙鍵，其中該雙鍵經氫、芳基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、胺基、經取代之胺基、烷氧基烷基、烷基胺基烷基、二烷基胺基烷基、雜芳基、環雜烷基、雜芳基烷基、環雜烷基烷基、環烷基或環烷基烷基取代；

R^e及R^f在每次出現時係獨立地選自氫、芳基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、胺基、經取代之胺基、烷氧基烷基、烷基胺基烷基、二烷基胺基烷基、雜芳基、環雜烷基、雜芳基烷基、環雜烷基烷基、環烷基及環烷基烷基，其限制條件為R^e及R^f不同時為烷氧基或胺基；

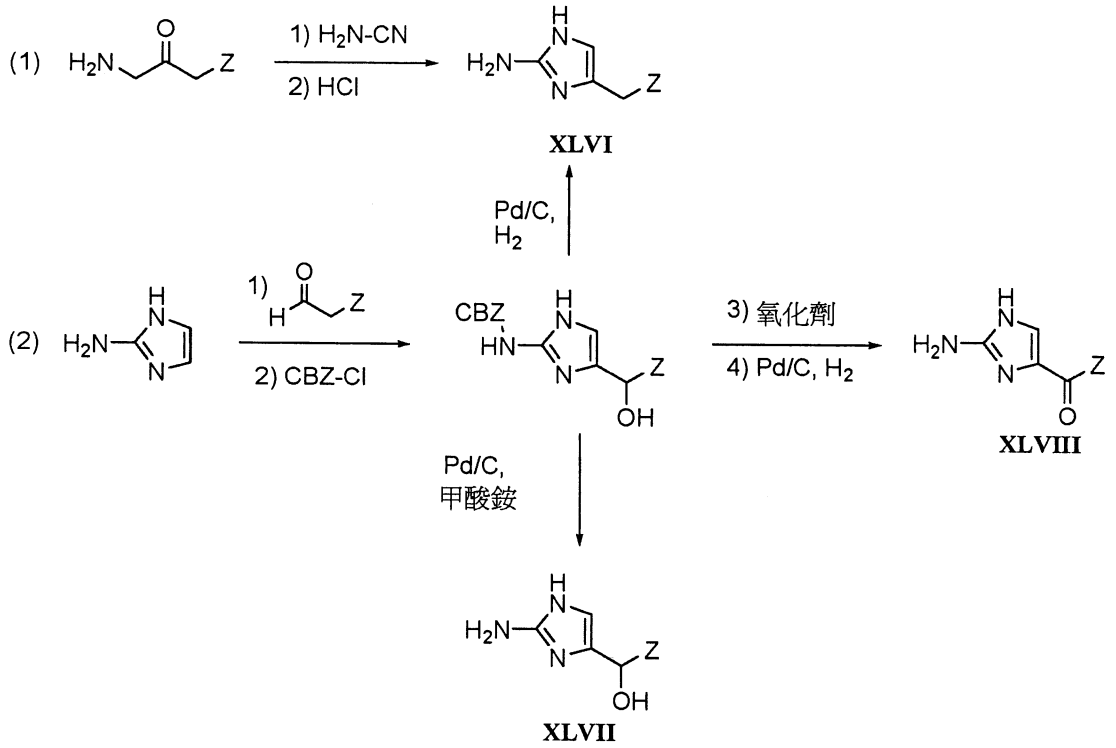
或R^e及R^f在每次出現時可連同其所連接之氮形成含有1、2或3個可為N、O或S之雜原子的5員、6員或7員雜芳基環或環雜烷基環。

以下流程10中列出2-胺基咪唑之兩種其他合成。在流程10反應(1)中，使胺基甲基酮與氰胺縮合形成中間物胍基甲

基酮，該中間物在以HCl處理後進行脫水(參見Lancini及Lazzari, *J. Het. Chem.* **1966**, *3*, 152-154)形成化合物**XLVI**。可使用熟習此項技術者已知之標準程序自反應性中間物**XXXVIII-XLIII**(流程5)合成胺基甲基酮。

流程10

2-胺基咪唑之其他合成



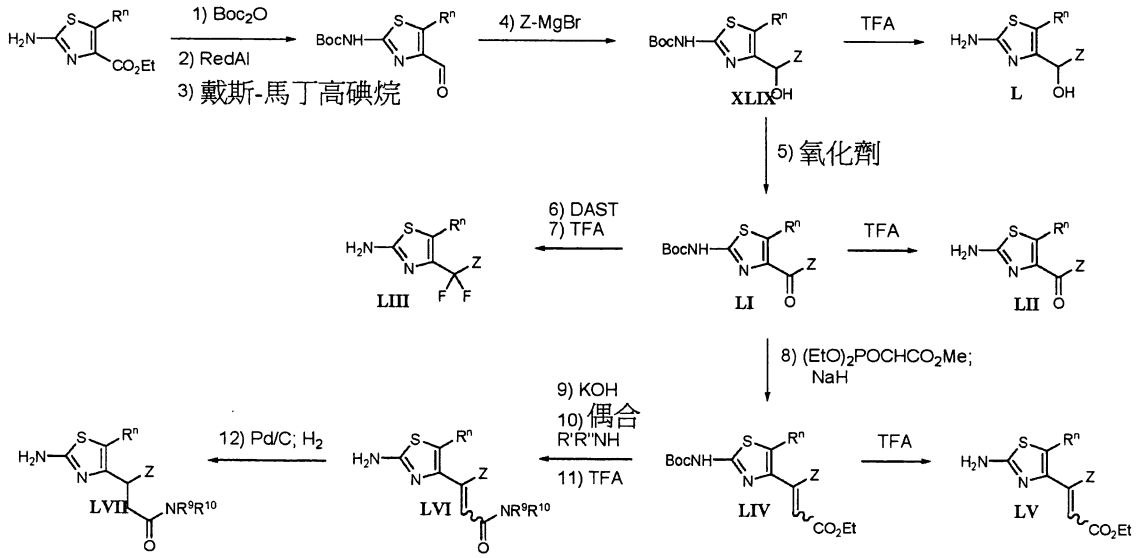
流程10(上文)詳述Horne等人(*Tetrahedron. Lett.* **1993**, *34*, 6981-6984)製備經取代之2-胺基咪唑之程序。市售之2-胺基咪唑與醛反應形成羥基烷基胺基咪唑，使該羥基烷基胺基咪唑便利地經原位CBZ基團原位保護以促進純化。此中間物在溫和條件下的催化氫化首先使CBZ基團還原產生羥基烷基胺基咪唑**XLVIII**。在較劇烈條件下長時間氫化使苯甲基羥基還原產生化合物**XLVI**。若使中間物羥基烷基胺基咪唑首先氧化(例如使用戴斯-馬丁高碘烷)且接著在溫

和氫化條件下以處理形成2-胺基-4-酮咪唑化合物**XLVIII**。

流程11說明製備經取代之2-胺基噻唑之若干種其他合成轉型作用。自市售之2-胺基噻唑-4-羧酸酯開始，使用Boc酐保護胺基且以RedAl將酯還原。以戴斯-馬丁高碘烷使醇氧化產生醛，該醛可與有機金屬試劑(諸如格林納試劑)進行反應產生化合物**XLIX**。使**XLIX**用TFA去保護產生**L**，該**L**準備與不同核偶合以製備式I化合物。或者，使中間物**XLIX**氧化產生酮化合物**LI**，該酮化合物可經去保護產生化合物**LII**，使用三氟化(二乙胺基)硫(DAST)氟化且去保護產生化合物**LIII**，或使用Horner-Wadsworth-Emmons程序同系化產生α,β-不飽和酯**LIV**。可將酯**LIV**以TFA去保護從而產生化合物**LV**，使用標準程序將酯轉化為醯胺**LVI**，且最後還原為醯胺**LVII**。

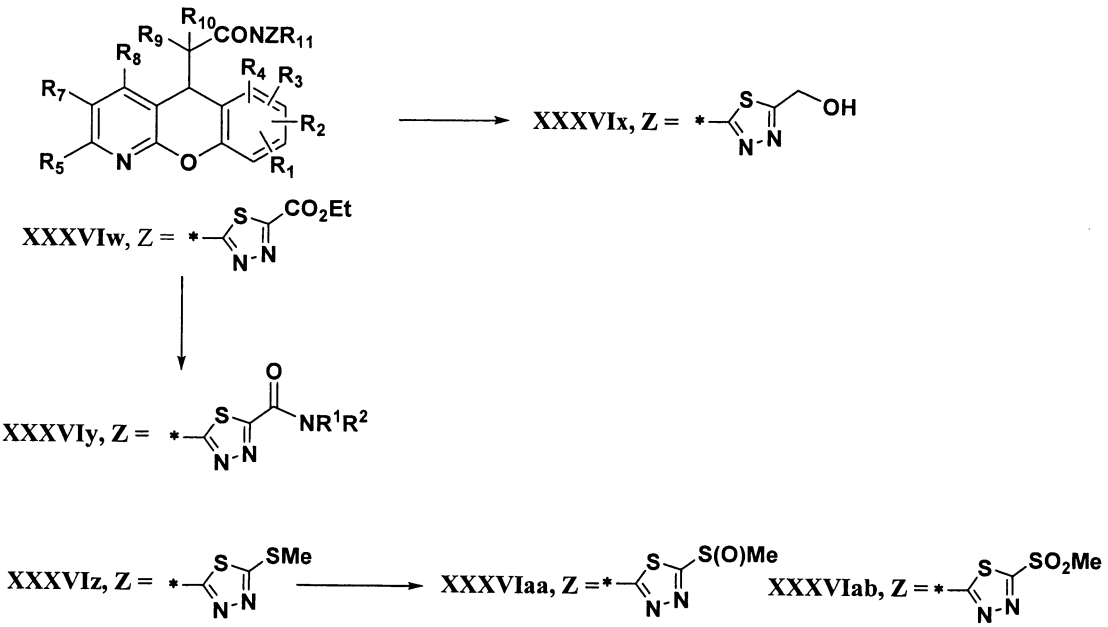
流程11

2-胺基噻唑之其他合成



流程12

1,3,4-噻二唑之合成及精製



流程12說明一些實例化合物之製法，其中基團Z為5-取代-1,3,4-噻二唑。因此，可藉由許多還原劑(諸如硼氫化鈉)之作用使酯**XXXVIw**還原以產生醇**XXXVIx**。或者，可使酯**XXXVIw**水解為羧酸(通常使用甲醇中之水性氫氧化鈉)，隨後該羧酸可在標準條件(諸針對自II製備Ia所述)下與第一或第二胺進行縮合產生羧醯胺**XXXVIy**。可使含有5-烷硫基-1,3,4-噻二唑(**XXXVIz**)之實例化合物在適當氧化劑(諸如*m*-CPBA)作用下氧化為亞碸(**XXXVIaa**)及/或碸(**XXVIab**)。

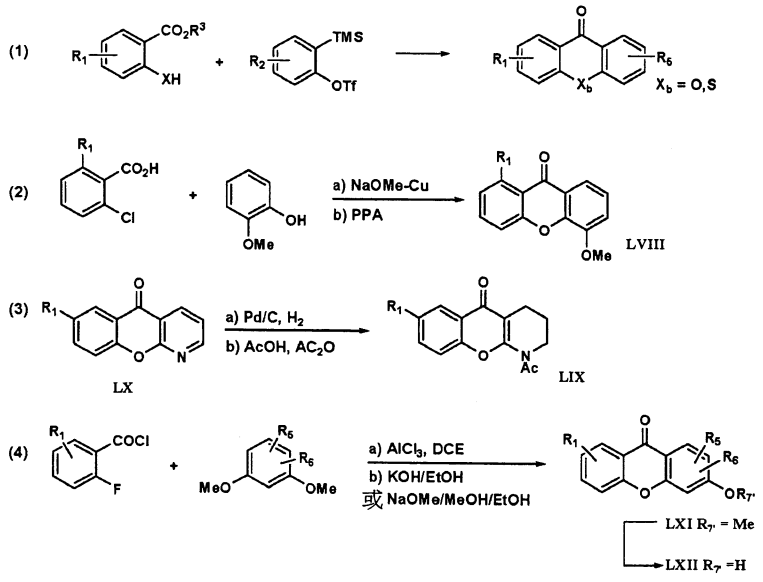
流程13僅說明已於文獻中加以描述之酮IV的若干種合成。流程13，反應(1)展示藉由使芳炔與水楊酸酯進行連續偶合環化來一鍋式合成呫噸酮及噻噸酮之Zhao及Larock(Organic Letters 2005, 7, 4273-4275)方法。流程

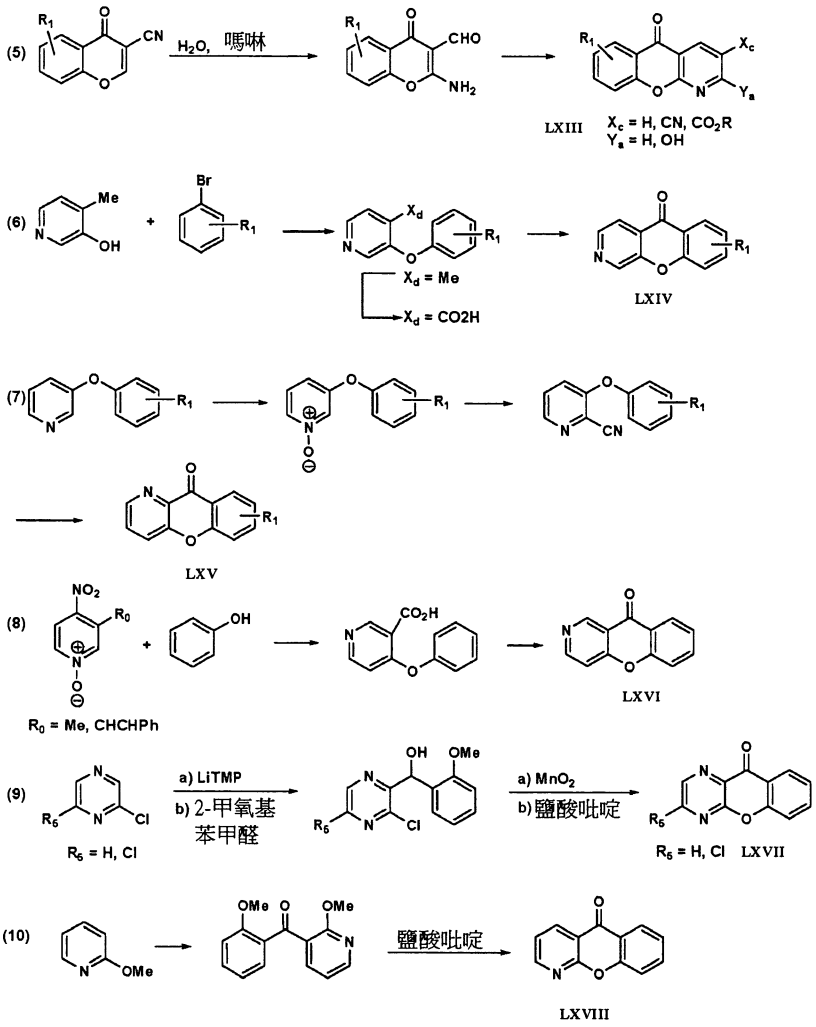
13，反應順序(2)說明如Galt等人(J. Med. Chem. 1989, 32, 2357-2362)所述，藉由使鄰鹵基苯甲酸與酚進行Ullman縮合，隨後進行聚磷酸誘導之環化來製備呫噸酮**LVIII**。可藉由類似方法製備各種相關甲基取代、硝基取代、羧基取代及硝基取代之呫噸酮(Pickert等人.Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1998, 331, 177-192)。根據Rewcastle等人(J. Med. Chem. 1991, 34, 217-222及J. Med. Chem. 1989, 32, 793)之程序，可使用類似化學方法製備不定取代之9-側氧基-9H-呫噸-4-乙酸。可藉由Coelho等人(Helv. Chim. Act. 2001, 84, 117-123)所述之兩步程序製備4-甲氧基呫噸酮。可藉由使水楊酸與間苯二酚在氯化鋅存在下縮合製備1-羥基呫噸酮(同上)。可根據Lin等人(J. Pharm. Sci. 1993, 82, 11)及Quillinan等人(J. Pharm. Sci. 1965, 54, 633)所述之方法製備2-羥基呫噸酮及3-羥基呫噸酮。流程13，反應順序(3)展示藉由Pasutto等人(Heterocycles 1985, 2293-2297)所報導之兩步順序合成5H-[1]苯并哌喃并[2,3-b]-1,2,3,4-四氫吡啶-5-酮**LIX**。可藉由Villani等人(J. Med. Chem. 1975, 18, 1-8)之方法獲得起始苯并哌喃并吡啶-5-酮**LX**。流程13，反應順序(4)說明可用於藉由使間苯二酚二甲基醚與鄰氟苯甲醯氯進行Friedel-Crafts醯化，隨後進行鹼誘導之環化來製備3-甲氧基呫噸酮及3-羥基呫噸酮(分別為**LXI**及**LXII**)之Sato等人(Chem. Pharm. Bull. 1990, 38, 1266-1277)的方法。亦可根據Nohara等人(J. Med. Chem. 1985, 28, 559-567)所述之程序自4-側氧基-4H-1-苯并哌喃-3-腈製備

5H-[1]苯并哌喃并[2,3-b]吡啶-5-酮**LXIII**(流程13，反應順序(5))。可藉由Villani等人(J. Med. Chem. 1975, 18, 1-8，流程8，反應順序(6-8))之方法製備苯并哌喃并吡啶**LXIV**、**LXV**及**LXVI**(苯并哌喃并吡啶-5-酮**LX**之異構體)。亦可藉由Marsais等人(J. Heterocycl. Chem. 1988, 25, 81-87)之方法自(4-氟-3-吡啶基)-2-甲氧基苯基甲酮或藉由Familoni等人(Syn. Lett. 1997, 9, 1081-1083)之方法自N,N-二乙基-2-(吡啶-4-基氧基)苯甲醯胺製備苯并哌喃并吡啶**LXVI**。可藉由Turck等人(Synthesis 1988, 11, 881-884及J. Organometallic Chem. 1991, 412, 301-310)所述之反應順序製備10-側氧基-10H-[1]苯并哌喃并[2,3-b]吡嗪**LXVII**(流程13，反應順序(9))。亦可如流程8，反應(10)中所示製備4-吖噸酮**LXVIII**(Trecourt等人，J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1990, 2409-2415)。

流程13

酮IV之製法

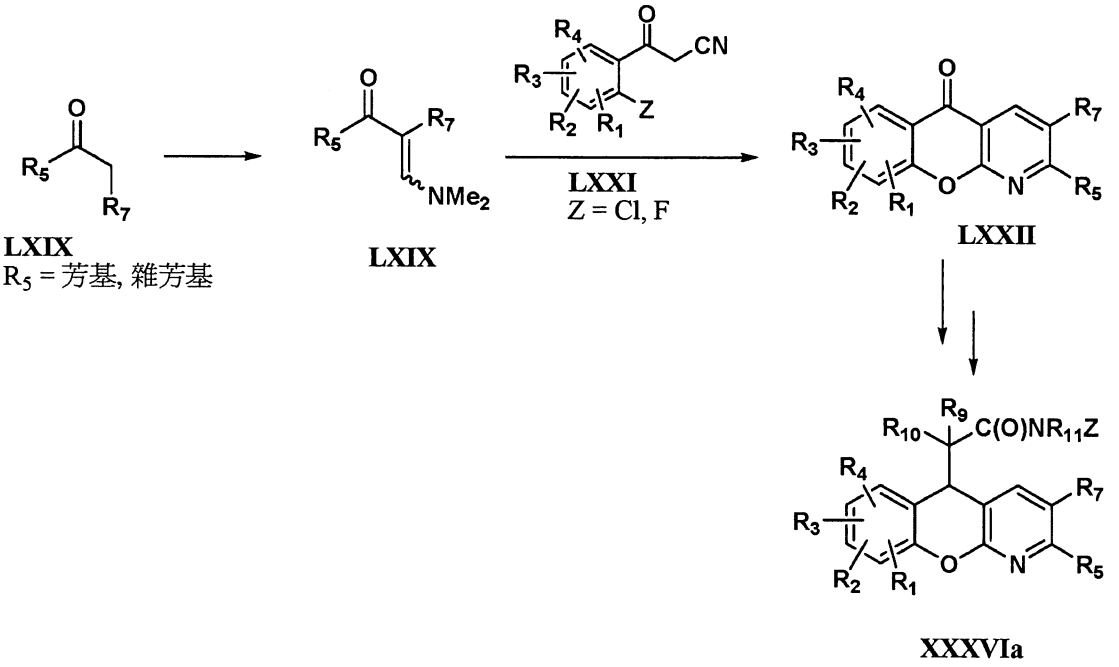




流程14中描述實例化合物**XXXVIa**之替代性合成。可藉由以DMF二甲基縮醛處理，通常藉由在回流下加熱兩者之混合物隔夜來使芳基(或雜芳基)酮**LXIX**轉化為插烯醯胺(**LXX**)。可購買或如文獻(例如參見Ridge, David N.等人，*J Med Chem* **1979**, 1385)所述製備氰基苯乙酮(**LXXI**)。可藉由在熱(通常120℃)溶劑(通常為DMF或DMA)中在酸性條件(通常為乙酸)下使**LXX**與**LXXI**縮合來製備酮**LXXII**。接著可如流程2中針對將**IV**轉化為**II**所述，且如流程1中針對將**II**轉化為**Ia**所述將中間物**LXXII**精製為本發明之標題化合物。

流程14

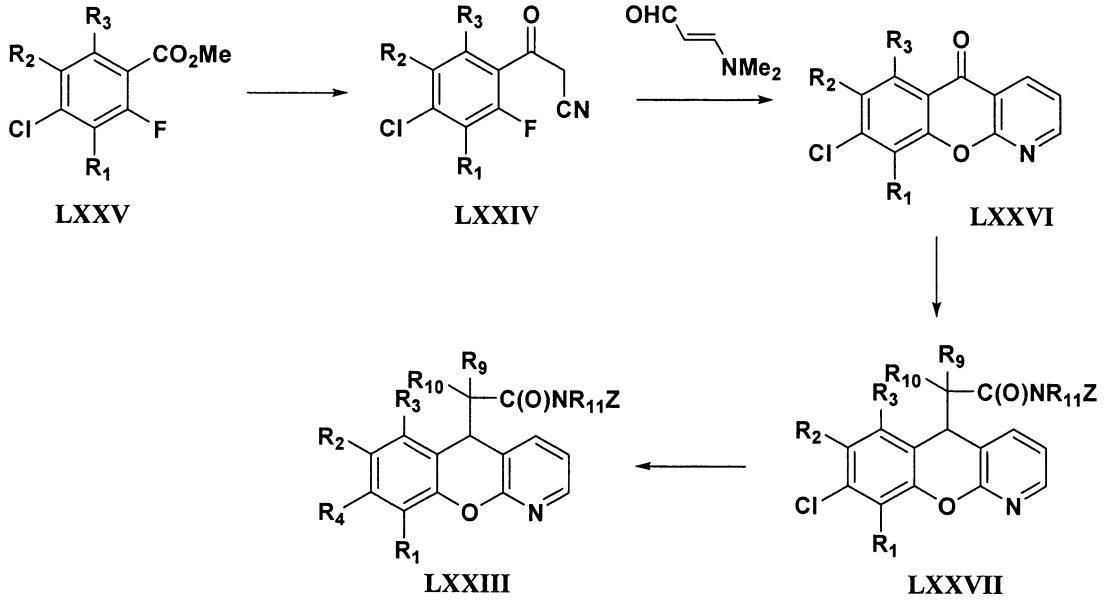
2-芳基-5*H*-吃烯并[2,3-*b*]吡啶-5-酮之製法及精製



流程15中描述本發明化合物(**LXXIII**)之另一合成。可如針對**LXXI**之製法所述製備對氯氰基苯乙酮**LXXIV**。或者，可藉由用強鹼(較佳為LDA)處理乙腈所衍生之陰離子處理烷基-對氯苯甲酸酯(**LXXV**)來製備**LXXIV**。可如針對使**LXX**轉化為**LXXII**所述(流程14)進行**LXXIV**與(E)-3-(二甲胺基)丙烯醛之縮合以產生酮**LXXVI**。可如針對將**IV**轉化為**II**(流程2)所述及將**II**轉化為**Ia**(流程1)所述將**LXXVI**精製為醯胺**LXXVII**。接著可如針對自**XXXIV**製備**XXXVb**所述，採用適用於使芳基氯化物交叉偶合芳基化之鈀催化劑/配位體將**LXXVII**轉化為**LXXIII**(例如參見Littke, A.F.; *Angew. Chem. IEE* **2002**, 4176)。如針對使**XXVa**經由**XXVb**轉化為**XXVI**(流程4)所述，亦可使芳基氯化物**LXXVII**經由酮酸酯轉化為**LXXIII**。

流程15

8-氯-5*H*-吃烯并[2,3]*b*-吡啶-5-酮之製備及精製



定義

以下為本說明書及隨附申請專利範圍中所使用之術語的定義。除非另外說明，否則最初為本文之基團或術語提供之定義將個別地或作為另一基團之部分適用於整個說明書及申請專利範圍之基團或術語。

單獨使用或作為另一基團之部分的術語"烷基"係指具有1至12個碳原子，較佳1至8個碳原子之直鏈或支鏈烴基。以低碳烷基(亦即，具有1至4個碳原子之烷基)為最佳。當數字作為符號"C"後之下標出現時，該下標更特定地定義特定基團可能含有之碳原子數。舉例而言，"C_{1-6}烷基"係指具有1至6個碳原子之直鏈及支鏈烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、正戊基等。下標"0"係指一鍵。因此，術語羥基(C_{0-2})烷基或(C_{0-2})羥基烷基包括羥基、羥甲基及羥乙基。

"烷基"包括"未經取代"及"經取代之烷基"，其中烷基可經下文針對經取代之烷基所述之任何取代基取代。

術語"經取代之烷基"係指如上文所定義之具有一、二或三個獨立地選自由以下基團組成之群之取代基的烷基：鹵基(例如，三氟甲基)、烯基、經取代之烯基、炔基、硝基、氰基、側氧基(=O)、OR_a、SR_a、(=S)、$-NR_aR_b$、$-N(烷基)_3^+$、$-NR_aSO_2$、$-NR_aSO_2R_c$、$-SO_2R_c$、$-SO_2NR_aR_b$、$-SO_2NR_aC(=O)R_b$、SO_3H、$-PO(OH)_2$、$-C(=O)R_a$、$-CO_2R_a$、$-C(=O)NR_aR_b$、$-C(=O)(C_{1-4}伸烷基)NR_aR_b$、$-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$、$-CO_2(C_{1-4}伸烷基)NR_aR_b$、$-NR_aC(=O)R_b$、$-NR_aCO_2R_b$、$-NR_a(C_{1-4}伸烷基)CO_2R_b$、=N-OH、=N-O-烷基、芳基、環烷基、雜環基及/或雜芳基，其中R_a及R_b為相同或不同的且係獨立地選自氫、烷基、烯基、CO_2H、CO_2(烷基)、C_{3-7}環烷基、苯基、苯甲基、苯乙基、萘基、四員至七員雜環基或五員至六員雜芳基，或當連接至同一氮原子時可接合在一起形成雜環基或雜芳基，且R_c係選自與R_a及R_b相同但不為氫之基團。各基團R_a及R_b(當不為氫時)及各R_c基團視情況具有至多三個連接於R_a、R_b及/或R_c之任何可用碳或氮原子上的其他取代基，該(等)取代基為相同或不同的且係獨立地選自由以下基團組成之群：(C_{1-6})烷基、(C_{2-6})烯基、羥基、鹵素、氰基、硝基、CF_3、$O(C_{1-6}烷基)$、OCF_3、C(=O)H、$C(=O)(C_{1-6}烷基)$、CO_2H、$CO_2(C_{1-6}烷基)$、$NHCO_2(C_{1-6}烷基)$、$-S(C_{1-6}烷基)$、$-NH_2$、$NH(C_{1-6}烷基)$、$N(C_{1-6}烷基)_2$、$N(CH_3)_3^+$、$SO_2(C_{1-6}烷基)$、

-NHC(=O)烷基、C(=O)(C_{1-4}伸烷基)NH_2、C(=O)(C_{1-4}伸烷基)NH(烷基)、C(=O)(C_{1-4}伸烷基)N(C_{1-4}烷基)$_2$、C_{3-7}環烷基、苯基、苯甲基、苯乙基、苯基氧基、苯甲基氧基、萘基、四員至七員雜環基或五員至六員雜芳基。當經取代之烷基經芳基、雜環基、環烷基或雜芳基取代時，該等環系統係如下文所定義且因此可具有零、一、二或三個亦如下文所定義及/或如針對經取代之烷基所定義之取代基。

熟習此項技術者應瞭解當本文使用名稱"CO_2"時，此意欲係指基團  。

當術語"烷基"與另一基團一起使用時，諸如在"芳基烷基"中時，此結合更特定地定義經取代之烷基將含有的取代基中之至少一者。舉例而言，"芳基烷基"係指如上文所定義之經取代之烷基，其中取代基中之至少一者為芳基，諸如苯甲基。因此，術語芳基(C_{0-4})烷基包括具有至少一個芳基取代基的經取代之低碳烷基且亦包括直接與另一基團鍵結之芳基(亦即，芳基(C_0)烷基)。

單獨或作為另一基團之部分的術語"烯基"(包括未經取代或經取代之烯基)係指具有2至12個碳原子及至少一個雙鍵之直鏈或支鏈烴基。以具有2至6個碳原子且具有一個雙鍵之烯基為最佳。

單獨或作為另一基團之部分的術語"炔基"(包括未經取代或經取代之炔基)係指具有2至12個碳原子及至少一個參鍵之直鏈或支鏈烴基。以具有2至6個碳原子且具有一個參鍵之炔基為最佳。

單獨或作為另一基團之部分的術語"伸烷基"(包括未經取代或經取代之伸烷基)係指具有1至12個碳原子，較佳1至8個碳原子之二價直鏈或支鏈烴基，例如$\{-CH_2-\}_n$，其中n為1至12，較佳為1至8。以低碳伸烷基(亦即，具有1至4個碳原子之伸烷基)為最佳。術語"伸烯基"及"伸炔基"分別係指如上文所定義之烯基及炔基的二價基團。

當提及經取代之烯基、炔基、伸烷基、伸烯基或伸炔基時，此等基團經一至三個如上文針對經取代之烷基所述之取代基取代。

本文使用單獨或作為另一基團之部分的術語"雜伸烷基"(包括未經取代及"經取代之雜伸烷基")係指具有2至12個碳原子，較佳2至8個碳原子的飽和及不飽和二價直鏈或支鏈烴基，其中直鏈中之一或兩個碳原子經選自-O-、-S-、-S(=O)-、$-SO_2-$、-NH-及$-NHSO_2-$之雜原子置換。因此，術語"雜伸烷基"包括如下文所定義之二價烷氧基、硫烷基及胺基烷基以及在烷基鏈中具有雜原子組合之伸烷基及伸烯基。舉例而言，本文之"雜伸烷基"可包含諸如$-S-(CH_2)_{1-5}NH-CH_2-$、$-O-(CH_2)_{1-5}S(=O)-CH_2-$、$-NHSO_2-CH_2-$、$-CH_2-NH-$等之基團。較佳地，雜伸烷基不具有兩個同時選自-O-及-S-的相鄰原子。當術語雜伸烷基使用下標時，例如在C_{2-3}雜伸烷基中，該下標係指基團中除雜原子以外的碳原子數目。因此舉例而言，C_{1-2}雜伸烷基可包括諸如$-NH-CH_2-$、$-CH_2-NH-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-NH-$、$-S-CH_2-$、$-CH_2-S-CH_2-$、$-O-CH_2-NH-CH_2-$、CH_2-O-CH_2等之基團。

術語"經取代之雜伸烷基"係指如上文所定義之雜伸烷基，其中雜伸烷基鏈中氮原子或碳原子中之至少一者與不為氫之基團鍵結(或經該基團取代)。雜伸烷基鏈中之碳原子可經選自上文針對經取代之烷基所述之彼等基團的基團取代，或經其他烷基或經取代之烷基取代。雜伸烷基鏈之氮原子可經選自以下基團之基團取代：烷基、烯基、炔基、氰基或A_1-Q-A_2-R_h，其中A_1為一鍵、C_{1-2}伸烷基或C_{2-3}伸烯基；Q為一鍵、-C(=O)-、-C(=O)NR_d-、-C(=S)NR_d-、-SO_2-、-SO_2NR_d-、-CO_2-或-NR_dCO_2-；A_2為一鍵、C_{1-3}伸烷基、C_{2-3}伸烯基、-C_{1-4}伸烷基-NR_d-、-C_{1-4}伸烷基-$NR_dC(=O)$-、-C_{1-4}伸烷基-S-、-C_{1-4}伸烷基-SO_2-或-C_{1-4}伸烷基-O-，其中該等A_2伸烷基為支鏈或直鏈且視情況如本文針對經取代之伸烷基所述而經取代；R_h為氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、芳基、雜芳基、雜環基或環烷基；且R_d係選自氫、烷基及經取代之烷基(如本文所定義)，然而其限制條件為，對於經取代之雜伸烷基而言，當A_1、Q及A_2各自為鍵時，R_h不為氫。當R_h為芳基、雜芳基、環烷基或雜環基時，該等環又視情況經一至三個如下文在針對此等術語之定義中所定義之基團取代。

術語"烷氧基"係指在烷基鏈中具有一或兩個氧原子(-O-)之如上文所定義之烷基或經取代之烷基。舉例而言，術語"烷氧基"包括基團-O-C_{1-12}烷基、-(C_{1-6}伸烷基)-O-C_{1-6}烷基、-(C_{1-4}伸烷基-O-C_{1-4}伸烷基)-O-C_{1-4}烷基等。

術語"硫烷基"或"烷硫基"係指在烷基鏈中具有一或兩個

硫原子之所定義之烷基或經取代之烷基。舉例而言，術語"硫烷基"或"烷硫基"包括基團-S-C_{1-12}烷基、-(S-C_{1-6}伸烷基)-S-C_{1-6}烷基等。

術語"胺基烷基"或"烷基胺基"係指在烷基鏈中具有一或兩個氮(-NR-)原子之如上文所定義之烷基或經取代之烷基。舉例而言，術語"胺基烷基"包括基團-NR-C_{1-12}烷基、-NR-C_{1-6}伸烷基-NR-C_{1-6}烷基等。(其中R較佳為氫但可包括如上文所定義之烷基或經取代之烷基)。當關於烷氧基、硫烷基或胺基烷基使用下標時，該下標係指該基團除雜原子外可含有之碳原子數。因此舉例而言，單價C_{1-2}胺基烷基包括基團-CH_2-NH_2、-NH-CH_3、-$(CH_2)_2$-NH_2、-NH-CH_2-CH_3、-CH_2-NH_2-CH_3及-N-$(CH_3)_2$。低碳胺基烷基包含具有一至四個碳原子之胺基烷基。"胺基"係指基團NH_2。

烷氧基、硫烷基或胺基烷基可為單價或二價的。"單價"意謂基團之價數(亦即與另一基團組合之能力)為一，且"二價"意謂基團之價數為二。因此舉例而言，單價烷氧基包括諸如-O-C_{1-12}烷基、-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}烷基、-C_{1-4}伸烷基-O-C_{1-4}伸烷基-O-C_{1-4}烷基之基團，而二價烷氧基包括諸如-O-C_{1-12}伸烷基-、-C_{1-6}伸烷基-O-C_{1-6}伸烷基-、-C_{1-4}伸烷基-O-C_{1-4}伸烷基-O-C_{1-4}伸烷基等之基團。

應瞭解熟習此項技術者將對烷氧基、硫烷基及胺基烷基進行選擇以提供穩定化合物。因此舉例而言，在式I化合物中，當R_5、R_6、R_7或R_8與環B之氮原子(N*)連接且係選自烷氧基或烷硫基時，烷氧基及烷硫基應具有至少一個直

接與環B(在N*處)鍵結之碳原子，其中氧或硫原子遠離該氮原子至少一個原子。

單獨或作為另一基團之部分的術語"醯基"係指與有機基團鍵聯之羰基，更特定為與式I化合物中之有機基團或環鍵聯之基團$C(=O)R_e$以及二價基團$-C(=O)-$或$-C(=O)R_e-$。基團R_e可選自如本文所定義之烷基、烯基、炔基、胺基烷基、經取代之烷基、經取代之烯基或經取代之炔基，或若適當則為相應二價基團，例如伸烷基、伸烯基等。因此在式I化合物中，當敘述R_1至R_8可為"醯基"時，意欲涵蓋為$-C(=O)-$以及基團$-C(=O)R_e-$或$-R_eC(=O)-$之R_1至R_8的選擇，其中在此狀況下，基團R_e將係選自二價基團，例如伸烷基、伸烯基、伸炔基、二價胺基烷基、經取代之伸烷基、經取代之伸烯基或經取代之伸炔基。

單獨或作為另一基團之部分的術語"烷氧羰基"係指與有機基團鍵聯之羧基($-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-$或$-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$)($CO_2R_e$)，以及與式I化合物中之有機基團鍵聯之二價基團$-CO_2-$、$-CO_2R_e-$，其中$R_e$係如上文中針對醯基所定義。連接有羧基之有機基團可為單價(例如，$-CO_2-$烷基或$-OC(=O)$烷基)或二價的(例如，$-CO_2-$伸烷基、$-OC(=O)$伸烷基等)。因此，"烷氧羰基"意欲涵蓋基團$-CO_2R_e-$或$-R_eCO_2-$，其中在此狀況下，基團R_e將係選自二價基團，例如伸烷基、伸烯基、伸炔基、二價胺基烷基、經取代之伸烷基、經取代之伸烯基或經取代之伸炔基。

單獨或作為另一基團之部分的術語"醯胺"或"醯胺基"係

指基團$C(=O)NR_aR_b$(或不為與N原子鍵聯之R_a或R_b的其他R基團)，其中基團R_a及R_b係如上文在針對經取代之烷基之定義中所述而定義。

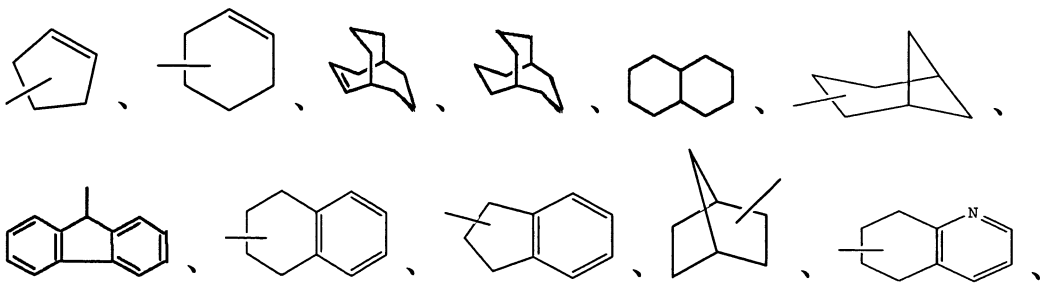
單獨或作為另一基團之部分的術語"磺醯基"係指與式I化合物中之有機基團鍵聯之亞碸基團，更特定為與式I化合物中之有機基團鍵聯之單價基團$S(O)_{1-2}$-R_e或二價基團-$S(O)_{1-2}$-。因此在式I化合物中，"磺醯基"意欲涵蓋-S(=O)-或-SO_2-以及基團-S(=O)R_e-、-R_eS(=O)-、-SO_2R_e-或-R_eSO_2-，其中在此狀況下，基團R_e應係選自上文針對醯基及烷氧羰基所述之彼等基團。

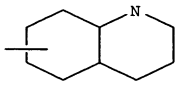
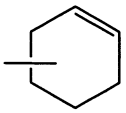
單獨或作為另一基團之部分的術語"磺醯胺基"係指基團-$S(O)_2NR_aR_b$(或不為與N原子鍵聯之R_a或R_b的其他R基團)，其中R_a及R_b如上文針對經取代之烷基所定義。此外，磺醯胺基可為二價的，在該狀況下基團R_a及R_b中之一者應為一鍵。因此在式I化合物中，磺醯胺基意指基團-$S(O)_2NR_a$-。

單獨或作為另一基團之部分的術語"環烷基"係指具有3至9個、較佳為3至6個碳原子之完全飽和及部分不飽和烴環。因此，術語"環烷基"意欲包括環烯基(例如，環己烯基)環。術語"環烷基"包括該等具有零、一、二或三個選自由以下基團組成之群之取代基的環：鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、硝基、氰基、側氧基(=O)、OR_a、SR_a、(=S)、-NR_aR_b、-N(烷基)$_3^+$、-NR_aSO_2、-$NR_aSO_2R_c$、-SO_2R_c、

$-SO_2NR_aR_b$、$-SO_2NR_aC(=O)R_b$、SO_3H、$-PO(OH)_2$、$-C(=O)R_a$、$-CO_2R_a$、$-C(=O)NR_aR_b$、$-C(=O)(C_{1-4}$伸烷基$)NR_aR_b$、$-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$、$-CO_2(C_{1-4}$伸烷基$)NR_aR_b$、$-NR_aC(=O)R_b$、$-NR_aCO_2R_b$、$-NR_a(C_{1-4}$伸烷基$)CO_2R_b$、=N-OH、=N-O-烷基、芳基、環烷基、雜環基及/或雜芳基，其中R_a、R_b及R_c如上文針對經取代之烷基所定義，且亦又視情況如上文在針對經取代之烷基之定義中所述經取代。術語"環烷基"亦包括該等具有與其稠合之第二環(例如，包括苯并、雜環基或雜芳基環)或具有3至4個碳原子之碳-碳橋鍵之環。當環烷基經另一環取代(或具有與其稠合之第二環)時，該環又視情況經(C_{1-4})烷基、(C_{2-4})烯基、鹵素、羥基、氰基、硝基、CF_3、$O(C_{1-4}$烷基$)$、OCF_3、C(=O)H、$C(=O)(C_{1-4}$烷基$)$、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$烷基$)$、$NHCO_2(C_{1-4}$烷基$)$、$-S(C_{1-4}$烷基$)$、$-NH_2$、$NH(C_{1-4}$烷基$)$、$N(C_{1-4}$烷基$)_2$、$N(C_{1-4}$烷基$)_3^+$、$SO_2(C_{1-4}$烷基$)$、$C(=O)(C_{1-4}$伸烷基$)NH_2$、$C(=O)(C_{1-4}$伸烷基$)NH($烷基$)$及/或$C(=O)(C_{1-4}$伸烷基$)N(C_{1-4}$烷基$)_2$中之一至兩者取代。

因此，在式(I)化合物中，術語"環烷基"包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基等以及以下環系統，



 及其類似環系統，其視情況可在該(等)環之任何可用原子處經取代。較佳環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、  及  。

單獨或作為另一基團之部分的術語"鹵基"或"鹵素"係指氯基、溴基、氟基及碘基。

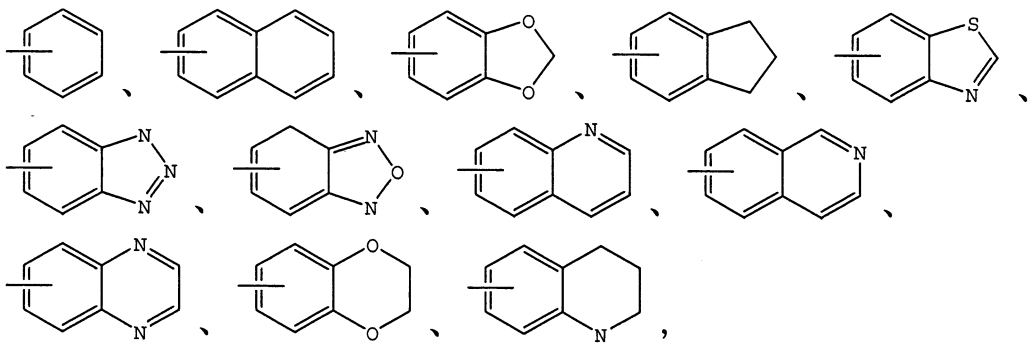
單獨或作為另一基團之部分的術語"鹵烷基"意謂具有一或多個鹵基取代基之經取代之烷基。舉例而言，"鹵烷基"包括單氟甲基、二氟甲基及三氟甲基。

單獨或作為另一基團之部分的術語"鹵烷氧基"意謂具有一或多個鹵基取代基之烷氧基。舉例而言，"鹵烷氧基"包括OCF_3。

單獨或作為另一基團之部分的術語"芳基"係指苯基、聯苯基、1-萘基及2-萘基。術語"芳基"包括該等具有零、一、二或三個選自由以下基團組成之群之取代基的環：鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、硝基、氰基、OR_a、SR_a、(=S)、$-NR_aR_b$、-N(烷基)$_3^+$、$-NR_aSO_2$、$-NR_aSO_2R_c$、$-SO_2R_c$、$-SO_2NR_aR_b$、$-SO_2NR_aC(=O)R_b$、SO_3H、$-PO(OH)_2$、$-C(=O)R_a$、$-CO_2R_a$、$-C(=O)NR_aR_b$、$-C(=O)(C_{1-4}$伸烷基)NR_aR_b、$-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$、$-CO_2(C_{1-4}$伸烷基)NR_aR_b、$-NR_aC(=O)R_b$、$-NR_aCO_2R_b$、$-NR_a(C_{1-4}$伸烷基)CO_2R_b、芳基、環烷基、雜環基及/或雜芳基，其中R_a、R_b及R_c如上文針對經取代之烷基所定義，且亦又視情況如上文所述經取

代，或視情況經如上文針對烷基所述之取代基中之任一者取代。此外，連接芳基(尤其苯基)之兩個取代基可接合在一起形成另一環，諸如稠合環或螺環，例如環戊基或環己基，或稠合雜環基或雜芳基。當芳基經另一環取代(或具有與其稠合之第二環)時，該環又視情況經(C_{1-4})烷基、(C_{2-4})烯基、鹵素、羥基、氰基、硝基、CF_3、O(C_{1-4}烷基)、OCF_3、C(=O)H、C(=O)(C_{1-4}烷基)、CO_2H、CO_2(C_{1-4}烷基)、$NHCO_2$(C_{1-4}烷基)、-S(C_{1-4}烷基)、$-NH_2$、NH(C_{1-4}烷基)、N(C_{1-4}烷基)$_2$、N(C_{1-4}烷基)$_3^+$、$C(=O)NH_2$、SO_2(C_{1-4}烷基)、C(=O)(C_{1-4}伸烷基)NH_2、C(=O)(C_{1-4}伸烷基)NH(烷基)及/或C(=O)(C_{1-4}伸烷基)N(C_{1-4}烷基)$_2$中之一至四者，較佳一或兩者取代。

因此，芳基之實例包括：



及其類似基團，其視情況可在任何可用碳或氮原子處經取代。較佳芳基為視情況經取代之苯基。

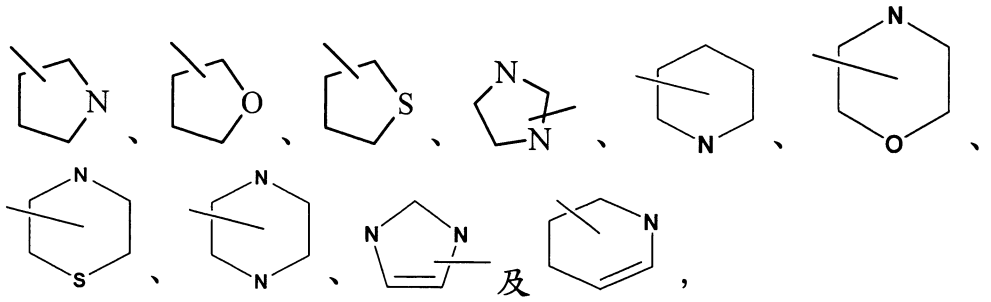
單獨或作為另一基團之部分的術語"雜環基"或"環雜烷基"係指經取代及未經取代之非芳族3員至7員單環基團，7員至11員雙環基團，及10員至15員三環基團，其中該等環中之至少一者具有至少一個雜原子(O、S或N)(亦稱作環雜

烷基或雜環烷基)。含有雜原子之雜環基的各環可含有一或兩個氧或硫原子及/或一至四個氮原子，其限制條件為各環中雜原子總數為四個或更少，且其另一限制條件為該環含有至少一個碳原子。完成雙環及三環基團之稠環可僅含有碳原子且可為飽和、部分飽和或不飽和的。氮及硫原子可視情況經氧化且氮原子可視情況經季銨化。雜環基可連接於任何可用氮或碳原子上。雜環可含有零、一、二或三個選自由以下基團組成之群之取代基：鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、硝基、氰基、側氧基(=O)、OR_a、SR_a、(=S)、$-NR_aR_b$、-N(烷基)$_3^+$、$-NR_aSO_2$、$-NR_aSO_2R_c$、$-SO_2R_c$、$-SO_2NR_aR_b$、$-SO_2NR_aC(=O)R_b$、SO_3H、$-PO(OH)_2$、$-C(=O)R_a$、$-CO_2R_a$、$-C(=O)NR_aR_b$、$-C(=O)(C_{1-4}$伸烷基$)NR_aR_b$、$-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$、$-CO_2(C_{1-4}$伸烷基$)NR_aR_b$、$-NR_aC(=O)R_b$、$-NR_aCO_2R_b$、$-NR_a(C_{1-4}$伸烷基$)CO_2R_b$、=N-OH、=N-O-烷基、芳基、環烷基、雜環基及/或雜芳基，其中R_a、R_b及R_c如上文針對經取代之烷基所定義，且亦又視情況如上文所述經取代。當雜環基經另一環取代時，該環又視情況經C_{1-4}烷基、(C_{2-4})烯基、鹵素、羥基、氰基、硝基、CF_3、$O(C_{1-4}$烷基$)$、OCF_3、$C(=O)H$、$C(=O)(C_{1-4}$烷基$)$、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}$烷基$)$、$NHCO_2(C_{1-4}$烷基$)$、$-S(C_{1-4}$烷基$)$、$-NH_2$、$NH(C_{1-4}$烷基$)$、$N(C_{1-4}$烷基$)_2$、$N(C_{1-4}$烷基$)_3^+$、$SO_2(C_{1-4}$烷基$)$、$C(=O)(C_{1-4}$伸烷基$)NH_2$、$C(=O)(C_{1-4}$伸烷基$)NH$(烷基)及/或$C(=O)(C_{1-4}$伸烷基$)N(C_{1-4}$烷基$)_2$中之一至

兩者取代。

例示性單環基團包括氮雜環丁烷基、吡咯啶基、氧雜環丁烷基、咪唑啉基、噁唑啶基、異噁唑啉基、噻唑啶基、異噻唑啶基、四氫呋喃基、哌啶基、哌嗪基、2-側氧基哌嗪基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啶基、2-側氧基氮呯基、氮呯基、4-哌啶酮基、四氫哌喃基、嗎啉基、噻嗎啉基、噻嗎啉基亞碸、噻嗎啉基碸、1,3-二氧戊環及四氫-1,1-二側氧基噻吩基及其類似基團。例示性雙環雜環基包括喹啶基。

式(I)化合物中之較佳雜環基包括：



其可視情況可經取代。

單獨或作為另一基團之部分的術語"雜芳基"係指經取代及未經取代之芳族5員或6員單環基團、9員或10員雙環基團及11員至14員三環基團，其在該等環中之至少一者中具有至少一個雜原子(O、S或N)。含有雜原子之雜芳基的各環可含有一或兩個氧或硫原子及/或一至四個氮原子，其限制條件為各環中雜原子總數為四個或更少且各環具有至少一個碳原子。完成雙環及三環基團之稠環可僅含有碳原子且可為飽和、部分飽和或不飽和的。氮及硫原子可視情

況經氧化且氮原子可視情況經季銨化。為雙環或三環之雜芳基必須包括至少一個完全芳環但其他稠合環可為芳環或非芳環。雜芳基可連接於任何環之任何可用氮或碳原子上。雜芳基環系統可含有零、一、二或三個選自由以下基團組成之群之取代基：鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、硝基、氰基、OR_a、SR_a、(=S)、$-NR_aR_b$、$-N(烷基)_3^+$、$-NR_aSO_2$、$-NR_aSO_2R_c$、$-SO_2R_c$、$-SO_2NR_aR_b$、$-SO_2NR_aC(=O)R_b$、SO_3H、$-PO(OH)_2$、$-C(=O)R_a$、$-CO_2R_a$、$-C(=O)NR_aR_b$、$-C(=O)(C_{1-4}伸烷基)NR_aR_b$、$-C(=O)NR_a(SO_2)R_b$、$-CO_2(C_{1-4}伸烷基)NR_aR_b$、側氧基(=O)、$-NR_aC(=O)R_b$、$-NR_aCO_2R_b$、$-NR_a(C_{1-4}伸烷基)CO_2R_b$、芳基、環烷基、雜環基及/或雜芳基，其中$R_a$、$R_b$及$R_c$如上文針對經取代之烷基所定義，且亦又視情況如上文所述經取代。當雜芳基經另一環取代時，該環又視情況經(C_{1-4})烷基、(C_{2-4})烯基、鹵素、羥基、氰基、硝基、CF_3、$O(C_{1-4}烷基)$、OCF_3、C(=O)H、$C(=O)(C_{1-4}烷基)$、CO_2H、$CO_2(C_{1-4}烷基)$、$NHCO_2(C_{1-4}烷基)$、$-S(C_{1-4}烷基)$、$-NH_2$、$NH(C_{1-4}烷基)$、$N(C_{1-4}烷基)_2$、$N(C_{1-4}烷基)_3^+$、$SO_2(C_{1-4}烷基)$、$C(=O)(C_{1-4}伸烷基)NH_2$、$C(=O)(C_{1-4}伸烷基)NH(烷基)$及/或$C(=O)(C_{1-4}伸烷基)N(C_{1-4}烷基)_2$中之一至兩者取代。

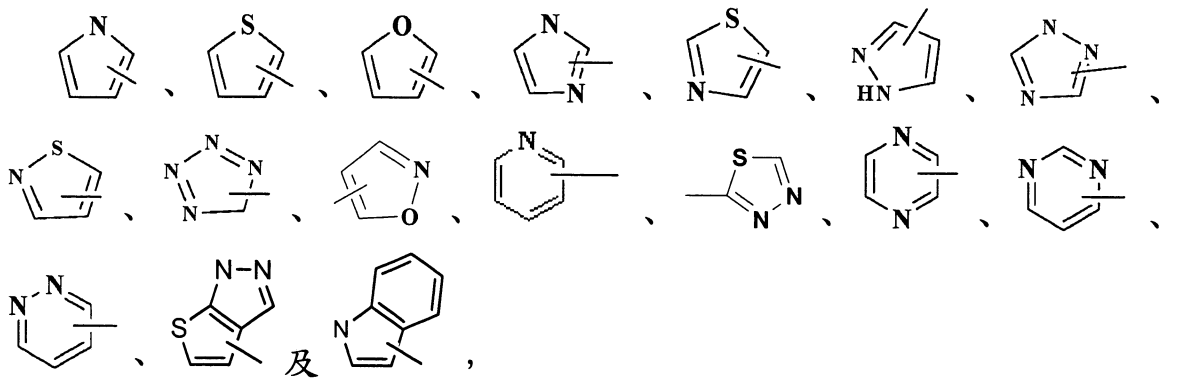
例示性單環雜芳基包括吡咯基、吡唑基、吡唑啉基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基、異噻唑基、呋喃基、噻吩基、噁二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶

基、噠嗪基、三嗪基及其類似基團。

例示性雙環雜芳基包括吲哚基、苯并噻唑基、苯并間二氧雜戊烯基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、四氫異喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、苯并哌喃基、吲嗪基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并哌喃基、嘌啉基、喹喏啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、二氫異吲哚基、四氫喹啉基及其類似基團。

例示性三環雜芳基包括咔唑基、苯并吲哚基、啡啉、吖啶基、啡啶基、呫噸基及其類似基團。

在式(I)化合物中，較佳雜芳基包括：



及其類似基團，其視情況可在任何可用碳或氮原子處經取代。

除非另外說明，否則當提及特定命名之芳基(例如，苯基)、環烷基(例如，環己基)、雜環基(例如，吡咯啶基)或雜芳基(例如，咪唑基)時，除非另外明確說明否則提及物意欲包括(若適當)具有0至3個，較佳0至2個選自上文針對芳基、環烷基、雜環基及/或雜芳基所述之彼等取代基的取代基之環。

術語"雜原子"應包括氧、硫及氮。

術語"碳環"意謂所有環之所有原子均為碳的飽和或不飽和單環或雙環。因此，術語包括環烷基環及芳基環。碳環可經取代，在該狀況下取代基係選自上文針對環烷基及芳基所述之彼等取代基。

當本文所用之術語"不飽和"係指環或基團時，該環或基團可為完全不飽和的或部分不飽和的。

在整個說明書中，熟習此項技術者可選擇基團及其取代基以提供穩定部分及化合物及適用作醫藥學上可接受之化合物的化合物及/或適用於製備醫藥學上可接受之化合物的中間物化合物。

術語"前藥"表示在投與受檢者後因代謝或化學過程而進行化學轉化產生式(I)化合物及/或其鹽及/或溶劑合物的化合物。舉例而言，含有羧基之化合物可形成生理學上可水解之酯，該酯可用作在體內水解產生式(I)化合物本身之前藥。因為在許多狀況下水解主要在消化酶影響下發生，所以該等前藥較佳經口投與。當酯本身具有活性或在血液中發生水解之彼等狀況下，可使用非經腸投與。式(I)化合物之生理學上可水解之酯的實例包括C_{1-6}烷基苯甲基、4-甲氧基苯甲基、茚滿基、酞醯基、甲氧基甲基、C_{1-6}烷醯氧基-C_{1-6}烷基(例如乙醯氧基甲基、特戊醯氧甲基或丙醯氧基甲基)、C_{1-6}烷氧基羰氧基-C_{1-6}烷基(例如甲氧基羰基-氧基甲基或乙氧基羰氧基甲基、甘胺醯氧基甲基、苯基甘胺醯氧基甲基、(5-甲基-2-側氧基-1,3-間二氧雜戊烯-4-基)-

甲基)酯及盤尼西林(penicillin)及頭孢菌素(cephalosporin)技術中所用之其他熟知生理學上可水解之酯。可藉由此項技術中已知之習知技術製備該等酯。

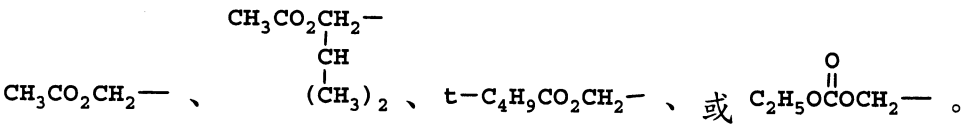
前藥酯實例包括以下基團：

(1-烷醯氧基)烷基，諸如

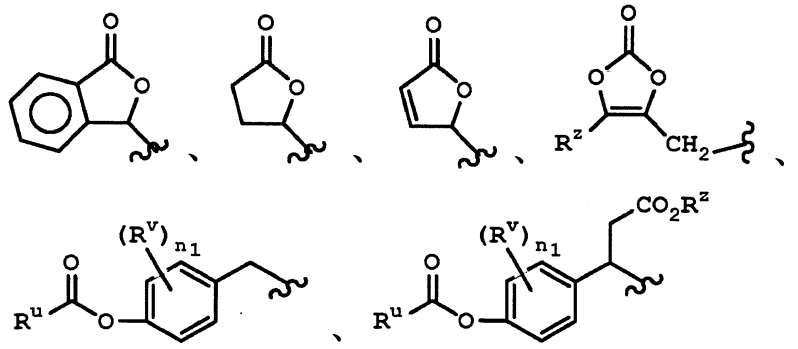


其中R^z、R^t及R^y為H、烷基、芳基或芳基烷基；然而R^zO不可為HO。

該等前藥酯之實例包括：



合適前藥酯之其他實例包括：



其中R^z可為H、烷基(諸如甲基或正丁基)、芳基烷基(諸如苯甲基)或芳基(諸如苯基)；R^v為H、烷基、鹵素或烷氧基，R^u為烷基、芳基、芳基烷基或烷氧基，且n_1為0、1或2。

前藥衍生物之其他實例參見：

a) *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard編，(Elsevier, 1985)及*Methods in Enzymology*，第112卷，第309-396頁，K. Widder，等人編(Academic Press, 1985)；

b) *A Textbook of Drug Design and Development*, Krosgaard-Larsen及H. Bundgaard編，第5章，H. Bundgaard之"Design and Application of Prodrugs，"第113-191頁(1991)；及

c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*，第8卷，第1-38頁(1992)。

術語"互變異構體"係指可以互變異構形式存在之式(I)化合物及其鹽，其中氫原子經換位至分子之其他部分且分子之原子間的化學鍵因此重排。應瞭解所有互變異構形式(只要其可存在)包括在本發明內。

術語醫藥學上可接受之"鹽"係指與無機及有機鹼形成之鹼性鹽。該等鹽包括銨鹽；鹼金屬鹽，諸如鋰鹽、鈉鹽及鉀鹽(較佳)；鹼土金屬鹽，諸如鈣鹽及鎂鹽；與有機鹼之鹽，諸如胺類鹽(例如，二環己基胺鹽、苄星青黴素(benzathine)鹽、N-甲基-D-葡萄胺鹽及海卓胺鹽)；及與如精胺酸、離胺酸及其類似物之胺基酸之鹽；及兩性離子，所謂的"內鹽"。儘管其他鹽亦適用於(例如)使產物分離或純化，但以無毒、醫藥學上可接受之鹽為較佳。

術語醫藥學上可接受之"鹽"亦包括酸加成鹽。此等鹽係(例如)與以下酸形成：強無機酸，諸如礦物酸(例如硫酸、磷酸或氫鹵酸(諸如HCl或HBr))；強有機羧酸，諸如未經

取代或(例如)經鹵素取代之具有1至4個碳原子之烷羧酸(例如乙酸)，諸如飽和或不飽和二羧酸(例如乙二酸、丙二酸、丁二酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、鄰苯二甲酸或對苯二甲酸)，諸如羥基羧酸(例如抗壞血酸、乙醇酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸或檸檬酸)，諸如胺基酸(例如，天冬胺酸或麩胺酸或離胺酸或精胺酸)或苯甲酸；或有機磺酸，諸如未經取代或(例如)經鹵素取代之(C_1-C_4)烷基磺酸或芳基磺酸(例如甲烷磺酸或對甲苯磺酸)。

涵蓋本發明化合物之呈混雜物形式或呈純或大體上純形式之所有立體異構體。本發明化合物可在任一碳原子(包括任一者或R取代基)處具有不對稱中心。因此，式I化合物可以對映異構形式或非對映異構形式或以其混合物形式存在。製備方法可利用外消旋體、對映異構體或非對映異構體作為起始物質。當製備非對映異構產物或對映異構產物時，其可藉由習知方法(例如，層析法或分步結晶法)分離。

本發明化合物可呈游離形式或溶劑合物(例如，水合物)形式。

組合

若需要，則可將結構I化合物與可以同一劑型經口投與、以單獨口服劑型經口投與或藉由注射投與之一或多種其他類型的治療劑組合使用，該等治療劑諸如免疫抑制劑、抗癌劑、抗病毒劑、消炎劑、抗真菌劑、抗生素、抗血管過度增生劑、抗抑鬱劑、降血脂劑或降脂劑或脂質調

節劑、抗糖尿病劑、抗肥胖劑、抗高血壓劑、血小板凝集抑制劑及/或抗骨質疏鬆劑。

可視情況與本發明式I化合物組合使用之免疫抑制劑包括環孢素(例如環孢素A)、黴酚酸酯、干擾素β、脫氧斯巴格林、FK-506或Ant.-IL-2。

可視情況與本發明式I化合物組合使用之抗癌劑包括硫唑嘌呤、5-氟尿嘧啶、環磷醯胺、順鉑、甲胺喋呤、噻替派、卡鉑及其類似物。

可視情況與本發明式I化合物組合使用之抗病毒劑包括阿巴卡韋、阿昔洛韋、更昔洛韋、奇達諾辛、阿糖腺苷或其類似物。

可視情況與本發明式I化合物組合使用之消炎劑包括非類固醇消炎藥(NSAID)，諸如布洛芬；cox-2抑制劑，諸如賽利克西、羅非考昔、阿司匹靈、萘普生、酮洛芬、雙氯芬酸鈉、吲哚美辛、吡羅昔康；類固醇，諸如潑尼松、地塞米松、氫化可的松、曲安西龍二乙酸酯；金化合物，諸如硫代蘋果酸金鈉；TNF-α抑制劑，諸如替尼達普(tenidap)、抗-TNF抗體或可溶性TNF受體及雷帕黴素(rapamycin)(西羅莫司(sirolimus)或雷帕鳴(Rapamune)或其衍生物因福利美(infliximab)(Remicade® Centocor, Inc.)；CTLA-4Ig、LEA29Y；抗體，諸如抗-ICAM-3、抗-IL-2受體(抗-Tac)、抗-CD45RB、抗-CD2、抗-CD3(OKT-3)、抗-CD4、抗-CD80、抗-CD86、單株抗體OKT3；阻斷CD40與CD154(亦稱為"gp39")之間的相互作用之藥劑，諸如，對

CD40及/或CD154具有特異性之抗體；融合蛋白，諸如依那西普(etanercept)、由CD40及/或CD154gp39(例如CD40Ig及CD8gp39)建構之融合蛋白；抑制劑，諸如NF-κB功能之核轉位抑制劑，諸如脫氧斯巴格林(DSG)。

可視情況與本發明式I化合物組合使用之抗真菌劑包括氟康唑(fluconazole)、咪康唑(miconazole)、雙性黴素B(amphotericin B)及其類似物。

可視情況與本發明式I化合物組合使用之抗生素包括盤尼西林、四環素(tetracycline)、阿莫西林(amoxicillin)、安比西林(ampicillin)、紅黴素(erythromycin)、強力黴素(doxycycline)、萬古黴素(vancomycin)、二甲胺四環素(minocycline)、氯林可黴素(clindamycin)或頭孢胺苄(cefalexin)。

可視情況與本發明式I化合物組合使用之抗血管過度增生劑包括甲胺喋呤、來氟米特(leflunomide)、FK506(他克莫司(tacrolimus)，普樂可複(Prograf))。

可視情況與本發明式I化合物組合使用之降血脂劑或降脂劑或脂質調節劑可包括1、2、3種或更多種MTP抑制劑，HMG CoA還原酶抑制劑、角鯊烯合成酶抑制劑、纖維酸衍生物、ACAT抑制劑、脂肪加氧酶抑制劑、膽固醇吸收抑制劑、回腸Na^+/膽汁酸共轉運體抑制劑、LDL受體活性上調劑、膽汁酸錯隔劑及/或煙鹼酸及其衍生物。

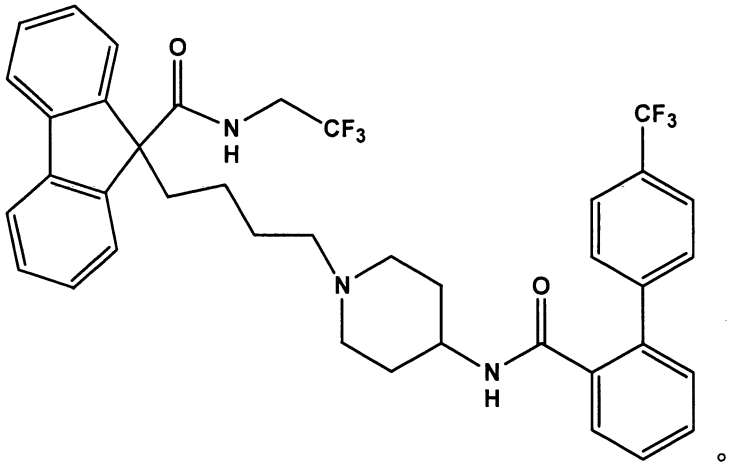
本文所用之MTP抑制劑包括美國專利第5,595,872號、美國專利第5,739,135號、美國專利第5,712,279號、美國專利

第5,760,246號、美國專利第5,827,875號、美國專利第5,885,983號及1998年10月20日申請之美國申請案第09/175,180號，目前之美國專利第5,962,440所揭示之MTP抑制劑。較佳為上述專利及申請案各者中所揭示之較佳MTP抑制劑。

所有上述美國專利及申請案以引用的方式併入本文中。

根據本發明所採用之最佳MTP抑制劑包括如美國專利第5,739,135號及第5,712,279號，及美國專利第5,760,246號所述之較佳MTP抑制劑。

最佳MTP抑制劑為9-[4-[4-[[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醯基]胺基]-1-哌啶基]丁基]-N-(2,2,2-三氟乙基)-9H-茀-9-甲醯胺：



降血脂劑可為HMG CoA還原酶抑制劑，其包括(但不限於)如美國專利第3,983,140號中所揭示之美伐他汀(mevastatin)及有關化合物、如美國專利第4,231,938號中所揭示之洛伐他汀(lovastatin)(mevinolin)及有關化合物、諸如美國專利第4,346,227號中所揭示之普伐他汀及有關化

合物、如美國專利第4,448,784號及第4,450,171號中所揭示之斯伐他汀及有關化合物。本文可採用之其他HMG CoA還原酶抑制劑包括(但不限於)美國專利第5,354,772號中所揭示之氟伐他汀、美國專利第5,006,530號及第5,177,080號中所揭示之西立伐他汀、美國專利第4,681,893號、第5,273,995號、第5,385,929號及第5,686,104號中所揭示之阿托伐他汀、美國專利第5,011,930號中所揭示之伊伐他汀(Nissan/Sankyo之尼伐他汀(nisvastatin)(NK-104))、美國專利第5,260,440號中所揭示之Shionogi-Astra/Zeneca維薩他汀(ZD-4522)及美國專利第5,753,675號中所揭示之有關他汀化合物、如美國專利第4,613,610號中所揭示之甲基二羥戊酮衍生物之吡唑類似物、如PCT申請案WO 86/03488中所揭示之甲基二羥戊酮衍生物之茚類似物、如美國專利第4,647,576號中所揭示之6-[2-(經取代-吡咯-1-基)-烷基)哌喃-2-酮及其衍生物、如PCT申請案WO 86/07054中所揭示之Searle之SC-45355(3-取代之戊二酸衍生物)二氯乙酸酯、甲基二羥戊酮之咪唑類似物、如法國專利第2,596,393號中所揭示之3-羧基-2-羥基-丙烷-膦酸衍生物、如歐洲專利申請案第0221025號中所揭示之2,3-二取代之吡咯、呋喃及噻吩衍生物、如美國專利第4,686,237號中所揭示之甲羥戊酸內酯之萘基類似物、諸如美國專利第4,499,289號中所揭示之八氫萘、如歐洲專利申請案第0142146 A2號中所揭示之洛伐他汀之酮類似物及如美國專利第5,506,219號及第5,691,322號中所揭示之喹啉及吡啶衍生物。

此外，適用於本文，適用於抑制HMG CoA還原酶之一元膦酸化合物揭示於GB 2205837中。

適用於本文之角鯊烯合成酶抑制劑包括(但不限於)揭示於美國專利第5,712,396號中之α-膦酸基-磺酸酯、由Biller等人，*J. Med. Chem*，第31卷，第10號，第1869-1871頁(1988)揭示之彼等角鯊烯合成酶抑制劑，包括類異戊二烯(膦基-甲基)膦酸酯以及其他已知之角鯊烯合成酶抑制劑，例如如美國專利第4,871,721號及第4,924,024號及Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M.及Poulter, C.D., *Current Pharmaceutical Design*，第2卷第1-40頁(1996)中所揭示。

此外，適用於本文之其他角鯊烯合成酶抑制劑包括P. Ortiz de Montellano等人，J. Med. Chem., 1977, *20*, 243-249揭示之菇類焦磷酸酯、如Corey及Volante, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 1291-1293 (1976)所揭示之法呢基(farnesyl)二磷酸酯類似物A及前角鯊烯焦磷酸酯(PSQ-PP)類似物、McClard, R.W.等人*J. Am. Chem. Soc.*, 1987, *109*, 5544 (1987)所報導之膦基膦酸酯及Capson, T.L., PhD dissertation, Dept. Med. Chem. U. of Utah，摘要，目錄，第16、17、40-43、48-51頁，概述(1987年6月)所報導之環丙烷。

適用於本文之其他降血脂劑包括(但不限於)纖維酸衍生物，諸如非諾貝特、吉非羅齊、氯貝丁酯、苯紮貝特(bezafibrate)、環丙貝特(ciprofibrate)、克利貝特

(clinofibrate)及其類似物、普羅布可(probucol)及如美國專利第3,674,836號中所揭示之有關化合物，以普羅布可及吉非羅齊為較佳；膽汁酸錯隔劑，諸如消膽胺、考來替潑(colestipol)及DEAE-Sephadex(Secholex®, Policexide®)及Cholestagel(Sankyo/Geltex)以及Lipostabil(Rhone-Poulenc)、Eisai E-5050(N-取代乙醇胺衍生物)、伊馬昔爾(imanixil)(HOE-402)、四氫泥泊司他汀(tetrahydrolipstatin)(THL)、豆甾烷基磷酸膽鹼(istigmastanylphosphorylcholine)(SPC, Roche)、胺基環糊精(Tanabe Seiyoku)、Ajinomoto AJ-814(甘菊環衍生物)、甲亞油醯胺(melinamide)(Sumitomo)、Sandoz 58-035、American Cyanamid CL-277,082及CL-283,546(二取代之脲衍生物)、煙鹼酸(尼亞新)、阿西莫司(acipimox)、阿昔呋喃(acifran)、新黴素(neomycin)、對胺基水楊酸、阿司匹靈、諸如美國專利第4,759,923號中所揭示之聚(二烯丙基甲胺)衍生物、第四胺聚(氯化二烯丙基二甲基銨)及諸如美國專利第4,027,009號中所揭示之紫羅烯(ionene)，及其他已知之降血清膽固醇劑。

降血脂劑可為ACAT抑制劑，諸如揭示於Drugs of the Future, 24, 9-15 (1999), (Avasimibe)；"The ACAT inhibitor, Cl-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi等人，*Atherosclerosis* (Shannon, Irel). 137(1), 77-85 (1998)；"The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT

inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, *Cardiovasc. Drug Rev.* (1998), 16(1), 16-30；"RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C 等人，*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 6(1), 47-50 (1996)；"ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause等人，編者：Ruffolo, Robert R., Jr.； Hollinger, Mannfred A., *Inflammation: Mediators Pathways* 173-98 (1995)，出版者：CRC, Boca Raton, Fla.；"ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic等人，*Curr. Med. Chem.* 1(3), 204-25 1994)；"Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout等人，*Chemtracts: Org. Chem.* 8(6), 359-62 (1995)中之ACAT抑制劑或TS-962(N-[2,6-雙(1-甲基乙基)苯基]-2-(十四基硫基)-乙醯胺)(Taisho Pharmaceutical Co. Ltd)。

降血脂劑可為LD2受體活性之上調劑，諸如MD-700(3-

(13-羥基-10-側氧基十四基)-5,7-二甲氧基-1(3H)-異苯并呋喃酮)(Taisho Pharmaceutical Co. Ltd)及LY295427((3a, 4a, 5a)-4-(2-丙烯基)-膽甾烷-3-醇)(Eli Lilly)。

降血脂劑可為膽固醇吸收抑制劑，較佳為Schering-Plough之依澤替米貝(ezetimibe)(SCH58235)及SCH48461以及彼等揭示於*Atherosclerosis* 115, 45-63 (1995)及*J. Med. Chem.* 41, 973 (1998)中者。

降血脂劑可為諸如揭示於*Drugs of the Future*, 24, 425-430 (1999)中之回腸Na^+/膽汁酸共轉運體抑制劑。

脂質調節劑可為膽甾醇酯轉運蛋白(CETP)抑制劑，諸如Pfizer之CP 529,414(托西它比(torcetrapib))(WO/0038722及EP 818448)及Pharmacia之SC-744及SC-795。

可用於本發明之組合的ATP檸檬酸裂解酶抑制劑可包括(例如)彼等揭示於美國專利第5,447,954號中者。

較佳之降血脂劑為普伐他汀、洛伐他汀、斯伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀、西立伐他汀、伊伐他汀及維薩他汀及ZD-4522。

上述美國專利以引用的方式併入本文中。所採用之量及劑量將如醫生桌上參考手冊(Physicians' Desk Reference)及/或在上文所述之專利中所指示。

本發明式I化合物將以在約500:1至約1:500，較佳約100:1至約1:100之範圍內的與降血脂劑(若存在)之重量比採用。

必須根據患者之年齡、體重及病況以及投與途徑、劑型

及方案及所要結果來謹慎地調整所投與之劑量。

降血脂劑之劑量及調配物將如上文所論述之各種專利及申請案中所揭示。

待採用之其他降血脂劑(若可適用)之劑量及調配物將如最新版本的醫生桌上參考手冊中所述。

對於經口投藥而言，採用在約0.01 mg至約500 mg範圍內，且較佳在約0.1 mg至約100 mg範圍內之量的MTP抑制劑，每天一至四次將會獲得滿意效果。

較佳口服劑型(諸如錠劑或膠囊)將含有約1 mg至約500 mg，較佳約2 mg至約400 mg，且更佳約5 mg至約250 mg之量的MTP抑制劑，每天一至四次。

對於經口投藥而言，採用如醫生桌上參考手冊中所指示之劑量(諸如在約1 mg至2000 mg範圍內，且較佳在約4 mg至約200 mg範圍內之量)的HMG CoA 還原酶抑制劑(例如，普伐他汀、洛伐他汀、斯伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀或西立伐他汀)將會獲得滿意效果。

可採用量在約10 mg至約2000 mg範圍內，且較佳約25 mg至約200 mg範圍內之劑量的角鯊烯合成酶抑制劑。

較佳口服劑型(諸如錠劑或膠囊)將含有約0.1 mg至約100 mg，較佳約0.5 mg至約80 mg，且更佳約1 mg至約40 mg之量的HMG CoA還原酶抑制劑。

較佳口服劑型(諸如錠劑或膠囊)將含有約10 mg至約500 mg，較佳約25 mg至約200 mg之量的角鯊烯合成酶抑制劑。

降血脂劑亦可為脂肪加氧酶抑制劑，包括15-脂肪加氧酶(15-LO)抑制劑，諸如WO 97/12615中所揭示之苯并咪唑衍生物、WO 97/12613中所揭示之15-LO抑制劑、WO 96/38144中所揭示之異噻唑酮及Sendobry等人"Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", *Brit. J. Pharmacology* 120, 1199-1206 (1997)及Cornicelli等人，"15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", *Current Pharmaceutical Design*, 5, 11-20 (1999)所揭示之15-LO抑制劑。

式I化合物及降血脂劑可在同一口服劑型中或在同時服用之單獨口服劑型中一起採用。

上文所述之組合物可以上文所述之劑型以單次給藥或每天一至四次之分次給藥投與。使患者以低劑量組合開始且逐漸發展至高劑量組合可為合理地。

較佳降血脂劑為普伐他汀、斯伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀或西立伐他汀以及尼亞新及/或cholestagel。

可視情況與式I化合物組合採用之其他抗糖尿病劑可為1、2、3種或3種以上抗糖尿病劑或抗高血糖劑，包括胰島素促分泌素或胰島素增感劑，或較佳具有不同於本發明式I化合物之作用機制的其他抗糖尿病劑，其可包括雙胍、磺醯脲、葡糖苷酶抑制劑、PPAR γ促效劑(諸如噻唑啶二

酮)、aP2抑制劑、二肽基肽酶IV(DP4)抑制劑、SGLT2抑制劑及/或美格替耐，以及胰島素及/或升糖素樣肽-1(GLP-1)。

其他抗糖尿病劑可為口服抗高血糖劑，較佳為雙胍，諸如二甲雙胍或苯乙雙胍(phenformin)或其鹽，較佳為鹽酸二甲雙胍。

當抗糖尿病劑為雙胍時，結構I化合物將以在約0.001:1至約10:1，較佳約0.01:1至約5:1之範圍內的與雙胍之重量比採用。

可在同一口服劑型或單獨口服劑型中投與之其他抗糖尿病劑亦可較佳為磺醯脲，諸如格列苯脲(亦稱作格列苯醯胺(glibenclamide))、格列美脲(揭示於美國專利第4,379,785號中)、格列吡嗪、格列齊特或氯磺丙脲、作用於β-細胞之ATP依賴性通道的其他已知磺醯脲或其他抗高血糖劑，以格列苯脲及格列吡嗪為較佳。

結構I化合物將以在約0.01:1至約100:1，較佳約0.02:1至約5:1之範圍內的與磺醯脲之重量比採用。

可在同一口服劑型或單獨口服劑型中投與之口服抗糖尿病劑亦可為葡糖苷酶抑制劑，諸如醣祿(揭示於美國專利第4,904,769號中)或米格列醇(揭示於美國專利第4,639,436號中)。

結構I化合物將以在約0.01:1至約100:1，較佳約0.05:1至約10:1之範圍內的與葡糖苷酶抑制劑之重量比採用。

結構I化合物可與PPAR γ促效劑組合採用，該促效劑諸

如噻唑啶二酮口服抗糖尿病劑或其他胰島素增感劑(其在NIDDM患者體內具有胰島素增感作用)，諸如曲格列酮(Warner-Lambert之Rezulin®，揭示於美國專利第4,572,912號中)、羅格列酮(SKB)、吡格列酮(Takeda)、Mitsubishi之MCC-555(揭示於美國專利第5,594,016號中)、Glaxo-Wellcome之GL-262570(法格列酮(farglitazar))、恩格列酮(englitazone)(CP-68722，Pfizer)或達格列酮(darglitazone)(CP-86325，Pfizer)、伊沙列酮(MIT/J&J)、JTT-501(瑞格列紮(reglitazar))(JPNT/P&U)、L-895645(Merck)、R-119702(利格列酮(rivoglitazone))(Sankyo/WL)、NN-2344(巴格列酮(balaglitazone)(Dr. Reddy/NN)或YM-440((Z)-1,4-雙-4-[(3,5-二側氧基-1,2,4-噁二唑啶-2-基-甲基)]-苯氧基丁-2-烯)(Yamanouchi))，以羅格列酮及吡格列酮為較佳。

結構I化合物將以在約0.01:1至約100:1，較佳約0.05至約10:1之範圍內的與噻唑啶二酮之重量比採用。

可將少於約150 mg口服抗糖尿病劑之量的磺醯脲及噻唑啶二酮與結構I化合物併入單一錠劑內。

結構I化合物亦可與以下各物組合採用：抗高血糖劑，諸如胰島素；或升糖素樣肽-1(GLP-1)，諸如GLP-1(1-36)醯胺、GLP-1(7-36)醯胺、GLP-1(7-37)(如Habener之美國專利第5,614,492號中所揭示，其揭示內容以引用的方式併入本文中)，以及AC2993(艾塞那肽(exenatide))(Amylin)及LY-315902(N-[3-(1H-咪唑-4-基)-1-側氧基丙基]-26-L-精胺

酸-34-[N6-(1-側氧基辛基)-L-離胺酸]-8-37-升糖素樣肽I(人類))(Lilly)，其可經由注射、鼻內、吸入或藉由經皮或頰內裝置投與。

若存在二甲雙胍、磺醯脲(諸如格列苯脲、格列美脲、格列吡脲、格列吡嗪、氯磺丙脲及格列齊特)及葡糖苷酶抑制劑醣祿或米格列醇或胰島素(可注射，經肺、經頰內或口服)時，其可依如上文所述之調配物且採用如醫生桌上參考手冊(Physician's Desk Reference)(PDR)中所指示之量及劑量。

若存在二甲雙胍或其鹽時，其可採用每天約500 mg至約2000 mg範圍內之用量，其可以單次給藥或每天一至四次之分次給藥投與。

若存在噻唑啶二酮抗糖尿病劑時，其可採用每天約0.01 mg至約2000 mg範圍內之用量，其可以單次給藥或每天一至四次之分次給藥投與。

若存在胰島素時，其可採用醫生桌上參考手冊中所指示之調配物，用量及劑量。

若存在GLP-1肽時，其可依口服頰內調配物形式，藉由經鼻投與或非經腸方式來投與，如美國專利第5,346,701號(TheraTech)、第5,614,492號及第5,631,224號中所述，該等專利案已以引用的方式併入本文中。

其他抗糖尿病劑亦可為PPAR α/γ雙重促效劑，諸如AR-HO39242(替格列紮(tesaglitazar))(Astra/Zeneca)、GW-409544(Glaxo-Wellcome)、KRP297(5-[(2,4-二側氧基-5-噻

唑啶基)甲基]-2-甲氧基-N-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-苯甲醯胺)(Kyorin Merck)以及彼等由Murakami等人，"A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation-Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", *Diabetes* 47, 1841-1847 (1998)所揭示者。

抗糖尿病劑可為諸如揭示於2000年10月4日申請之美國申請案第09/679,027號中之SGLT2抑制劑，該抑制劑採用該申請案中所述之劑量。以上述申請案中指定為較佳之化合物為較佳。

抗糖尿病劑可為諸如揭示於1999年9月7日申請之美國申請案第09/391,053號及2000年3月6日申請之美國申請案第09/519,079號中之aP2抑制劑，該抑制劑採用該等申請案中所述之劑量。以上述申請案中指定為較佳之化合物為較佳。

抗糖尿病劑可為諸如揭示於2001年2月16日申請之美國申請案第09/788,173號、WO99/38501、WO99/46272、WO99/67279(PROBIODRUG)、WO99/67278(PROBIODRUG)、WO99/61431(PROBIODRUG)之DP4抑制劑；由Hughes等人，*Biochemistry*, 38(36), 11597-11603, (1999)揭示之NVP-DPP728A(1-[[[2-[(5-氰基吡啶-2-基)胺基]乙基]胺基]乙醯基]-2-氰基-(S)-吡咯啶)(Novartis)(較佳)；由Yamada等人，*Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 8 1537-1540 (1998)揭示之

TSL-225(色胺醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-3-甲酸)；由Ashworth等人，*Bioorg. & Med. Chem. Lett*，第6卷，第22號，第1163-1166頁及第2745-2748頁(1996)揭示之2-氰基吡咯啶(cyanopyrrolidide)及4-氰基吡咯啶，該等藥物採用以上參考案中所述之劑量。

可視情況與本發明式I化合物組合採用之美格替耐可為瑞格列奈、那格列奈(Novartis)或KAD1229(米格列奈(mitiglinide))(PF/Kissei)，以瑞格列奈為較佳。

式I化合物將以在約0.01:1至約100:1，較佳約0.05至約10:1範圍內之與美格替耐、PPAR γ促效劑、PPAR α/γ雙重促效劑、aP2抑制劑、DP4抑制劑或SGLT2抑制劑之重量比採用。

可視情況與式I化合物一起採用之其他類型之治療劑可為1、2、3種或3種以上抗肥胖劑，包括β3腎上腺素促效劑、脂肪酶抑制劑、血清素(及多巴胺)再吸收抑制劑、aP2抑制劑、甲狀腺受體促效劑及/或減食慾劑。

可視情況與式I化合物組合採用之β3腎上腺素促效劑可為AJ9677(瑞法貝隆(rafabegron))(Takeda/Dainippon)、L750355(N-[4-[2-[[(2S)-3-[(6-胺基-3-吡啶基)氧基]-2-羥基丙基]胺基]乙基]苯基]-4-(1-甲基乙基)-苯磺醯胺)(Merck)或CP331684(4-[2-[[2-(6-胺基吡啶-3-基)-2(R)-羥基乙基]-胺基]乙氧基]苯基]乙酸)(Pfizer)，或如美國專利第5,541,204號、第5,770,615號、第5,491,134號、第5,776,983號及第5,488,064號中所揭示之其他已知之β3促效劑，以

AJ9677、L750,355(N-[4-[2-[[(2S)-3-[(6-胺基-3-吡啶基)氧基]-2-羥基丙基]胺基]乙基]苯基]-4-(1-甲基乙基)-苯磺醯胺)及CP331684為較佳。

可視情況與式I化合物組合採用之脂肪酶抑制劑可為奧利司他或ATL-962(Alizyme)，以奧利司他為較佳。

可視情況與式I化合物組合採用之血清素(及多巴胺)再吸收抑制劑可為諾美婷、托吡酯(Johnson & Johnson)或阿索開，以諾美婷及托吡酯為較佳。

可視情況與式I化合物組合採用之甲狀腺受體促效劑可為如WO97/21993(U. Cal SF)、WO99/00353(KaroBio)、WO00/039077(KaroBio)及2000年2月17日申請之美國臨時申請案60/183,223中所揭示之甲狀腺受體配位體，以KaroBio申請案及上述美國臨時申請案之化合物為較佳。

可視情況與式I化合物組合採用之減食慾劑可為右旋苯丙胺、苯丁胺、苯丙醇胺或馬吲哚，以右旋苯丙胺為較佳。

上文所述之各種抗肥胖劑可以此項技術中或PDR中一般已知之劑量及方案用於與式I化合物之同一劑型或不同劑型中。

可與本發明之式I化合物組合採用之抗高血壓劑包括ACE抑制劑、血管收縮素II受體拮抗劑、NEP/ACE抑制劑以及鈣通道阻斷劑、β-腎上腺素阻斷劑及其他類型之抗高血壓劑(包括利尿劑)。

可用於本文之血管收縮素轉化酶抑制劑包括彼等含有巯

基(-S-)部分者，諸如經取代之脯胺酸衍生物，諸如彼等揭示於上文所提及之Ondetti等人的美國專利第4,046,889號中之任一者，以卡托普利(亦即1-[(2S)-3-巯基-2-甲基丙醯基]-L-脯胺酸)為較佳；及經取代之脯胺酸之巯基醯基衍生物，諸如彼等揭示於美國專利第4,316,906號中之任一者，以佐芬普利(zofenopril)為較佳。

可用於本文之含有巯基之ACE抑制劑之其他實例包括揭示於Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 10:131 (1983)中之倫唑普利(rentiapril)(芬替普利，Santen)；以及匹伏普利(pivopril)及YS980。

可用於本文之血管收縮素轉化酶抑制劑的其他實例包括彼等揭示於上文所提及之美國專利第4,374,829號中之任一者，以N-(1-乙氧羰基-3-苯基丙基)-L-丙胺醯基-L-脯胺酸(亦即依那普利)為較佳；揭示於美國專利第4,452,790號中之經磷酸酯基取代之胺基酸或亞胺基酸或鹽中之任一者，以(S)-1-[6-胺基-2-[[羥基-(4-苯基丁基)膦基]氧基]-1-側氧基己基]-L-脯胺酸或(西羅普利)為較佳；揭示於上文所提及之美國專利第4,168,267號中之膦基烷醯基脯胺酸，以福辛普利為較佳；揭示於美國專利第4,337,201號中之經膦基烷醯基取代之脯胺酸中之任一者；及上文所論述之美國專利第4,432,971號中所揭示之膦醯胺酸酯。

可用於本文之ACE抑制劑之其他實例包括如歐洲專利申請案第80822號及第60668號中所揭示之Beecham之BRL 36,378；揭示於C.A. 102:72588v及*Jap. J. Pharmacol.*

40:373 (1986)中之Chugai之MC-838；揭示於英國專利第2103614號中之Ciba-Geigy之CGS 14824(3-([1-乙氧羰基-3-苯基-(1S)-丙基]胺基)-2,3,4,5-四氫-2-側氧基-1-(3S)-苯并氮呼-1乙酸鹽酸)及揭示於美國專利第4,473,575號中之CGS 16,617(3(S)-[[(1S)-5-胺基-1-羧基戊基]胺基]-2,3,4,5-四氫-2-側氧基-1H-1-苯并氮呼-1-乙酸)；揭示於Eur. Therap. Res. 39:671 (1986); 40:543 (1986)中之阿拉普利(cetapril)(alacepril, Dainippon)；揭示於歐洲專利第79-022號及*Curr. Ther. Res.* 40:74 (1986)中之雷米普利(Hoechst)；揭示於*Arzneimittelforschung* 34:1254 (1985)中之Ru 44570(Hoechst)；揭示於*J. Cardiovasc. Pharmacol.* 9:39 (1987)中之西拉普利(Hoffman-LaRoche)；揭示於*FEBS Lett.* 165:201 (1984)中之R 31-2201(Hoffman-LaRoche)；揭示於美國專利第4,385,051號之賴諾普利(Merck)、吲達普利(indalapril)(地拉普利(delapril))；揭示於*J. Cardiovasc. Pharmacol.* 5:643, 655 (1983)中之吲哚普利(indolapril)(Schering)；揭示於*Acta. Pharmacol. Toxicol.* 59(增刊5):173 (1986)中之螺普利(Schering)；揭示於*Eur. J. Clin. Pharmacol.* 31:519 (1987)中之培哚普利(perindopril)(Servier)；揭示於美國專利第4,344,949號中之喹那普利(Warner-Lambert)及揭示於*Pharmacologist* 26:243, 266 (1984)中之CI925(Warner-Lambert)([3S-[2[R(*)R(*)]]3R(*)]-2-[2-[[1-(乙氧基-羰基)-3-苯基丙基]胺基]-1-側氧基丙基]-1,2,3,4-四氫-6,7-二甲氧基-3-異喹啉甲酸鹽酸)；揭示於*J.*

Med. Chem. 26:394 (1983)中之WY-44221(Wyeth)。

較佳ACE抑制劑為卡托普利、福辛普利、依那普利、賴諾普利、喹那普利、貝那普利、芬替普利、雷米普利及莫西普利。

NEP/ACE抑制劑亦可用於本文中，因為其具有中性肽鏈內切酶(NEP)抑制活性及血管收縮素轉化酶(ACE)抑制活性。適用於本文之NEP/ACE抑制劑之實例包括彼等揭示於美國專利第5,362,727號、第5,366,973號、第5,225,401號、第4,722,810號、第5,223,516號、第4,749,688號、美國專利第5,552,397號、美國專利第5,504,080號、美國專利第5,612,359號、美國專利第5,525,723號、歐洲專利申請案0599444、0481522、0599444、0595610、歐洲專利申請案0534363A2、534396及534492，及歐洲專利申請案0629627A2中者。

較佳為在上述專利/申請案中指定為較佳之彼等NEP/ACE抑制劑及其劑量，該等美國專利以引用的方式併入本文中；最佳為奧馬曲拉([S-(R*,R*)]-六氫-6-[(2-巯基-1-側氧基-3-苯基丙基)胺基]-2,2-二甲基-7-側氧基-1H-氮呼-1-乙酸(吉莫曲拉))及CGS 30440。

適於本文之血管收縮素II受體拮抗劑(本文中亦稱為血管收縮素II拮抗劑或AII拮抗劑)包括(但不限於)厄貝沙坦、洛沙坦、纈沙坦、坎地沙坦(candesartan)、替米沙坦(telmisartan)、他索沙坦(tasosartan)或依普羅沙坦(eprosartan)，以厄貝沙坦、洛沙坦或纈沙坦為較佳。

較佳口服劑型(諸如錠劑或膠囊)將含有在約0.1 mg至約500 mg，較佳約5 mg至約200 mg，且更佳約10 mg至約150 mg範圍內之量的ACE抑制劑或AII拮抗劑。

對於非經腸投與而言，ACE抑制劑、血管收縮素II拮抗劑或NEP/ACE抑制劑將以在約0.005 mg/kg至約10 mg/kg且較佳約0.01 mg/kg至約1 mg/kg範圍內之量採用。

當藥物欲靜脈內投與時，將其調配於習知媒劑(諸如蒸餾水、生理食鹽水、林格氏溶液(Ringer's solution))或其他習知載劑中。

應瞭解ACE抑制劑及AII拮抗劑以及本文所揭示之其他抗高血壓劑的較佳劑量應如最新版本之醫生桌上參考手冊(PDR)中所述。

適用於本文之較佳抗高血壓劑之其他實例包括奧馬曲拉(Vanlev®)、胺氯地平苯甲磺酸鹽(Norvasc®)、鹽酸哌唑嗪(Minipress®)、維拉帕米、硝苯地平、納多洛爾、地爾硫卓(diltiazem)、非洛地平、尼索地平、伊拉地平、尼卡地平、阿替洛爾、卡維地洛、索他洛爾(sotalol)、特拉唑嗪(terazosin)、多沙唑嗪、普萘洛爾及鹽酸可樂定(Catapres®)。

可與式I化合物組合採用之利尿劑包括氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、托拉塞米(torasemide)、呋塞米(furosemide)、螺內酯(spironolactono)及吲達帕胺(indapamide)。

可與本發明式I化合物組合採用之抗血小板劑包括阿司

匹靈、吡格雷、噻氯匹啶、雙嘧達莫、阿昔單抗、替羅非班(tirofiban)、埃替非巴肽(eptifibatide)、阿那格雷(anagrelide)及伊非曲班，以吡格雷及阿司匹靈為較佳。

抗血小板劑可以PDR中所指示之量採用。伊非曲班可以美國專利第5,100,889號中所述之量採用。

適於與本發明式I化合物組合用於本文之抗骨質疏鬆劑包括副甲狀腺激素或雙膦酸鹽，諸如MK-217(阿侖膦酸鹽)(Fosamax®)。

以上藥物所採用之劑量應如醫生桌上參考手冊中所述。

醫藥調配物

本發明之醫藥組合物包括可與本發明化合物一起投與受檢者且不破壞本發明化合物之藥理學活性之醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。可用於本發明之醫藥組合物中之醫藥學上可接受之載劑、佐劑及媒劑包括(但不限於)以下各物：離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、自身乳化藥物傳遞系統("SEDDS")(諸如d(-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯)、用於醫藥劑型中之界面活性劑(諸如吐溫(Tween)或其他類似聚合傳遞基質)、血清蛋白(諸如人類血清白蛋白)、緩衝物質(諸如磷酸鹽)、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之部分甘油酯混合物、水、鹽或電解質(諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠態二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啶酮、基於纖維素之物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇及

羊毛脂)。諸如α-環糊精、β-環糊精及γ-環糊精之環糊精，或諸如羥基烷基環糊精(包括2-羥基丙基-β-環糊精及3-羥基丙基-β-環糊精)之化學改質衍生物或其他溶解化衍生物可用於增強本發明調節劑之傳遞。

本發明之組合物可含有如下文所述之其他治療劑，且可根據諸如醫藥調配技術中熟知之彼等技術(例如)藉由採用習知固體或液體媒劑或稀釋劑，以及適於所要投藥模式之類型的醫藥添加劑(例如，賦形劑、黏合劑、防腐劑、穩定劑、香料等)來調配。

可以含有無毒醫藥學上可接受之媒劑或稀釋劑的劑量單元調配物，藉由以下任何合適方式投與本發明化合物：例如經口，諸如以錠劑、膠囊、顆粒劑或散劑形式；舌下；經頰內；非經腸，諸如藉由皮下、靜脈內、肌肉內或胸骨內注射或輸注技術(例如，以無菌可注射水性或非水性溶液或懸浮液形式)；經鼻，諸如藉由吸入噴霧；局部，諸如以乳膏或軟膏形式；或經直腸，諸如以栓劑形式。可(例如)以適於速釋或緩釋之形式投與本發明化合物。可藉由使用包括本發明化合物之合適醫藥組合物達成速釋或緩釋，或尤其在緩釋狀況下，藉由使用諸如皮下植入或滲透泵之裝置。本發明化合物亦可經脂質體投與。

用於經口投與之例示性組合物包括懸浮液，其可含有(例如)用於賦予整體性之微晶纖維素、作為懸浮劑之褐藻酸或褐藻酸鈉，作為黏度增強劑之甲基纖維素及諸如此項技術中已知之甜味劑或調味劑；及速釋錠劑，其可含有

(例如)微晶纖維素、磷酸二鈣、澱粉、硬脂酸鎂及/或乳糖及/或諸如此項技術中已知之其他賦形劑、黏合劑、增量劑(extender)、崩解劑、稀釋劑及潤滑劑。本發明化合物亦可藉由舌下及/或頰內投與而經由口腔傳遞。可用之例示性形式為模製錠劑、壓製錠劑或冷凍乾燥錠劑。例示性組合物包括以諸如甘露糖醇、乳糖、蔗糖及/或環糊精之速溶稀釋劑來調配本發明化合物之組合物。該等調配物中亦包括高分子量賦形劑，諸如纖維素(Avicel)或聚乙二醇(PEG)。該等調配物亦可包括有助於黏膜黏附之賦形劑(諸如羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羧甲基纖維素鈉(SCMC)、順丁烯二酸酐共聚物(例如Gantrez))及控制釋放之藥劑(諸如聚丙烯酸共聚物(例如Carbopol 934))。亦可添加潤滑劑、助流劑、香料、著色劑及穩定劑以便易於製造及使用。

用於經鼻霧劑或吸入投與之例示性組合物包括可含有(例如)苯甲醇或其他合適防腐劑、用以增強生物可用性之吸收促進劑，及/或諸如此項技術中已知之其他增溶劑或分散劑之生理食鹽水溶液。

用於非經腸投與之例示性組合物包括可含有(例如)合適無毒、非經腸可接受之稀釋劑或溶劑(諸如甘露糖醇、1,3-丁二醇、水、林格氏溶液、等張氯化鈉溶液)或其他合適分散劑或濕潤劑及懸浮劑(包括合成單甘油酯或二甘油酯及脂肪酸(包括油酸))之可注射溶液或懸浮液。如本文所用之術語"非經腸"包括皮下、皮內、靜脈內、肌肉內、關節

內、動脈內、滑膜內、胸骨內、鞘內、病灶內及顱內注射或輸注技術。

用於直腸投與之例示性組合物包括可含有(例如)合適非刺激性賦形劑(諸如可可脂、合成甘油酯或聚乙二醇)，在常溫下為固體但在直腸腔中液化及/或溶解以釋放藥物之栓劑。

用於局部投與之例示性組合物包括諸如Plastibase(與聚乙烯膠凝之礦物油)之局部載劑。

本發明化合物之有效量可由一般熟習此項技術者確定，且包括可以單次給藥或以諸如每天一至五次之個別分次給藥之形式投與的每天每公斤體重約0.1 mg至500 mg活性化合物，或介於每天5 mg與2000 mg之間的例示性成人劑量。應理解任何特定受檢者之具體給藥量及給藥頻率可變化且應視多種因素而定，該等因素包括所採用之具體化合物之活性、彼化合物之代謝穩定性及作用時間長度、受檢者之物種、年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食、投藥模式及投藥時間、排泄速率、藥物組合及特定病況之嚴重程度。待治療之較佳受檢者包括動物，最佳為哺乳動物物種，諸如人類及家畜(諸如犬、貓及其類似動物)。

用於經口投與之典型膠囊含有結構I化合物(250 mg)、乳糖(75 mg)及硬脂酸鎂(15 mg)。使混合物通過60目篩且裝入1號明膠膠囊中。

藉由將250 mg結構I化合物在無菌條件下置放於小瓶中，在無菌條件下冷凍乾燥且密封來製造典型可注射製

劑。對於使用而言，將小瓶之內含物與2 mL生理食鹽水混合以產生可注射製劑。

該等實例之化合物為AP-1活性抑制劑且/或與糖皮質激素受體之已知配位體競爭。

相同及/或類似檢定係描述於2002年7月18日申請之同在申請中之臨時申請案第60/396,907號中，其以引用的方式全部併入本文中。

檢定

GR結合檢定

糖皮質激素受體結合檢定(I)[a]

使用市售套組(糖皮質激素受體競爭者檢定套組，Invitrogen Part # 2893)來評估測試化合物對人類糖皮質激素受體之親和力。簡言之，在測試化合物存在或不存在下，將純化人類重組全長糖皮質激素受體(2 nM)與螢光標記之糖皮質激素(1 nM Fluormone GS Red)混合。在室溫下在黑暗中培育2小時後，量測樣本之螢光偏振(FP)。受體、螢光探針(亦即Fluormone GS Red)及5 μM地塞米松之混合物的FP表現背景螢光或100%抑制，而無地塞米松之混合物(但存在媒劑)的FP為100%結合。接著比較測試化合物與具有5 μM地塞米松之樣本的抑制百分比且表示為%相對結合活性，其中地塞米松為100%且無抑制為0%。在8.5E-05 μM至5 μM之濃度範圍內分析測試化合物。

糖皮質激素受體結合檢定(II)[b]

使用市售套組(糖皮質激素受體競爭者檢定套組，

PanVera Co., Madison, WI, P2816)來量測化合物對糖皮質激素受體之結合。簡言之，將含有重組式表現之人類全長糖皮質激素受體之細胞溶解物與螢光標記之糖皮質激素(4 nM FITC-地塞米松)加上或減去測試分子混合。在室溫下1小時後，量測樣本之螢光偏振(FP)。受體、螢光探針(亦即FITC-地塞米松)與1 mM地塞米松之混合物的FP表現背景螢光或100%抑制，而無地塞米松之混合物的FP為100%結合。接著比較測試分子與具有1 mM地塞米松之樣本的抑制百分比且表示為相對結合活性%，其中地塞米松為100%且無抑制為0%。在0.1 nM至40 μM之濃度範圍內分析測試分子。

細胞反式抑制檢定

利用經含有7x AP-1 DNA結合位點之質體(pAP-1-Luc質體，Stratagene Co. La Jolla, CA)穩定轉染的A549細胞，隨後利用螢光素酶基因來量測測試分子抑制AP-1誘導轉錄活性的能力。將細胞以10 ng/ml佛波醇肉豆蔻酸(PMA)加上或減去測試分子活化7小時。7小時後添加螢光素酶試劑以量測細胞中螢光素酶之酶活性。將螢光素酶試劑與細胞一起培育10分鐘後，在TopCount螢光計數器中量測發光。將AP-1活性之抑制計算為僅由PMA誘導之信號的減少百分比。在0.1 nM至40 μM濃度範圍內分析測試分子。藉由使用諸如Excel擬合(Microsoft Co.)之標準曲線擬合方法測定EC_{50}。EC_{50}為存在最大轉錄抑制之50%抑制(亦即，AP-1活性減少50%)時的測試分子濃度。在EC_{50}不存在下，所記錄

之最大%抑制為在10 mmol化合物濃度下AP-1之抑制。

細胞反式抑制檢定中亦可使用其他報導體及細胞株。進行量測NF-κB活性之類似檢定。使用含有NF-κB DNA結合位點之質體，諸如pNF-kB-Luc(Stratagene, LaJolla CA)且使用PMA或另一刺激物(諸如TNF-α或脂多醣)活化NF-κB路徑。可使用與Yamamoto K等人，*J. Biol. Chem.*, Dec 29, 270(52):31315-20 (1995)中所述類似之NF-κB檢定。

上文所述之細胞反式抑制檢定可用於量測經任何NHR之反式抑制。熟習此項技術者應瞭解檢定可能需要添加組份，諸如將誘導由AP-1或NF-κB介導之轉錄的刺激物(例如PMA、脂多醣、TNF-α等)。

此外，可藉由Palvimo. J.J等人，*J. Biol. Chem.*, Sep 27, 271(39):24151-6 (1996)中所述之檢定量測AR介導之反式抑制，且可藉由Kalkhoven E等人.*J. Biol. Chem.*, Mar 15, 271(11):6217-24 (1996)中所述之檢定量測PR介導之反式抑制。

縮寫

以下製備及實例中採用以下縮寫：

Ph=苯基

Bn=苯甲基

t-Bu=第三丁基

Me=甲基

Et=乙基

TMS=三甲基矽烷基

$TMSN_3$=三甲基矽烷基疊氮化物

TBS=第三丁基二甲基矽烷基

FMOC=芴基甲氧羰基

Boc=第三丁氧羰基

Cbz=苯甲氧羰基

THF=四氫呋喃

Et_2O=乙醚

hex=己烷

EtOAc=乙酸乙酯

DMF=二甲基甲醯胺

MeOH=甲醇

EtOH=乙醇

i-PrOH=異丙醇

DMSO=二甲亞碸

DME=1,2二甲氧基乙烷

DCE=1,2二氯乙烷

HMPA=六甲基磷醯三胺

HOAc或AcOH=乙酸

TFA=三氟乙酸

TFAA=三氟乙酸酐

i-Pr_2NEt=二異丙基乙胺

Et_3N=三乙胺

NMM=N-甲基嗎啉

DMAP=4-二甲胺基吡啶

$NaBH_4$=硼氫化鈉

$NaBH(OAc)_3$=三乙醯氧基硼氫化鈉

DIBALH=氫化二異丁基鋁

LAH or $LiAlH_4$=氫化鋁鋰

n-BuLi=正丁基鋰

LDA=二異丙基醯胺鋰

Pd/C=鈀/碳

PtO_2=氧化鉑

KOH=氫氧化鉀

NaOH=氫氧化鈉

LiOH=氫氧化鋰

K_2CO_3=碳酸鉀

$NaHCO_3$=碳酸氫鈉

DBU=1,8-二氮雙環[5.4.0]十一-7-烯

EDC(或EDC.HCl)或EDCI(或EDCI.HCl)或EDAC=3-乙基-3'-(二甲胺基)丙基-碳化二醯亞胺鹽酸鹽(或1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽)

HOBT或$HOBT.H_2O$=1-羥基苯并三唑水合物

HOAT=1-羥基-7-氮雜苯并三唑

BOP試劑=六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基-參(二甲胺基)鏻

$NaN(TMS)_2$=雙(三甲基矽烷)胺基鈉或雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉

Ph_3P=三苯膦

$Pd(OAc)_2$=乙酸鈀

$(Ph_3P)_4Pd^0$=肆三苯膦鈀

DEAD=偶氮二甲酸二乙酯

DIAD=偶氮二甲酸二異丙酯

Cbz-Cl=氯甲酸苯甲酯

CAN=硝酸銨鈰

SAX=強陰離子交換劑

SCX=強陽離子交換劑

Ar=氬

N_2=氮

min=分鐘

h或hr=小時

L=公升

mL=毫升

μL=微升

g=公克

mg=毫克

mol=莫耳

mmol=毫莫耳

meq=毫當量

RT=室溫

sat或sat'd=飽和

aq.=水溶液

TLC=薄層層析

HPLC=高效液相層析

逆相HPLC=逆相高效液相層析，使用YMC ODS S5管柱及二元溶劑A/溶劑B溶離劑

溶劑A=10% MeOH-90% H_2O-0.1% TFA

溶劑B=90% MeOH-10% H_2O-0.1% TFA

LC/MS=高效液相層析/質譜

MS或Mass Spec=質譜

NMR=核磁共振

NMR光譜數據：s=單重峰；d=雙重峰；m=多重峰；br=寬峰；t=三重峰

mp=熔點

實例

以下實例說明本發明化合物及起始物質之實施例，且並不意欲限制申請專利範圍之範疇。

製備

下文所述之製備係用於合成並非自商業來源購得且用於製備本發明式I化合物之試劑。除非特定說明，否則表格及流程中之所有對掌性化合物均為外消旋化合物。

使用YMC S5 ODS管柱(20×100、20×250或30×250毫米("mm"))以Shimadzu 8A液相層析儀進行逆相製備型高效液相層析("HPLC")。在0.1%三氟乙酸("TFA")存在下以甲醇("MeOH")/水混合物進行梯度溶離。

在實例之特徵化中採用之分析型HPLC法

使用以下方法在Shimadzu LC10AS液相層析儀上進行分析型HPLC：

方法A(除非另外說明，否則用於所有狀況)：

經4分鐘("min")0至100%溶劑B之線性梯度，在100%B下保持1分鐘("min")。

在220奈米("nm")下紫外("UV")觀測。

管柱：YMC S5 ODS Ballistic 4.6×50 mm

流動速率：4毫升("mL")/分鐘

溶劑A：0.2%磷酸，90%水，10%甲醇

溶劑B：0.2%磷酸，90%甲醇，10%水

方法B：

管柱：	Phenomenex Luna C18(2), 4.6×50 mm×5 μm
移動相：	(A)10:90甲醇:水；(B)90:10甲醇:水
緩衝液：	0.1% TFA
梯度範圍：	0-100%B
梯度時間	4分鐘
流動速率：	4 mL/min
分析時間：	5分鐘
偵測：	
偵測器1：	在220 nm下UV
偵測器2：	MS (ESI+)
偵測器3：	ELSD

方法C：

管柱：	Waters SunFire C18，4.6×50 mm×5 μm
移動相：	(A)10:90甲醇:水；(B)90:10甲醇:水
緩衝液：	0.1% TFA
梯度範圍：	0-100%B
梯度時間	4分鐘
流動速率：	4 mL/min
分析時間：	5分鐘
偵測：	
偵測器1：	在220 nm下UV
偵測器2：	MS (ESI+)
偵測器3：	ELSD

方法D：

經4分鐘0至100%溶劑B之線性梯度，在100%B下保持1分鐘。

在220 nm下UV觀測

管柱：YMC CombiScreen ODS-A S5 4.6×50 mm

流動速率：4 mL/min

溶劑A：0.2%磷酸，90%水，10%甲醇

溶劑B：0.2%磷酸，90%甲醇，10%水

方法E：

經2分鐘0至100%溶劑B之線性梯度，在100%B下保持1分鐘。

在254 nm下UV觀測

管柱：YMC S5 ODS Ballistic 4.6×50 mm

流動速率：4 mL/min

溶劑A：0.2%磷酸，90%水，10%甲醇

溶劑B：0.2%磷酸，90%甲醇，10%水

方法F：

經2分鐘0至100%溶劑B之線性梯度，在100%B下保持1分鐘。

在254 nm下UV觀測

管柱：Phenomenex Luna C18 4.6×30 mm

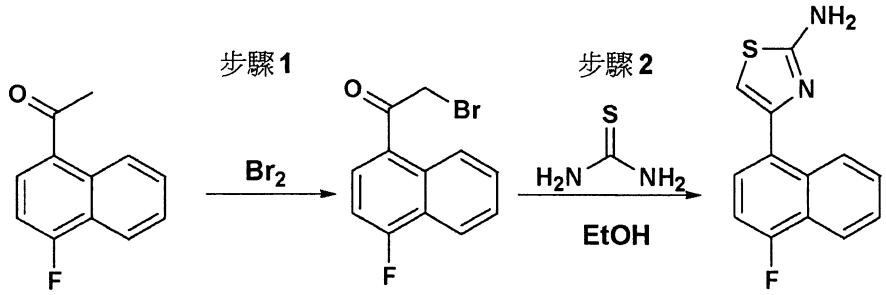
流動速率：5 mL/min

溶劑A：0.1% TFA，90%水，10%甲醇

溶劑B：0.1% TFA，90%甲醇，10%水

製備1

4-(4-氟-萘-1-基)-噻唑-2-基胺



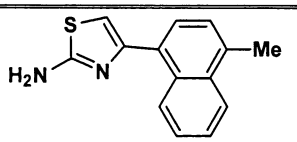
步驟1

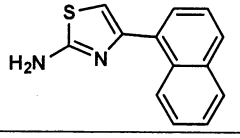
在0℃下向4'-氟-1'-萘乙酮(28.69毫莫耳("mmol")，5.4公克(g))於1,4-二噁烷(18.0 mL)中之溶液中添加溴(35.13 mmol，5.61 g)。在室溫("rt")下3小時("h"或"hr")後，在真空中濃縮反應混合物產生7.66 g(產率("Y")：100%)步驟1之產物。

步驟2

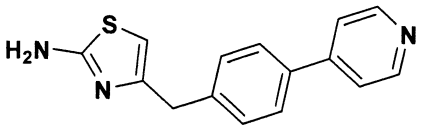
在室溫下向步驟1之產物(28.69 mmol，7.66 g)於乙醇("EtOH")(20 mL)中之溶液中添加硫脲(36.13 mmol，2.75 g)。在室溫下1小時後，形成沈澱物。向反應混合物中添加水(100 mL)且藉由真空過濾收集固體。接著將固體以水(3×100 mL)及二氯甲烷(3×100 mL)洗滌，隨後在真空中乾燥產生5.5 g(Y：75%)標題化合物。質譜("MS")(E+) m/z: 245 (MH^+)。

以與製備1之產物相同之方式製備以下化合物：

製備編號	結構
2	

製備編號	結構
3	

製備4



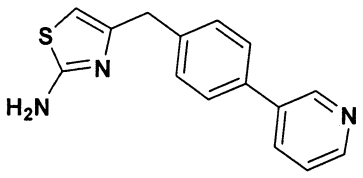
(a)向市售4-溴苯基丙酮(25 g，117 mmol)於30 mL乙酸及15 mL 48% HBr中之溶液中添加溴(40 g，217 mmol)於50 mL乙酸中之溶液。4小時後，添加丙酮(150 mL)且將反應混合物攪拌3天。將反應物藉由旋轉蒸發器濃縮，以鹽水稀釋且以DCM萃取2次。將DCM萃取物經$MgSO_4$乾燥。將溶液過濾，經旋轉蒸發器濃縮且在SiO_2上使用DCM層析產生20.8 g(98%)深色油狀物4a。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.49 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.92 (s, 2H)。

(b)向4a(116 mmol)於200 mL EtOH中之溶液中一次性添加硫脲(9.0 g，118 mmol)。將反應物在回流下加熱4小時。將反應物藉由旋轉蒸發器濃縮且將粗殘餘物溶解於EtOAc中且以1 N HCl萃取三次。將水性萃取物以1 N NaOH鹼化且接著以EtOAC萃取兩次。使EtOAc萃取物經$MgSO_4$乾燥，且將固體在EtOAc中之10%己烷中濕磨。將固體收集且在真空中乾燥產生18 g(57%)純6b。MS實驗值：(M+H)+=270。

(c)向燒瓶中裝入4b(8.07 g，30 mmol)、4-吡啶硼酸(6.1 g，50 mmol)、肆(三苯膦)鈀(0)(3.5 g，3.0 mmol)、30 mL

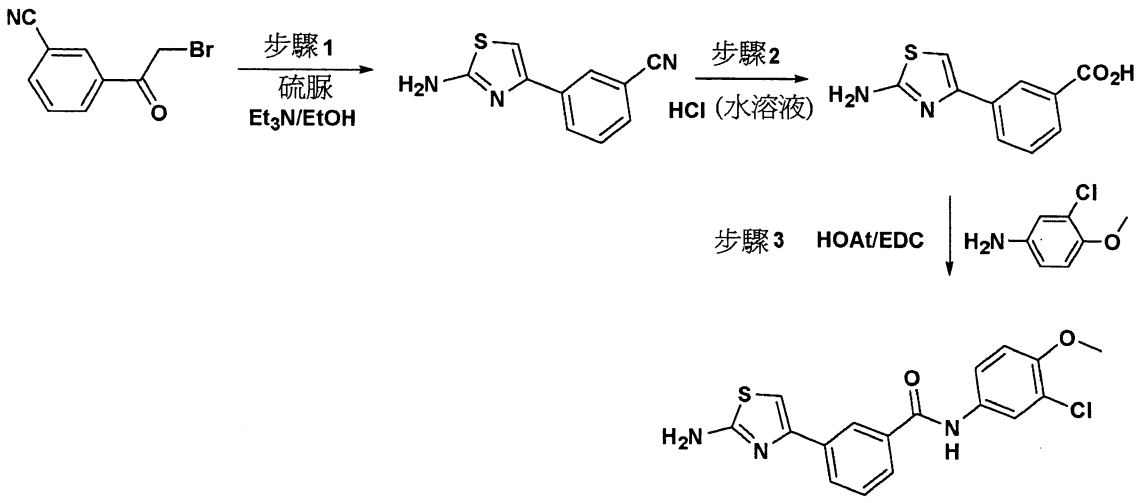
2 M K_2CO_3及200 mL DMF。藉由使氮氣鼓泡通過反應混合物歷時15分鐘來使反應混合物脫氣，接著將其在100℃下加熱隔夜。將反應混合物稀釋於EtOAc中且以1 N HCl萃取三次。將水性萃取物以1 N NaOH鹼化且接著使其在冰箱中靜置2小時。將固體收集且在真空中乾燥產生5.4 g(68%)純4c。MS實驗值：(M+H)+=268。

製備5



以與4c相同之方式，以3-吡啶基硼酸取代4-吡啶基硼酸自中間物溴化物4b製備標題化合物。MS (E-) m/z: 268 (M+H)；^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.80 (s, 1 H), 8.51 (dd, 1 H), 8.13 (dd, 1 H), 7.62 (d, 2 H), 7.53 (dd, 1 H), 7.40 (d, 2 H), 6.15 (s, 1 H), 3.89 (s, 2 H)。

製備6



步驟1

向3-(2-溴乙醯基)苯甲腈(15.0 g，66.6 mmol)(以Tanaka等人，J. Med. Chem. 1998, 41, 2390-2410中所述之方式製備)於EtOH(220 mL)中之溶液中添加三乙胺("TEA")(9.3 mL，66.6 mmol)及硫脲(6.6 g，86.6 mmol)且將反應物在室溫下攪拌隔夜。20小時後，將反應物在真空中濃縮且使殘餘物在水與EtOAc之間分溶。將水層以EtOAc洗滌(3次)。將經合併之有機萃取物以飽和("sat.")碳酸氫鈉("$NaHCO_3$")洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且藉由旋轉蒸發器濃縮。使所得固體自EtOAc及己烷中再結晶產生淺黃色固體，第一批7.78 g及第二批1.87 g(72%組合產率)。MS實驗值：(M+H)+=202。^{1}H-NMR (DMSO) δ 8.21 s (1H), 8.14 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.60 (app t, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (s, 2H)。

步驟2

將步驟1之產物(6.73 g，33.5 mmol)懸浮於110 mL濃HCl中且在攪拌下回流4小時。使均質溶液在冰浴中冷卻形成晶體，將晶體過濾，以水洗滌且在真空中乾燥產生6.89 g所要產物(94%產率)。MS實驗值：(M+H)+=221。

步驟3

向步驟2之產物(6.89 g，31.3 mmol)於DMF(100 mL)中之溶液中添加三乙胺(8.8 mL，63 mmol)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑("HOAt")(4.26 g，31.3 mmol)及3-乙基-3'-(二甲胺基)丙基-碳化二醯亞胺鹽酸鹽(或1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙

基碳化二醯亞胺鹽酸鹽)("EDC")(6.0 g，31.3 mmol)。攪拌25分鐘後，在室溫下一次性添加3-氯-4-甲氧苯胺(5.92 g，37.6 mmol)於50 mL DMF及8.8 mL三乙胺中之溶液。攪拌24小時後，將反應物藉由旋轉蒸發器濃縮，以EtOAc自飽和氯化鈉溶液("鹽水")萃取。使經合併之有機物經$MgSO_4$乾燥產生粗產物。將粗產物在真空中濃縮，溶解於最少量之EtOAc中且以己烷濕磨。將所得固體過濾且重複濕磨兩次產生總計5.7 g(51%產率)純產物。MS實驗值：(M+H)+=360。^{1}H-NMR (DMSO) δ 10.3 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.16 (m, 4H), 3.85 (s, 3H)。

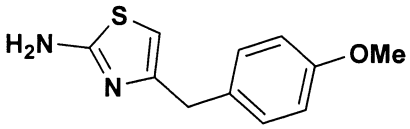
製備7



向1-溴-3-苯基-2-丙酮(2.2 g，10 mmol)(以Choi等人，Org. Lett. 2003，第5卷，第4號，411-414中所述之方式製備)於EtOH(100 mL)中之溶液中添加硫脲(1.0 g，13 mmol)且將反應物在回流下攪拌隔夜。20小時後，將反應物在真空中濃縮且使其在水與乙酸乙酯("EtOAc")之間分溶。將水層以EtOAc洗滌(3次)。將經合併之有機萃取物經硫酸鎂("$MgSO_4$")乾燥、過濾且藉由旋轉蒸發器濃縮。將所得固體藉由矽膠層析使用10% MeOH/EtOAc作為溶離劑來純化產生2.1 g淺黃色固體(95%產率)。MS實驗值：

(M+H)+=191。氯仿("$CDCl_3$")中之質子核磁共振("^{1}H-NMR")δ 7.2-7.35 m (5H), 6.01 (s, 1H), 4.8-5.3 (bs, 2H), 3.86 (s, 2H)。NMR光譜數據：s=單重峰；d=雙重峰；m=多重峰；br=寬峰；t=三重峰。

製備8



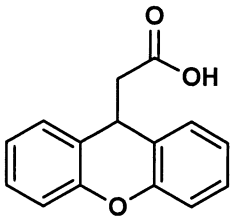
(a)應用Mazzocchi等人之方法(Synth. Commun. 1986, 309-312)，自50 mL無水乙醚中之溴化4-甲氧基苯基鎂(20 mmol，40 mL 0.5 M THF溶液)及CuBr(574 mg，2.0 mmol)製得銅酸鹽。以表氯醇(1.94 g，21 mmol)處理銅酸鹽且將其在-40℃下攪拌20小時。將反應物以水中止，以Et_2O萃取兩次，且使乙醚萃取物經$MgSO_4$乾燥。將溶液過濾，藉由旋轉蒸發器濃縮且使用己烷中之25%EtOAc進行SiO_2層析產生888 mg(22%)呈黃色油狀物之氯乙醇5a。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.18 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 4.0 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.65 (dd, 1H), 3.52 (dd, 1H), 2.83 (d, 2H)。

(b)使中間物醇8a(888 mg，4.44 mmol)溶於二氯甲烷(40 mL)中且以戴斯-馬丁高碘烷(1.88 g，4.44 mmol)處理。將反應溫至室溫且藉由TLC監測在4小時後反應完成。將反應混合物藉由旋轉蒸發濃縮且將粗殘餘物在SiO_2上純化(二氯甲烷作為溶離劑)產生762 mg(86%Y)氯甲基酮8b。

(c)將此中間物溶於15 mL EtOH中且以硫脲(302 mg，3.82 mmol)於5 mL EtOH中之溶液處理。將反應物在真空

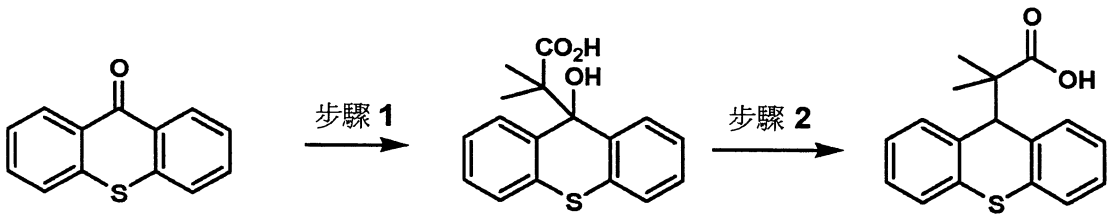
中濃縮且靜置形成固體從而產生呈黃色固體狀之純8c，208 mg(80%)。MS實驗值：(M+H)+=221。

製備9



在氮氣下在65℃下攪拌9-羥基呫噸(3.96 g，20 mmol)及丙二酸(2.6 g，25 mmol)於無水吡啶中之混合物，其在室溫下20分鐘後變得均質。在65℃下加熱2小時後，將溶液溫至95℃，且在彼溫度下再加熱4.5小時。接著將溶液倒入1 N HCl水溶液中，產生油狀物，該油狀物經1小時凝固。將固體收集且以水洗滌，接著使其在1 N NaOH水溶液與二氯甲烷之間分溶。將水層以濃HCl酸化，接著以乙酸乙酯洗滌。使有機層乾燥(硫酸鈉)且濃縮產生呈灰白色/淺粉色固體狀之產物(2.48 g，Y=50%)。MS (E-) m/z: 239 (M-H)；LC滯留時間：3.39分鐘。

製備10



步驟1

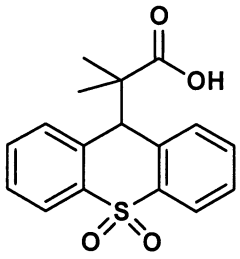
在-30℃下向二異丙胺(9.28 mL，66.16 mmol)於無水THF(70 mL)中之溶液中逐滴添加正丁基鋰(己烷中1.6 M，

41.4 mL)。將所得溶液溫至0℃且接著逐滴添加異丁酸(3.06 mL，33.1 mmol)於THF(10 mL)中之溶液。將混合物在55℃下加熱1.5小時，接著冷卻至室溫且在0℃下經由套管逐份添加至THF(100 mL)中之噻噸-9-酮(5.0 g，23.58 mmol)中。移除冰浴且在室溫下將反應混合物攪拌2小時，接著使其在乙酸乙酯與1 N HCl之間分溶。將有機層以1 N NaOH水溶液洗滌。接著以逐滴添加濃HCl將鹼性水層酸化至pH 2，隨後以乙酸乙酯洗滌。將有機層乾燥(硫酸鈉)且濃縮產生粗產物(3.5 g)，該粗產物未經進一步純化直接用於下一步驟中。MS (E+) m/z: 301 (M+H)；LC滯留時間：3.44分鐘。

步驟2

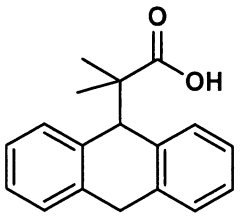
在0℃下向步驟1之產物(3.5 g，11.7 mmol)於二氯甲烷(40 mL)中之溶液中添加醚合三氟化硼(2.6 mL，20.4 mmol)，隨後添加三乙基矽烷(3.4 mL，21.3 mmol)。使所得溶液經1小時溫至室溫。在室溫下2小時後，使反應混合物在二氯甲烷與1 N NaOH水溶液之間分溶。以逐滴添加濃HCl將水層酸化至pH 2，隨後以乙酸乙酯洗滌。將有機層乾燥(硫酸鈉)且濃縮，接著藉由急驟管柱層析(二氧化矽，1:1 乙酸乙酯:己烷，產物Rf=0.6)純化產生呈淺黃色固體狀之產物(0.7 g)。LC滯留時間：3.83分鐘。

製備11



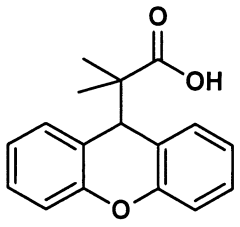
在0℃下向製備9之產物(100 mg，0.352 mmol)於冰乙酸(4 mL)中之溶液中添加過氧化氫(4 mL)。將溶液溫至室溫且攪拌2小時。向反應混合物中添加二水合鎢酸鈉(30 mg，0.10 mmol)。在環境溫度下再攪拌12小時後，使反應混合物在乙酸乙酯與水之間分溶。將有機層以飽和亞硫酸鈉水溶液及水依次洗滌，接著經硫酸鈉乾燥且濃縮產生呈白色固體狀之產物(95 mg，85%產率)。LC滯留時間：2.69分鐘。

製備12



以與製備10之標題化合物相同之方式，以蒽酮置換噻噸-9-酮製備標題化合物。

製備13

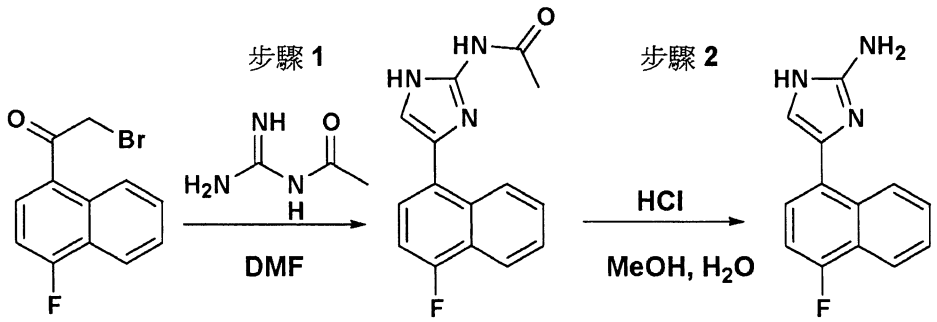


以與製備10之標題化合物相同之方式，以9H-咕噸-9-酮置換噻噸-9-酮製備標題化合物。

標題化合物之替代製備如下：在0℃下在氮氣下向9-羥基咕噸(250 mg，1.26 mmol)於二氯甲烷(11 mL)中之溶液中逐滴添加四氯化鈦(二氯甲烷中1.0 M，1.26 mL)產生黃色不透明混合物。在0℃下5分鐘後，逐滴添加甲基三甲基矽烷基二甲基乙烯酮縮醛(MTDKA)(0.64 mL，3.15 mmol)產生微褐色溶液。在0℃下30分鐘後，添加水(3 mL)且將混合物攪拌10分鐘，其變為黃色同時形成沈澱物。將混合物經矽藻土過濾，且將有機層分離，接著以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由急驟管柱層析(己烷中5%乙酸乙酯)純化殘餘物產生標題化合物(178 mg)。LC滯留時間：3.89分鐘。

製備14

4-[1-(4-氟)萘基]胺基咪唑



步驟1

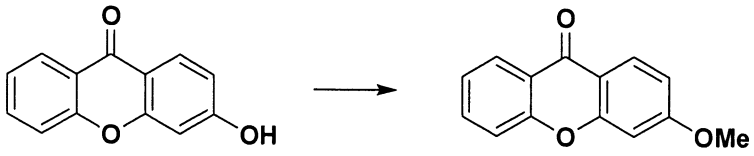
在室溫下向製備1，步驟1之產物(18.73 mmol，5.0 g)於DMF(15 mL)中之溶液中添加1-乙醯基胍(57.43 mmol，5.80 g)。在室溫下5小時後，將反應混合物以水(100 mL)

稀釋且以乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。將有機相在真空中濃縮且使殘餘物進行矽膠層析(以二氯甲烷中之5%甲醇溶離)產生2.0 g(Y: 39%)步驟1之產物。MS (E+) m/z: 270 (MH^+)。

步驟2

向步驟1之產物(7.43 mmol，2.0 g)於甲醇(17 mL)中之溶液中添加水(8.5 mL)及12 N HCl(12.0 mL)。回流1小時後，將反應混合物在真空中濃縮至約15 mL。接著將所得溶液藉由陽離子交換SPE純化且中和產生1.66 g(Y：99%)標題化合物2a。MS (E+) m/z: 228 (MH^+)。

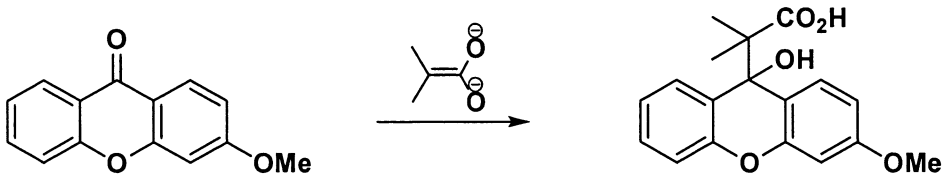
製備15



步驟1

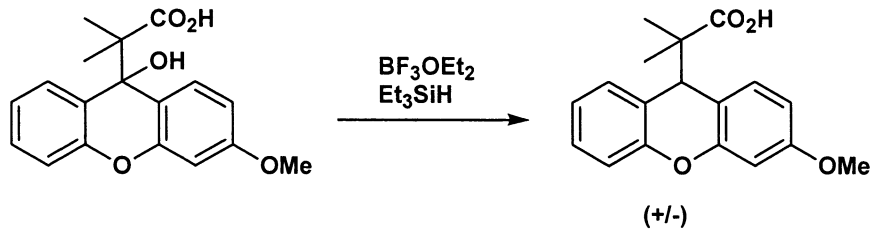
向3-羥基-9-H-呫噸酮("齊白鍵聯劑")(20.4 g，96.2 mmol)於DMF(475 mL)中之溶液中添加碘代甲烷(18.0 mL，287 mmol)，隨後添加NaH(礦物油中60重量%，7.68 g，192 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2.5小時，接著在乙酸乙酯(750 mL)與1 N HCl(300 mL)之間分溶。將水層以2份乙酸乙酯再次萃取。將經合併之有機層以水(500 mL)、飽和碳酸氫鈉及鹽水依次洗滌，接著經硫酸鈉乾燥且濃縮。使粗固體自EtOH中再結晶且藉由使母液再結晶獲得第二批晶體，產生20.21 g(93%產率)呈針狀之15a。MS

m/z: 227 (M+H)；LC滯留時間：3.38分鐘。



步驟2

在-30℃下向二異丙胺(6.63 mL，47.25 mmol)於無水THF(35 mL)中之溶液中逐滴添加nBuLi(1.6 M/己烷，29.6 mL)。將溶液溫至0℃。接著逐滴添加異丁酸(2.19 mL，23.63 mmol)於THF(10 mL)中之溶液。將溶液在55℃下加熱1.5小時，接著冷卻至室溫且在0℃下經由套管逐份添加至THF(30 mL)中之酮15a(3.56 g，15.75 mmol)中。使溶液緩慢溫至室溫。2小時後，LC指示70%完成。使反應混合物在乙酸乙酯與1 N HCl水溶液之間分溶。將有機層以1 N NaOH水溶液洗滌。在0℃下以逐滴添加濃HCl使鹼性水層酸化直至pH值=2。將酸性水層以乙酸乙酯洗滌，且使有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮得到產物醇(4.45 g，90%產率)。MS m/z: 297 (M-OH)；LC滯留時間：3.22分鐘。



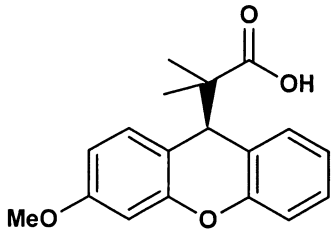
步驟3

在0℃下向15b(2.81 g，8.95 mmol)於二氯甲烷(35 mL)中之溶液中添加三氟化硼合二乙醚(2.27 mL，17.9 mmol)，隨後添加三乙基矽烷(2.86 mL，17.9 mmol)。使溶液經1小

時溫至室溫。如HPLC所示，反應在室溫下2小時後完成。繼續反應超過2小時使得衍生自脫羧作用之產物的產量逐漸增加。使反應混合物在二氯甲烷與1 N NaOH水溶液之間分溶。以逐滴添加濃HCl將水層酸化至pH 2，接著將其以乙酸乙酯洗滌。使有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮產生呈固體狀之產物(1.81 g，68%產率)。MS m/z: 321 (M+Na)；LC滯留時間：3.64分鐘。

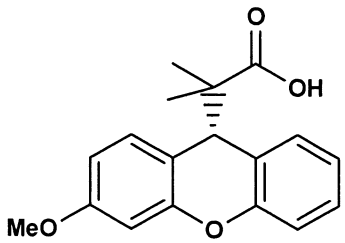
製備16

由對掌性HPL(Chiralpak AD，1:1乙醇:甲醇，0.05% TFA，等度)拆分製備15之外消旋羧酸從而產生純對映異構體16a、16b。



16a.

第一個自製備型對掌性HPLC溶離。分析型對掌性HPLC(Chiralpak AD，4.6×250 mm，1:1乙醇:甲醇，等度，0.5 mL/min)滯留時間=6.41分鐘，>99.9%ee。

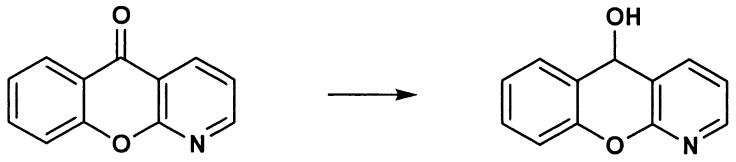


16b.

第二個自製備型對掌性HPLC溶離。分析型對掌性

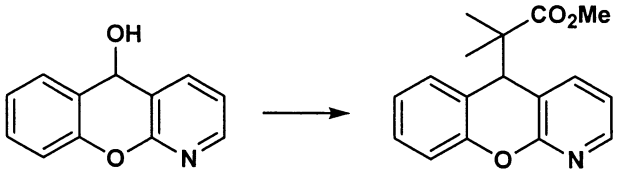
HPLC(Chiralpak AD，4.6×250 mm，1:1乙醇:甲醇，等度，0.5 mL/min)滯留時間=10.3分鐘，>99%ee。對衍生自16b及(R)(+)-α-甲基苯甲胺之鹽進行X射線結晶分析證實16b為R對映異構體。

製備17



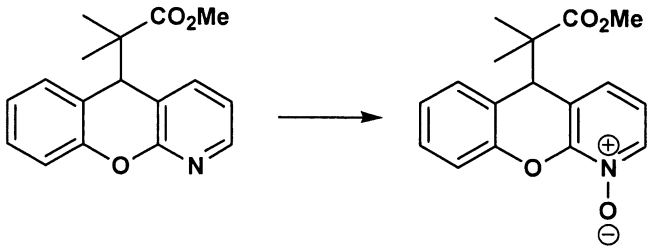
步驟1

在0℃下向1-吖嘧酮(購買或由Villani等人，J. Med. Chem. 1975, 18, 1-8之方法製備)(18.5 g，94 mmol)於MeOH(650 mL)中之懸浮液中經10分鐘逐份添加硼氫化鈉(4.26 g，113 mmol)。將反應混合物溫至室溫且攪拌15小時。反應混合物之HPLC分析指示兩個峰，一個對應於醇，另一個對應於可能在LC分析之條件下產生之9-甲氧基-1-吖嘧。接著將淺黃色溶液濃縮至三分之一體積且將其倒入冷鹽水(500 mL)中。將此混合物以氯仿(2×300 mL)洗滌。使經合併之有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮產生微黃色固體17a(17.80 g，95%產率)，該17a未經進一步純化直接用於下一步驟中。MS (E+) m/z: 200 (M+H)；LC滯留時間：2.01分鐘，2.46分鐘。



步驟2

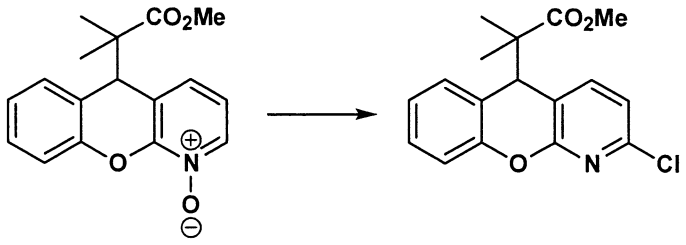
在0℃下，向17a(17.80 g，89 mmol)於二氯甲烷(475 mL)中之懸浮液中逐滴添加四氯化鈦(二氯甲烷中之1.0 M，89 mL)。在0℃下，將所得棕黃色懸浮液攪拌10分鐘(推薦機械攪拌)，隨後向混合物中逐滴添加(1-甲氧基-2-甲基丙-1-烯基氧基)三甲基矽烷(36 mL，173 mmol)。在0℃下將所得深色均質溶液攪拌1小時，接著藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液中止，氣體析出且形成白色沈澱物。使混合物經矽藻土過濾，且濾液之所得有機層得以分離，將其經硫酸鈉乾燥且濃縮產生固體(17b)(22.3 g，89%產率)，該固體未經進一步純化直接用於下一步驟中。MS (E+) m/z: 284 (M+H)；LC滯留時間：3.04分鐘。



步驟3

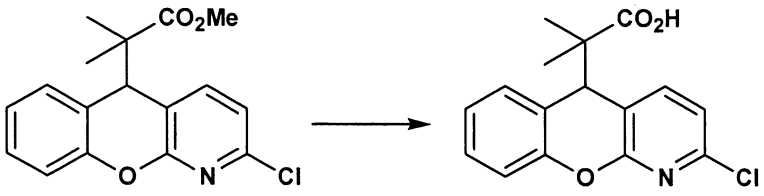
在室溫下向17b(21.2 g，74.9 mmol)於二氯甲烷中之溶液中添加mCPBA(含有30%間氯苯甲酸)(53 g)。2小時後，將反應混合物以10%亞硫酸鈉水溶液(500 mL)、1 N NaOH水溶液(200 mL)及水(200 mL)依次洗滌。使有機層經硫酸鈉乾燥，且濃縮產生呈非晶形固體狀之標題化合物(17c)(21.63 g，97%產率)，該標題化合物未經進一步純化直接用於下一步驟中。MS (E+) m/z: 300 (M+H)；LC滯留

時間：2.25分鐘。



步驟4

在90℃下將17c(21.15 g，71.0 mmol)於磷醯氯(150 mL)中之溶液加熱30分鐘。接著藉由真空球管蒸餾法(bulb-to-bulb distillation)移除溶劑。將殘餘固體溶解於二氯甲烷(250 mL)中且逐份轉移至1 L含冰之燒杯(3/4滿)中。在劇烈攪拌(氣體析出)下將固體碳酸鈉逐份添加至所得漿料中直至其達到pH 6。將所得乳液擱置於分液漏斗中隔夜。將有機層移除、乾燥(硫酸鈉)且濃縮產生粗固體17d 17.37 g(77%粗產率)。可將此固體自甲醇中再結晶至高純度或未經進一步純化直接用於下一步驟中。MS (E+) m/z:318 (M+H)；LC滯留時間：3.37分鐘。

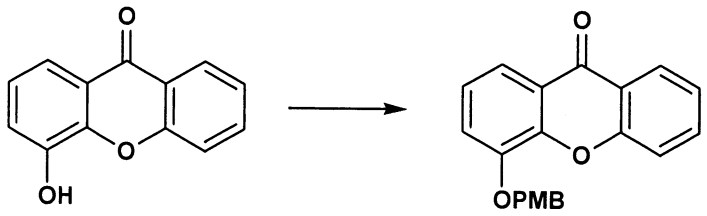


步驟5

向17d(16.08 mmol，50.7 g)於THF(240 mL)及甲醇(400 mL)中之溶液中添加KOH(28.46 g，507 mmol)於水(320 mL)中之溶液。將所得溶液在回流(65℃)下加熱10小時，接著在減壓下濃縮至約2/3體積。以逐滴添加12 N HCl將所

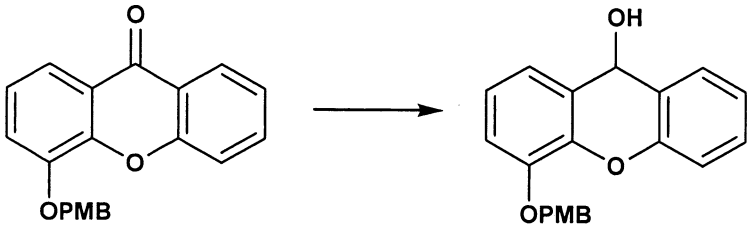
得溶液酸化至pH 5，隨後以乙酸乙酯洗滌(2×300 mL)。使經合併之有機層乾燥(硫酸鈉)且濃縮。將粗羧酸(12.6 g)溶解於溫乙酸乙酯(600 mL)中且以苯甲胺(9.2 mL，48 mmol)處理。使溶液逐漸冷卻至室溫且將其擱置3小時。將沈澱物收集且洗滌(乙醚)，接著在乙酸乙酯(350 mL)與1 N HCl水溶液(200 mL)之間分溶。使有機層經硫酸鎂乾燥且濃縮產生呈固體狀之17e(8.53 g，兩步驟之產率為43%)。MS (E+) m/z: 304 (M+H)；LC滯留時間：3.19分鐘。

製備18



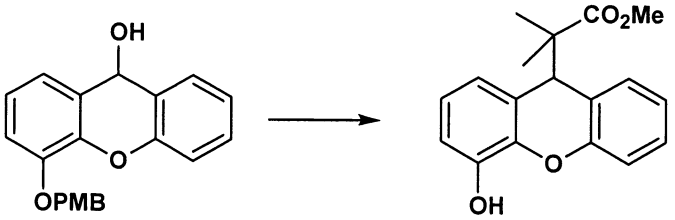
步驟1

向4-羥基-9H-9-呫噸酮(Maybridge)(512 mg，2.42 mmol)及4-甲氧基苯甲基氯(0.393 mL，2.90 mmol)於DMF(15 mL)中之溶液中添加氫化鈉(礦物油中60重量%，145 mg，3.63 mmol)，產生深紅色且氣體析出。在室溫下3小時後，使反應混合物在乙酸乙酯與1 N HCl水溶液之間分溶。將有機層以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水依次洗滌，接著經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由急驟管柱層析(二氧化矽，己烷中之30%丙酮)純化粗殘餘物得到產物18a(420 mg)。MS (E+) m/z: 333 (M+H)。



步驟2

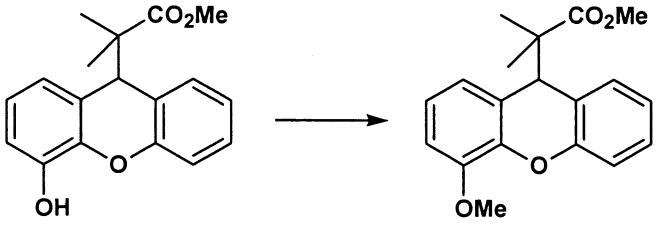
在0℃下在氮氣下，將18a(197 mg，0.59 mmol)於THF(6 mL)中之溶液以氫化鋁鋰(乙醚中1.0 M，0.59 mL)處理。在0℃下30分鐘後，向混合物中逐滴添加水(約2 mL)。在0℃下攪拌5分鐘後，使混合物經矽藻土墊及硫酸鈉過濾，接著濃縮產生18b(183 mg，93%)。MS (E+) m/z: 317 (M-OH)；LC滯留時間：3.88分鐘。



步驟3

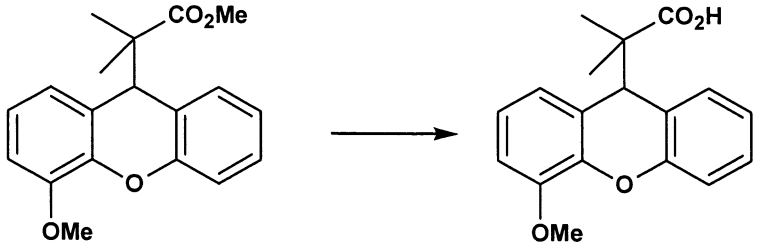
在0℃下，向18b(181 mg，0.54 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中逐滴添加四氯化鈦(二氯甲烷中1.0 M，0.54 mL)產生濃深紅色溶液，該溶液在0℃下經10分鐘之過程變得不透明。接著逐滴添加(1-甲氧基-2-甲基丙-1-烯基氧基)三甲基矽烷(0.219 mL，1.08 mmol)產生澄清、深紅色溶液。在0℃下20分鐘後，添加水(1 mL)使反應中止，混合物變成無色，同時形成沈澱物。將混合物經矽藻土過濾。將有機層分離且以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。由急驟管柱層析(二氧化矽，己烷中10-20%乙酸乙酯)純化殘餘物產生作為第三溶離份之產物18c(110 mg，

68%)。MS (E-) m/z: 297 (M-H)；LC滯留時間：3.29分鐘。



步驟4

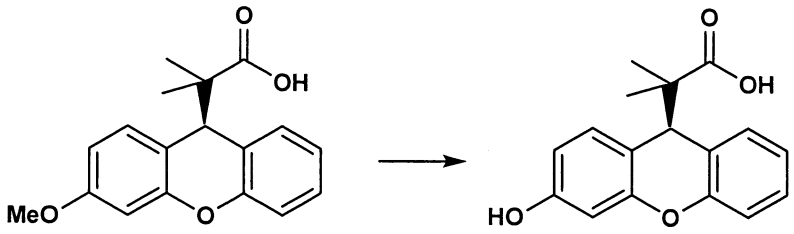
在60℃下將18c(32 mg，0.11 mmol)、碘代甲烷(0.014 mL，0.22 mmol)及碳酸銫(42 mg，0.13 mmol)於DMF(1 mL)中之混合物加熱6小時。接著使反應混合物在乙酸乙酯與水之間分溶。將有機層以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水依次洗滌，接著經硫酸鈉乾燥且濃縮。中間物18d(28 mg，82%)未經進一步純化用於下一步驟中。MS (ES+) m/z: 335 (M+Na)；LC滯留時間：3.57分鐘。



步驟5

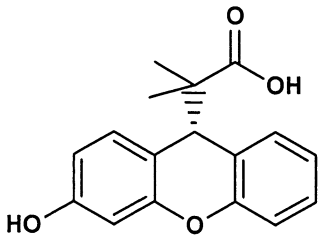
以與上文針對自17d製備17e之標題化合物所述相同之方式自18d獲得中間物18e。MS (ES-) m/z: 297 (M-H)；LC滯留時間：3.29分鐘。

製備19



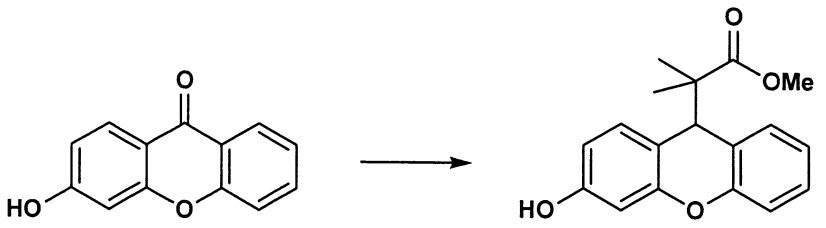
將製備16a之產物(600 mg，2.01 mmol)均勻分入3個微波反應容器中。向各反應容器中添加1-甲基-2-吡咯啶酮(4 mL)、2-胺基噻吩(92 mg，0.74 mmol)及碳酸鉀(102 mg，0.74 mmol)。藉由微波在205℃下將各混合物加熱1.5小時。將反應混合物合併且在乙酸乙酯與水之間分溶。將有機層以1 N氫氧化鈉水溶液萃取。將經合併之水層酸化至約pH 2.0，接著以乙酸乙酯萃取(3次)。將經合併之有機層以1 N HCl水溶液洗滌，接著經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC純化產生呈非晶形固體狀之產物(400 mg，70%)。MS (ES-) m/z: 283 (M-H)；LC滯留時間：3.16分鐘。

製備20



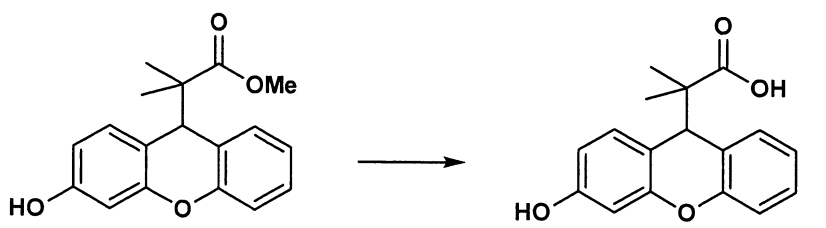
根據上文針對製備19之標題化合物的製法所述之程序自製備16b之產物製備標題化合物。MS (ES-) m/z: 283 (M-H)；LC滯留時間：3.16分鐘。

製備21



步驟1

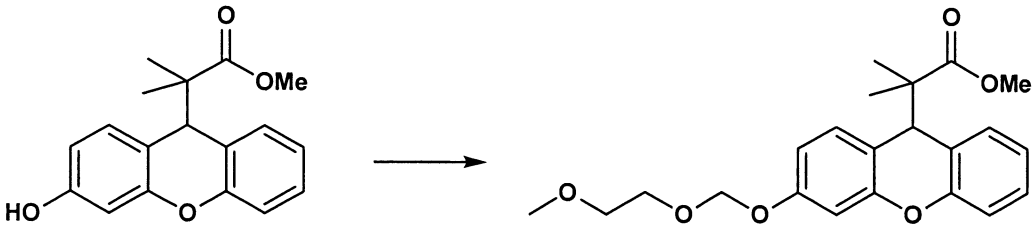
在0℃下在氮氣下向3-羥基-9-H-呫噸酮("齊白鍵聯劑")(1.0 g，4.72 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之懸浮液中經10分鐘逐滴添加醚合三氟化硼(1.8 mL，14.15 mmol)。在0℃下攪拌10分鐘後，將1-甲氧基-2-甲基丙-1-烯基氧基)三甲基矽烷(2.88 mL，14.15 mmol)逐滴添加至懸浮液中，在添加期間產生澄清深褐色溶液，在0℃下將該溶液再攪拌2小時。接著向反應混合物中添加另一份醚合三氟化硼(1.8 mL，14.15 mmol)，接著添加三乙基矽烷(2.26 mL，14.15 mmol)。將反應混合物緩慢溫至室溫且攪拌15小時。向反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液且接著以二氯甲烷萃取。將有機相以另一份飽和碳酸氫鈉洗滌，接著經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由使粗材料通過短矽膠管柱(己烷中30-50%乙酸乙酯)來將其純化，產生呈淺黃色固體狀之產物21a(1.2g，85%產率)。MS (ES-) m/z: 297 (M-H)；LC滯留時間：3.42分鐘。



步驟2

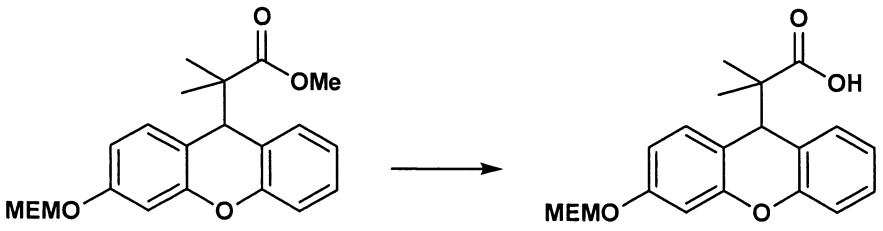
在100℃下將21a(133 mg，0.45 mmol)於甲醇(1 mL)、水(2 mL)、DMSO(1 mL)及4 N KOH水溶液(1.13 mL)中之懸浮液加熱3小時。接著使反應混合物在乙酸乙酯與1 N HCl之間分溶。使有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮得到產物21b(124 mg，97%產率)。LC滯留時間：3.15分鐘。

製備22



步驟1

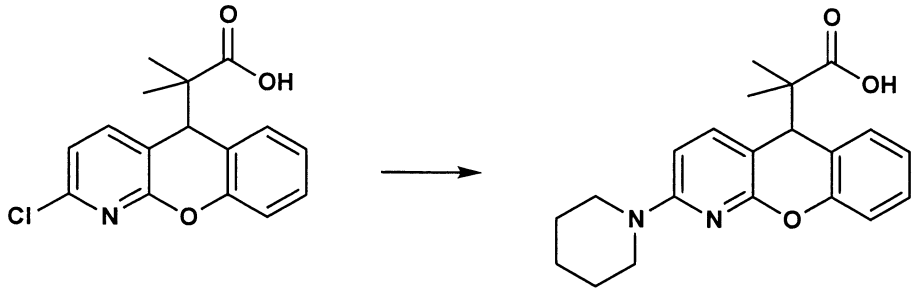
在0℃下向21a(490 mg，1.64 mmol)於THF(15 mL)中之溶液中添加2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)氯(0.282 mL，2.47 mmol)，隨後添加氫化鈉(礦物油中60重量%，85 mg)。1.3小時後，使反應混合物在乙酸乙酯與1 N HCl之間分溶。將有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水依次洗滌，接著經硫酸鈉乾燥且濃縮產生667 mg(約99%)呈油狀之粗產物22a，該粗產物未經進一步純化直接用於下一步驟中。LC滯留時間：3.83分鐘。



步驟2

在100℃下將粗22a(約1.64 mmol)於甲醇(4 mL)、DMSO(3.5 mL)及4 N KOH(4.1 mL)中之混合物攪拌3小時，接著在乙酸乙酯與1 N HCl之間分溶。使有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮。急驟管柱層析(二氧化矽，己烷中50-60%乙酸乙酯)產生呈淺黃色油狀之產物22b(428 mg，兩步驟70%)。LC滯留時間：3.61分鐘。

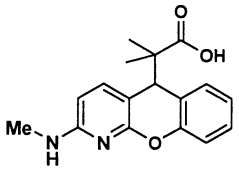
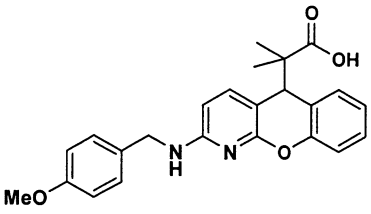
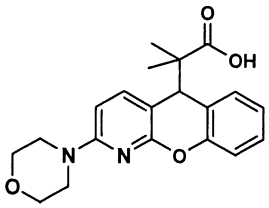
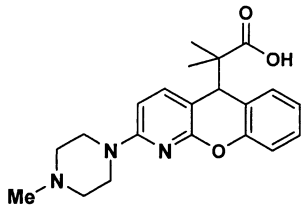
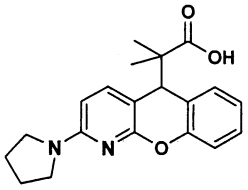
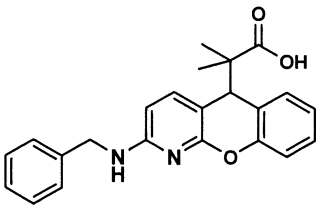
製備23



在150℃下在密封試管中將製備17e之產物(1.0 g，3.30 mmol)於哌啶(15 mL)中之溶液加熱4小時。接著在真空中移除大部分哌啶獲得固體，將該固體懸浮於乙醚於己烷中之1:1溶液中。將此懸浮液以1 N氫氧化鈉溶液洗滌。將水層以己烷中之乙醚(1:1)洗滌兩次，接著以逐滴添加濃HCl酸化至pH 3.0且以乙酸乙酯萃取。將水層以乙酸乙酯洗滌兩次。使經合併之乙酸乙酯層經硫酸鈉乾燥且濃縮產生黃色固體(1.10 g，95%產率)。MS (ES+) m/z: 353 (M+H)；LC滯留時間：3.71分鐘。

製備24至29

以與製備23之產物相同之方式製備以下化合物。

製備編號	結構
24	
25	
26	
27	
28	
29	

製備30

藉由對掌性超臨界流體層析(SFC)將製備17之產物(17e)拆分為純對映異構體。

製備條件A：

管柱：Chiralcel OJ 250×30 mm ID; 10 μm

溫度：環境溫度

移動相：CO_2/MeOH/TFA=85:15:0.1

流動速率：65 mL/min

注射體積：1.2 mL

UV偵測：220 nm

製備條件B：

管柱：Chiralpak AD-H(3×25 cm，5 μm)

BPR壓力：100巴

溫度：35℃

移動相：CO_2/MeOH=88:12

流動速率：150 mL/min

UV偵測：220 nm

注射程式：疊層注射(Stacked Injection)(每循環4.20 min)

注射體積：2.20 mL

樣本製備：20,000 mg/450mL MeOH=46.7 mg/mL

分析條件：

管柱：Chiralpak OJ 250×4.6 mm ID; 10 μm

溫度：環境溫度

移動相：Hex/IPA/TFA=80:20:0.1

流動速率：1.0 mL/min

注射體積：3~15 μl

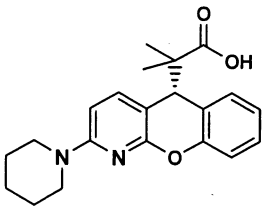
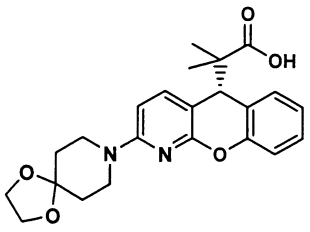
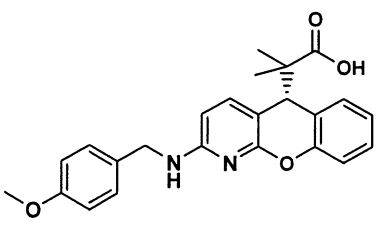
UV偵測：290 nm

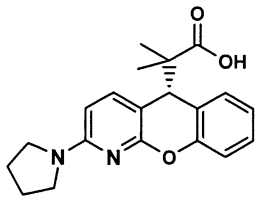
滯留時間(min)：RT_1：5.349 RT_2：8.231

上文所述之在製備(SFC)條件(製備條件A)下溶離之第一個峰在分析型對掌性LC條件下亦第一個溶離。使第一個溶離之物質(30a)的樣本與(R)-(+)-α-甲基苯甲胺共結晶。因此獲得之結晶物質之X射線晶體結構測定證實30a為'R'絕對立體化學。因此，推論"製備條件A"之第二溶離對映異構體(30b)為'S'絕對立體化學。17e之SFC分離條件如上文所述經進一步最優化("製備條件B")，在該狀況下'S'對映異構體(30b)首先溶離，而'R'對映異構體(30a)第二個溶離(藉由比較在上文所述之分析條件下，由兩種製備方法(A與B)獲得之同掌性化合物之層析所證實)。

製備31至34

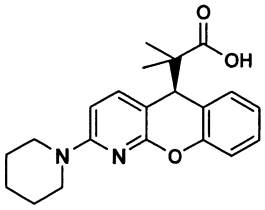
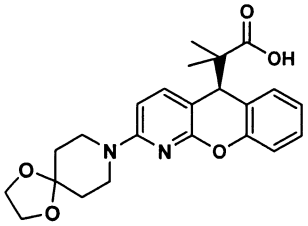
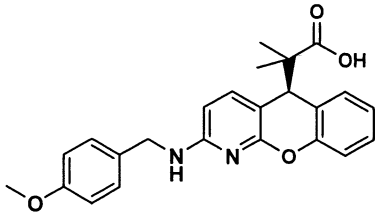
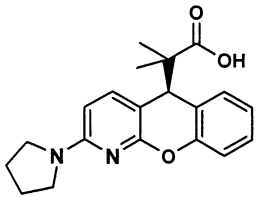
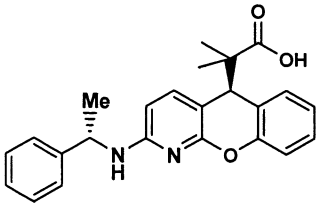
以上文針對製備23至29之標題化合物的製法所述之相同方式自30a製備以下化合物。

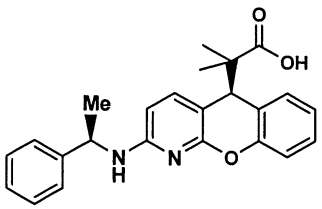
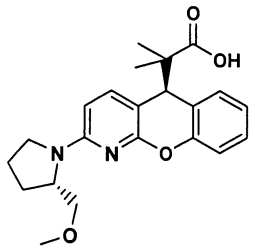
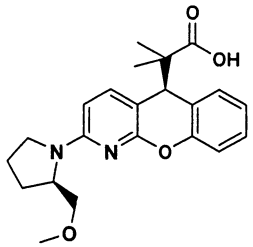
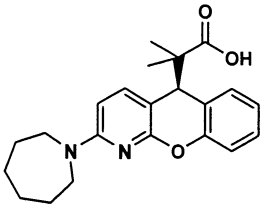
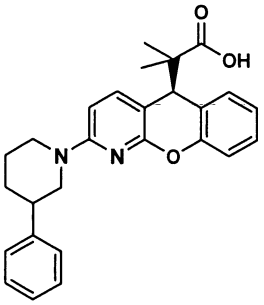
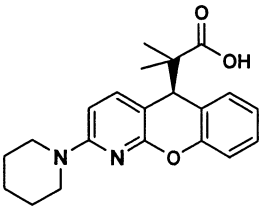
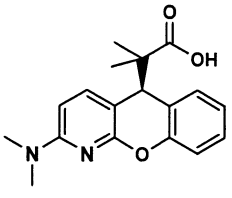
製備編號	結構
31	
32	
33	

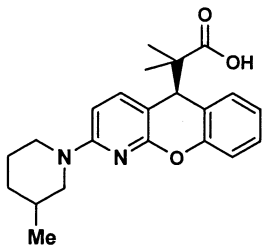
製備編號	結構
34	

製備35至47

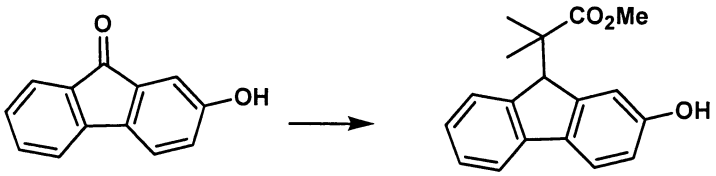
以上文針對製備23至29之標題化合物的製法所述之相同方式自30b製備以下化合物。

製備編號	結構
35	
36	
37	
38	
39	

製備編號	結構
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	

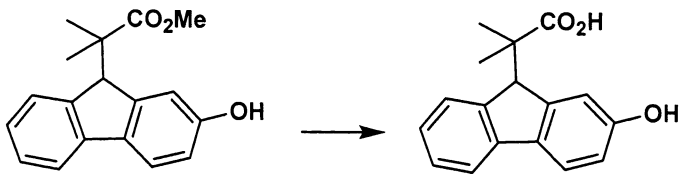
製備編號	結構
47	

製備48



步驟1

在0℃下向2-羥基茚酮(303 mg，1.54 mmol)於二氯甲烷中之鐵銹紅色懸浮液中逐滴添加醚合三氟化硼(0.392 mL，3.09 mmol)，產生微褐色懸浮液。在10℃下10分鐘後，逐滴添加(1-甲氧基-2-甲基丙-1-烯基氧基)三甲基矽烷(0.627 mL，3.09 mmol)產生棕黃色、澄清溶液。在0℃下80分鐘後，添加三氟乙酸(1.1 mL)，接著添加三乙基矽烷(0.494 mL，3.09 mmol)。將反應混合物溫至室溫且攪拌隔夜。在攪拌下向反應混合物中緩慢添加飽和碳酸氫鈉水溶液。將有機層移除、經硫酸鈉乾燥且濃縮產生呈泡沫體狀之48a(452 mg，99%)。粗物質未經進一步純化直接用於下一步驟中。MS (E+) m/z: 305 (M+Na)；LC滯留時間：3.55分鐘。

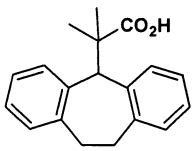
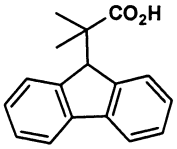
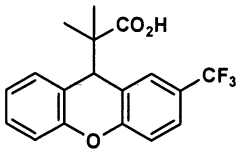


步驟2

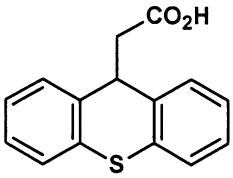
以上文針對22b之製法所述之方式獲得產物(48b)。MS (E+) m/z: 286 ($M+H_2O$)；MS (E-) m/z: 267 (M-H)；LC滯留時間：3.32分鐘。

製備49至51

以針對製備10之標題化合物的製法所述之方式，以二苯并環庚酮、9-芴酮或2-三氟甲基呫噸-9-酮置換噻噸-9-酮製備以下化合物。

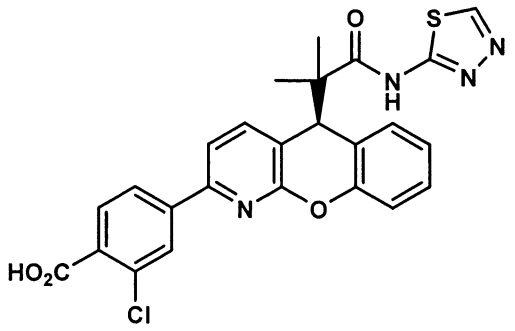
製備編號	結構
49	
50	
51	

製備52



如Jones等人(J. Am. Chem. Soc., 1948, 70, 2843)所述，以上文針對製備9之標題化合物的製法所述之方式製備標題化合物。

製備53



步驟1

向(S)-2-(2-氯-5*H*-吡烯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-甲基丙酸(30b，10 g，32.9 mmol)於乙腈(200 ml)中之溶液中添加三乙胺(22.94 ml，165 mmol)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲鎓PF6(HATU)(16.27 g，42.8 mmol)及1,3,4-噻二唑-2-胺(9.99 g，99 mmol)。在80℃下將所得混合物加熱12小時。接著將反應混合物在真空中濃縮且使殘餘物在EtOAc與1 N HCl之間分溶。將所得有機層以飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，接著乾燥(Na_2SO_4)且濃縮產生固體。在溫和加溫下，將固體溶解於EtOH(400 mL)中。逐份添加1 N HCl(約200 mL)。將固體收集且以水洗滌，在真空泵上乾燥隔夜產生10 g(79%)(S)-2-(2-氯-5H-吡烯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-甲基-N-(1,3,4-噻二唑-2-基)丙醯胺(53a)。MS (E+) m/z: 387 (M+H)；LC滯留時間：3.12分鐘。

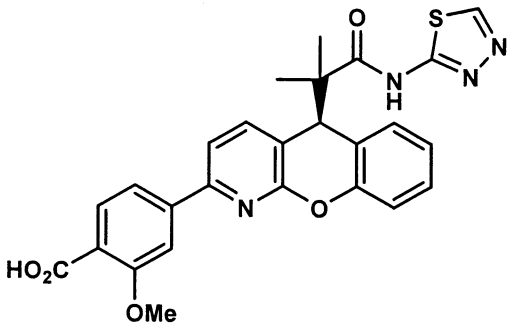
步驟2

向(S)-2-(2-氯-5H-吡烯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-甲基-N-(1,3,4-噻二唑-2-基)丙醯胺(53a)(1 g，2.58 mmol)於DMF(40 mL)中之溶液中添加4-硼醯基-2-氯苯甲酸(1.036

g，5.17 mmol)(來自68106-008之粗物質)及正磷酸鉀(5.17 mL，10.34 mmol)。使氬氣鼓泡通過該溶液歷時10分鐘，且接著添加肆-(三苯膦)鈀(0.209 g，0.181 mmol)。使氬氣再保持鼓泡5分鐘，將反應容器密封且在90℃下加熱4小時。過濾，接著以EtOAc洗滌。添加1 N HCl直至pH值為約2.0，且接著以EtOAc萃取(3次)。將經合併之有機層以鹼(1 N NaOH，3次)洗滌，且接著將鹼溶液酸化至pH值為約2.0，以EtOAc萃取(3次)，乾燥(Na_2SO_4)，濃縮。

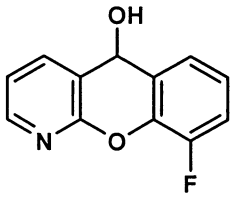
藉由上述順序再純化，亦即溶解於EtOAc中，以1 N NaOH洗滌，且接著酸化至pH值為約2.0，以EtOAc萃取，乾燥(Na_2SO_4)且濃縮。MS (E+) m/z: 507 (M+H)；LC滯留時間：3.51分鐘。

製備54



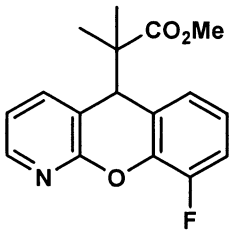
以與上文針對製備53之標題化合物的製法所述之相同方式自53a之產物製備標題化合物。MS (E+) m/z: 503.2 (M+H)；LC滯留時間：3.30分鐘。

製備55



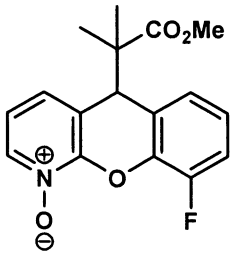
步驟1

以上文針對製備17a之標題化合物的製法所述之相同方式自9-氟-5*H*-吃烯并[2,3-*b*]吡啶-5-酮製備標題化合物(55a)。根據Villani等人(J. Med. Chem. 1975, 18, 1-8)之方法，以2-氟苯酚取代苯酚製備9-氟-5*H*-吃烯并[2,3-*b*]吡啶-5-酮。



步驟2

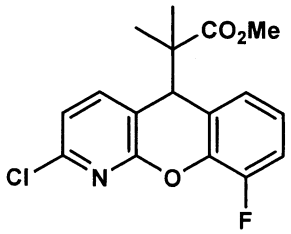
以上文針對自17a製備17b所述之相同方式自55a製備標題化合物(55b)。MS (E+) m/z: 302 (M+H)；LC滯留時間：2.96分鐘。



步驟3

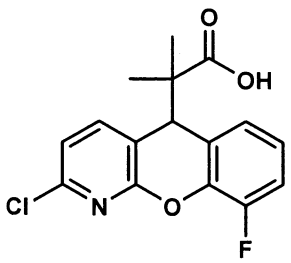
以上文針對自17b製備17c所述之相同方式自55b製備標

題化合物(55c)。MS (E+) m/z: 318 (M+H)；LC滯留時間：2.13分鐘。



步驟4

以上文針對自17c製備17d所述之相同方式自55c製備標題化合物(55d)。MS (E+) m/z: 336 (M+H)；LC滯留時間：3.26分鐘。



步驟5

以上文針對自17d製備製備17e之標題化合物所述之相同方式自55d製備標題化合物(55e)。MS (E+) m/z: 322 (M+H)；LC滯留時間：3.11分鐘。

製備56

藉由對掌性超臨界流體層析(SFC)將製備55之產物(55e)拆分為純對映異構體(56a及56b)。

製備條件：

製備管柱：　Chiralcel OJ-H(3×25 cm，5 μm)

BPR壓力：　100巴

溫度： 35℃

流動速率： 70 mL/min

移動相： CO_2/[IPA:ACN 1:1 w 0.1% TFA](90/10)

偵測器波長： 212 nm

分離程式： 順序注射

注射： 0.25 mL/(100.0 mg/mL)，循環時間為7.5分鐘

樣本製備： 2 g/20 mL ACN/MeOH(1:1 v/v)

分析條件：

分析管柱： Chiralcel OJ-H(0.46×25cm，5μm)

BPR壓力： 100巴

溫度： 35℃

流動速率： 2.0 mL/min

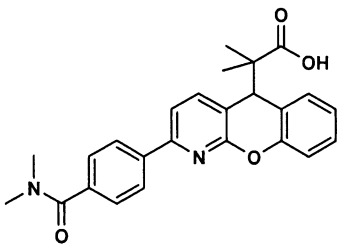
移動相： CO_2/[IPA:ACN 1:1 w 0.1% TFA](90/10)

偵測器波長： 212 nm

滯留時間(min)：RT_1：7.43 RT_2：8.81

在製備條件下溶離之第一化合物(56a)在上文所述之分析條件下亦以較短滯留時間溶離。

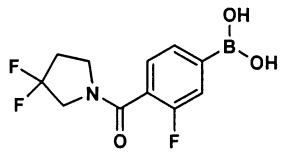
製備57



使17e(10367，第107頁，製備17)(1.45 g，4.77 mmol)、

4-(N,N-二甲胺基羰基)苯基硼酸(Combi-Blocks Inc.，1.35 g，1.5當量)、$Pd(Ph_3P)_4$(0.67 g，0.12當量)及K_3PO_4(12 mL，5當量)之2 M溶液的DMF(50 mL)溶液藉由真空-N_2再填充循環兩次脫氣且接著在100℃下在N_2下加熱5小時。冷卻至室溫後，將粗物質倒入1 N HCl中且以乙酸乙酯萃取。將乙酸乙酯相以水及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且過濾。將濾液濃縮產生呈白色針狀晶體之預期產物(1.59 g，80%產率)。MS (ES+) m/z: 417 (M+H)；LC滯留時間：3.79分鐘(分析型HPLC方法D)。

製備58

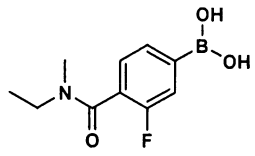
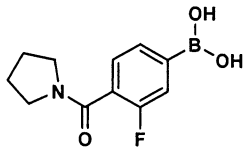
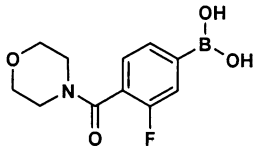
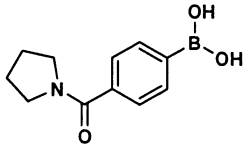
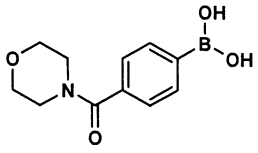


在室溫下將4-硼醯基-2-氟苯甲酸(Combi-Bocks Inc.，1 g，5.44 mmol)、3,3-二氟吡咯啶鹽酸鹽(Matrix Scientific，1 g，1.3當量)、DIPEA(2.85 mL，3當量)及HATU(2.163 g，1當量)之DMF(6 mL)溶液攪拌1小時。將粗物質倒入1 N HCl(16 mL)中且以乙酸乙酯(40 mL)萃取。將水相以固體NaOH接著以K_2CO_3中和至pH 7，且以乙酸乙酯萃取。將經合併之乙酸乙酯萃取物經$MgSO_4$乾燥且濃縮產生濃稠褐色油狀物。在添加大約等體積之水後，緩慢沈澱出白色針狀晶體。將固體藉由過濾收集且以少量乙醚洗滌產生預期產物(0.7811 g)。將濾液藉由製備型逆相HPLC(使用Shimadzu 10A液相層析儀及Waters Sunfire S10 30×250

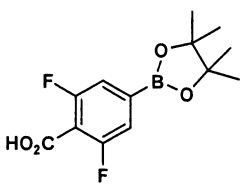
mm管柱)純化產生另外0.5632 g預期產物。總產量為1.3443 g(91%)。MS (ES+) m/z: 274 (M+H)；LC滯留時間：2.68分鐘(分析型HPLC方法D)。

製備59至63

使用與製備58類似之程序，藉由使市售胺與醚酸偶合製備以下中間物。

製備編號	結構
59	
60	
61	
62	
63	

製備64

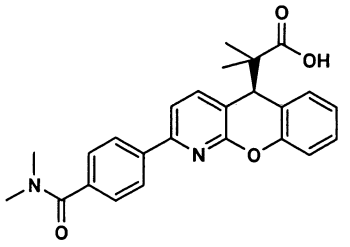
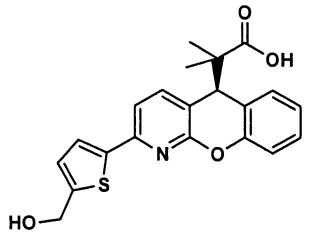
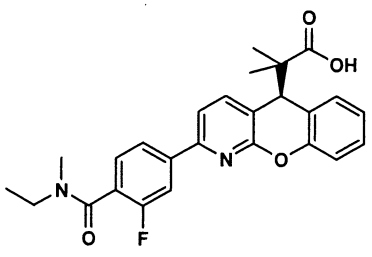


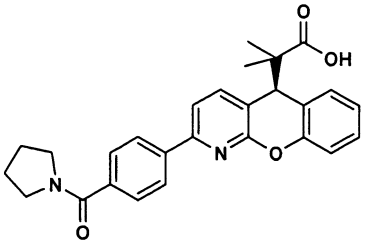
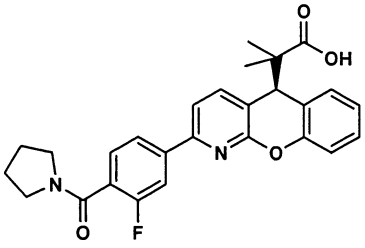
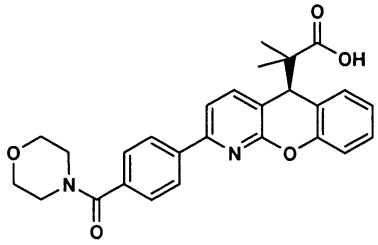
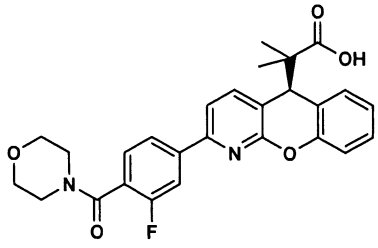
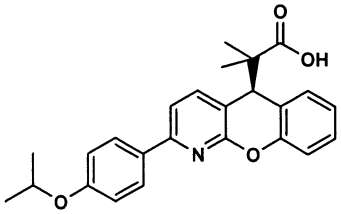
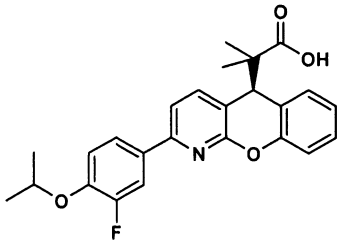
將4-溴-2,6-二氟苯甲酸(0.4 g，1.6 mmol)、

4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼戊烷)(0.5 g，2.0 mmol)、$PdCl_2$(dppf)(0.12 g，0.17 mmol)及乙酸鉀(0.49 g，4.9 mmol)之二噁烷(16.5 mL)溶液置於密封瓶中且藉由真空-N_2再填充循環兩次脫氣。將混合物加熱至80℃歷時21小時，冷卻至室溫且經由短矽膠床過濾。將濾液濃縮且藉由急驟管柱層析(ISCO 12 g矽膠濾筒，20-100%乙酸乙酯-己烷)純化產生呈褐色油狀之預期產物(0.11 g，19%)。MS (ES-) m/z: 283 (M-H)；LC滯留時間：1.48分鐘(分析型HPLC方法D)。

製備65至73

根據與製備57類似之程序，藉由使硼酸(市售的或在製備58-63中製備)與30b鈴木偶合來製備以下中間物。

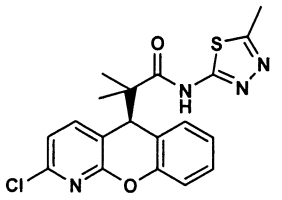
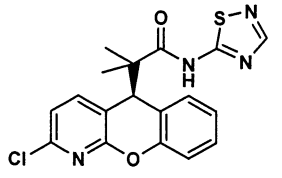
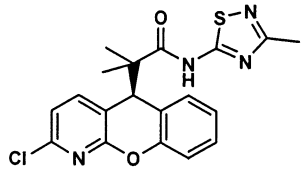
製備編號	結構
65	
66	
67	

製備編號	結構
68	
69	
70	
71	
72	
73	

製備74至76

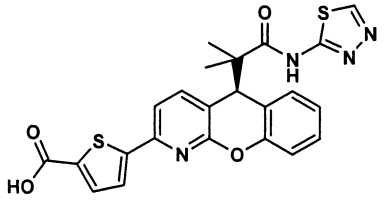
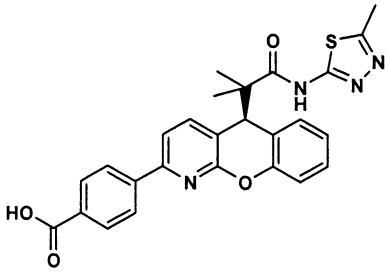
根據與製備53第一步驟之產物(53a)類似之程序，藉由使

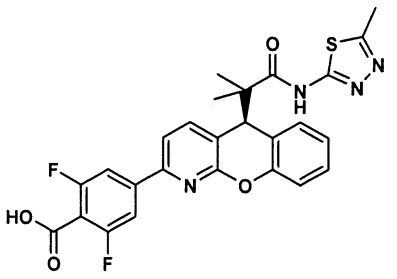
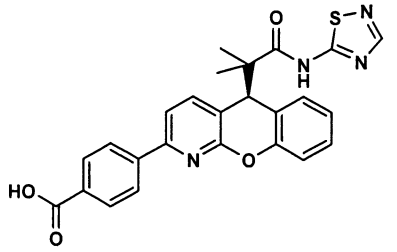
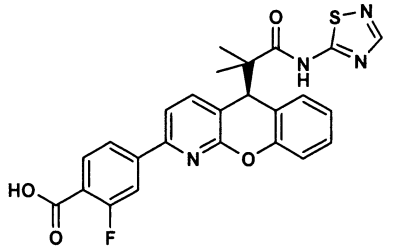
市售胺基唑與製備(30b)之'S'對映異構體反應來製備以下中間物。

製備編號	結構
74	
75	
76	

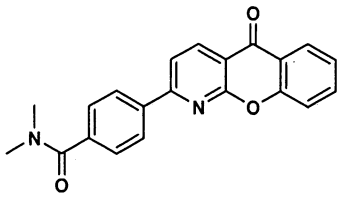
製備77至81

根據與製備57類似之程序，藉由使酬酸(市售的或在製備58至64中製備)與製備53a、58至64之中間物鈴木偶合來製備以下中間物。

製備編號	結構
77	
78	

製備編號	結構
79	
80	
81	

製備82



步驟1

在室溫下將4-乙醯基苯甲酸(10.0 g，60.9 mmol)、40%二甲胺水溶液(8.24 g，73.1 mmol)、EDC(14.0 g，73.1 mmol)、HOBT(11.2 g，73.1 mmol)及DIEA(21.3 mL，122 mmol)於CH_3CN(150 mL)中之混合物攪拌15小時且濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(600 mL)中，以水(2×80 mL)、鹽水(80 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)且濃縮產生4-乙醯基-N,N-二甲基苯甲醯胺(9.80 g，84%)。MS (E+) m/z: 191 (M+H)；

HPLC滯留時間：0.88分鐘(分析型HPLC方法F)。

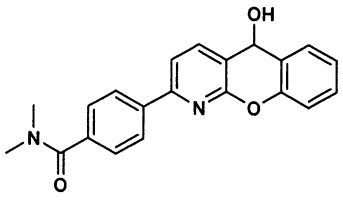
步驟2

將4-乙醯基-N,N-二甲基苯甲醯胺(9.80 g，51.2 mmol)與DMF二甲縮醛(60 mL)之混合物加熱至回流歷時15小時，冷卻至室溫且濃縮。使殘餘物自乙酸乙酯中再結晶產生呈褐色固體狀之(E)-4-(3-(二甲胺基)丙烯醯基)-N,N-二甲基苯甲醯胺(8.80 g，70%)。MS (E+) m/z: 247 (M+H)。

步驟3

將(E)-4-(3-(二甲胺基)丙烯醯基)-N,N-二甲基苯甲醯胺(4.0 g，16.3 mmol)、3-(2-氟苯基)-3-側氧基丙腈(3.44 g，21.1 mmol)及乙酸(4.65 mL，81.0 mmol)於DMF(40 mL)中之混合物加熱至120℃。在120℃下48小時後，將混合物冷卻至室溫，以乙酸乙酯(600 mL)稀釋，以飽和$NaHCO_3$(80 mL)、水(80 mL)及鹽水(80 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮。將殘餘物以MeOH處理且過濾產生呈褐色固體狀之預期產物(2.70 g，48%)。MS (E+) m/z: 345 (M+H)；HPLC滯留時間：1.67分鐘(分析型HPLC方法F)。

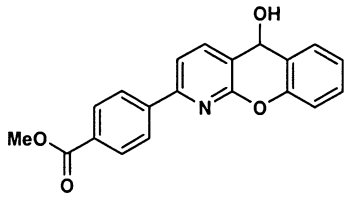
製備83



在0℃下將硼氫化鈉(1.48 g，39.2 mmol)添加至製備82之產物(2.70 g，7.84 mmol)於MeOH(160 mL)及二氯甲烷(40 mL)中之溶液中。在此溫度下2小時後，將混合物以飽和

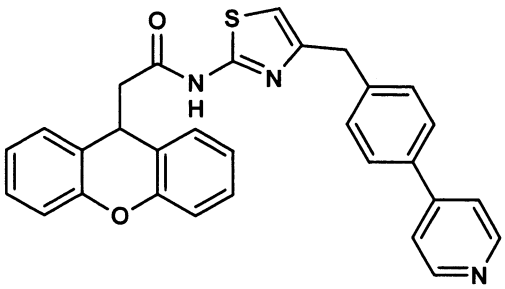
$NaHCO_3$(40 mL)中止。將有機溶劑在真空中蒸發。將水性殘餘物以二氯甲烷(3×100 mL)萃取。將經合併之有機萃取物以水(30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮產生預期產物(1.80 g，66%)。MS (ES+) m/z: 347 (M+H)。

製備84



根據製備82之步驟2及3及製備83之程序，自4-乙醯基苯甲酸甲酯製備標題化合物。MS (ES+) m/z: 334 (M+H)。

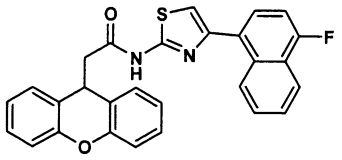
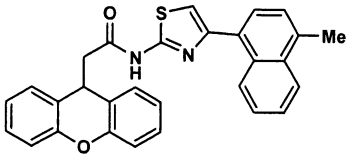
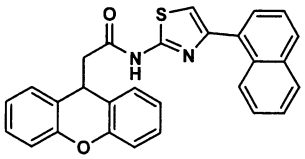
實例1



向製備9之產物(34 mg，0.14 mmol)於DMF(1.2 mL)中之溶液中依次添加三乙胺(0.049 mL，0.35 mmol)、HOAt(23 mg，0.17 mmol)、EDC(33 mg，0.17 mmol)及製備4之產物(42 mg，0.16 mmol)。在85℃下將所得混合物加熱16小時，經由0.45微米針筒尖端過濾器過濾且藉由製備型HPLC純化。獲得呈白色固體狀TFA鹽形式之產物(30 mg，Y=35%)。MS (E+) m/z: 490 (M+H)；LC滯留時間：3.24分鐘。

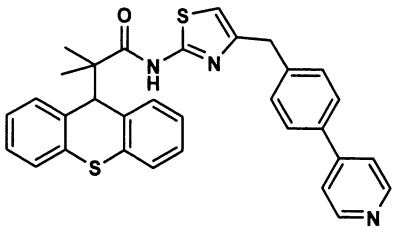
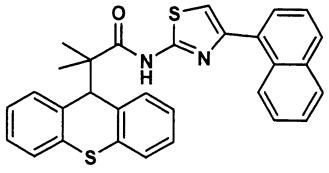
實例2至4

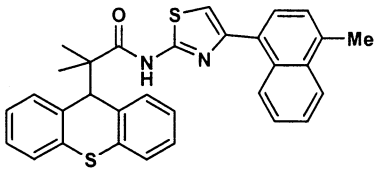
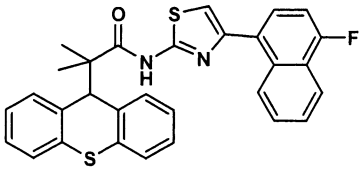
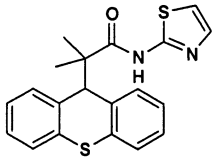
以針對實例1之標題化合物的製法所述之相同方式，使用製備1至3之胺製備以下實例2至4。

實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
2		3.872	467
3		3.935	463
4		3.785	449.00

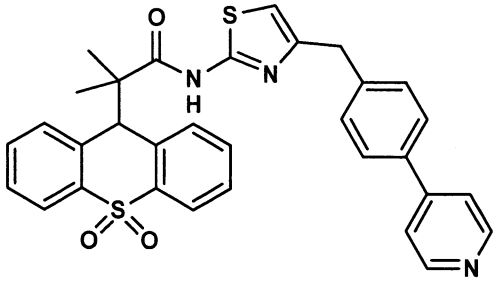
實例5至9

以針對實例1之標題化合物的製法所述之相同方式，使用製備10之羧酸產物及製備1至4之胺及2-胺基噻唑製備以下實例5至9。

實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
5		3.48	534
6		3.25	493

實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
7		3.88	507
8		3.37	511
9		3.87	365

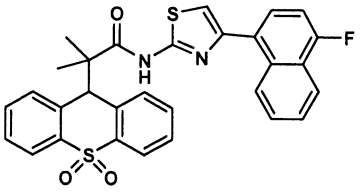
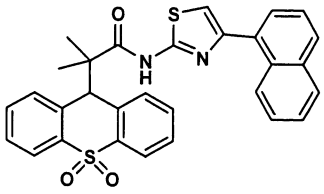
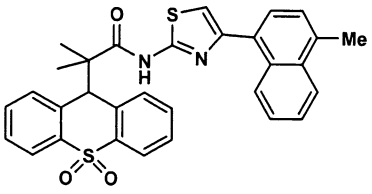
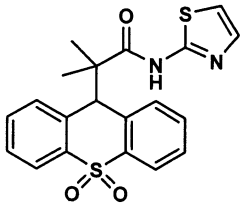
實例10



向製備11之產物(90 mg，0.29 mmol)於乙腈(4 mL)中之溶液中添加HOAt(46 mg，0.34 mmol)及EDC(66 mg，0.34 mmol)。在室溫下將所得溶液攪拌1小時，接著以三乙胺(0.1 mL)及製備4之產物(84 mg，0.31 mmol)處理且在密封壓力容器中在140℃下加熱1.5小時。接著將溶液濃縮且藉由HPLC純化。將因此獲得之產物自水/乙腈中凍乾產生呈白色固體狀TFA鹽形式之標題化合物(45 mg)。MS (E+) m/z: 566 (M+H)；LC滯留時間：2.89分鐘。

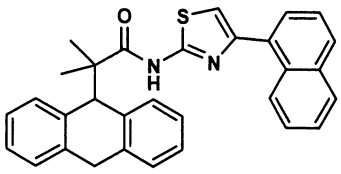
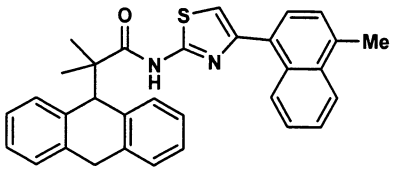
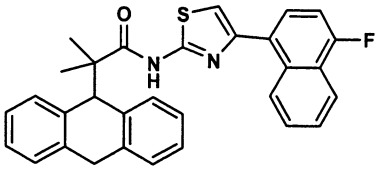
實例11至14

以針對實例10之標題化合物的製法所述之相同方式，使用製備1至3之胺或2-胺基噻唑製備以下實例11至14。

實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
11		3.592	543
12		3.512	525
13		3.68	539
14		3.04	399

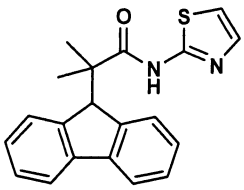
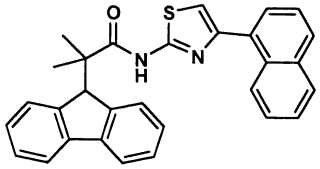
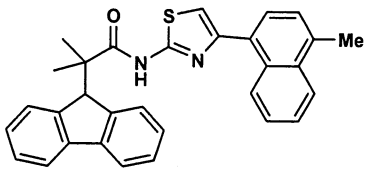
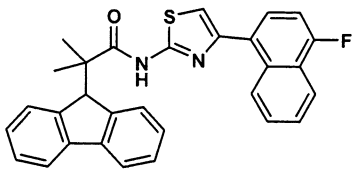
實例15至17

以針對實例10之標題化合物的製法所述之相同方式，使用製備12之產物及製備1至3之胺製備以下實例15至17。

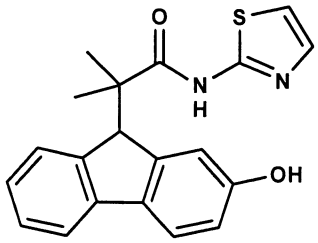
實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
15		3.18	475
16		3.42	489
17		3.31	493

實例18至21

以針對實例18之標題化合物的製法所述之相同方式，使用製備50之產物及製備1至3之胺或2-胺基噻唑製備以下實例18至21。

實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
18		4.11	335
19		3.18	461
20		3.41	475
21		3.30	479

實例22

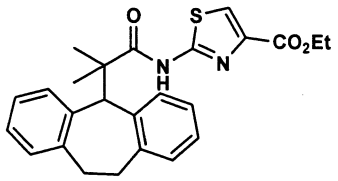
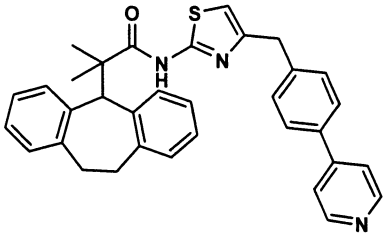
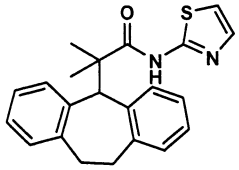


(+/-)

以與上文針對實例10之標題化合物的製法所述之方式，使用製備48b之產物製備標題化合物。MS (E+) m/z: 351 (M+H)；LC滯留時間：3.33分鐘。

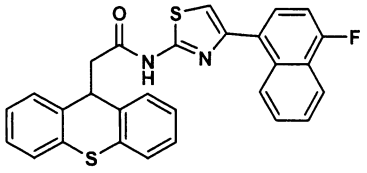
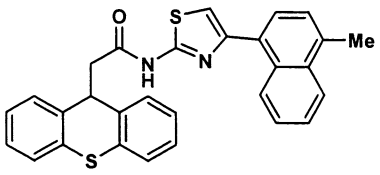
實例23至25

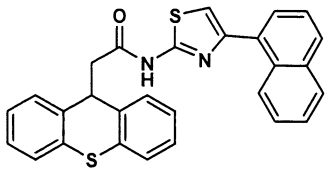
以針對實例10之標題化合物的製法所述之相同方式，使用製備49之產物及製備2或4之胺或2-胺基噻唑製備以下實例23至25。

實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
23		4.213	435.16
24		3.527	530.16
25		3.937	363.25

實例26至28

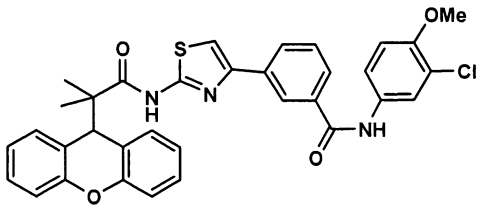
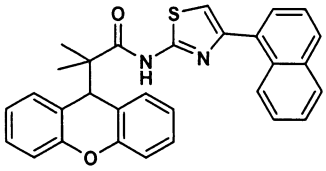
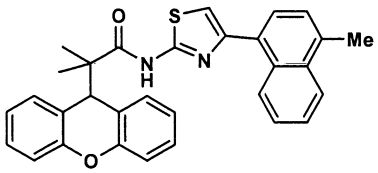
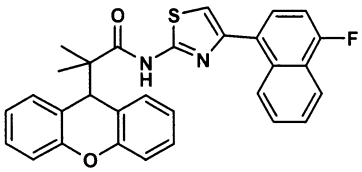
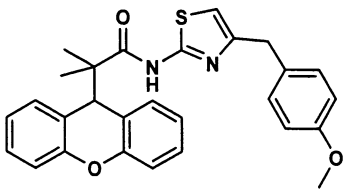
以針對實例10之標題化合物的製法所述之相同方式，使用製備52之產物及製備1至3之胺製備以下實例26至28。

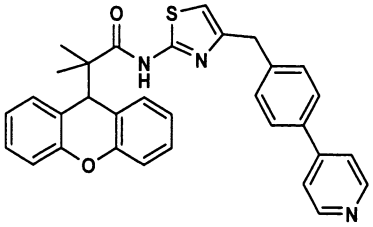
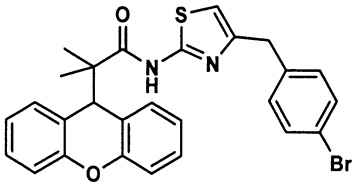
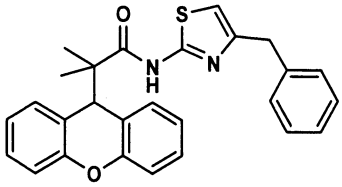
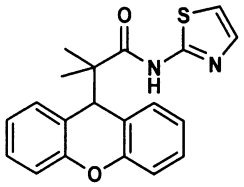
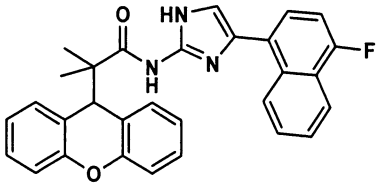
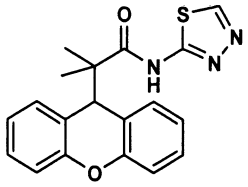
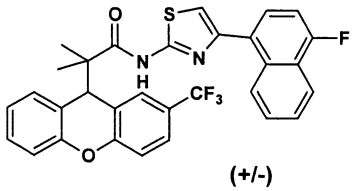
實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
26		3.885	483
27		3.945	479

實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
28		3.822	465

實例29至40

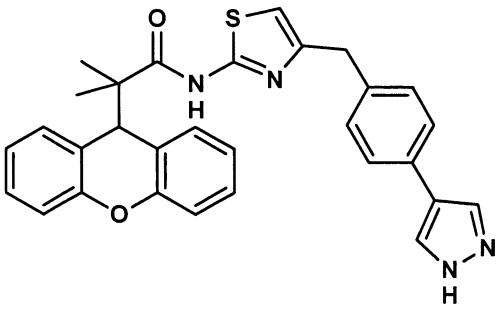
以針對實例10之標題化合物的製法所述之相同方式，使用製備13或製備51之羧酸及市售之胺或製備1至7、4b或14之胺製備以下實例29至40。

實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
29		3.825	610.06
30		3.13	477
31		3.39	491
32		3.28	495
33		4.22	471

實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
34		3.37	518
35		5.34	521
36		4.44	441
37		4.14	351
38		3.87	478
39		3.53	*
40	 (+/-)	4.65	563

*觀測到m/e 350(陰離子電噴霧)

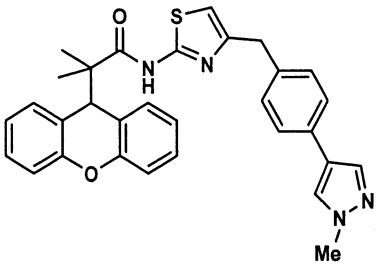
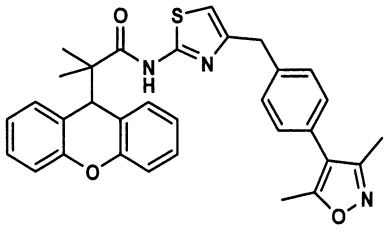
實例41



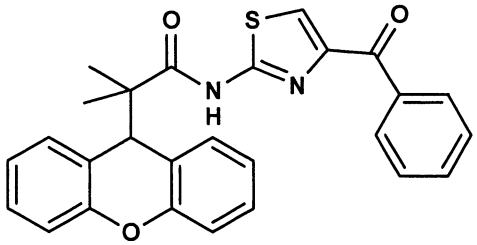
在微波反應容器中將實例35之標題化合物(25 mg，0.048 mmol)及4,4,5,5-四甲基-2-[1H-吡唑-4-基]-1,3,2-二氧硼戊烷(19 mg，0.098 mmol)溶解於DMF(2 mL)中。添加磷酸鉀水溶液(2.0 M，0.1 mL)且將混合物以氮氣淨化5分鐘。接著，將肆(三苯膦)鈀(21 mg，0.018 mmol)添加至混合物中，將該混合物於Smith微波反應器中150℃下加熱30分鐘。接著將反應混合物經矽藻土過濾，以乙酸乙酯洗滌。使濾液在乙酸乙酯與水之間分溶，且將有機層移除，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC純化粗物質產生標題化合物(18 mg，75%產率)。MS (E+) m/z: 507 (M+H)；LC滯留時間：4.66分鐘。

實例42至43

以與實例41之標題化合物相同之方式，使用市售酮酸鹽或酮酸製備以下實例42及43。

實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
42		4.80	521
43		4.68	536

實例44



(a)向市售1-苯基-1,2-丙二酮(3.3 g，27.3 mmol)於30 mL中之溶液中逐滴添加溴(34.7 g，217 mmol)於5 mL $CHCl_3$中之溶液。將反應物在回流下加熱12小時。將反應物以水稀釋且以$CHCl_3$萃取兩次。使$CHCl_3$萃取物經$MgSO_4$乾燥、過濾且藉由旋轉蒸發器濃縮產生5.0 g(100%)深色固體45a。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03 (d, 2H), 7.68 (t, 1H), 7.53 (dd, 2H), 4.4 (s, 2H)。

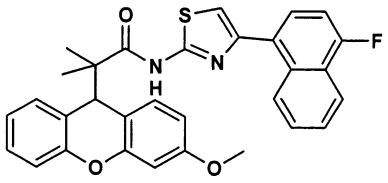
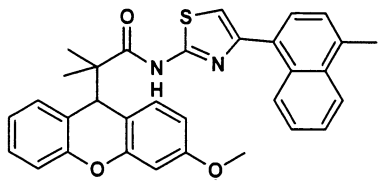
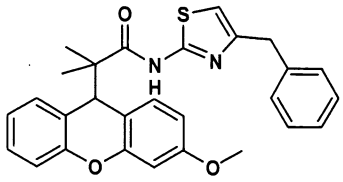
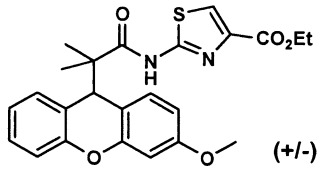
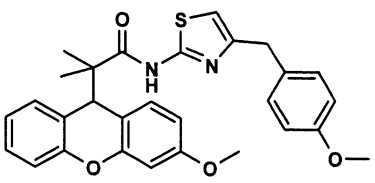
(b)向45a(1.5 g，6.6 mmol)於25 mL EtOH中之溶液中一次性添加硫脲(0.55 g，7.2 mmol)。將反應物在回流下加熱4小時。將反應物以水稀釋且以EtOAC萃取兩次。使EtOAc萃取物經$MgSO_4$乾燥、過濾且藉由旋轉蒸發器濃縮產生

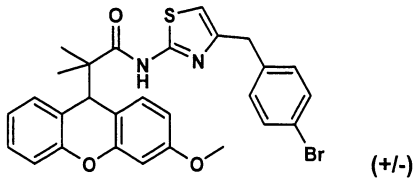
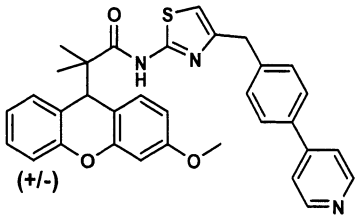
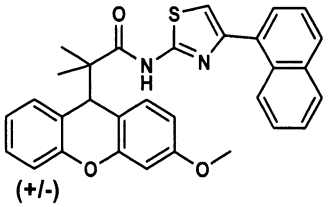
1.28 g(89%)46b。MS實驗值：(M+H)+=205。

(c)以針對實例10之標題化合物的製法所述之相同方式，使用製備12之羧酸及45b之胺製備標題化合物。MS (E+) m/z: 455 (M+H)；LC滯留時間：4.79分鐘。

實例45至52

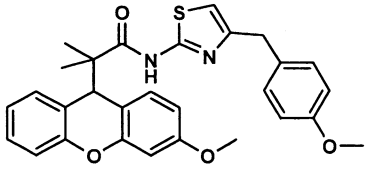
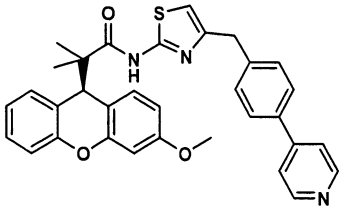
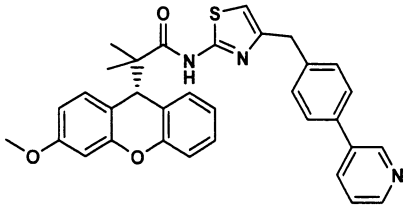
以針對實例10之標題化合物的製法所述之相同方式，使用製備15之羧酸及市售之胺或製備1至4、7、8或4b之胺製備以下實例45至52。

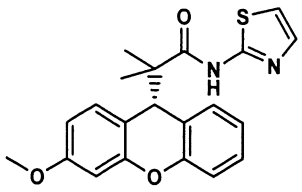
實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
45	 (+/-)	4.57	525
46	 (+/-)	4.70	521
47	 (+/-)	4.25	472
48	 (+/-)	4.02	453
49	 (+/-)	4.22	501

實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
50		4.59	549, 551
51		3.60	548
52		4.43	507

實例53至56

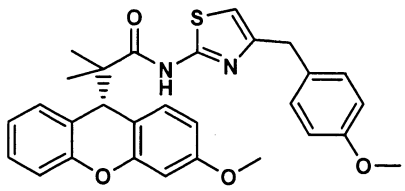
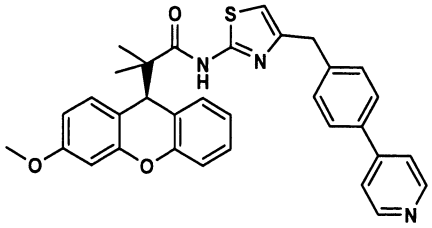
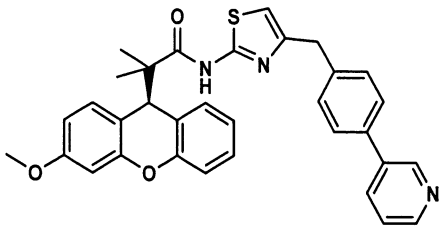
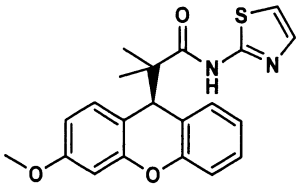
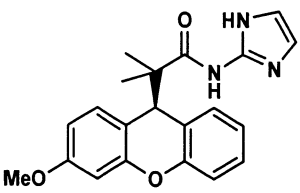
以針對實例45至52之標題化合物的製法所述之相同方式，自製備16之R-對映異構體羧酸及2-胺基噻唑或製備8、4及5之胺製備以下實例53至56。

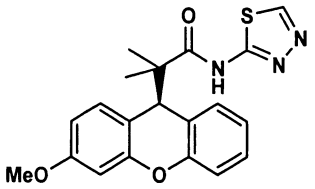
實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
53		4.23	501
54		3.60	548
55		3.83	548.3

實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
56		3.82	381

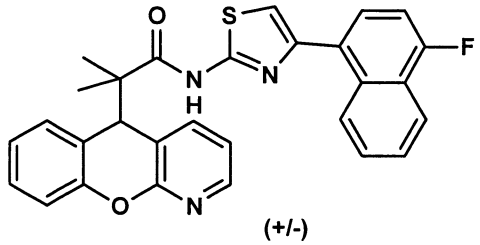
實例57至62

以針對實例45至52之標題化合物的製法所述之相同方式，自製備16之S-對映異構體羧酸及製備4、5及8之胺或市售之胺製備以下實例57至62。

實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
57		4.23	501
58		3.59	548
59		3.83	548
60		3.81	381
61		2.79	364

實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
62		3.58	382

實例63



(+/-)

步驟1

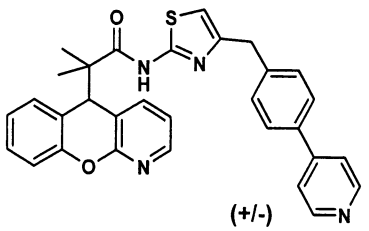
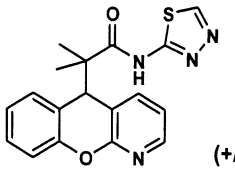
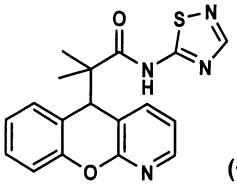
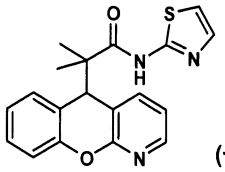
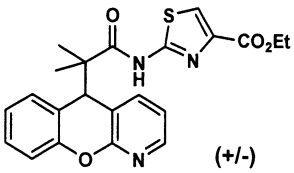
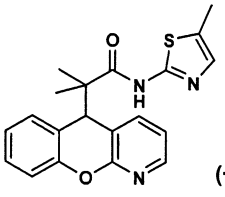
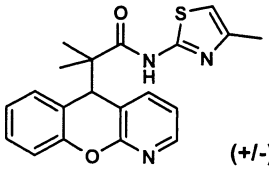
向製備17b之產物(1.0 mmol，3.72 g)於甲醇(30 mL)及THF(15 mL)中之溶液中添加4 N氫氧化鉀水溶液(9.3 mL)。在80℃下將所得混合物加熱16小時，接著以逐滴添加濃HCl酸化至約pH 2。將混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層移除、經硫酸鈉乾燥，接著濃縮產生呈固體狀之羧酸65a(990 mg，99%)。MS (E+) m/z: 270 (M+H)；LC滯留時間：2.84分鐘。

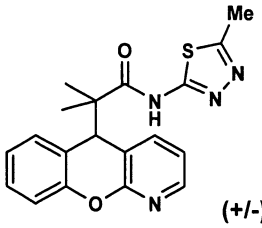
步驟2

在80℃下將步驟1之產物(20 mg，0.052 mmol)、三乙胺(0.022 mL，0.16 mmol)、HOBT水合物(8.4 mg，0.062 mmol)及EDC(12.0 mg，0.062 mmol)於乙腈(0.6 mL)中之混合物加熱4小時。藉由製備型HPLC純化得到產物，將該產物凍乾產生無色固體。MS (E+) m/z: 496 (M+H)；LC滯留時間：4.17分鐘。

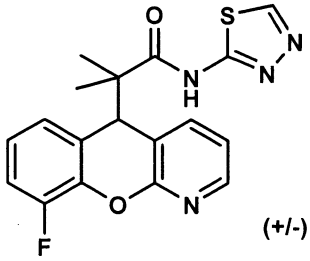
實例64至71

以上文針對實例63之標題化合物的製法所述之方式或以針對實例45至52之標題化合物的製法所述之方式，使用實例63，步驟1之羧酸及市售之胺或如製備部分中所述製備之胺製備以下實例64至71。

實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
64	 (+/-)	2.99	519
65	 (+/-)	2.81	353
66	 (+/-)	3.07	353
67	 (+/-)	3.11	352
68	 (+/-)	3.50	424
69	 (+/-)	3.30	366
70	 (+/-)	3.26	366

實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
71		3.02	367

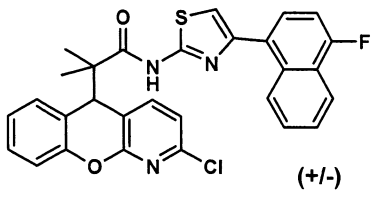
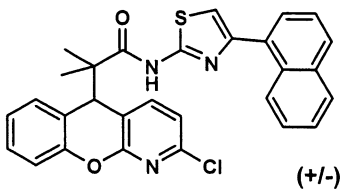
實例72

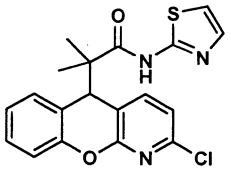
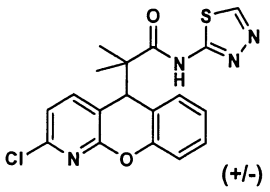


以上文針對實例63至71的製法所述之相同方式自製備55b之標題化合物製備標題化合物。MS (E+) m/z: 371 (M+H)；LC滯留時間：2.51分鐘。

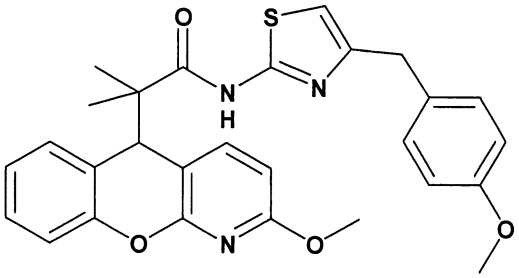
實例73至76

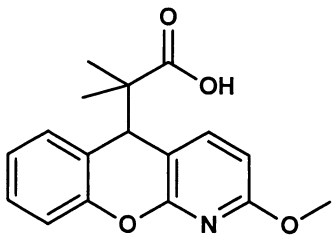
以針對實例45至52之標題化合物的製法所述之相同方式，自製備17e之產物及自商業來源購得或自上文所述之製備獲得之胺製備以下實例73至76。

實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
73		4.31	530
74		4.23	512

實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
75		3.48	386
76		3.37	387

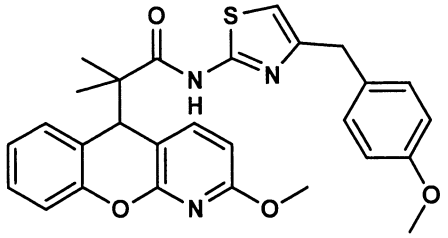
實例77





步驟1

藉由微波在140℃下將甲醇(3 mL)中之製備17e之標題化合物(150 mg，0.50 mmol)與甲醇(25重量%，1.23 mL)中之甲醇鈉的混合物加熱40分鐘，接著以添加濃HCl酸化。使所得懸浮液在二氯甲烷與水之間分溶，將有機層移除，經硫酸鈉乾燥且濃縮產生步驟1之產物(120 g，80%)，該產物未經進一步純化直接用於下一步驟中。LC滯留時間：3.23分鐘。

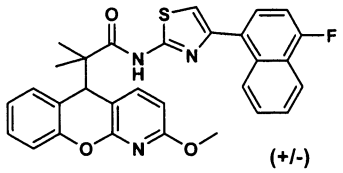
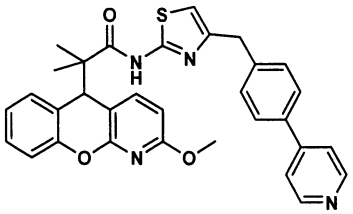
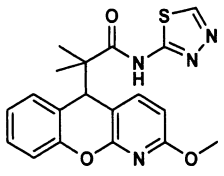


步驟2

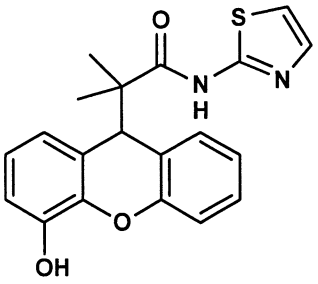
以針對47至54之標題化合物的製法所述之相同方式，自步驟1之產物及製備8之胺製備標題化合物。MS (E+) m/z: 502 (M+H)；LC滯留時間：4.06分鐘。

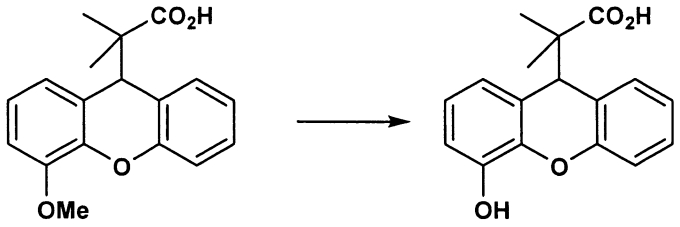
實例78至80

以上文針對實例77之標題化合物的製法所述之方式，以製備1及製備4之胺置換製備8之胺或2-胺基-1,3,4-噻二唑製備以下實例78至80。

實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
78		4.29	526
79		3.20	549
80		3.16	383

實例81

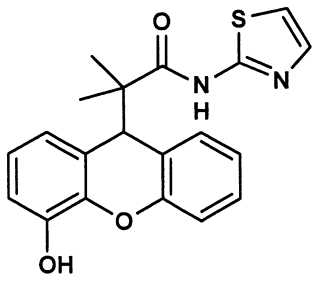




80a

步驟1

藉由微波在205℃下將酸18e(50 mg，0.17 mmol)、硫酚(0.019 mL，0.18 mmol)及碳酸鉀(25 mg，0.18 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(NMP)(1.5 mL)中之混合物加熱70分鐘。添加另一份硫酚(0.01 mL)及碳酸鉀(12 mg)，且藉由微波在205℃下將混合物再加熱30分鐘。接著使反應混合物在乙酸乙酯與0.5 N HCl之間分溶。將有機層移除且經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由製備型HPLC純化產生呈非晶形固體狀的步驟1之產物(80a)(32 mg，66%)。MS (ES-) m/z: 283 (M-H)；LC滯留時間：3.02分鐘。

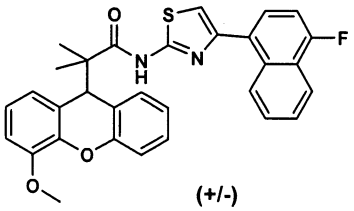
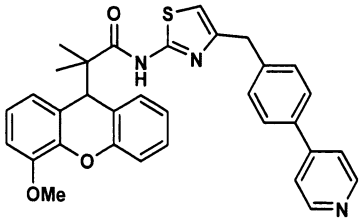
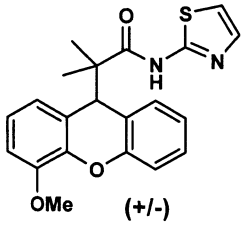


步驟2

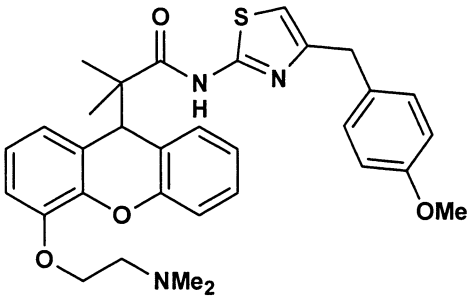
在65℃下將步驟1之產物(19 mg，0.07 mmol)、三乙胺(0.024 mL，0.175 mmol)及HOAt(11 mg，0.08 mmol)於乙腈(1 mL)中之溶液攪拌35分鐘。將2-胺基噻唑(8 mg，0.077 mmol)添加至反應混合物中，將該混合物在140℃下加熱1小時。藉由製備型HPLC純化反應混合物產生標題化合物(11 mg)。MS (ES+) m/z: 367 (M+H)；LC滯留時間：3.26分鐘。

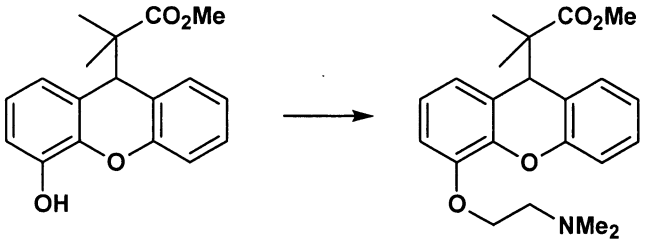
實例82至84

以上文針對實例76、79及81之標題化合物的製法所述之相同方式自18e製備以下實例82至84。

實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
82	 (+/-)	4.35	525
83	 (+/-)	3.38	548
84	 (+/-)	3.50	NA

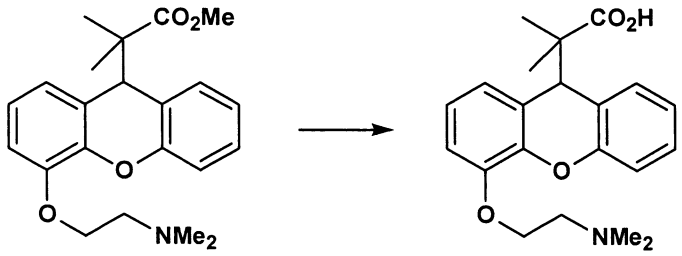
實例85





步驟1

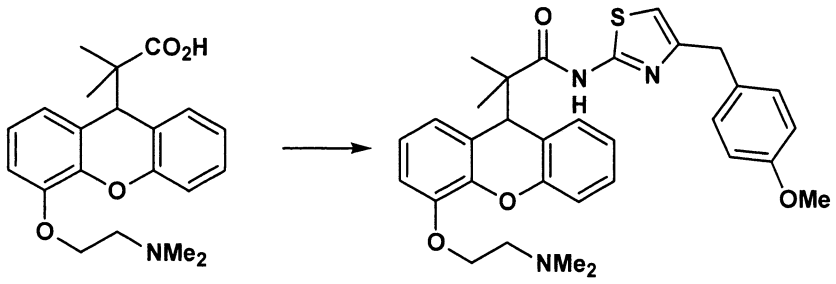
向製備18c之標題化合物(32 mg，0.11 mmol)於DMF(1.1 mL)中之溶液中添加2-(二甲胺基)乙基氯鹽酸鹽(17 mg，0.12 mmol)，隨後添加氫化鈉(礦物油中60重量%，9 mg)。在80℃下將混合物加熱35分鐘。在真空中移除溶劑且將粗物質未經進一步純化直接用於下一步驟中。MS (ES+) m/z: 370 (M+H)；LC滯留時間：2.54分鐘。



步驟2

在80℃下將步驟1之產物(0.11 mmol)、甲醇(2 mL)、THF(1 mL)及4 N KOH水溶液(1.1 mL)之混合物加熱14小時。接著將反應混合物以濃HCl酸化，隨後濃縮且藉由製

備型HPLC純化產生步驟2之產物(12 mg)。MS (ES+) m/z: 356 (M+H)；LC滯留時間：2.33分鐘。

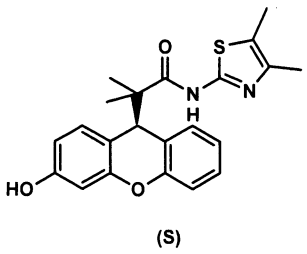
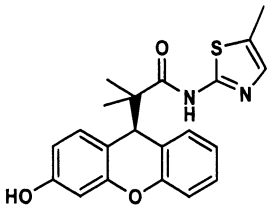


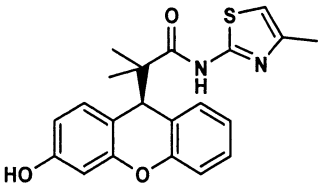
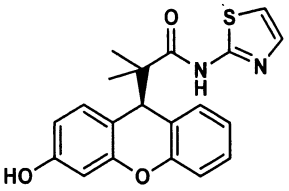
步驟3

以針對實例57之標題化合物的製法所述之相同方式自步驟2之產物製備標題化合物。MS (ES+) m/z: 558 (M+H); LC滯留時間：3.27分鐘。

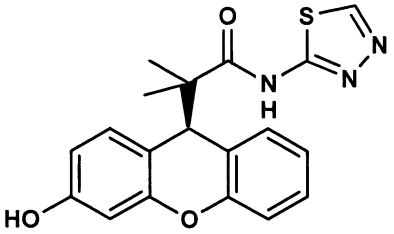
實例86至89

以上文針對實例81之標題化合物的製法所述之相同方式，自製備19之標題化合物及市售之胺製備以下實例86至89。

實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
86	 (S)	3.59	395
87		3.47	379

實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
88		3.45	379
89		3.33	365

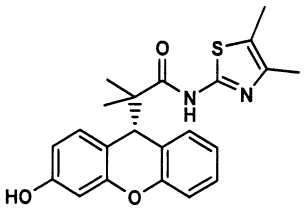
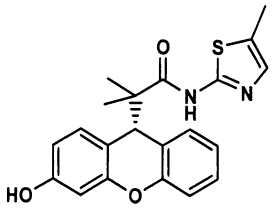
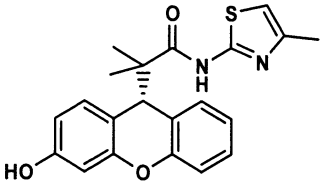
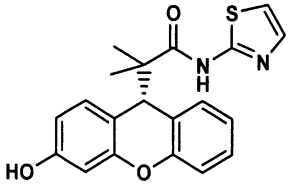
實例90



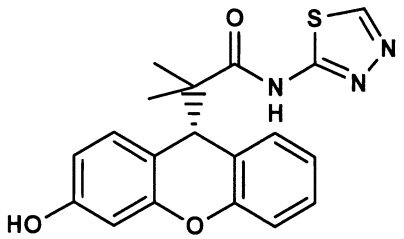
向製備19之產物(30 mg，0.11 mmol)於二氯甲烷(0.5 mL)中之溶液中依次添加吡啶(0.019 mL，0.23 mmol)、4-二甲胺基吡啶(1 mg，催化)及氯三甲基矽烷(0.029 mL，0.23 mmol)。在室溫下4.5小時後，向反應混合物中添加N,N-二甲基甲醯胺(0.01 mL)，隨後添加乙二醯氯(0.01 mL，0.11 mmol)。在室溫下另外1.5小時後，向反應混合物中添加吡啶(0.044 mL，0.55 mmol)，隨後添加2-胺基-1,3,4-噻二唑(12 mg，0.12 mmol)。將反應物在室溫下擱置10分鐘，接著濃縮且藉由製備型薄層層析(0.5 mm二氧化矽，100 cm×200 cm，二氯甲烷中7%甲醇)純化產生呈無色固體狀之標題化合物(15 mg，37%)。MS (ES+) m/z: 368 (M+H)；LC滯留時間：3.10分鐘。

實例91至94

以上文針對實例85至88之標題化合物的製法所述之相同方式，自製備20之標題化合物及市售之胺製備以下實例90至93。

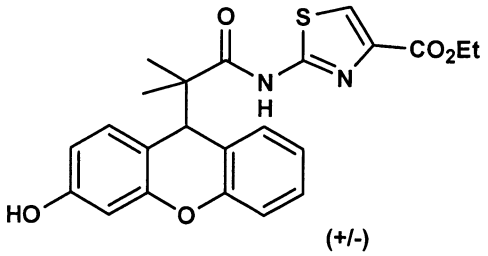
實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
91		3.60	395
92		3.46	379
93		3.45	379
94		3.33	365

實例95



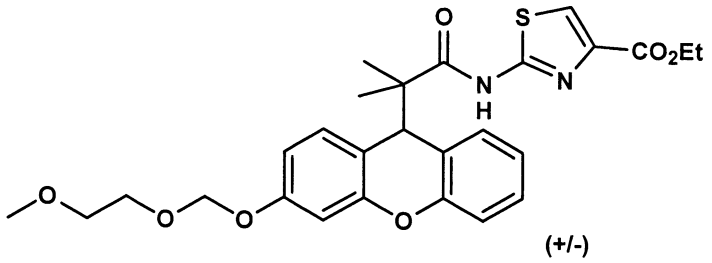
以上文針對實例90之標題化合物的製法所述之相同方式，自製備20之產物製備標題化合物。MS (ES+) m/z: 368 (M+H)；LC滯留時間：3.10分鐘。

實例96



以上文針對實例81，步驟1之標題化合物的製法所述之相同方式，以2-胺基噻唑-4-甲酸乙酯取代2-胺基噻唑自製備21之產物製備標題化合物。MS (ES+) m/z: 439 (M+H)；LC滯留時間：3.65分鐘。

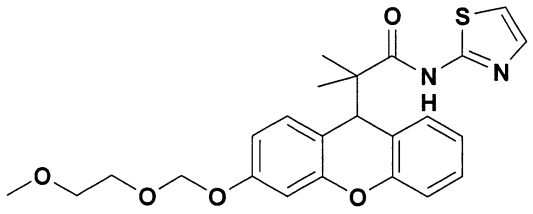
實例97



在室溫下將製備22b之產物(109 mg，0.29 mmol)、三乙胺(0.101 mL，0.73 mmol)、EDC(67 mg，0.35 mmol)及HOAt(48 mg，0.35 mmol)於乙腈(3.0 mL)中之混合物攪拌12小時。向混合物中添加2-胺基噻唑-4-甲酸乙酯(55 mg，0.32 mmol)，在140℃下在密封試管中將該混合物加熱1.5小時。在真空中濃縮反應混合物且使殘餘物在乙酸乙酯(30 mL)與1 N HCl(20 mL)之間分溶。將有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水依次洗滌，接著經硫酸鈉乾燥且濃縮。急驟管柱層析(二氧化矽，己烷中50%乙酸乙酯)產生呈泡沫體狀之標題化合物(94 mg，62%產率)。MS (ES+) m/z:

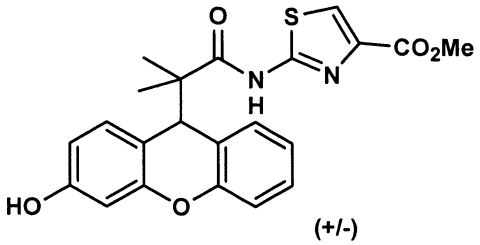
527 (M+H)；LC滯留時間：4.00分鐘。

實例98



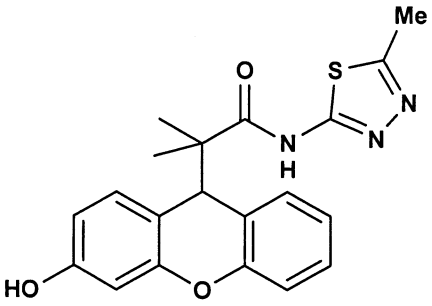
以上文針對實例97之標題化合物的製法所述之相同方式，以2-胺基噻唑取代2-胺基噻唑-4-甲酸乙酯自製備22b之產物製備標題化合物。MS (ES+) m/z: 455 (M+H)；LC滯留時間：3.68分鐘。

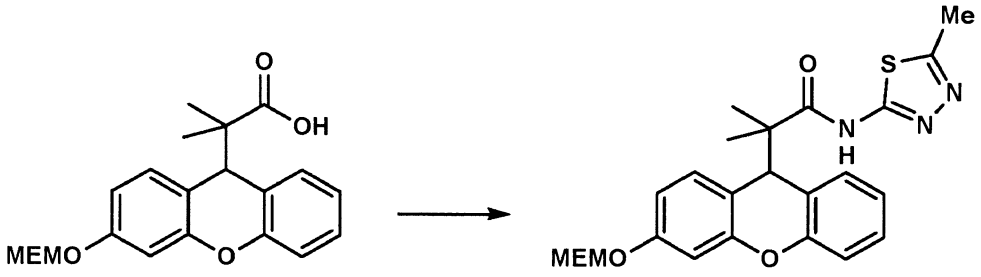
實例99



向實例97之標題化合物(42 mg，0.08 mmol)於無水甲醇(0.8 mL)中之溶液中添加樟腦磺酸(5.5 mg，0.024 mmol)。在70℃下將溶液加熱24小時，接著在真空中濃縮。使殘餘物在乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液之間分溶。將有機層以鹽水洗滌、經硫酸鈉乾燥，接著濃縮產生黏稠固體(22 mg，65%產率)。MS (ES+) m/z: 425 (M+H)；LC滯留時間：3.47分鐘。

實例100

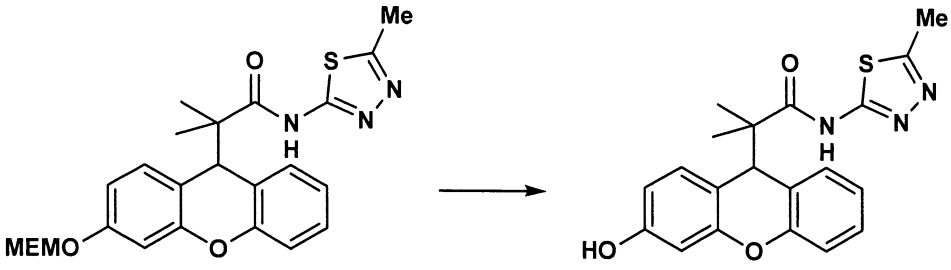




(MEMO = 甲氧基乙氧基甲氧基)

步驟1

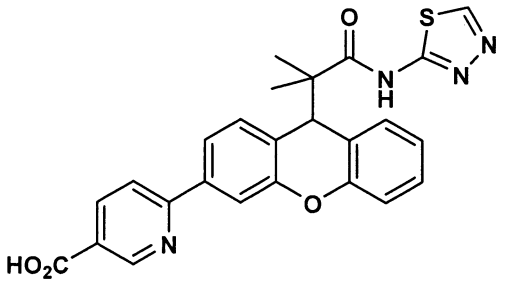
以上文針對實例97之標題化合物的製法所述之相同方式，以5-甲基-2-胺基-1,3,4-噻二唑取代2-胺基噻唑-4-甲酸乙酯製備產物100a。MS (ES+) m/z: 470 (M+H)；LC滯留時間：3.82分鐘。

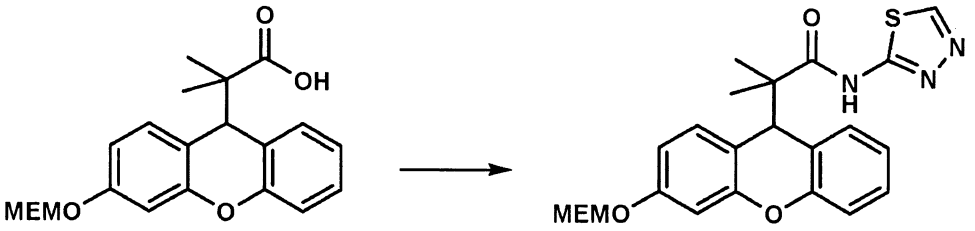


步驟2

以上文針對實例99之標題化合物的製法所述之相同方式製備標題化合物。MS (ES+) m/z: 382 (M+H)；LC滯留時間：3.32分鐘。

實例101

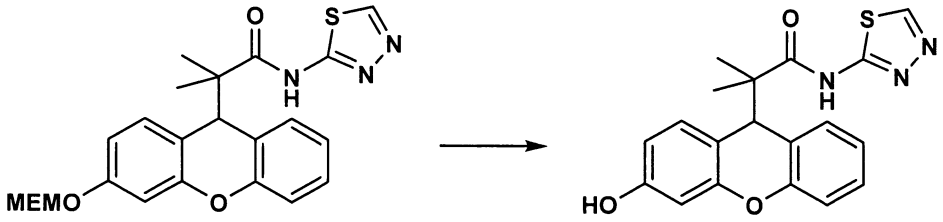




(MEMO = 甲氧基乙氧基甲氧基)

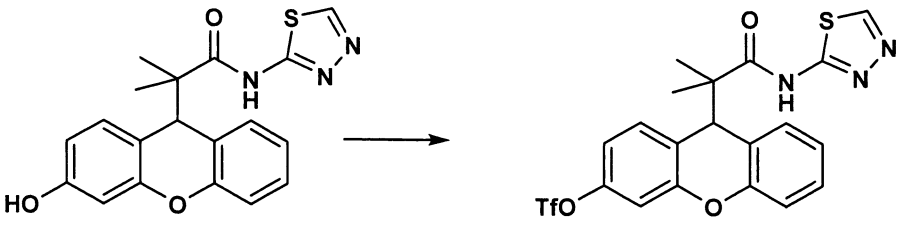
步驟1

以上文針對實例100之步驟1之產物的製法所述之方式製備步驟1之產物。



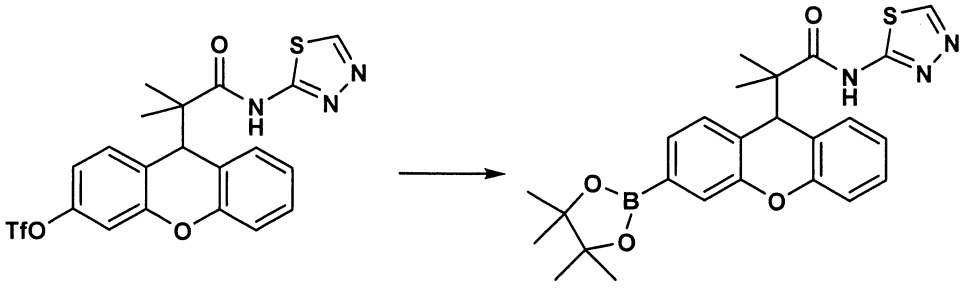
步驟2

以上文針對實例100之步驟2之產物的製法所述之方式製備步驟2之產物。



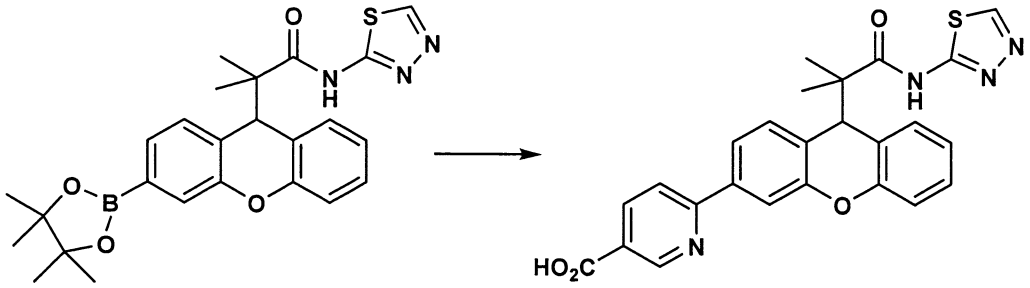
步驟3

在0℃下在氮氣下向步驟2之產物(200 mg，0.545 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.182 mL，1.31 mmol)，隨後添加1,1,1-三氟-*N*-苯基-*N*-(三氟甲基磺醯基)甲烷磺醯胺(292 mg，0.817 mmol)。在0℃下將反應混合物攪拌2.5小時，接著在二氯甲烷與飽和碳酸氫鈉水溶液之間分溶。使有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由急驟管柱層析(40 g二氧化矽，己烷中50%乙酸乙酯)純化產生呈白色固體狀之步驟3之產物(150 mg，Y=55%)。MS (ES+) m/z: 500 (M+H)；LC滯留時間：3.99分鐘。



步驟4

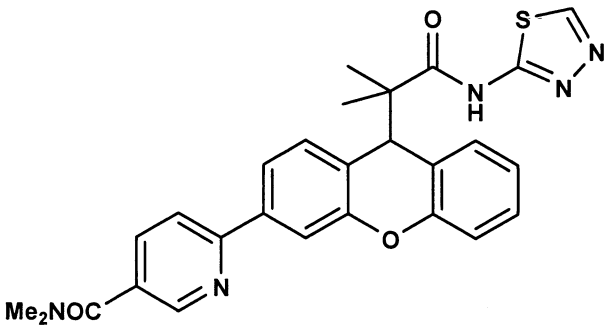
向步驟3之產物(160 mg，0.32 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液中依次添加1,1'-雙(二苯基膦基))二茂鐵-鈀(II)二氯二氯甲烷錯合物(24 mg，0.03 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(120 mg，0.47 mmol)及乙酸鉀(96 mg，0.98 mmol)。將氮氣流吹過反應混合物歷時15分鐘，接著在80℃下將反應混合物加熱5小時。在真空中濃縮反應混合物，且藉由急驟管柱層析(12 g二氧化矽，己烷中20%至50%乙酸乙酯)純化殘餘物產生呈黃色油狀之步驟4之產物(120 mg，Y=79%)。MS (ES+) m/z: 478 (M+H)；LC滯留時間：4.07分鐘。



步驟5

向6-氯煙鹼酸(7.4 mg，0.047 mmol)於DMF(1 mL)中之溶液中添加步驟4之產物(15 mg，0.031 mmol)，隨後添加磷酸鉀水溶液(2.0 M，0.1 mL)及肆(三苯膦)鈀(0)(10 mg，0.009 mmol)。將氮氣流鼓泡通過混合物歷時15分鐘，接著在100℃下將混合物加熱2小時。將反應混合物藉由製備型HPLC純化產生呈TFA鹽形式之標題化合物，將該標題化合物自乙腈/水中凍乾產生白色粉末(3.1 mg，Y=21%)。MS (ES+) m/z: 473 (M+H)；LC滯留時間：3.55分鐘。

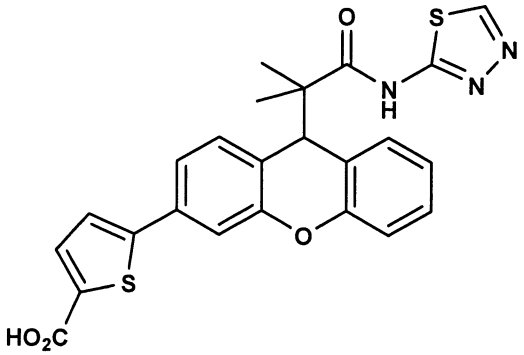
實例102



在80℃下將實例101之標題化合物(10 mg，0.021 mmol)、HOBT單水合物(4.3 mg，0.032 mmol)、EDCI(6.12 mg，0.032 mmol)、三乙胺(0.1 mL)及二甲胺鹽酸鹽(3.43 mg，0.042 mmol)於乙腈(1 mL)中之混合物加熱12小時。接著將反應混合物藉由製備型HPLC純化產生標題化合

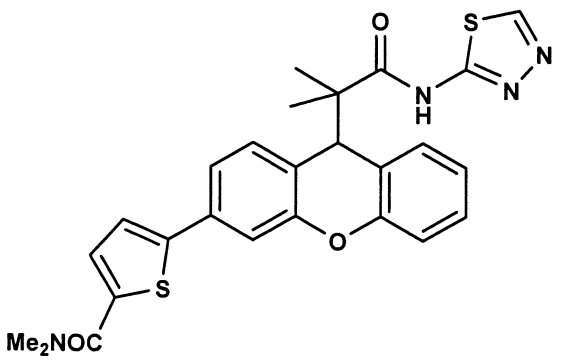
物，將該標題化合物自乙腈/水中凍乾產生白色粉末(4 mg，Y=38%)。MS (ES+) m/z: 500 (M+H)；LC滯留時間：3.26分鐘。

實例103



向實例101，步驟4之產物(45 mg，0.094 mmol)及5-溴噻吩-2-甲酸(38 mg，0.188 mmol)於DMF(9 mL)及水(0.1 mL)中之溶液中添加肆(三苯膦)鈀(0)(10 mg，0.009 mmol)及六水合氫氧化鋇(89 mg，0.28 mmol)。將氮氣鼓泡通過混合物歷時10分鐘，接著在100℃下將混合物加熱14小時。藉由製備型HPLC純化產生呈白色粉末狀之標題化合物(3 mg，Y=7%)。MS (ES+) m/z: 478 (M+H)；LC滯留時間：3.75分鐘。

實例104

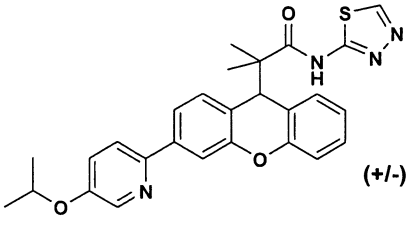
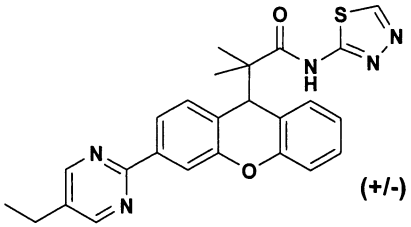
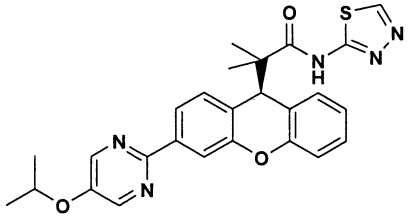
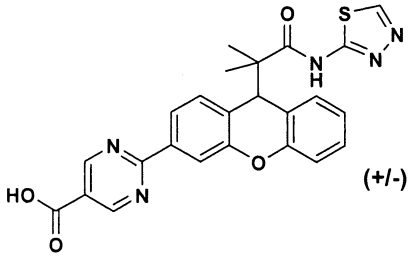


以針對自實例101製備實例102之標題化合物所述之方式

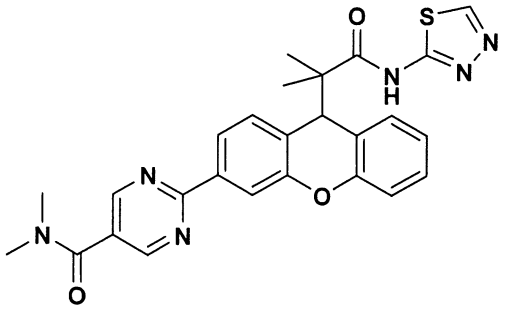
自實例103之標題化合物製備標題化合物。MS (ES+) m/z: 505 (M+H)；LC滯留時間：3.62分鐘。

實例105至108

以上文針對實例103之標題化合物的製法所述之相同方式，使用實例101，步驟4之產物或實例90之標題化合物及市售之鹵化物置換溴噻吩-2-甲酸製備以下實例105至108。

實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
105		3.71	487
106		3.85	458
107		3.74	487
108		3.75	474

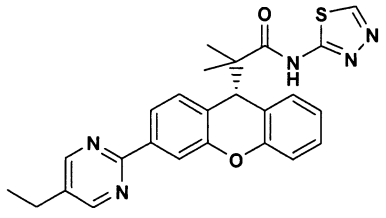
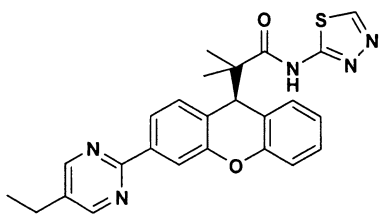
實例109



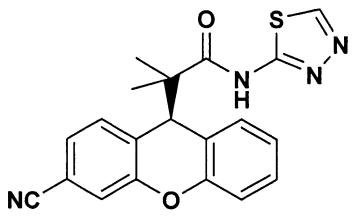
以上文針對自實例103之標題化合物製備實例104之標題化合物所述之相同方式自實例108之標題化合物製備標題化合物。MS (ES+) m/z: 501 (M+H)；LC滯留時間：3.42分鐘。

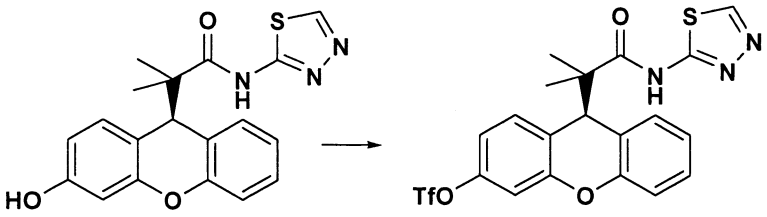
實例110至111

以上文針對實例106之標題化合物的製法所述之相同方式，使用實例95及實例90之標題化合物製備以下實例110至111。

實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
110		3.92	458
111		3.92	458

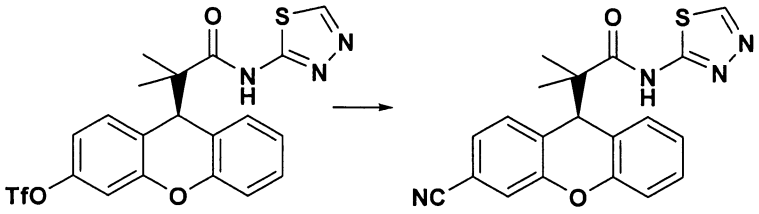
實例112





步驟1

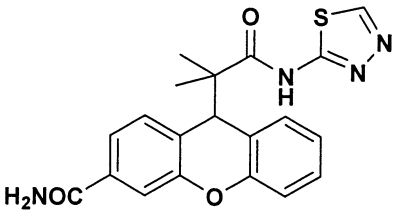
以上文針對實例101之步驟3之產物的製法所述之相同方式，自實例90之標題化合物製備步驟1之產物。

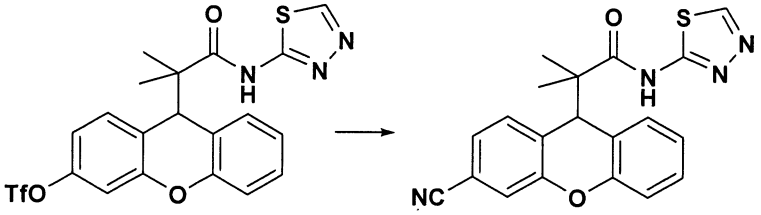


步驟2

藉由使氮氣流通過步驟1之產物(25 mg，0.05 mmol)於DMF(0.3 mL)中之溶液歷時5分鐘來將該溶液脫氣。接著添加氰化鋅(12 mg，0.1 mmol)及肆(三苯膦)鈀(0)(12 mg，0.05 mmol)且將混合物再脫氣5分鐘，接著在120℃下在密封瓶中加熱2小時。將混合物經由針筒尖端過濾器(0.45微米，PTFE)過濾，接著藉由製備型HPLC純化產生呈白色固體狀之產物。MS (ES+) m/z: 375；LC滯留時間：3.40分鐘。

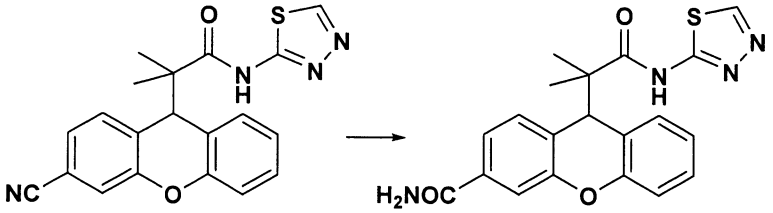
實例113





步驟1

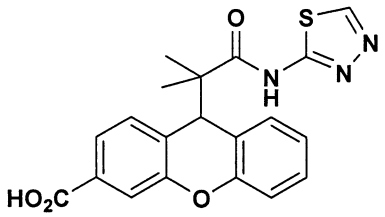
以上文針對實例112之標題化合物的製法所述之相同方式，自實例101之步驟3之產物獲得步驟1之產物。MS (ES+) m/z: 375；LC滯留時間：3.40分鐘。



步驟2

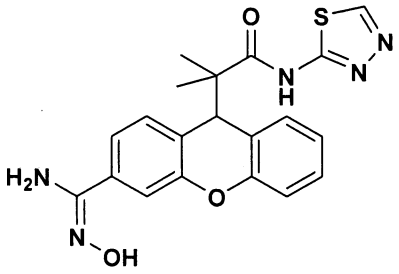
向步驟1之產物(10 mg，0.0266 mmol)於水(2 mL)中之懸浮液中添加過氧化鈉(12 mg，0.16 mmol)。在70℃下將混合物加熱1小時，接著以逐滴添加6 N HCl酸化至pH值約為5，且藉由製備型HPLC純化。將因此獲得之物質自乙腈/水中凍乾產生呈白色粉末狀TFA鹽形式之標題化合物(4 mg，Y=29%)。MS (ES+) m/z: 395 (M+H)；LC滯留時間：2.89分鐘。

實例114



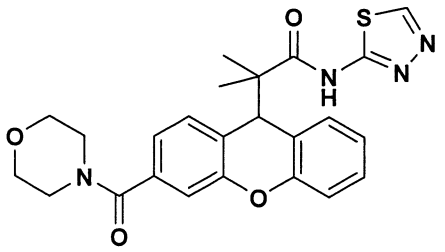
向實例113之步驟1之產物(10 mg，0.027 mmol)於水(2 mL)中之懸浮液中添加過氧化鈉(30 mg，0.38 mmol)。在100℃下將混合物加熱16小時。接著添加另一份過氧化鈉(30 mg，0.38 mmol)且在100℃下將混合物再加熱3小時，接著藉由製備型HPLC純化產生呈白色粉末狀之標題化合物(3 mg，Y=28%)。MS (ES+) m/z: 396 (M+H)；LC滯留時間：3.36分鐘。

實例115



將實例113，步驟1之產物(40 mg，0.106 mmol)、羥胺鹽酸鹽(30 mg，0.426 mmol)及碳酸鉀(59 mg，0.426 mmol)於乙醇(5 mL)及水(1 mL)中之混合物加熱至回流隔夜。製備型HPLC得到產物(28 mg，Y=65%)。MS (ES+) m/z: 410 (M+H)；LC滯留時間：2.29分鐘。

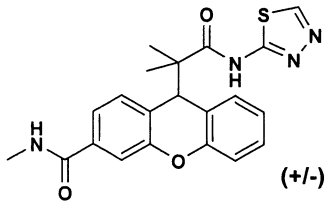
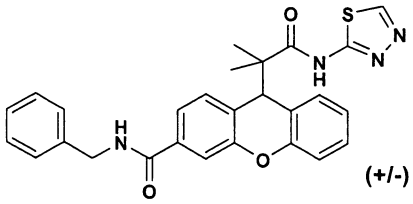
實例116



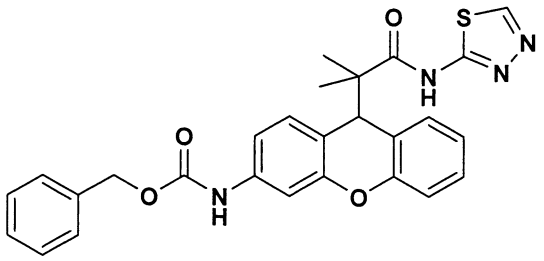
將實例114之標題化合物(5 mg，0.013 mmol)於乙腈(2 mL)中之溶液以HOBT單水合物(3 mg，0.019 mmol)、EDCI(4 mg，0.019 mmol)、吡啶(0.1 mL)及嗎啉(0.003 mL，0.025 mmol)處理。在60℃下將所得溶液加熱14小時，接著藉由製備型HPLC純化產生呈白色固體狀之標題化合物(4.7 mg，Y=78%)。MS (ES+) m/z: 465 (M+H)；LC滯留時間：3.07分鐘。

實例117至118

以上文針對實例116之標題化合物的製法所述之相同方式製備以下實例117至118。

實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
117		2.96	409
118		3.49	485

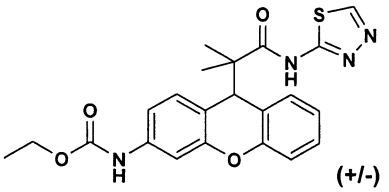
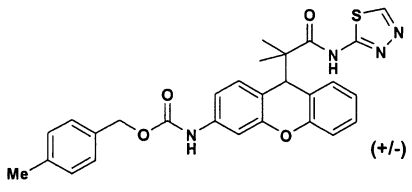
實例119

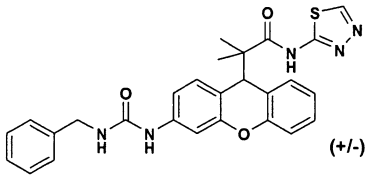
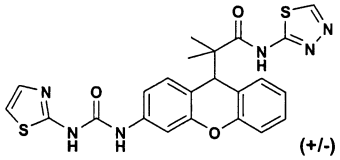
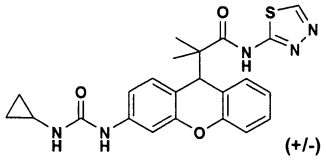
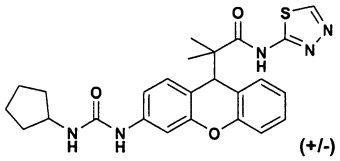


向實例114之標題化合物(25 mg，0.06 mmol)於甲苯(3 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.025 mL，0.18 mmol)及二苯磷醯基疊氮化物(0.026 mL，0.12 mmol)。使所得溶液回流30分鐘，接著冷卻至室溫。接著向反應混合物中添加苯甲醇(0.019 mL，0.18 mmol)，使其再回流5小時。在真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC純化所得殘餘物得到產物，接著使該產物自乙腈/水中凍乾產生呈白色粉末狀之標題化合物(19 mg，Y=43%)。MS (ES+) m/z: 501 (M+H)；LC滯留時間：3.79分鐘。

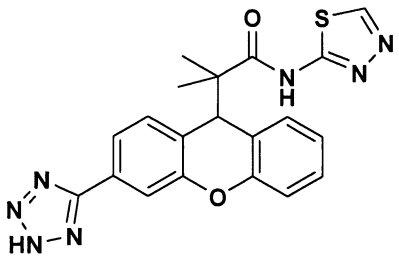
實例120至125

以上文針對實例119之標題化合物的製法所述之相同方式，以市售醇及胺取代苯甲醇製備以下實例120至125。

實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
120		3.71	487
121		2.92	515

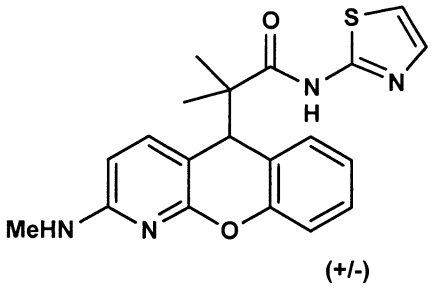
實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
122		3.49	500
123		3.47	493
124		3.17	450
125		3.51	478

實例126



向實例113，步驟1之產物(10 mg，0.027 mmol)於DMF(1 mL)中之溶液中添加疊氮化鈉(18 mg，0.27 mmol)及氯化銨(53.5 mg，0.27 mmol)。在120℃下將混合物加熱6小時。冷卻後，將混合物藉由製備型HPLC純化得到產物，將該產物自乙腈/水中凍乾產生呈白色粉末狀之標題化合物(6 mg，Y=53%)。MS (ES+) m/z: 420 (M+H)；LC滯留時間：3.14分鐘。

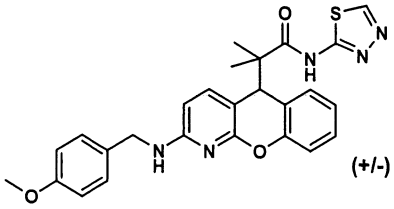
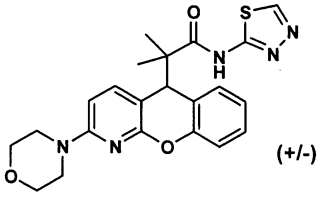
實例127



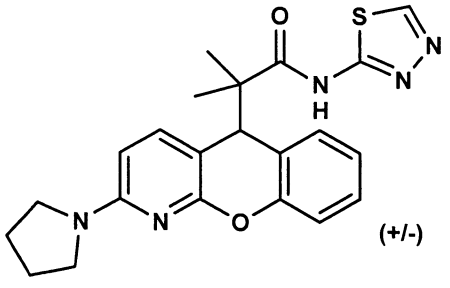
以上文針對實例67之標題化合物的製法所述之相同方式自製備24之產物製備標題化合物。MS (ES+) m/z: 381 (M+H)；LC滯留時間：3.07分鐘。

實例128至129

以上文針對實例127之標題化合物的製法所述之相同方式，使用製備25及26之化合物及2-胺基-1,3,4-噻二唑置換2-胺基噻唑製備以下實例128至129。

實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
128		3.55	488
129		3.19	438

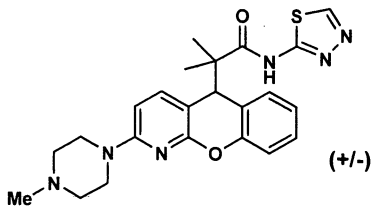
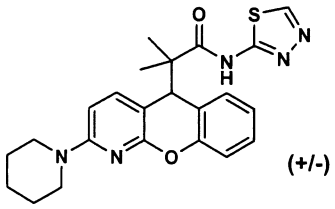
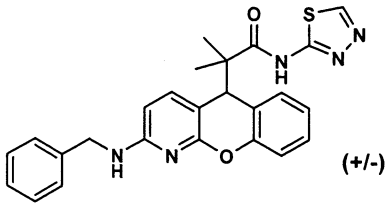
實例130



向製備28之產物(100 mg，0.297 mmol)於乙腈(3.0 mL)中之溶液中添加六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲(HATU)(226 mg，0.594 mmol)，接著添加三乙胺(0.2 mL)及2-胺基-1,3,4-噻二唑(60 mg，0.594 mmol)。在80℃下將溶液加熱16小時，接著在真空中濃縮且藉由製備型HPLC純化產生呈固體狀之產物(120 mg，76%)。MS (ES+) m/z: 422 (M+H)；LC滯留時間：3.38分鐘。

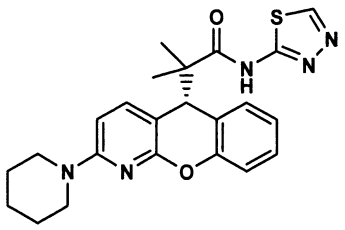
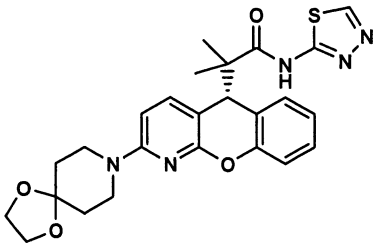
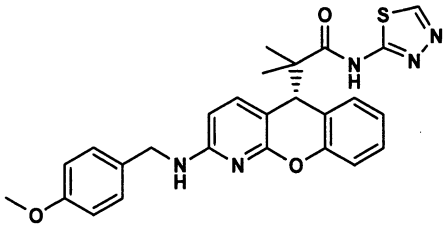
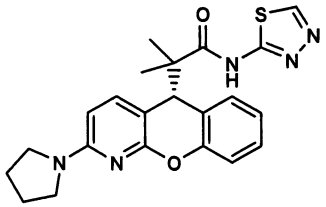
實例131至133

以上文針對實例130之標題化合物的製法所述之方式自製備23、27及29之化合物製備以下實例131至133。

實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
131		2.20	451
132		3.70	4.36
133		3.51	456

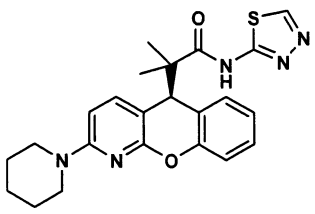
實例134至137

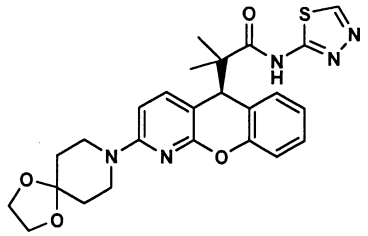
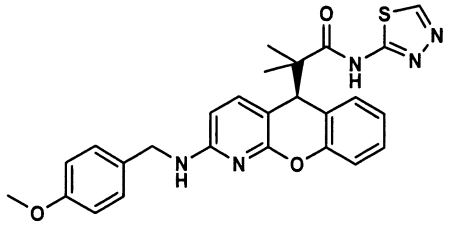
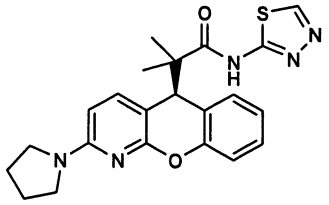
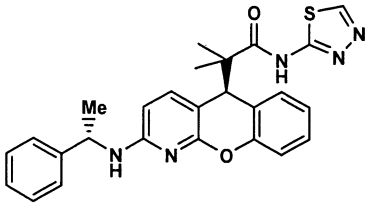
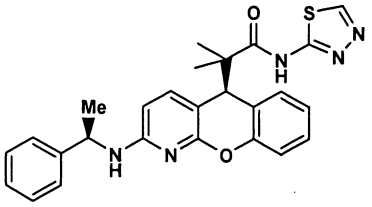
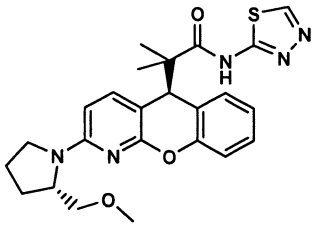
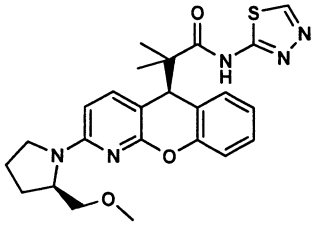
以上文針對實例130至133之標題化合物的製法所述之方式自製備31至34之化合物製備以下實例134至137。

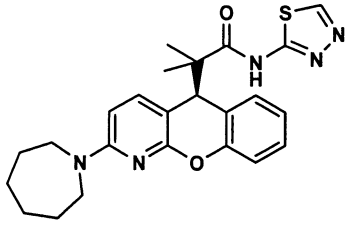
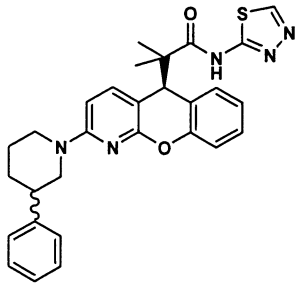
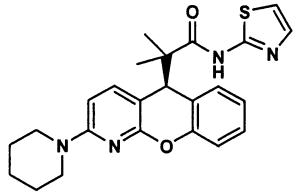
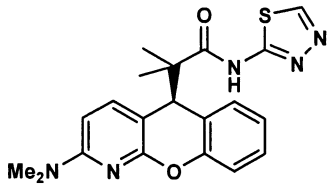
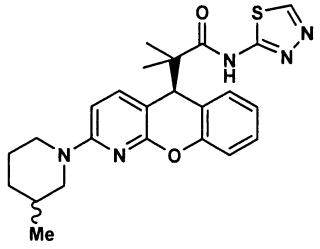
實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
134		3.70	436
135		3.42	494
136		3.51	488
137		3.41	422

實例138至150

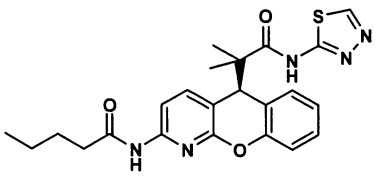
以上文針對實例130至137之標題化合物的製法所述之方式自製備35至47之化合物製備以下實例138至150。

實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
138		3.73	436

實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
139		3.43	494
140		3.51	488
141		3.41	422
142		3.60	470
143		3.60	472
144		3.52	466
145		3.50	466

實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
146		3.83	450, 448
147		4.15	512
148		3.86	435, 433
149		3.22	394, 396
150		3.92	448, 450

實例151



步驟1

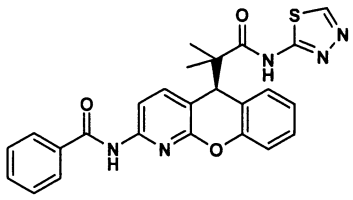
向實例140之標題化合物(20 mg，0.04 mmol)於DMF(0.4 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.028 mL，0.2 mmol)及丁醯氯

(0.042 mL，0.4 mmol)，隨後添加*N,N*-二甲胺基吡啶(5 mg，0.04 mmol)。在80℃下將混合物加熱30分鐘，接著在乙酸乙酯與1 N HCl水溶液之間分溶。將有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，接著經硫酸鈉乾燥且濃縮。MS (ES+) m/z: 558 (M+H)；LC滯留時間：3.62分鐘。粗物質(140a)未經進一步純化直接用於下一步驟中。

步驟2

將步驟1之產物(140a)溶解於TFA(1 mL)中且在50℃下加熱12小時。在真空中移除溶劑且將殘餘物藉由製備型HPLC純化產生呈灰白色固體狀之產物(7 mg，兩步驟之產率為40%)。MS (ES+) m/z: 438 (M+H)；LC滯留時間：3.24分鐘。

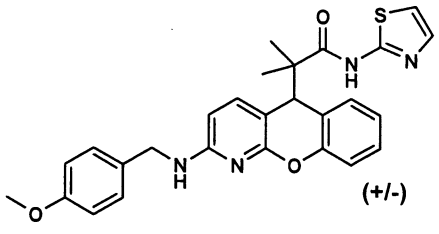
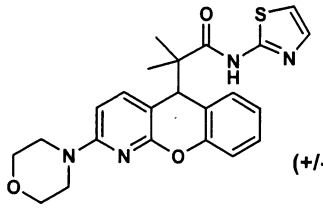
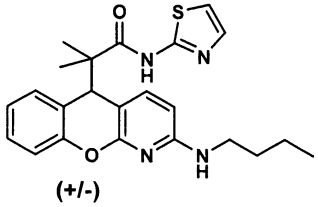
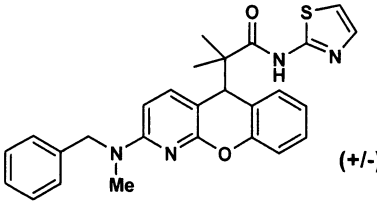
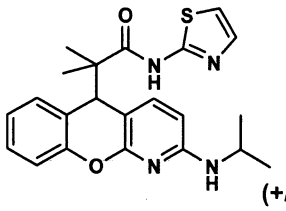
實例152



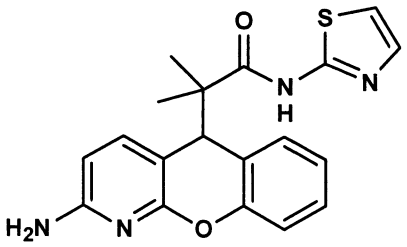
以上文針對實例151之標題化合物的製法所述之類似方式自實例140之標題化合物製備標題化合物。MS (ES+) m/z: 472 (M+H)；LC滯留時間：3.48分鐘。

實例153至157

以上文針對製備23至29之標題化合物的製法所述之相同方式，使用實例75之標題化合物置換製備17e之產物製備以下實例153至157。

實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
153	 (+/-)	3.70	487
154	 (+/-)	3.39	435
155	 (+/-)	4.00	423
156	 (+/-)	4.39	471
157	 (+/-)	3.47	409

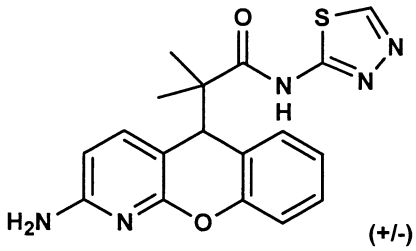
實例158


(+/-)

在50℃下將實例153之標題化合物(10 mg，0.021 mmol)於三氟乙酸(1 mL)中之溶液加熱0.5小時。在真空中移除溶劑且將殘餘物藉由製備型HPLC純化產生呈固體狀之產物

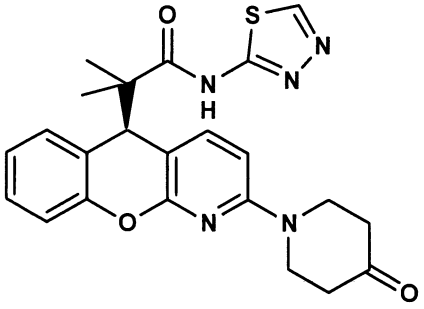
(8.5 mg，86%)。MS (ES+) m/z: 365；LC滯留時間：2.79分鐘。

實例159



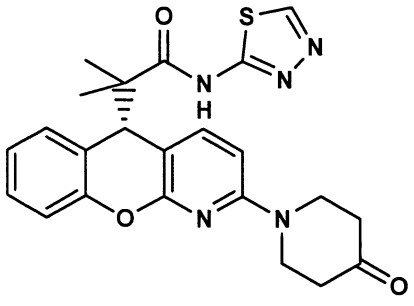
以上文針對實例158之標題化合物的製法所述之方式自實例128之標題化合物製備標題化合物。MS (ES+) m/z: 368 (M+H)；LC滯留時間：2.50分鐘。

實例160



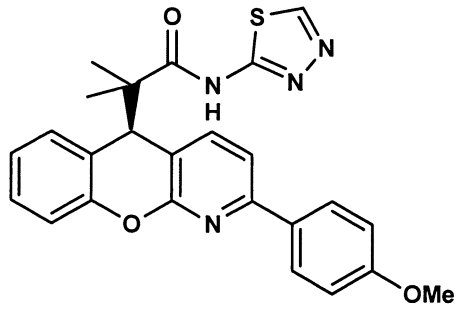
在室溫下將實例135之標題化合物(11 mg，0.022 mmol)於THF(0.6 mL)及1 N HCl(0.5 mL)中之溶液攪拌15小時。藉由製備型HPLC分離產物(2 mg，20%)。MS (ES+) m/z: 464 (M+MeOH-OH)；LC滯留時間：3.10分鐘。

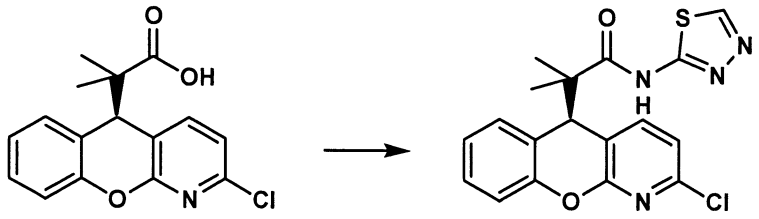
實例161



以上文針對實例160之標題化合物的製法所述之方式自實例139之標題化合物製備標題化合物。MS (ES+) m/z: 464 (M+MeOH-OH)；LC滯留時間：3.10分鐘。

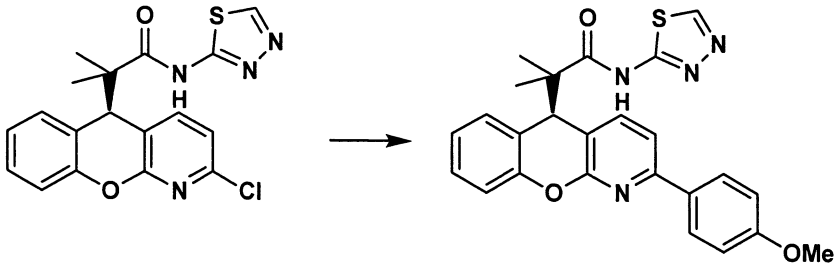
實例162





步驟1

以上文針對實例76之標題化合物的製法所述之相同方式，自製法30之R異構體(30a)製備步驟1之產物(162a)。



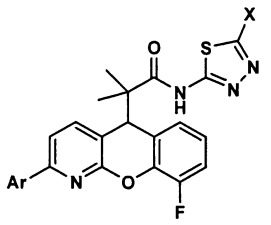
步驟2

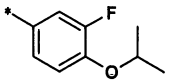
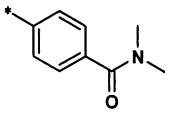
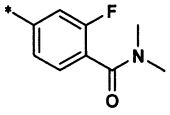
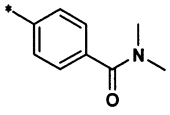
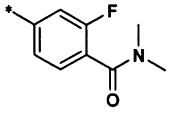
在微波反應容器中將4-甲氧基苯基醋酸(24 mg，0.156 mmol)及134a(30 mg，0.078 mmol)合併且溶於DMF(1 mL)及2 M磷酸鉀水溶液(0.2 mL)中。使氮氣鼓泡通過溶液歷時5分鐘，此時添加肆(三苯膦)鈀(0)(10 mg，0.009

mmol)。藉由微波在100℃下將混合物加熱30分鐘，接著藉由製備型HPLC純化產生呈白色固體狀之標題化合物(21.2 mg，60%)。MS (ES+) m/z: 459 (M+H)；LC滯留時間：3.65分鐘。

實例163至167

以與實例162之標題化合物的製法相同之方式，在第一步驟中使用2-胺基-1,3,4-噻二唑或2-胺基-5-甲基-1,3,4-噻二唑且在第二步驟中使用市售酮酸置換4-甲氧基苯基酮酸自製法55e之標題化合物製備以下實例163至167。

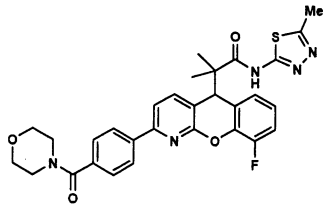
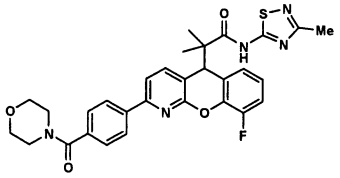
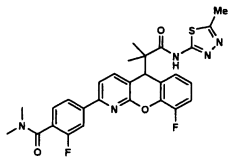
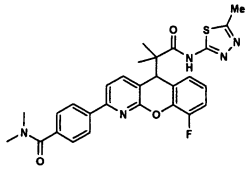


實例編號	X	Ar	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
163	H		3.90	523
164	H		3.20	518
165	H		3.25	536
166	Me		3.31	532
167	Me		3.40	550

實例163[a]至166[a]

以與實例162之標題化合物的製法相同之方式，在第一

步驟中使用2-胺基-1,3,4-噻二唑或2-胺基-5-甲基-1,3,4-噻二唑或5-胺基-3-甲基-1,2,4-噻二唑且在第二步驟中使用市售酮酸置換4-甲氧基苯基酮酸自製法56a之標題化合物製備以下實例163[a]至166[a]。

實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
163a		3.31	574
164a		3.40	574
165a		3.38	550
166a		3.33	532

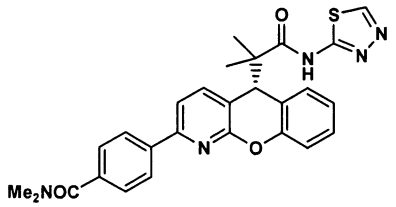
163[a]：^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-D) δ ppm 1.25 (d, *J*=13.85 Hz, 6 H) 2.77 (s, 3 H) 3.44-3.93 (m, 8 H) 4.65 (s, 1 H) 6.91 (d, *J*=7.81 Hz, 1 H) 7.00-7.07 (m, 1 H) 7.11-7.18 (m, 1 H) 7.53 (d, *J*=8.06 Hz, 2 H) 7.59 (d, *J*=7.81 Hz, 1 H) 7.70 (d, *J*=7.81 Hz, 1 H) 8.11 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H)

164[a]：^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-D) δ ppm 1.24 (d, *J*=6.04 Hz, 6 H) 2.59 (s, 3 H) 3.42-3.93 (m, 8 H) 4.62 (s, 1 H) 6.89 (d, *J*=7.81 Hz, 1 H) 6.99-7.06 (m, 1 H) 7.12-7.18

(m, 1 H) 7.50-7.64 (m, 4 H) 8.11 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H)

165[a]：^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-D) δ ppm 1.25 (d, *J*=12.59 Hz, 6 H) 2.78 (s, 3 H) 3.00 (d, *J*=1.26 Hz, 3 H) 3.19 (s, 3 H) 4.70 (s, 1 H) 6.94 (d, *J*=7.81 Hz, 1 H) 7.00-7.07 (m, 1 H) 7.11-7.18 (m, 1 H) 7.51 (t, *J*=7.30 Hz, 1 H) 7.57 (d, *J*=7.81 Hz, 1 H) 7.74 (d, *J*=7.81 Hz, 1 H) 7.88 (d, *J*=9.57 Hz, 2 H)

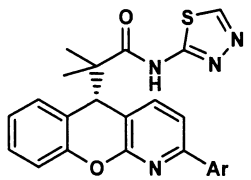
實例168

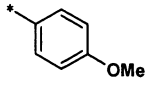


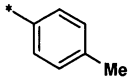
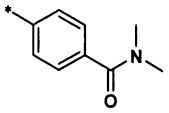
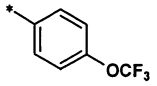
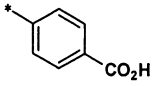
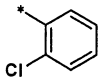
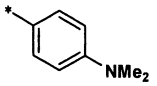
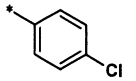
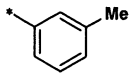
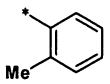
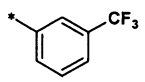
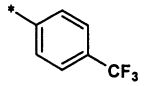
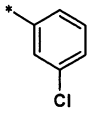
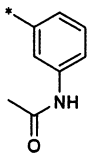
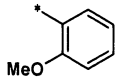
以上文針對實例162之標題化合物的製法所述之方式自實例162步驟1之標題化合物(162a)製備標題化合物。MS (ES+) m/z: 500 (M+H)；LC滯留時間：3.22分鐘。

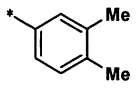
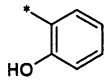
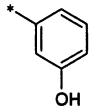
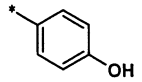
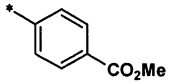
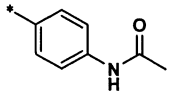
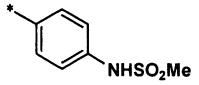
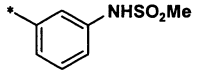
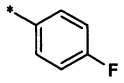
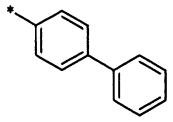
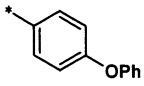
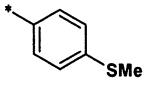
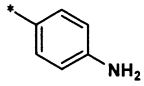
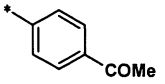
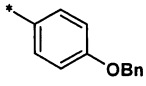
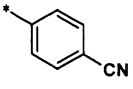
實例169至237

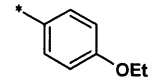
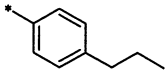
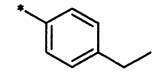
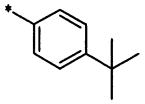
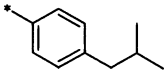
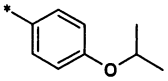
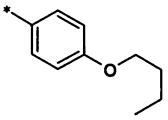
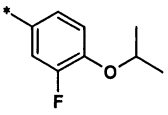
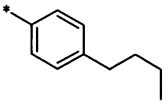
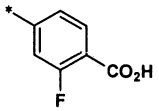
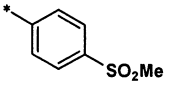
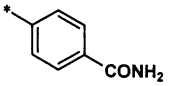
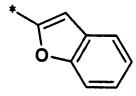
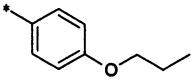
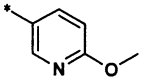
以上文針對自162a製備實例162之標題化合物所述之方式，使用市售之醚酸自製法53a之產物製備以下實例169至237。

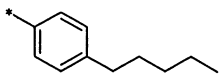
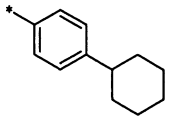
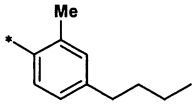
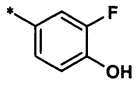
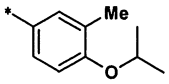
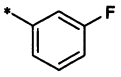
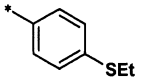
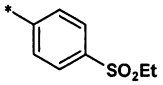
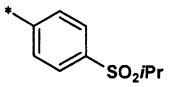
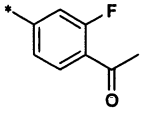
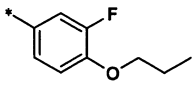
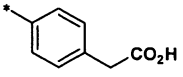
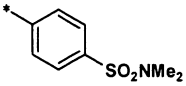
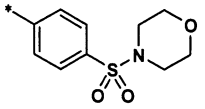
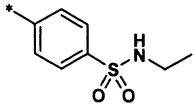


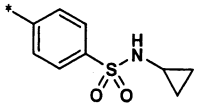
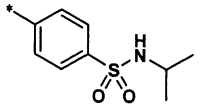
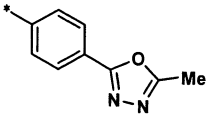
實例編號	Ar	Rt(min)	MS離子實測值
169		3.65	459

實例編號	Ar	Rt(min)	MS離子實測值
170		3.81	443
171	Ph	3.06	429
172		3.22	500
173		4.03	513
174		3.42	473
175		3.65*	463
176		3.03*	472
177	1-萘基	3.84**	479
178		3.96**	463
179		3.84**	443
180		3.67**	443
181		4.02**	497
182		4.00**	497
183		3.98**	463
184		3.33**	486
185		3.60**	459
186	2-萘基	4.02**	479

實例編號	Ar	Rt(min)	MS離子實測值
187	3-吡啶基	2.41**	430
188		3.97**	457
189		3.84**	445
190		3.35**	445
191		3.31**	445
192		3.73**	487
193		3.30**	486
194		3.23**	522
195		3.25**	522
196		3.72**	447
197		4.11**	505
198		4.08**	521
199		3.85**	475
200		2.69**	444
201		3.51**	471
202		4.06**	535
203		3.52**	454

實例編號	Ar	Rt(min)	MS離子實測值
204		3.81**	473
205		4.11**	471
206		3.94**	457
207		4.15**	485
208		4.22**	485
209		3.89**	487
210		4.12**	501
211		3.92	505
212		4.28	485
213		3.43	491
214		3.16	507
215		3.06	472
216		3.94	469
217		4.02	487
218		3.50	460
219		2.38	430

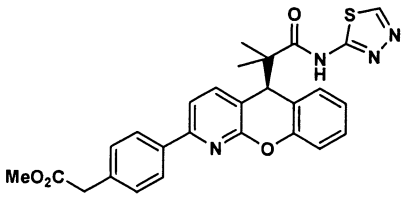
實例編號	Ar	Rt(min)	MS離子實測值
220		4.44	499
221		4.47	511
222		4.28	499
223		3.35	463
224		4.12	501
225		3.72	447
226		4.01	489
227		3.26	521
228		3.39	535
229		3.63	489
230		4.01	505
231		3.33	487
232		3.34	536
233		3.35	578
234		3.27	536

實例編號	Ar	Rt(min)	MS離子實測值
235		3.31	548
236		3.40	550
237		3.46	511

*分析型HPLC方法B

**分析型HPLC方法C

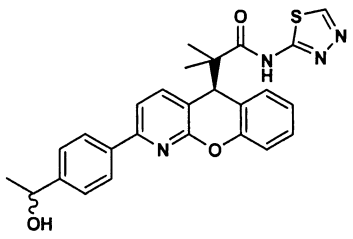
實例238

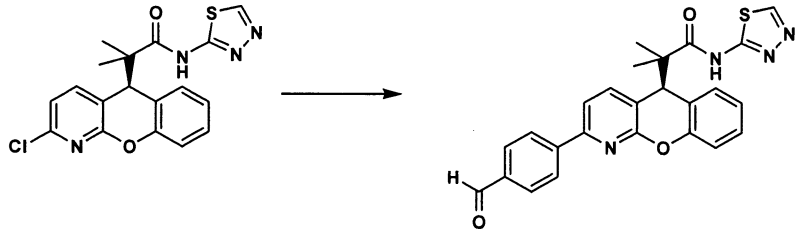


在室溫下向實例231之標題化合物(11 mg，0.023 mmol)於苯(0.3 mL)及甲醇(0.3 mL)中之溶液中添加三甲基矽烷基重氮甲烷(0.037 mL，0.2 mmol)。在室溫下將反應混合物擱置30分鐘，接著添加兩滴冰乙酸使反應中止。將反應混合物濃縮，且藉由製備型TLC(0.5 mm二氧化矽，100 cm×100 cm，乙烷中40%乙酸乙酯)純化。分離兩個帶中之較下者產生呈無色固體狀之標題化合物(6 mg，Y=52%)。MS (ES+) m/z: 501；LC滯留時間：3.50分鐘。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-D) δ ppm 1.23 (s, 3 H) 1.25 (s, 3 H) 3.67 (s, 2 H) 3.69 (s, 3 H) 4.71 (s, 1 H) 6.99-7.05 (m, 1 H) 7.19 (d, *J*=7.63 Hz, 1 H) 7.28-7.33 (m, 2 H) 7.37 (d, *J*=8.14 Hz, 2 H) 7.48 (d, *J*=8.14 Hz, 1 H) 7.67 (d, *J*=7.63 Hz, 1 H) 7.98

(d, *J*=8.14 Hz, 2 H) 8.88 (s, 1 H)。

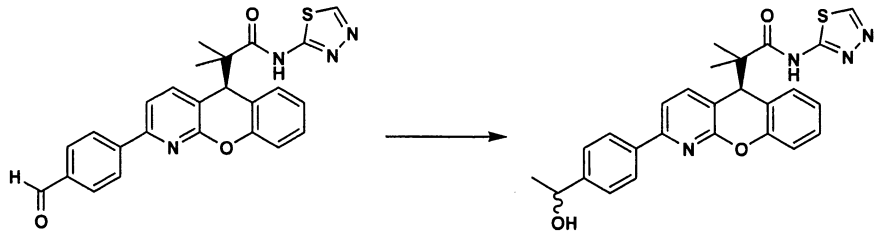
實例239





步驟1

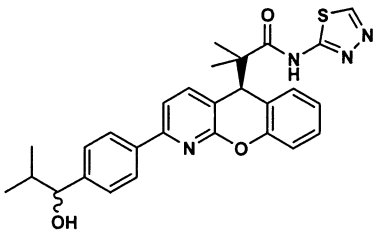
以上文針對實例169至237之標題化合物的製法所述之方式製備步驟1之產物。MS (ES+) m/z: 457；LC滯留時間：3.44分鐘。



步驟2

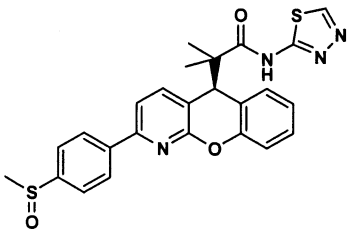
向步驟1之產物(20 mg，0.044 mmol)於THF(1 mL)中之溶液中逐滴添加溴化甲基鎂(乙醚中3 M，0.04 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌1小時，接著藉由添加甲醇中止，濃縮且藉由製備型HPLC純化產生呈共溶離非對映異構體之混合物形式的標題化合物(16 mg，Y=77%)。MS (ES+) m/z: 473；LC滯留時間：3.34分鐘。

實例239



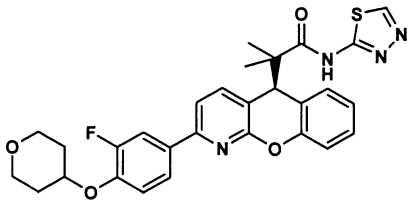
以針對實例239之標題化合物的製法所述之方式自實例239之步驟1之產物獲得標題化合物。MS (ES+) m/z: 501；LC滯留時間：3.65分鐘。

實例241



在0℃下向實例199之標題化合物(20 mg，0.042 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液中添加間氯過苯甲酸(含有約30% 3-氯苯甲酸，10 mg，0.042 mmol)。在0℃下5分鐘後，將溶劑移除且更換為甲醇。將此溶液藉由製備型HPLC純化得到產物，將該產物自乙腈/水中凍乾產生呈白色粉末狀之標題化合物(10 mg，Y=39%)。MS (ES+) m/z: 491；LC滯留時間：3.08分鐘。

實例242

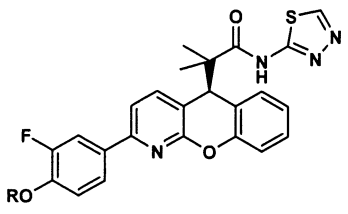


將實例223之標題化合物(21 mg，0.045 mmol)自甲苯共

沸至乾燥，接著溶解於THF(0.5 mL)中。向此溶液中依次添加四氫-4*H*-哌喃-4-醇(0.0065 mL，0.068 mmol)、三苯膦(18 mg，0.068 mmol)及二異丙基重氮二甲酸酯(DIAD)(0.013 mL，0.068 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌3小時20分鐘，接著濃縮且藉由製備型TLC(二氧化矽，0.5 mm，100 cm×100 cm，己烷中50%乙酸乙酯)純化產生呈白色粉末狀之標題化合物(11 mg，Y=45%)。MS (ES+) m/z: 547；LC滯留時間：3.69分鐘。^{1}H NMR(500 MHz，溶劑)δ ppm 1.09 (s, 3 H) 1.17 (s, 3 H) 1.68-1.75 (m, 1 H) 1.76-1.83 (m, 1 H) 2.04-2.20 (m, 2 H) 3.39-3.49 (m, 2 H) 3.96 (dd, *J*=11.68, 3.71 Hz, 1 H) 4.04 (dd, *J*=11.68, 3.71 Hz, 1 H) 4.48 (s, 1 H) 4.77-4.86 (m, 1 H) 7.00-7.05 (m, 2 H) 7.14 (d, *J*=7.15 Hz, 1 H) 7.24-7.26 (m, 3 H) 7.29 (d, *J*=7.70 Hz, 1 H) 7.43 (d, *J*=8.25 Hz, 1 H) 7.64-7.68 (m, 1 H) 7.82 (dd, *J*=11.96, 2.06 Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H)。

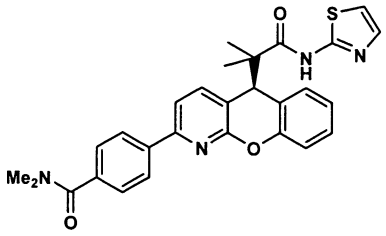
實例243至244

以上文針對實例242之標題化合物的製法所述之方式製備以下實例243至244。



實例編號	R	Rt(min)	MS離子實測值
243	環己基	4.20	545
244	環戊基	4.13	531

實例245



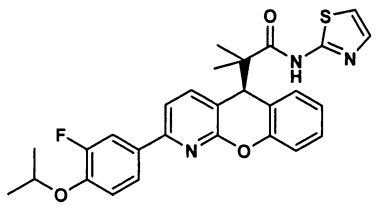
步驟1

使氮氣流鼓泡通過製法30b之標題化合物(40 mg，0.13 mmol)、4-(二甲基胺甲醯基)苯基硼酸(50 mg，0.26 mmol)、磷酸鉀(2.0 M，0.36 mL)及肆(三苯膦)鈀(0)(15 mg，0.014 mmol)之混合物歷時10分鐘。接著在100℃下將混合物加熱2小時，接著經針筒尖端過濾器(0.45微米，PTFE)過濾，且藉由製備型HPLC純化產生呈白色粉末狀之產物(245a，(*S*)-2-(2-(4-(二甲基胺甲醯基)苯基)-5*H*-吡烯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)-2-甲基丙酸，43 mg，79%產率)。MS (ES+) m/z: 417；LC滯留時間：3.29分鐘。

步驟2

以與上文針對實例73至76的製法所述類似之方式自245a製備標題化合物(245b)。MS (ES+) m/z: 499；LC滯留時間：3.42分鐘。

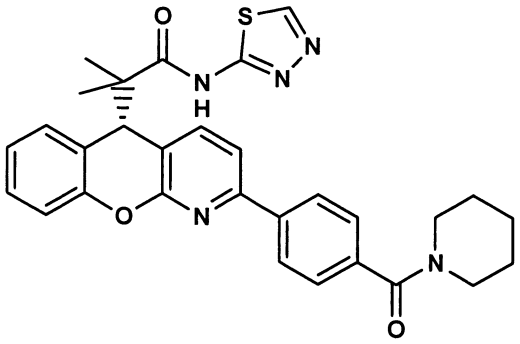
實例246



以上文針對實例246之標題化合物的製法所述之方式製

備標題化合物。MS (ES+) m/z: 504；LC滯留時間：4.07分鐘。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-D) δ ppm 1.15 (s, 3 H) 1.17 (s, 3 H) 1.38 (d, *J*=6.10 Hz, 6 H) 4.57 (s, 1 H) 4.58-4.66 (m, 1 H) 7.17 (d, *J*=7.12 Hz, 1 H) 7.26-7.32 (m, 2 H) 7.37 (d, *J*=8.14 Hz, 1 H) 7.40 (d, *J*=3.56 Hz, 1 H) 7.58 (d, *J*=8.14 Hz, 1 H) 7.72 (d, *J*=9.66 Hz, 1 H) 7.77 (dd, *J*=12.46, 2.29 Hz, 1 H).

實例247



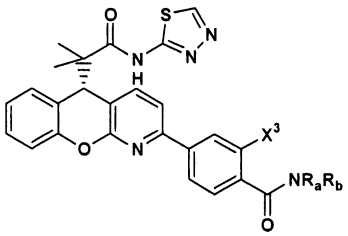
在45℃下將實例174之標題化合物(31 mg，0.066 mmol)、三乙胺(0.028 mL，0.20 mmol)、HOBT單水合物(12 mg，0.086 mmol)、EDC(16 mg，0.086 mmol)及哌啶(0.013 mL，0.132 mmol)於乙腈(0.5 mL)中之溶液加熱12小時。藉由製備型HPLC純化產生標題化合物(15 mg，35%)，將該標題化合物自乙腈/水中凍乾產生非晶形白色固體。MS (ES+) m/z: 540；LC滯留時間：3.57分鐘。

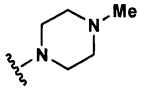
^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-D) δ ppm 1.24 (s, 3 H) 1.26 (s, 3 H) 1.52 (s, 2 H) 1.68 (s, 4 H) 3.35 (s, 2 H) 3.73 (s, 2 H) 4.71 (s, 1 H) 6.98-7.10 (m, 1 H) 7.19 (d, *J*=7.12 Hz, 1 H) 7.30 (d, *J*=2.54 Hz, 2 H) 7.49 (t, *J*=8.39 Hz, 3 H) 7.69 (d,

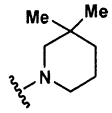
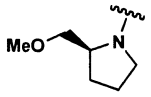
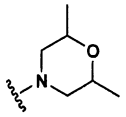
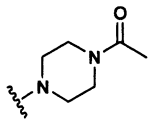
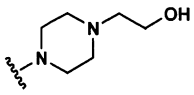
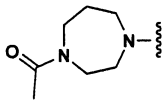
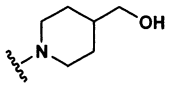
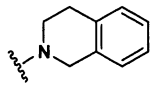
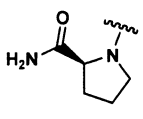
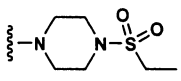
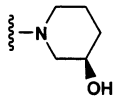
J=7.63 Hz, 1 H) 8.04 (d, *J*=8.14 Hz, 2 H) 8.88 (s, 1 H)

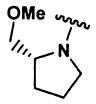
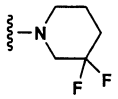
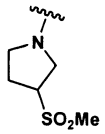
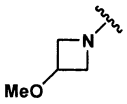
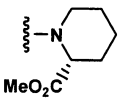
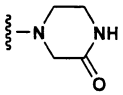
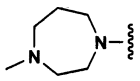
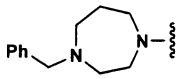
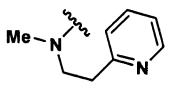
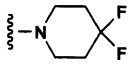
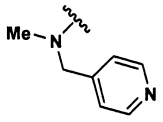
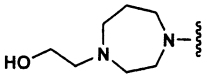
實例248至361

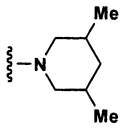
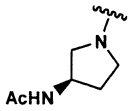
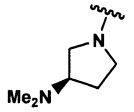
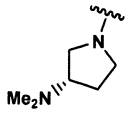
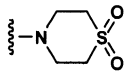
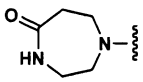
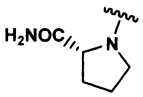
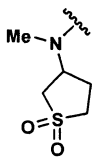
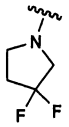
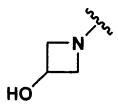
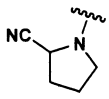
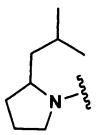
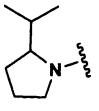
以與針對實例247之標題化合物的製法所述類似之方式，自實例174及213之標題化合物及製法53及54之標題化合物製備以下實例248至362。

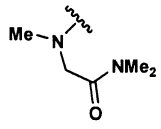
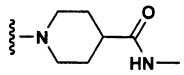
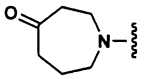
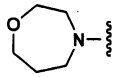
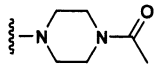
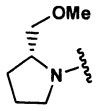
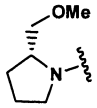
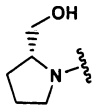
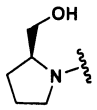
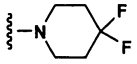
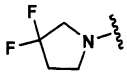
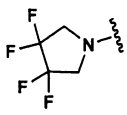


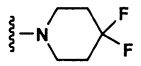
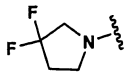
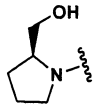
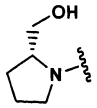
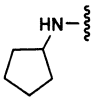
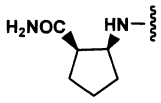
實例編號	NR_aR_b	X^3	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
248	NEt_2	H	3.66	542
249	哌啶	F	3.66	558
250	NMe_2	F	3.30	518
251	NMeEt	H	3.38*	514
252	吡咯啶	H	3.42*	526
253	NHMe	F	3.16	504
254	NMe(n-Pr)	H	3.53*	528
255	NMe(Bn)	H	3.73*	576
256		H	2.66*	555
257	嗎啉	H	3.21*	542
258	NMe(i-Pr)	H	3.50*	528
259	NEt_2	F	3.56	546
260	NMe_2	Cl	3.41	534
261	哌啶	H	3.57	540
262	NEt_2	Ome	3.51	558
263	NEt_2	Cl	3.67	562
264	哌啶	Cl	3.58	575
265	哌啶	Ome	3.58	570

實例編號	NR_aR_b	X^3	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
266	哌啶	F	3.66	558
267	$NMe(CH_2)_2CN$	H	3.08*	539
268	4-Me-哌啶	H	3.73*	554
269	4-OH-哌啶	H	3.11*	556
270	$NMe(CH_2)_2CH(CH_3)_2$	H	3.80*	556
271		H	3.81*	568
272		H	3.49*	570
273		H	3.49*	570
274		H	3.04*	583
275		H	3.30*	584
276	$N(Me)(CH_2)_2Ph$	H	3.75*	590
277		H	3.05*	597
278	4-Bn-哌啶	H	4.04*	630
279		H	3.19*	570
280		H	3.80*	588
281	4-Ph-哌啶	H	3.92*	616
282		H	3.03*	569
283		H	3.19*	633
284		H	3.17*	556

實例編號	NR_aR_b	X^3	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
285		H	3.48*	570
286	$NMe(CH_2)_2SO_2Me$	H	3.03*	592
287		H	3.49*	576
288		H	3.00*	604
289		H	3.30*	542
290	4-(CF_3)-哌啶	H	3.71*	608
291		H	3.59*	598
292	NMe(n-Bu)	H	3.67*	542
293	$NMeCH_2CO_2Me$	H	3.22*	558
294	$NMe(CH_2)_2OH$	H	3.02*	530
295	$NMe(CH_2)_2OMe$	H	3.27*	544
296		H	2.91*	555
297		H	2.56*	569
298		H	2.80*	645
299		H	2.67*	591
300		H	3.53*	576
301		H	2.66*	577
302	$NMe(CH_2)_2O(t\text{-}Bu)$	H	3.70*	586
303		H	2.58*	599
304	$N((CH_2)_2OH)_2$	H	2.90*	560

實例編號	NR_aR_b	X^3	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
305		H	3.90*	568
306		H	3.05*	583
307		H	2.58*	569
308		H	2.58*	570
309	4-OMe-哌啶	H	3.39*	570
310		H	2.99*	590
311		H	2.95*	569
312		H	3.03*	569
313		H	3.04*	604
314		H	3.46*	562
315		H	3.08*	528
316		H	3.23*	551
317		H	3.94*	582
318		H	3.83*	568

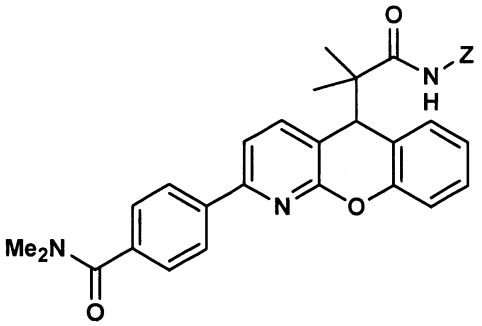
實例編號	NR_aR_b	X^3	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
319		H	3.03*	571
320	$NEt(CH_2)_2OH$	H	3.16*	544
321		H	3.08*	597
322		H	3.14*	568
323		H	3.23*	556
324		F	3.12	601
325		F	3.58	588
326	$NMe(CH_2)_2CN$	F	3.14	557
327	嗎啉	F	3.27	560
328	嗎啉	Cl	3.39	576
329	NMe(i-Pr)	F	3.57	546
330		Cl	3.70	604
331		H	3.25	556
332		H	3.25	556
333	吡咯啶	F	3.44	544
334		F	3.61	594
335		F	3.51	580
336	NEtMe	F	3.47	532
337		F	3.69	616
338	$NMe(CH_2)CO_2H$	H	3.06	544

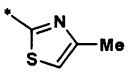
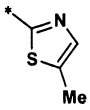
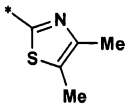
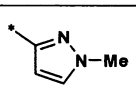
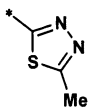
實例編號	NR_aR_b	X^3	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
339		Cl	3.69	610
340		Cl	3.59	596
341	吡咯啶	Cl	3.57	560
342		F	3.30	574
343	NMe(n-Pr)	F	3.60	546
344		F	3.30	574
345	NMeEt	Cl	3.49	548
346	NMe(n-Pr)	Cl	3.69	562
347	NMe_2	Ome	3.24	530
348	NHMe	H	3.17	486
349	NHBn	H	XX*	XX
350		H	3.35*	512
351		H	3.43*	540
352		H	3.61*	528
353	NHiPr	H	3.41*	514
354	$NH(CH_2)_2Ph$	H	3.74*	576
355	$NH(CH_2)_2Ome$	H	3.26*	530
356	$NH(CH_2)_2C(CH_3)_3$	H	3.70*	542
357	$NH(CH_2)_2OH$	H	3.06*	516
358	NH(n-Pr)	H	3.45*	514
359	$NH(CH_2)_3OH$	H	3.15*	530
360		H	3.36*	583
361	NHMe	OMe	3.30	516

*分析型HPLC方法B

實例362至368

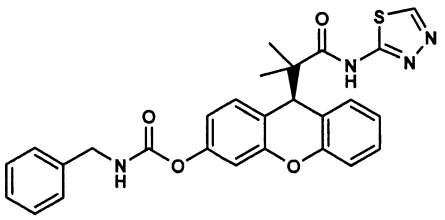
以針對製法53a之標題化合物的製法所述之相同方式自製法57之標題化合物製備以下化合物362至368。



實例編號	Z	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
362	t-Bu	2.47*	472
363		2.41*	513
364		2.45*	513
365		2.59*	527
366		1.98*	496
367	CH_2CF_3	2.29*	498
378		2.07*	514

*分析型HPLC方法B

實例369

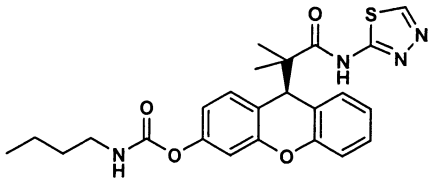
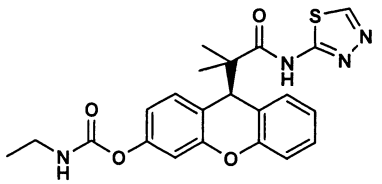
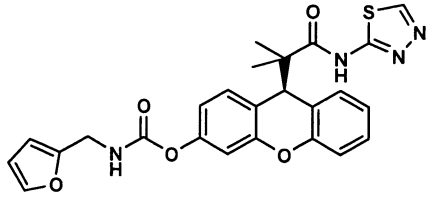


向實例90之產物(20 mg，0.054 mmol)於二噁烷(1 mL)中

之溶液中分別添加二異丙基乙胺(0.028 mL，0.163 mmol)及(異氰氧基甲基)苯(6.8 μL，0.054 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌2小時。將反應混合物藉由製備型HPLC純化產生純(*S*)-9-(1-(1,3,4-噻二唑-2-基胺基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)-9H-咕噸-3-基苯甲基胺基甲酸酯(17 mg，62%產率)：MS (E+) m/z: 501 $(M+H)^+$；LC滯留時間：3.54分鐘。

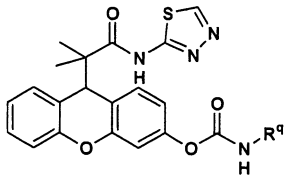
實例370至372

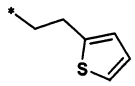
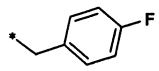
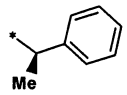
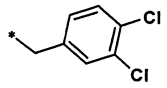
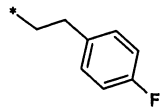
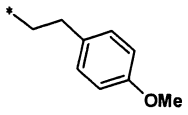
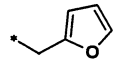
以上文針對實例369之標題化合物的製法所述之方式製備以下實例370至372。

實例編號	結構	Rt(min)	m/z $(M+H)^+$
370		3.61	467
371		3.27	439
372		3.36	491

實例373至393

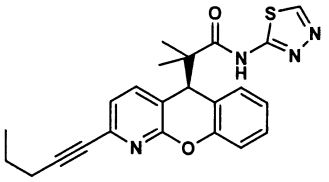
以上文針對實例370至372之標題化合物的製法所述之方式，使用市售之胺，自實例101之步驟2的產物(101b)製備以下化合物373至393。



實例編號	R^q	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
373	環己基	2.69*	493
374	正辛基	3.31*	523
375	$(CH_2)_2Ph$	2.61*	515
376		2.59*	521
377		2.55*	519
378		2.63*	515
379		2.87*	569
380	$(CH_2)_3Ph$	2.74*	529
381		2.61*	533
382	t-Bu	2.57*	467
383	$CH(CH_3)Et$	2.51*	467
384		2.57*	545
385	環己基	3.90	493
386	Me	3.23	425
387	Et	3.26	439
388	n-Bu	3.61	467
389	CH_2Ph	3.60	501
390	(p-OMe)Ph	3.56	517
391	(p-OMe)$PhCH_2$	2.54*	531
392	CH_2(環己基)	2.92*	507
393		2.36*	491

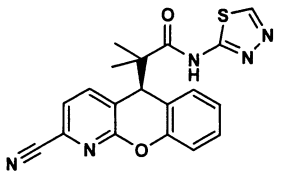
*分析型HPLC方法B

實例394



將製法53a之標題化合物(42 mg，0.11 mmol)、雙(三苯膦)-鈀(II)氯(7.6 mg，0.011 mmol)及碘化亞銅(2.1 mg，0.011 mmol)於二異丙胺(0.39 mL)及DMF(0.49 mL)中之混合物以氮氣流淨化30分鐘。接著經由針筒逐滴添加1-戊炔(0.012 mL，0.12 mmol)。在80℃下在氮氣下在攪拌下將混合物加熱3小時20分鐘，接著藉由製備型HPLC純化產生油狀物，將該油狀物自乙腈/水中凍乾產生灰白色固體(4.4 mg，10%Y)。MS (ES+) m/z: 420 (M+H)；LC滯留時間：3.63分鐘。

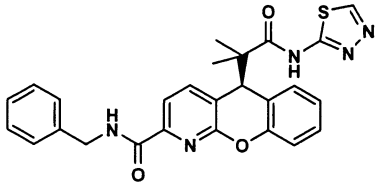
實例395

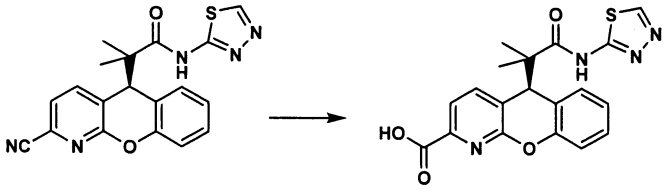


使氮氣流鼓泡通過製法53a之產物(50 mg，0.13 mmol)、$Zn(CN)_2$(31 mg，0.26 mmol)及肆(三苯膦)鈀(0)(30 mg，0.026 mmol)於DMF(1 mL)中之混合物歷時10分鐘。在100℃下將混合物加熱2.5小時，接著經由針筒尖端過濾器(0.45微米，PTFE)過濾且藉由製備型HPLC純化產生含有殘餘三苯膦氧化物之物質。將半純化之物質藉由急驟管柱層

析(12 g二氧化矽，己烷中60%乙酸乙酯至己烷中70%乙酸乙酯)進一步純化產生呈白色粉末狀之標題化合物(21 mg，Y=43%)。MS (ES+) m/z: 378 (M+H)；LC滯留時間：2.90分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.12 (s, 3 H) 1.15 (s, 3 H) 4.66 (s, 1 H) 7.14 (t, *J*=7.38 Hz, 1 H) 7.21-7.28 (m, 2 H) 7.37 (t, *J*=8.65 Hz, 1 H) 7.62 (d, *J*=7.63 Hz, 1 H) 7.83 (d, *J*=7.63 Hz, 1 H) 9.09 (s, 1 H)

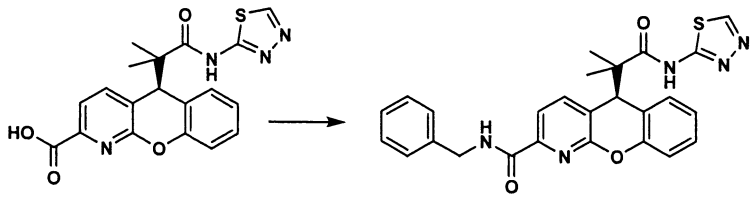
實例396





步驟1

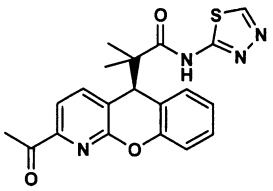
在80℃下將實例395之標題化合物(8 mg，0.021 mmol)於1,4-二噁烷(0.20 mL)及KOH水溶液(4 N，0.053 mL)中之懸浮液加熱4.5小時。接著使反應混合物在乙酸乙酯與1 N HCl水溶液之間分溶。使有機層經硫酸鈉乾燥且濃縮產生呈白色固體狀之產物(398a)(7 mg，Y=84%)。MS (ES+) m/z: 397 (M+H)；LC滯留時間：2.75分鐘。



步驟2

向步驟1之產物(396a)(10 mg，0.025 mmol)於乙腈(1 mL)中之溶液中添加苯甲胺(2.70 mg，0.025 mmol)、二異丙基乙胺(0.013 mL，0.076 mmol)及1-(3-(二甲胺基)丙基)-3-乙基-碳化二醯亞胺鹽酸鹽(7.25 mg，0.038 mmol)及1-羥基苯并三唑(5.79 mg，0.038 mmol)。在攪拌下將所得混合物加熱至50℃歷時2小時，接著藉由製備型HPLC純化產生所要產物，將該產物自乙腈/水中凍乾產生呈白色固體狀之標題化合物(12.25 mg，Y=86%)。MS (ES+) m/z: 486 (M+H)；LC滯留時間：3.47分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.16 (d, *J*=5.54 Hz, 6 H) 4.51-4.66 (m, 2 H) 4.68 (s, 1 H) 6.98-7.04 (m, 1 H) 7.11-7.34 (m, 8 H) 7.74 (d, *J*=7.81 Hz, 1 H) 7.94 (d, *J*=7.81 Hz, 1 H) 8.15 (t, *J*=6.04 Hz, 1 H) 8.80 (s, 1 H)。

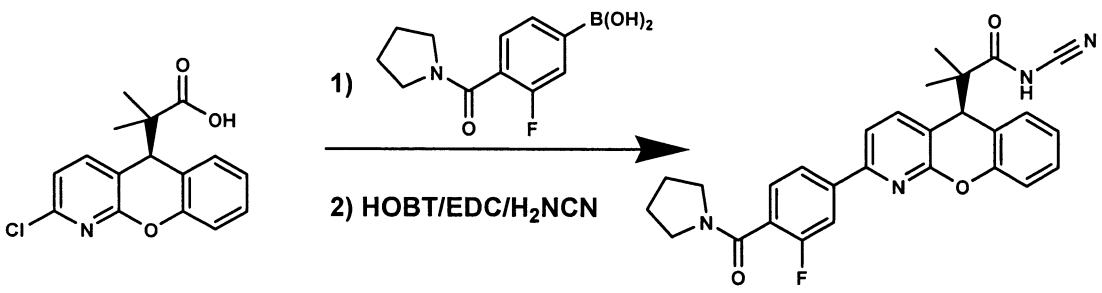
實例397



參見Jean-Yves Legros等人.*Tetrahedron*, **2001**, *57*, 2507。向製法53之第一步驟之產物(53a)(30 mg，0.078 mmol)於甲苯(1 mL)中之溶液中添加三苯膦(2.03 mg，0.008 mmol)及$Pd(dba)_2$(7.10 mg，0.008 mmol)。在室溫下在氬氣(鼓泡)下將所得混合物攪拌15分鐘。添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(28.0 mg，0.078 mmol)且在110℃下將

所得混合物攪拌3小時，接著冷卻至室溫。添加3滴1 M HCl且在室溫下繼續攪拌10分鐘。在真空中移除溶劑且將殘餘物懸浮於甲醇中，接著經由針筒尖端過濾器(0.45微米，PTFE)過濾且藉由製備型HPLC純化得到產物，將該產物自乙腈/水中凍乾產生呈TFA鹽形式之標題化合物。(22 mg，Y=72%)。MS (ES+) m/z: 395 (M+H)；LC滯留時間：4.60分鐘。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-D) δ ppm 1.16 (s, 6 H) 2.67 (s, 3 H) 4.72 (s, 1 H) 6.97-7.03 (m, 1 H) 7.13-7.17 (m, 1 H) 7.23-7.28 (m, 2 H) 7.73 (s, 2 H) 8.82 (s, 1 H)。

實例398



步驟1

將製法30b之產物(800 mg，2.6 mmol)、3-氟-4-(吡咯啶-1-羰基)苯基硼酸(1.7 g，7.2 mmol)、2 M磷酸鉀水溶液(9 mL，18 mmol)及DMF(24 mL)之混合物以氮氣鼓泡5分鐘，隨後添加肆(三苯膦)鈀(0)(300 mg，0.26 mmol)。將混合物再以氮氣鼓泡5分鐘。在90℃下在氮氣下將反應混合物攪拌3小時，隨後在真空中濃縮。將殘餘物與水(50 mL)混合，以1:1乙酸乙酯/庚烷混合物(30 mL)洗滌。將有機混合物以水(3×15 mL)萃取。將經合併之水溶液以活性炭脫色，以6 N HCl水溶液(4 mL)且接著以10%檸檬酸水溶液中

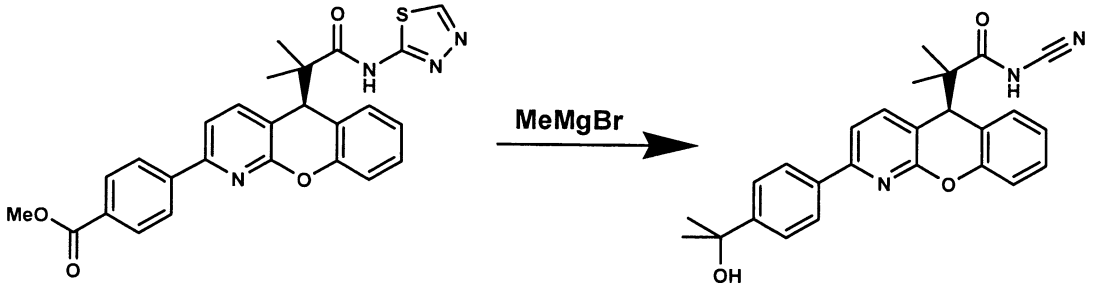
和至pH值=6-7。添加乙酸乙酯(15 mL)且將混合物攪拌1小時。將所形成之固體過濾，以水(3×2 mL)及乙酸乙酯(2×1 mL)洗滌，且乾燥產生呈白色固體狀之產物(1.1 g，Y=88%)。MS (E+) m/z: 461 (M+H)；LC滯留時間：3.41分鐘。

步驟2

在室溫下在氮氣下向步驟1之產物(398a)(33 mg，0.072 mmol)、HOBT水合物(22 mg，0.14 mmol)、無水乙腈(1 ml)及N,N-二異丙基乙胺(0.13 ml，0.72 mmol)之經攪拌混合物中添加EDC(41 mg，0.22 mmol)。在室溫下將混合物攪拌隔夜，接著濃縮。使殘餘物在二氯甲烷(1 mL)與水(2 mL)之間分溶。將水層分離且以二氯甲烷(2×1 mL)萃取。將經合併之有機溶液乾燥(Na_2SO_4)。矽膠急驟層析(己烷中20=>100%乙酸乙酯)產生HOBT酯，將該酯溶解於THF(2 mL)中。在0℃下將所得溶液及2 N NaOH水溶液(0.11 ml，0.22 mmol)同時逐滴添加至氰胺(20 mg，0.48 mmol)於水(2.5 ml)中之經劇烈攪拌溶液中。接著在室溫下將反應混合物攪拌1.5小時且在真空中濃縮移除THF。將水性殘餘物以乙醚(3 mL)洗滌，以6 N HCl水溶液(0.036 mL)中和，且以乙酸乙酯(3×1 mL)萃取。將經合併之乙酸乙酯萃取物乾燥(Na_2SO_4)且在真空中乾燥。使用逆相HPLC(YMC S5 20×100 mm，進行10分鐘，溶劑A：10% MeOH:90% H_2O:0.1% TFA，溶劑B：90% MeOH，10% H_2O，0.1% TFA)純化產生呈TFA鹽形式之標題產物(20 mg，Y=47%)。MS (E+) m/z: 485 (M+H)；LC滯留時間：3.22分鐘。^1H

NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.91-8.01 (m, 2 H) 7.79-7.86 (m, 2 H) 7.54 (t, *J*=7.43 Hz, 1 H) 7.41 (td, *J*=7.70, 1.50 Hz, 1 H) 7.26-7.33 (m, 2 H) 7.23 (td, *J*=7.37, 1.13 Hz, 1 H) 4.46 (s, 1 H) 3.63 (t, *J*=6.92 Hz, 2 H) 3.39 (t, *J*=6.55 Hz, 2 H) 1.99-2.06 (m, 2 H) 1.91-1.98 (m, 2 H) 1.06 (s, 3 H) 1.04 (s, 3 H)。

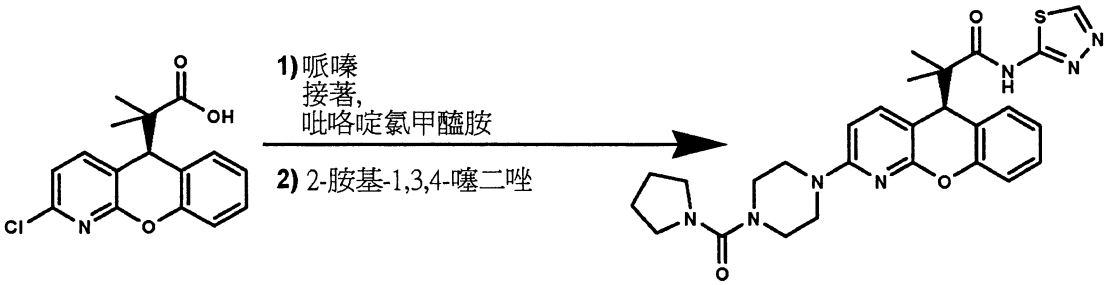
實例399



在-78℃下在氮氣下向實例192之標題化合物(TFA鹽，13 mg，0.022 mmol)於無水THF(1 mL)中之澄清溶液中逐滴添加溴化甲基鎂溶液(乙醚中3 M，0.25 mL，0.75 mmol)。在相同溫度下將混合物攪拌20分鐘，隨後在-78℃下添加乙酸乙酯(0.2 mL)中止反應。在室溫下將反應混合物攪拌10分鐘後，添加乙酸(0.06 mL)。在真空中濃縮且使用逆相HPLC(YMC S5 20×100 mm，進行10分鐘，溶劑A：10% MeOH:90% H_2O:0.1% TFA，溶劑B：90% MeOH，10% H_2O，0.1% TFA)純化產生呈白色固體狀之標題化合物(TFA鹽，4.5 mg，Y=32%)。MS (E+) m/z: 428 (M+H)；LC滯留時間：3.18分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.00 (dt, *J*=8.60, 2.00 Hz, 2 H) 7.80 (d, *J*=8.00 Hz, 1 H) 7.73 (d, *J*=8.00 Hz, 1 H) 7.62 (dt, *J*=8.60, 2.00 Hz, 2 H)

7.38-7.43 (m, 1 H) 7.28-7.33 (m, 2 H) 7.22 (td, *J*=7.40, 1.20 Hz, 1 H) 4.44 (s, 1 H) 1.58 (s, 6 H) 1.06 (s, 3 H) 1.05 (s, 3 H)。

實例400



步驟1

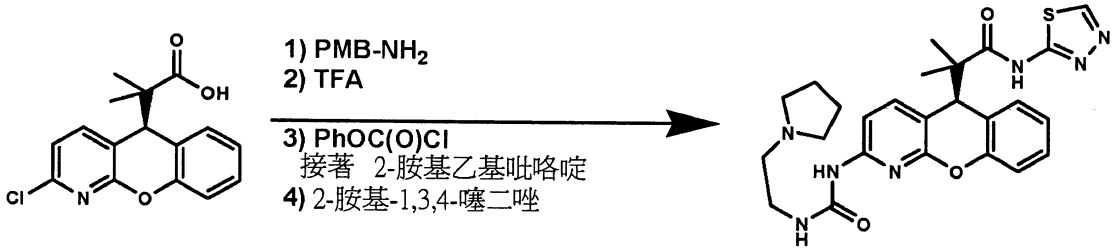
在150℃下在氮氣下在密封試管中將製法30b之產物(14 mg，0.046 mmol)與哌嗪(140 mg，1.6 mmol)之混合物加熱30分鐘。接著在160℃下藉由使氮氣流通過混合物來移除大部分哌嗪以獲得固體，將該固體溶解於無水二氯甲烷(1 mL)中。逐滴添加1-吡咯啶羰基氯(0.1 mL，0.9 mmol)，隨後添加N, N-二異丙基乙胺(0.25 mL)。在室溫下將混合物攪拌2小時，以氫氧化鈉水溶液(1 M，1 mL)中止，在真空中濃縮且使用逆相HPLC(YMC S5 20×100 mm，進行10分鐘，溶劑A：10% MeOH: 90% H_2O: 0.1% TFA，溶劑B：90% MeOH，10% H_2O，0.1% TFA)純化產生呈白色固體狀之產物(TFA鹽，20 mg，Y=77%)。MS (E+) m/z: 451 (M+H)；LC滯留時間：3.32分鐘。

步驟2

在80℃下將步驟1之產物(400a)(20 mg，0.052 mmol)、2-胺基-1,3,4-噻二唑(18 mg，0.18 mmol)、HOBT水合物(14

mg，0.09 mmol)、二異丙基乙胺(0.093 mL，0.53 mmol)及EDC(27 mg，0.14 mmol)於無水乙腈(1.0 mL)中之混合物加熱3小時。使用逆相HPLC(YMC S5 20×100 mm，進行10分鐘，溶劑A：10% MeOH:90% H_2O:0.1% TFA，溶劑B：90% MeOH，10% H_2O，0.1% TFA)純化產生呈白色固體狀之標題產物(TFA鹽，12 mg，Y=50%)。MS (E+) m/z: 534 (M+H)；LC滯留時間：3.26分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.09 (s, 1 H) 7.38 (d, *J*=8.56 Hz, 1 H) 7.27-7.33 (m, 1 H) 7.16 (dd, *J*=8.18, 1.13 Hz, 2 H) 7.04 (td, *J*=7.50, 1.30 Hz, 1 H) 6.52 (d, *J*=8.56 Hz, 1 H) 4.43 (s, 1 H) 3.54-3.59 (m, 4 H) 3.38-3.44 (m, 8 H) 1.85-1.90 (m, 4 H) 1.12 (s, 3 H) 1.10 (s, 3 H)。

實例401



步驟1

在150℃下在氮氣下將製法30b之產物(50 mg，0.17 mmol)與(4-甲氧基苯基)甲胺(0.4 mL)之混合物攪拌26小時。將混合物在真空中濃縮，且藉由製備型HPLC純化。獲得呈固體狀TFA鹽形式之產物(60 mg，Y=62%)。MS (E+) m/z: 405 (M+H)；LC滯留時間：3.34分鐘。

步驟2

在室溫下將步驟1之產物(23 mg，0.044 mmol)、二氯甲烷(0.5 mL)及TFA(0.5 mL)之混合物攪拌3小時，接著在真空中濃縮。將殘餘物與乙酸乙酯(0.5 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(0.5 mL)混合。添加固體碳酸鉀以使混合物呈鹼性。將水溶液分離，以10%檸檬酸水溶液中和且以乙酸乙酯(3×0.5 mL)萃取。將經合併之乙酸乙酯萃取物乾燥(Na_2SO_4)且濃縮產生油狀物。MS (E+) m/z: 285 (M+H)；LC滯留時間：2.21分鐘。

步驟3

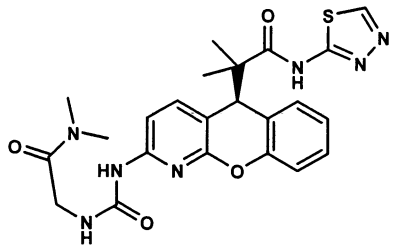
將上文之步驟2之產物與吡啶(0.08 mL，1 mmol)及無水二氯甲烷(0.5 mL)混合。在0℃下在氮氣下添加氯甲酸苯酯(0.03 mL，0.24 mmol)。在0℃下將混合物攪拌40分鐘，隨後添加1-(2-胺基乙基)吡咯啶(0.15 mL，1.2 mmol)。將反應混合物加熱至100℃(在加熱期間蒸餾除去二氯甲烷)，在100℃下攪拌40分鐘且接著在真空中濃縮。使用逆相HPLC(YMC S5 20×100 mm，進行10分鐘，溶劑A：10% MeOH:90% H_2O:0.1% TFA，溶劑B：90% MeOH，10% H_2O，0.1% TFA)純化產生固體(2TFA鹽，17 mg，步驟2+3Y=59%)。MS (E+) m/z: 425 (M+H)；LC滯留時間：2.29分鐘。

步驟4

在80℃下將步驟3之產物(16 mg，0.025 mmol)、2-胺基-1,3,4-噻二唑(15 mg，0.15 mmol)、HOBT水合物(13 mg，0.086 mmol)、吡啶(0.12 mL，1.5 mmol)及EDC(24 mg，

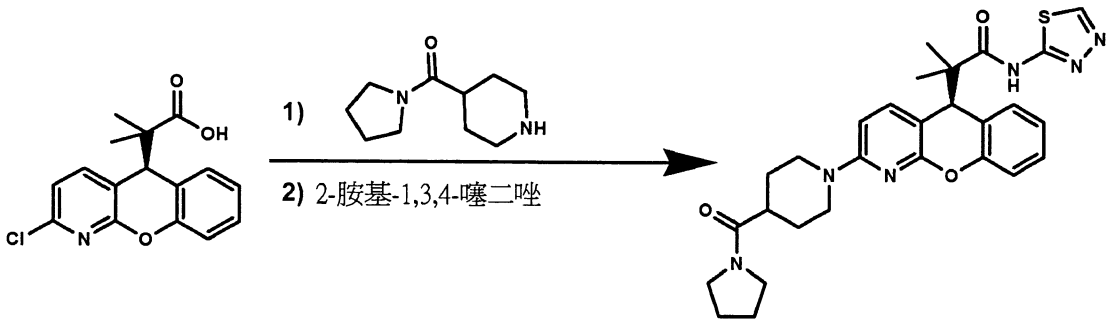
0.12 mmol)於乙腈(1.0 mL)中之混合物加熱6小時。在真空中濃縮且使用逆相HPLC(YMC S5 20×100 mm，進行10分鐘，溶劑A：10% MeOH:90% H_2O:0.1% TFA，溶劑B：90% MeOH，10% H_2O，0.1% TFA)純化產生標題產物，將標題產物凍乾產生呈2TFA鹽形式之白色固體(7 mg，Y=37%)。MS (E+) m/z: 508 (M+H)；LC滯留時間：2.30分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.09 (s, 1 H) 7.54 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H) 7.32-7.37 (m, 1 H) 7.17-7.24 (m, 2 H) 7.11 (td, *J*=7.40, 1.40 Hz, 1 H) 6.83 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H) 4.51 (s, 1 H) 3.77-3.86 (m, 2 H) 3.74 (t, *J*=5.54 Hz, 2 H) 3.44 (t, *J*=5.79 Hz, 2 H) 3.12-3.21 (m, 2 H) 2.18 (br. s., 2 H) 1.99-2.09 (m, 2 H) 1.15 (s, 3 H) 1.07-1.12 (m, 3 H)。

實例402



以針對實例401之標題化合物的製法所述之相同方式製備標題化合物。MS (E+) m/z: 496 (M+H)；LC滯留時間：2.76分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.09 (s, 1 H) 7.49 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H) 7.30-7.36 (m, 1 H) 7.17-7.26 (m, 2 H) 7.05-7.10 (m, 1 H) 6.88 (d, *J*=8.06 Hz, 1 H) 4.48 (s, 1 H) 4.24 (s, 2 H) 3.10 (s, 3 H) 3.01 (s, 3 H) 1.15 (s, 3 H) 1.12 (s, 3 H)。

實例403



步驟1

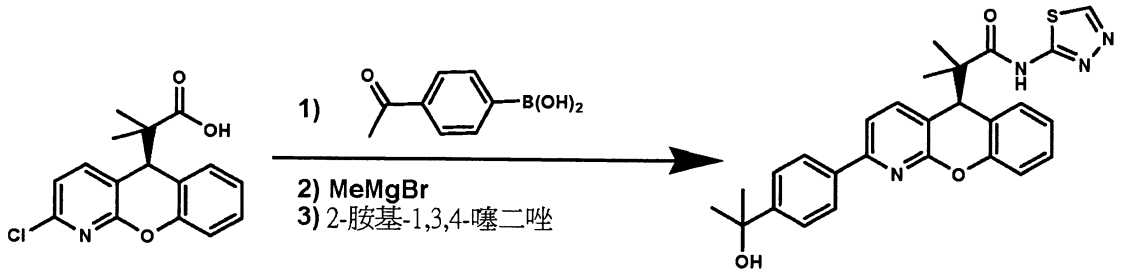
在150℃下在氮氣下將製法30b之產物(14 mg，0.046 mmol)、哌啶-4-基(吡咯啶-1-基)甲酮(95 mg，0.521 mmol)及無水DMA(0.1 mL)之混合物攪拌3小時。使用逆相HPLC(YMC S5 20×100 mm，進行10分鐘，溶劑A：10% MeOH:90% H_2O:0.1% TFA，溶劑B：90% MeOH，10% H_2O，0.1% TFA)純化產生呈固體狀之產物(TFA鹽，22 mg，Y=85%)。MS (E+) m/z: 450 (M+H)；LC滯留時間：3.16分鐘。

步驟2

以實例400，步驟2所述之相同方式完成該步驟，獲得呈白色固體狀TFA鹽形式之標題化合物。MS (ES+) m/z: 533 (M+H)；LC滯留時間：3.15分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.09 (s, 1 H) 7.37 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H) 7.27-7.32 (m, 1 H) 7.13-7.19 (m, 2 H) 7.03 (td, *J*=7.40, 1.20 Hz, 1 H) 6.53 (d, *J*=8.56 Hz, 1 H) 4.42 (s, 1 H) 4.35 (d, *J*=13.35 Hz, 2 H) 3.62 (t, *J*=6.80 Hz, 2 H) 3.41 (t, *J*=6.92 Hz, 2 H) 2.93 (t, *J*=12.72 Hz, 2 H) 2.75-2.84 (m, 1 H) 1.96-2.04 (m,

2 H) 1.85-1.94 (m, 2 H) 1.66-1.84 (m, 4 H) 1.12 (br. s., 3 H) 1.11 (br. s., 3 H)。

實例404



步驟1

將製法30b之產物(45 mg，0.15 mmol)、4-乙醯基苯基硼酸(73 mg，0.44 mmol)、2 M磷酸鉀水溶液(0.52 mL，1.0 mmol)及DMF(1 mL)之混合物以氮氣鼓泡5分鐘，隨後添加肆(三苯膦)鈀(0)(13 mg，0.011 mmol)。將混合物再以氮氣鼓泡5分鐘。在90℃下在氮氣下攪拌1.5小時後，使混合物在飽和碳酸氫鈉水溶液(3 mL)與乙醚(4 mL)之間分溶。將水溶液分離，酸化至pH=6且以乙酸乙酯(3×2 mL)萃取。將經合併之乙酸乙酯萃取物乾燥(Na_2SO_4)且在真空中濃縮產生呈液體狀之產物混合物。

步驟2

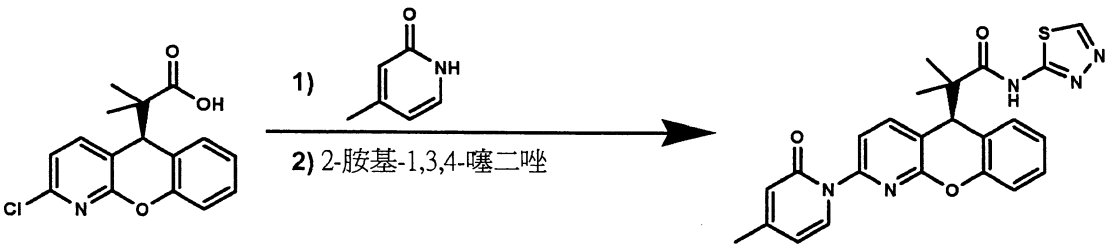
在-78℃下在氮氣下將步驟1之產物混合物溶解於無水THF(2 mL)中且以溴化甲基鎂溶液(乙醚中3 M，0.49 mL，1.5 mmol)處理。在室溫下將混合物攪拌30分鐘後，添加10%檸檬酸水溶液使pH值=6。將混合物以乙酸乙酯(3×1 mL)萃取。將經合併之乙酸乙酯萃取物乾燥(Na_2SO_4)且在真空中乾燥。使用逆相HPLC(YMC S5 20×100 mm，進行

10分鐘，溶劑A：10% MeOH:90% H_2O:0.1% TFA，溶劑B：90% MeOH，10% H_2O，0.1% TFA)純化產生呈白色固體狀之產物(TFA鹽，34 mg，步驟1+2Y=44%)。MS (ES+) m/z: 404 (M+H)；LC滯留時間：3.33分鐘。

步驟3

將步驟2之產物(18 mg，0.045 mmol)、2-胺基-1,3,4-噻二唑(23 mg，0.22 mmol)、HOBT水合物(17 mg，0.11 mmol)、二異丙基乙胺(0.12 mL，0.67 mmol)及EDC(34 mg，0.18 mmol)於無水乙腈(1.0 mL)中之混合物在80℃下攪拌1小時且在室溫下攪拌隔夜。將混合物在真空中濃縮。將殘餘物與乙酸乙酯(2 mL)混合，以水(1 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(2×1 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。使用製備型TLC純化產生呈固體狀之產物(12 mg，Y=47%)。MS (ES+) m/z: 487 (M+H)；LC滯留時間：3.34分鐘。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ ppm 8.91 (s, 1 H) 8.01 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H) 7.74 (d, *J*=7.81 Hz, 1 H) 7.58 (d, *J*=8.56 Hz, 2 H) 7.50 (d, *J*=7.81 Hz, 1 H) 7.27-7.36 (m, 2 H) 7.24 (d, *J*=7.30 Hz, 1 H) 7.01-7.08 (m, 1 H) 4.82 (s, 1 H) 1.62 (s, 6 H) 1.30 (s, 3 H) 1.26 (s, 3 H)。

實例405



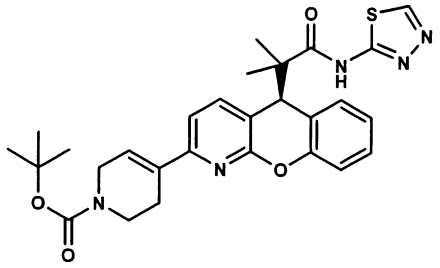
步驟1

在氮氣下向製法30b之產物(15 mg，0.049 mmol)、4-甲基吡啶-2(1H)-酮(11 mg，0.099 mmol)、碘化銅(I)(4.7 mg，0.025 mmol)及碳酸鉀(20 mg，0.15 mmol)之混合物中添加N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(11 mg，0.077 mmol)於無水DMA(0.2 mL)中之溶液。將混合物在120℃下攪拌6小時且在60℃下攪拌隔夜。使用逆相HPLC(YMC S5 20×100 mm，進行10分鐘，溶劑A：10% MeOH:90% H_2O:0.1% TFA，溶劑B：90% MeOH，10% H_2O，0.1% TFA)純化且中和產生呈固體狀之產物(7 mg，Y=40%)。MS (ES+) m/z: 377 (M+H)；LC滯留時間：2.94分鐘。

步驟2

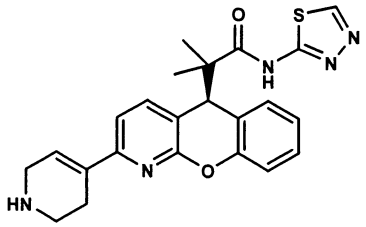
以實例400，步驟2所述之相同方式完成該步驟，獲得呈固體狀TFA鹽形式之產物。MS (ES+) m/z: 460 (M+H)；LC滯留時間：2.88分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.09 (s, 1 H) 7.85 (d, *J*=8.06 Hz, 1 H) 7.80 (d, *J*=7.05 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J*=7.81 Hz, 1 H) 7.36 (t, *J*=7.68 Hz, 1 H) 7.24 (br. s., 1 H) 7.22 (br. s., 1 H) 7.11 (t, *J*=7.30 Hz, 1 H) 6.45 (br. s., 1 H) 6.40 (d, *J*=7.05 Hz, 1 H) 4.67 (s, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 1.20 (s, 3 H) 1.17 (s, 3 H)。

實例406



以針對實例162之標題化合物的製法所述之方式，使用市售之(N-第三丁氧羰基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-硼酸頻哪醇酯自製法30之S異構體(30b)製備標題化合物。MS (ES+) m/z: 534 (M+H)；LC滯留時間：3.67分鐘。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ ppm 12.14 (br. s., 1 H) 8.93 (s, 1 H) 7.71 (d, *J*=7.81 Hz, 1 H) 7.24-7.30 (m, 3 H) 7.12 (d, *J*=7.81 Hz, 1 H) 6.99-7.06 (m, 1 H) 6.72 (br. s., 1 H) 4.89 (s, 1 H) 4.14 (br. s., 2 H) 3.58-3.69 (m, 2 H) 2.63 (br. s., 2 H) 1.49 (s, 9 H) 1.28 (s, 3 H) 1.26 (s, 3 H)。

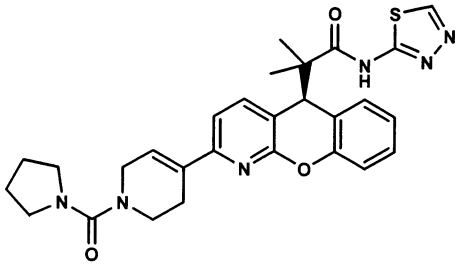
實例407



將實例406之標題化合物(57 mg，0.11 mmol)與二氯甲烷(6 mL)及TFA(3 mL)混合。在室溫下將混合物攪拌1小時，隨後在真空中濃縮。使用逆相HPLC(YMC S5 20×100 mm，進行10分鐘，溶劑A：10% MeOH:90% H_2O:0.1% TFA，溶劑B：90% MeOH，10% H_2O，0.1% TFA)純化產

生呈白色固體狀之標題化合物(2 TFA鹽，47 mg，Y=67%)。MS (ES+) m/z: 434 (M+H)；LC滯留時間：2.19分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.10 (s, 1 H) 7.65 (d, *J*=7.81 Hz, 1 H) 7.35 (d, *J*=7.81 Hz, 2 H) 7.23 (td, *J*=7.93, 1.26 Hz, 2 H) 7.08-7.14 (m, 1 H) 6.69-6.74 (m, 1 H) 4.60 (s, 1 H) 3.88-3.94 (m, 2 H) 3.47 (t, *J*=6.17 Hz, 2 H) 2.84-2.94 (m, 2 H) 1.17 (s, 3 H) 1.10 (s, 3 H)。

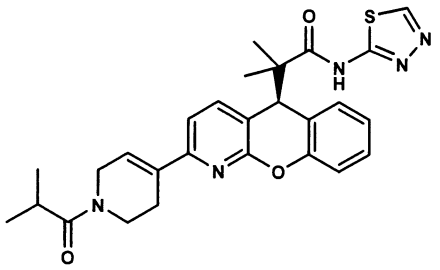
實例408



在氮氣下向實例407之標題化合物(14 mg，0.021 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.1 mL)於無水THF(1 mL)中之經攪拌溶液中添加1-吡咯啶羰基氯(0.01 mL，0.09 mmol)。在室溫下將混合物攪拌45分鐘，隨後添加水(0.1 mL)及甲醇(1 mL)以中止反應。將混合物在真空中濃縮。使用逆相HPLC(YMC S5 20×100 mm，進行10分鐘，溶劑A：10% MeOH:90% H_2O:0.1% TFA，溶劑B：90% MeOH，10% H_2O，0.1% TFA)純化產生呈固體狀之標題化合物(TFA鹽，10 mg，Y=73%)。MS (ES+) m/z: 531 (M+H)；LC滯留時間：3.36分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.09 (s, 1 H) 7.61 (d, *J*=7.81 Hz, 1 H) 7.31-7.37 (m, 1 H) 7.19-7.29 (m, 3 H) 7.06-7.11 (m, 1 H) 6.69 (br. s., 1 H) 4.57 (s,

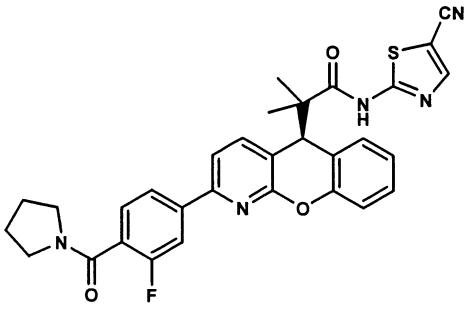
1 H) 4.01-4.05 (m, 2 H) 3.53 (t, *J*=5.54 Hz, 2 H) 3.39-3.45 (m, 4 H) 2.66 (br. s., 2 H) 1.85-1.91 (m, 4 H) 1.15 (s, 3 H) 1.12 (s, 3 H)。

實例409



在氮氣下向HOBT水合物(20 mg，0.13 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.10 mL，0.57 mmol)於無水乙腈(1 mL)中之經攪拌溶液中添加異丁醯氯(0.010 mL，0.095 mmol)。在室溫下將混合物攪拌10分鐘，隨後添加實例10之標題化合物(11 mg，0.017 mmol)。在室溫下將混合物攪拌2小時後，添加水(0.1 mL)以中止反應。將混合物在真空中濃縮。使用逆相HPLC(YMC S5 20×100 mm，進行10分鐘，溶劑A：10% MeOH:90% H_2O:0.1% TFA，溶劑B：90% MeOH，10% H_2O，0.1% TFA)純化產生呈白色固體狀之標題化合物(TFA鹽，7.6 mg，Y=74%)。MS (ES+) m/z: 504 (M+H)；LC滯留時間：3.32分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.09 (s, 1 H) 7.61 (d, *J*=7.81 Hz, 1 H) 7.26-7.37 (m, 2 H) 7.22 (dt, *J*=7.81, 2.27 Hz, 2 H) 7.06-7.12 (m, 1 H) 6.69 (br. s., 1 H) 4.57 (s, 1 H) 4.34 (br. s., 1 H) 4.25 (br. s., 1 H) 3.81 (t, *J*=5.67 Hz, 2 H) 2.94-3.08 (m, 1 H) 2.72 (br. s., 1 H) 2.61 (br. s., 1 H) 1.11-1.16 (m, 12 H)。

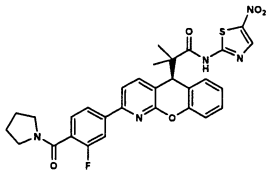
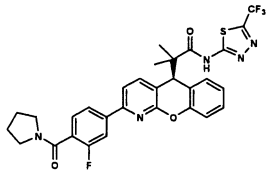
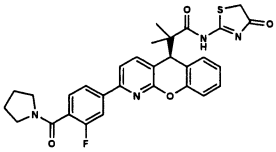
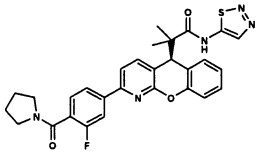
實例410



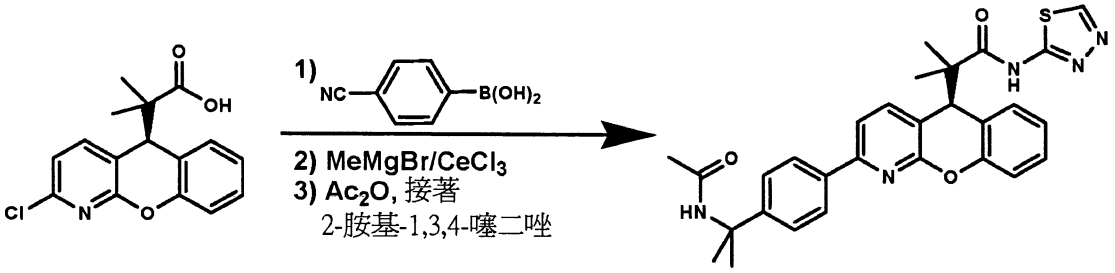
將實例398之步驟1之產物(398a)(12 mg，0.026 mmol)與DMF(0.2 mL)、N,N-二異丙基乙胺(0.050 mL，0.29 mmol)、HATU(30 mg，0.078 mmol)及2-胺基-5-氰基噻唑(16 mg，0.13 mmol)混合。在80℃下將反應混合物攪拌6小時。使用逆相HPLC(YMC S5 20×100 mm，進行10分鐘，溶劑A：10% MeOH:90% H_2O:0.1% TFA，溶劑B：90% MeOH，10% H_2O，0.1% TFA)純化產生呈黃色固體狀之標題化合物(TFA鹽，5.7 mg，Y=25%)。MS (ES+) m/z: 568 (M+H)；LC滯留時間：3.66分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.15 (s, 1 H) 7.91-7.98 (m, 2 H) 7.73 (d, *J*=2.77 Hz, 2 H) 7.53 (t, *J*=7.43 Hz, 1 H) 7.35-7.41 (m, 1 H) 7.21-7.30 (m, 2 H) 7.10-7.16 (m, 1 H) 4.62 (s, 1 H) 3.63 (t, *J*=6.92 Hz, 2 H) 3.36-3.42 (m, 2 H) 1.91-2.06 (m, 4 H) 1.18 (s, 3 H) 1.15 (s, 3 H)。

實例411至414

以針對實例410之標題化合物的製法所述之相同方式製備以下實例411至414。

實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
411		3.78	588
412		3.88	612
413		3.38	559
414		3.49	544

實例415



步驟1

將製法30b之產物(183 mg，0.60 mmol)、4-氰基苯基硼酸(240 mg，1.6 mmol)、2 M磷酸鉀水溶液(2.1 mL，4.2 mmol)及DMF(6 mL)之混合物以氮氣鼓泡5分鐘，隨後添加肆(三苯膦)鈀(0)(70 mg，0.060 mmol)。再以氮氣鼓泡5分鐘後，在90℃下在氮氣下將反應混合物攪拌4小時。將混合物在真空中濃縮，與水(5 mL)混合，以6 N HCl水溶液中和且以乙酸乙酯(3×2 mL)萃取。將經合併之乙酸乙酯萃

取物乾燥(Na_2SO_4)且在真空中乾燥。使用逆相HPLC(YMC S5 20×100 mm，進行10分鐘，溶劑A：10% MeOH:90% H_2O:0.1% TFA，溶劑B：90% MeOH，10% H_2O，0.1% TFA)純化產生呈固體狀之產物(195 mg，Y=87%)。MS (ES+) m/z: 371 (M+H)；LC滯留時間：3.41分鐘。

步驟2

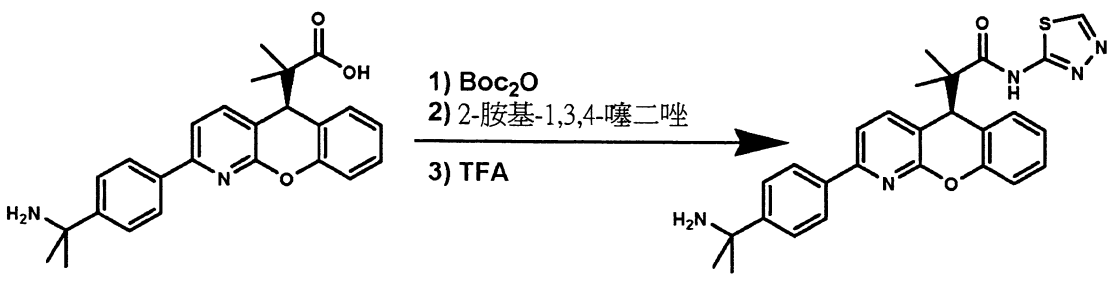
在氮氣下向乾燥燒瓶中之經攪拌氯化鈰(III)(340 mg，1.4 mmol)中添加無水THF(6 mL)。在室溫下將混合物攪拌40分鐘，隨後在-78℃下在氮氣下逐滴添加甲基鋰(0.85 mL，1.4 mmol)。在-78℃下將混合物攪拌40分鐘後，添加步驟1之產物(93 mg，0.25 mmol)。將反應混合物在-78℃下攪拌40分鐘，且在室溫下攪拌2小時，隨後添加水(3 mL)。將水層以10%檸檬酸水溶液中和至pH值=8，以乙酸乙酯(2×2 mL)萃取且接著以10%檸檬酸水溶液中和至pH值=6，以乙酸乙酯(2×2 mL)萃取。將經合併之有機溶液乾燥(Na_2SO_4)且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於甲醇(1.8 mL)及三氟乙酸(0.2 mL)中。使用逆相HPLC(YMC S5 20×100 mm，進行10分鐘，溶劑A：10% MeOH:90% H_2O:0.1% TFA，溶劑B：90% MeOH，10% H_2O，0.1% TFA)純化產生呈黃色固體狀之產物(TFA鹽，18 mg，Y=14%)。(ES+) m/z: 403 (M+H)；LC滯留時間：2.46分鐘。

步驟3

在氮氣下向步驟2之產物(8.0 mg，0.015 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.10 mL，0.57 mmol)於無水二氯甲烷(1 mL)

中之澄清溶液中添加乙酸酐(10 μL，0.11 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌1小時，且在真空中濃縮。將殘餘物與無水MeCN(1 mL)、HOBT(40 mg，0.26 mmol)、2-胺基-1,3,4-噻二唑(60 mg，0.59 mmol)、EDC(100 mg，0.52 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.20 mL，1.1 mmol)混合。在80℃下在氮氣下攪拌2小時後，將混合物濃縮，與飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)混合且以二氯甲烷(3×1 mL)萃取。將經合併之二氯甲烷萃取物乾燥(Na_2SO_4)。急驟層析純化(己烷中0%至100%乙酸乙酯，接著乙酸乙酯中0=>10% MeOH)產生粗產物，將該粗產物使用逆相HPLC(YMC S5 20×100 mm，進行10分鐘，溶劑A：10% MeOH:90% H_2O:0.1% TFA，溶劑B：90% MeOH，10% H_2O，0.1% TFA)純化產生標題化合物(TFA鹽，3 mg，Y=30 %)。MS (ES+) m/z: 528 (M+H)；LC滯留時間：3.24分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.10 (s, 1 H) 7.94 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H) 7.70 (d, *J*=7.81 Hz, 1 H) 7.59 (d, *J*=7.81 Hz, 1 H) 7.48 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H) 7.36 (t, *J*=7.68 Hz, 1 H) 7.20-7.29 (m, 2 H) 7.10 (t, *J*=7.43 Hz, 1 H) 4.61 (s, 1 H) 1.96 (s, 3 H) 1.66 (s, 6 H) 1.18 (s, 3 H) 1.16 (s, 3 H)

實例416



步驟1

向實例415中步驟2之產物(415b)(12 mg，0.024 mmol)、二噁烷(0.5 mL)、NaOH(0.097 mL，0.048 mmol)及乙腈(2 mL)之經攪拌溶液中添加Boc_2O(8.4 μL，0.036 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌4小時。在添加更多Boc_2O(30 mg)之前，在室溫下將混合物攪拌2小時且接著在真空中濃縮。將殘餘物與水(0.5 mL)混合，以10%檸檬酸水溶液酸化至pH值=5且以乙酸乙酯萃取。將經合併之乙酸乙酯萃取物乾燥(Na_2SO_4)且在減壓下濃縮產生呈黃色液體狀之粗產物。

步驟2

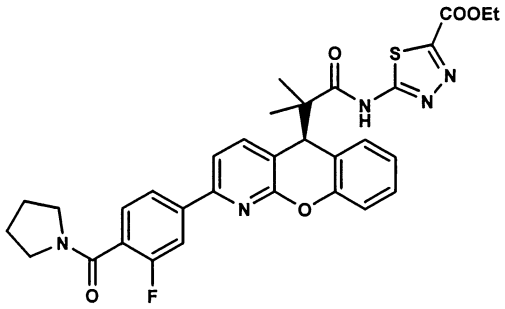
以與實例400，步驟2中所述之相同方式，使用步驟1之產物(416a)完成該步驟。

步驟3

將步驟2之產物溶解於二氯甲烷(1 mL)及TFA(0.5 mL)中。在室溫下將混合物攪拌1小時，隨後濃縮。使用逆相HPLC(YMC S5 20×100 mm，進行10分鐘，溶劑A：10% MeOH:90% H_2O:0.1% TFA，溶劑B：90% MeOH，10% H_2O，0.1% TFA)純化產生呈白色固體狀之標題化合物(2TFA鹽，7 mg，步驟1+2+3Y=40%)。MS (ES-) m/z: 484 (M-H)；LC滯留時間：2.66分鐘。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.11 (s, 1 H) 8.12 (d, *J*=8.56 Hz, 2 H) 7.73 (d, *J*=8.00 Hz, 1 H) 7.61-7.68 (m, 3 H) 7.35-7.40 (m, 1 H) 7.24-7.29 (m, 2 H) 7.13 (td, *J*=7.43, 1.26 Hz, 1 H) 4.64 (s,

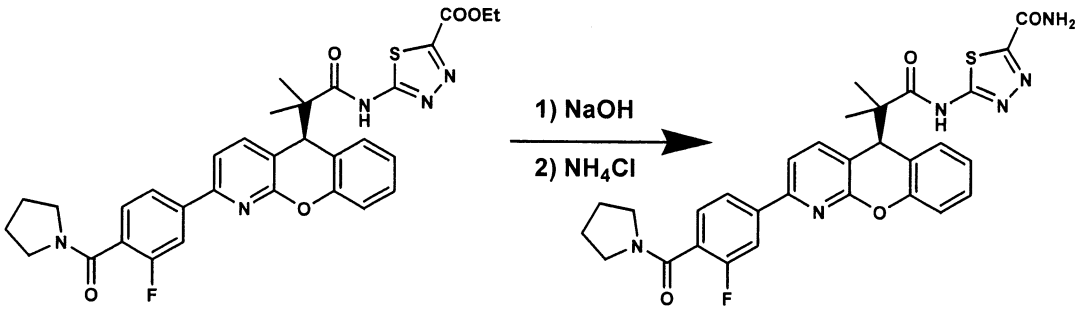
1 H) 1.78 (s, 6 H) 1.20 (s, 3 H) 1.15 (s, 3 H)。

實例417



在室溫下在氮氣下向實例398中步驟1之產物(400 mg，0.87 mmol)、5-胺基-1,3,4-噻二唑-2-甲酸乙酯(400 mg，2.3 mmol)、HOBT水合物(140 mg，0.91 mmol)及無水MeCN(10 mL)之經攪拌混合物中添加EDC(340 mg，1.8 mmol)，隨後添加N,N-二異丙基乙胺(0.2 mL，1.1 mmol)。在80℃下攪拌4.5小時後，將反應混合物濃縮，與水(15 mL)及乙酸乙酯(15 mL)混合。將水層以乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。將經合併之有機溶液乾燥(Na_2SO_4)，在真空中濃縮且藉由急驟層析(己烷中20-100%乙酸乙酯)純化產生呈黃色固體狀之標題產物(410 mg，Y=77%)。MS (ES+) m/z: 616 (M+H)；LC滯留時間：3.70分鐘。^{1}H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ ppm 10.16 (br. s., 1 H) 8.04 (br. s., 1 H) 7.82-7.88 (m, 2 H) 7.53 (t, *J*=8.31 Hz, 2 H) 7.31-7.34 (m, 2 H) 7.22 (d, *J*=7.55 Hz, 1 H) 7.05 (ddd, *J*=7.87, 5.10, 3.15 Hz, 1 H) 4.86 (s, 1 H) 4.56 (q, *J*=7.13 Hz, 2 H) 3.68 (t, *J*=6.92 Hz, 2 H) 3.36 (t, *J*=6.55 Hz, 2 H) 1.87-2.06 (m, 4 H) 1.48 (t, *J*=7.18 Hz, 3 H) 1.35 (s, 3 H) 1.23 (s, 3 H)。

實例418



步驟1

向實例417之標題化合物(183 mg，0.30 mmol)於MeOH(1.5 mL)中之經攪拌溶液中添加1 M氫氧化鈉水溶液(1.0 ml，1.0 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌1.5小時，隨後在減壓下濃縮移除甲醇且凍乾以移除水從而產生黃色固體(207 mg)。

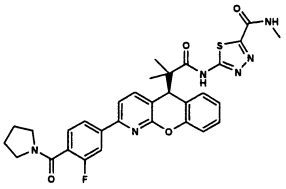
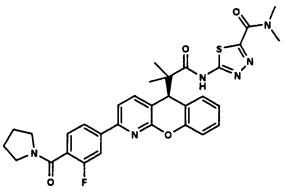
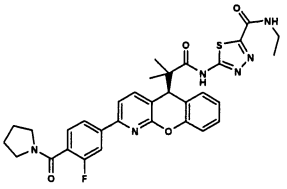
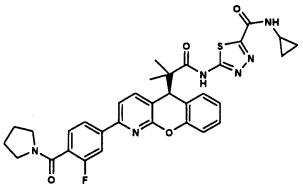
步驟2

在室溫下在氮氣下向乾燥燒瓶中添加步驟1之產物(21 mg，0.029 mmol)、氯化銨(18 mg，0.34 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(50 μL，0.29 mmol)及無水DMF(0.3 mL)。在室溫下將混合物攪拌2分鐘，隨後添加PyBOP(20 mg，0.038 mmol)。在室溫下將混合物攪拌1小時。使用逆相HPLC(YMC S5 20×100 mm，進行10分鐘，溶劑A：10% MeOH:90% H_2O:0.1% TFA，溶劑B：90% MeOH，10% H_2O，0.1% TFA)純化產生呈白色固體狀之標題產物(TFA鹽，16 mg，Y=79%)。MS (ES+) m/z: 587 (M+H)；LC滯留時間：3.34分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.90-7.97 (m, 2 H) 7.69-7.76 (m, 2 H) 7.52 (t, *J*=7.43 Hz, 1 H)

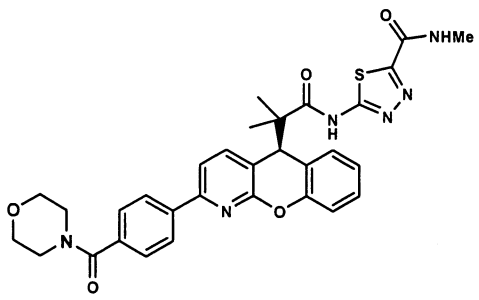
7.35-7.40 (m, 1 H) 7.23-7.30 (m, 2 H) 7.13 (t, *J*=7.43 Hz, 1 H) 4.63 (s, 1 H) 3.63 (t, *J*=6.92 Hz, 2 H) 3.39 (t, *J*=6.55 Hz, 2 H) 1.91-2.06 (m, 4 H) 1.20 (s, 3 H) 1.16 (s, 3 H)。

實例419至422

可以針對實例418之標題化合物的製法所述之相同方式，自相應胺製備以下實例419至422。

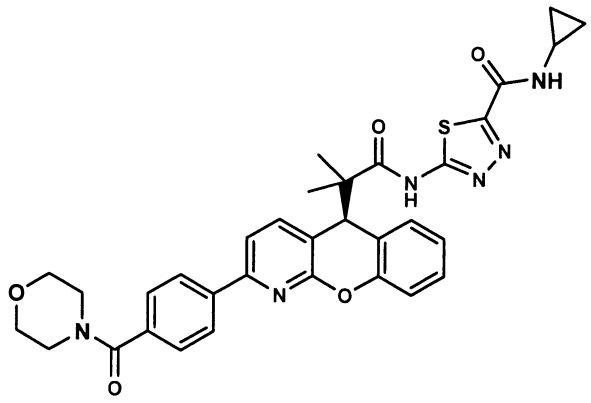
實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
419		3.41	601
420		3.44	615
421		3.49	615
422		3.52	627

實例422[a]



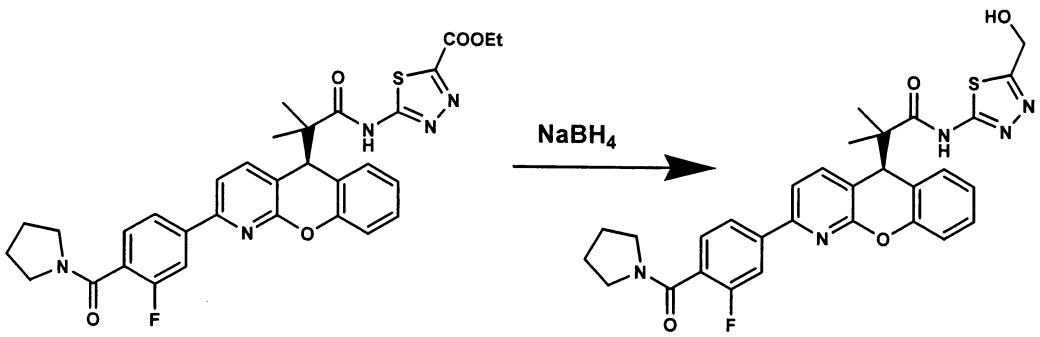
以上文針對實例419-422之標題化合物的製法所述之相同方式，以市售之醚酸(4-(嗎啉-4-羰基)苯基醚酸)取代實例398之第一步驟中之3-氟-4-(吡咯啶-1-羰基)苯基醚酸來製備標題化合物。MS (ES+) m/z: 599 (M+H)；LC滯留時間：3.15分鐘。

實例422[b]



以上文針對實例422[a]之標題化合物的製法所述之相同方式製備標題化合物。MS (ES+) m/z: 625 (M+H)；LC滯留時間：3.28分鐘。

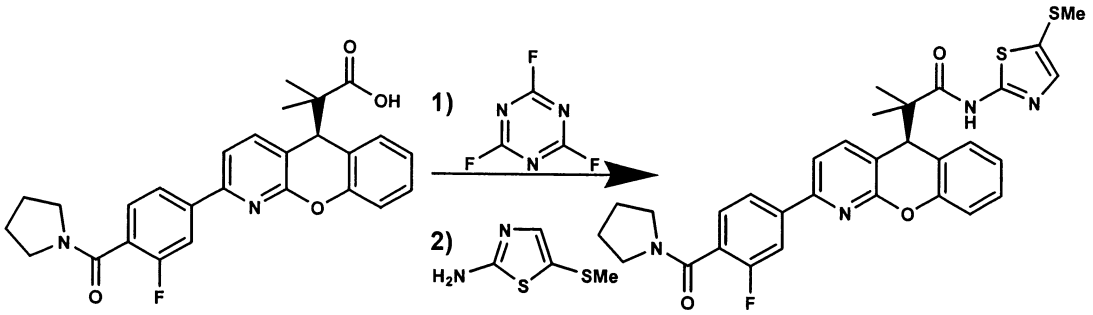
實例423



向實例417之標題化合物(17 mg，0.028 mmol)於THF(0.5 mL)及乙醇(0.5 mL)中之經攪拌溶液中逐份添加$NaBH_4$(17 mg，0.45 mmol)。在室溫下將混合物攪拌1小時，隨後添

加丙酮(1 mL)以中止反應。將混合物在真空中濃縮。使用逆相HPLC(YMC S5 20×100 mm，進行10分鐘，溶劑A：10% MeOH:90% H_2O:0.1% TFA，溶劑B：90% MeOH，10% H_2O，0.1% TFA)純化產生呈白色固體狀之標題化合物(TFA鹽，12 mg，Y=63%)。MS (ES+) m/z: 574 (M+H)；LC滯留時間：3.28分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.90-7.98 (m, 2 H) 7.69-7.77 (m, 2 H) 7.53 (t, *J*=7.43 Hz, 1 H) 7.35-7.40 (m, 1 H) 7.23-7.30 (m, 2 H) 7.13 (td, *J*=7.43, 1.26 Hz, 1 H) 4.92 (s, 2 H) 4.63 (s, 1 H) 3.63 (t, *J*=6.92 Hz, 2 H) 3.39 (t, *J*=6.55 Hz, 2 H) 1.91-2.06 (m, 4 H) 1.18 (s, 3 H) 1.15 (s, 3 H)。

實例424



步驟1

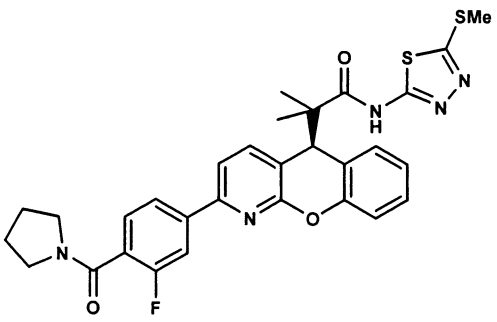
在0℃下在氮氣下向實例398中步驟1之產物(170 mg，0.37 mmol)及吡啶(0.060 mL，0.74 mmol)於無水二氯甲烷(2 mL)中之溶液中逐滴添加2,4,6-三氟-1,3,5-三嗪(0.062 mL，0.74 mmol)。在0℃下攪拌30分鐘且在室溫下攪拌1.5小時後，將混合物倒入0℃下之水(2 mL)中。將水層分離且以二氯甲烷(3×1 mL)萃取。將經合併之二氯甲烷溶液乾燥

(Na_2SO_4)。急驟層析純化(己烷中20=>100%乙酸乙酯)產生呈白色固體狀之產物(153 mg，Y=90%)。MS (ES+) m/z: 463 (M+H)；LC滯留時間：3.56分鐘。

步驟2

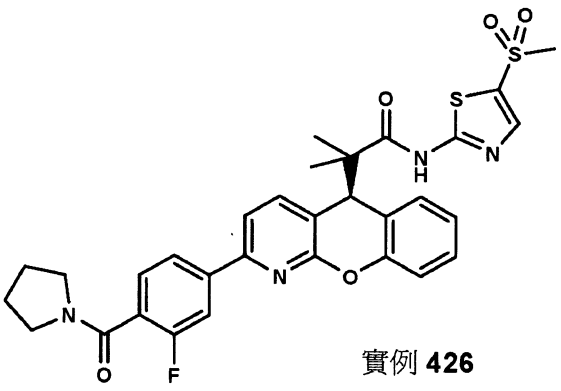
在室溫下在氮氣下將步驟1之產物(30 mg，0.065 mmol)、5-(甲硫基)噻唑-2-胺(19 mg，0.13 mmol)、吡啶(50 μL，0.60 mmol)及無水乙腈(1 mL)之混合物攪拌60小時。添加EDC(15 mg)。將混合物在80℃下攪拌4小時且在90℃下攪拌2小時。使用逆相HPLC(YMC S5 20×100 mm，進行10分鐘，溶劑A：10% MeOH:90% H_2O:0.1% TFA，溶劑B：90% MeOH，10% H_2O，0.1% TFA)純化產生呈微黃色固體狀之標題產物(32 mg，Y=83%產率)。MS (ES+) m/z: 589 (M+H)；LC滯留時間：3.82分鐘。^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.88-7.95 (m, 2 H) 7.73 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.69 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.51 (t, *J*=7.43 Hz, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.36 (td, *J*=7.8, 1.2 Hz, 1 H) 7.26 (d, *J*=8.56 Hz, 2 H) 7.12 (td, *J*=7.5, 1.0 Hz, 1 H) 4.61 (s, 1 H) 3.62 (t, *J*=6.80 Hz, 2 H) 3.38 (t, *J*=6.67 Hz, 2 H) 2.45 (s, 3 H) 1.91-2.06 (m, 4 H) 1.15 (s, 3 H) 1.10 (s, 3 H)。

實例425

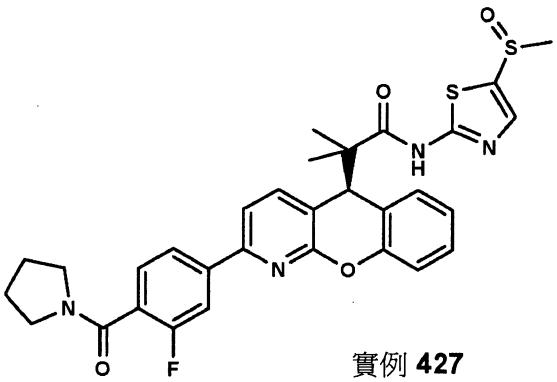


以針對實例424之標題化合物的製法所述之相同方式自5-(甲硫基)噻二唑-2-胺製備標題化合物。MS (ES+) m/z: 590 (M+H)；LC滯留時間：3.71分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.91-7.98 (m, 2 H) 7.75 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.72 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.53 (t, *J*=7.55 Hz, 1 H) 7.35-7.41 (m, 1 H) 7.23-7.30 (m, 2 H) 7.14 (t, *J*=7.43 Hz, 1 H) 4.61 (s, 1 H) 3.63 (t, *J*=6.92 Hz, 2 H) 3.39 (t, *J*=6.67 Hz, 2 H) 2.76 (s, 3 H) 1.92-2.05 (m, 4 H) 1.17 (s, 3 H) 1.13 (s, 3 H)。

實例426及427



實例**426**

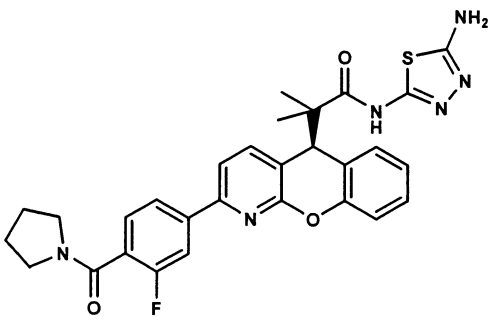


實例**427**

在0℃下向實例424之標題化合物(22 mg，0.038 mmol)及TFA(15 μL，0.20 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之澄清溶液中添加mCPBA(57-86%，14 mg)。將反應混合物在相同溫度下攪拌1.5小時且在室溫下攪拌1小時，隨後添加飽和碳酸氫鈉水溶液(1 mL)。將水溶液以二氯甲烷(2×1 mL)萃取。將經合併之二氯甲烷溶液乾燥(Na_2SO_4)。急驟層析純化(庚烷中50=>100%乙酸乙酯；接著乙酸乙酯中0-20%甲醇)產生亞碸(5 mg)及碸(24 mg)。將其各者分別使用逆相

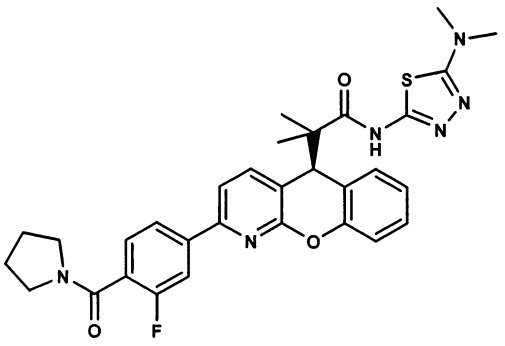
HPLC(YMC S5 20×100 mm，進行10分鐘，溶劑A：10% MeOH:90% H_2O:0.1% TFA，溶劑B：90% MeOH，10% H_2O，0.1% TFA)純化產生呈白色固體狀之實例427之標題化合物(TFA鹽，3 mg，Y=11%)。(MS (ES+) m/z: 605 (M+H)；LC滯留時間：3.27分鐘，^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.91-7.98 (m, 3 H) 7.70-7.78 (m, 2 H) 7.53 (t, *J*=7.43 Hz, 1 H) 7.35-7.40 (m, 1 H) 7.24-7.30 (m, 2 H) 7.13 (td, *J*=7.50, 1.20 Hz, 1 H) 4.64 (s, 1 H) 3.63 (t, *J*=6.92 Hz, 2 H) 3.39 (t, *J*=6.55 Hz, 2 H) 3.09 (s, 3 H) 1.91-2.06 (m, 4 H) 1.18 (d, *J*=3.53 Hz, 3 H) 1.14 (d, *J*=3.78 Hz, 3 H))及呈白色固體狀之實例426之標題化合物(TFA鹽，19 mg，Y=69%)。(MS (ES+) m/z: 621 (M+H)；LC滯留時間：3.36分鐘，^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.06 (s, 1 H) 7.89-7.96 (m, 2 H) 7.74 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.71 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.52 (t, *J*=7.43 Hz, 1 H) 7.37 (td, *J*=7.7, 1.3 Hz, 1 H) 7.23-7.29 (m, 2 H) 7.11-7.16 (m, 1 H) 4.62 (s, 1 H) 3.63 (t, *J*=6.92 Hz, 2 H) 3.39 (t, *J*=6.55 Hz, 2 H) 3.30 (s, 3 H) 1.92-2.05 (m, 4 H) 1.18 (s, 3 H) 1.14 (s, 3 H))。

實例428



將實例398之步驟1之產物(15 mg，0.032 mmol)、1,3,4-噻二唑-2,5-二胺(20 mg，0.17 mmol)及無水DMF(0.2 mL)之混合物超音波降解處理且在室溫下在氮氣下攪拌隔夜。使用逆相HPLC(YMC S5 20×100 mm，進行10分鐘，溶劑A：10% MeOH:90% H_2O:0.1% TFA，溶劑B：90% MeOH，10% H_2O，0.1% TFA)純化產生呈白色固體狀之標題化合物(TFA鹽，20 mg，90%產率)。MS (E+) m/z: 559 (M+H)；LC滯留時間：3.02分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.97 (dd, *J*=8.0, 1.6 Hz, 1 H) 7.94 (dd, *J*=11.21, 1.38 Hz, 1 H) 7.79 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.76 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.54 (t, *J*=7.55 Hz, 1 H) 7.39 (td, *J*=7.8, 1.6 Hz, 1 H) 7.25-7.30 (m, 2 H) 7.17 (td, *J*=7.6, 1.2 Hz, 1 H) 4.54 (s, 1 H) 3.63 (t, *J*=6.92 Hz, 2 H) 3.39 (t, *J*=6.55 Hz, 2 H) 1.91-2.06 (m, 4 H) 1.15 (s, 3 H) 1.14 (s, 3 H)。

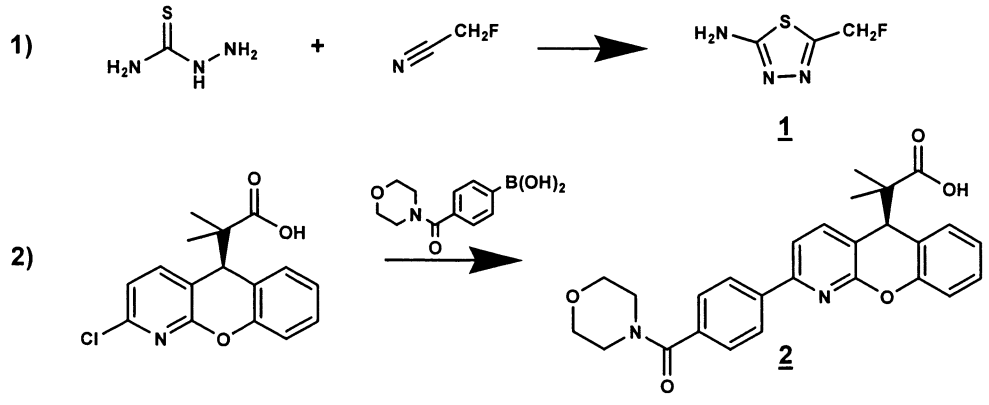
實例429

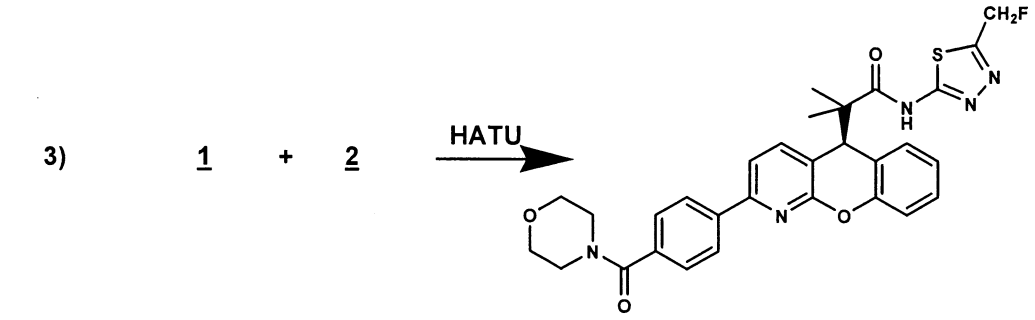


在150℃下在氮氣下在CEM微波反應器中將5-溴-1,3,4-噻二唑-2-胺(90 mg，0.50 mmol)、二甲胺鹽酸鹽(410 mg，5.0 mmol)、2-丙醇(0.6 mL)及N,N-二異丙基乙胺(0.90 mL，5.0 mmol)之混合物攪拌1小時。小心添加飽和碳酸氫

鈉水溶液(6 mL)，且將混合物以乙酸乙酯(4×2 mL)萃取。將經合併之乙酸乙酯萃取物乾燥(Na_2SO_4)且在減壓下濃縮產生粗產物(16 mg，N2,N2-二甲基-1,3,4-噻二唑-2,5-二胺)，使該粗產物與無水乙腈(1 mL)、N,N-二異丙基乙胺(0.1 mL，0.57 mmol)及實例426中步驟1之產物(15 mg，0.032 mmol)混合。在室溫下在氮氣下將混合物攪拌隔夜。使用逆相HPLC(YMC S5 20×100 mm，進行10分鐘，溶劑A：10% MeOH:90% H_2O:0.1% TFA，溶劑B：90% MeOH，10% H_2O，0.1% TFA)純化產生呈白色固體狀之標題化合物(TFA鹽，4 mg，Y=18%)。MS (E+) m/z: 587 (M+H)；LC滯留時間：3.32分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.91-7.99 (m, 2 H) 7.79 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.75 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.54 (t, *J*=7.55 Hz, 1 H) 7.39 (td, *J*=7.7, 1.2 Hz, 1 H) 7.25-7.30 (m, 2 H) 7.16 (td, *J*=7.7, 1.2 Hz, 1 H) 4.56 (s, 1 H) 3.63 (t, *J*=6.92 Hz, 2 H) 3.39 (t, *J*=6.67 Hz, 2 H) 3.26 (s, 6 H) 1.91-2.07 (m, 4 H) 1.16 (s, 3 H) 1.14 (s, 3 H)。

實例430



3) 1 + 2 

步驟1

在60℃下將肼硫代碳醯胺(550 mg，6.0 mmol)、2-氟乙腈(0.34 mL，6.0 mmol)及TFA(3 mL)之混合物攪拌4小時。將混合物在真空中濃縮。將殘餘物溶解於水(15 mL)中，以飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)及飽和磷酸鉀水溶液鹼化，且與乙酸乙酯(10 mL)混合。將固體過濾，以水及乙酸乙酯洗滌且乾燥產生白色固體(100 mg)。將濾液以乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。將所有有機溶液合併、乾燥(Na_2SO_4)且在減壓下濃縮。將所得固體殘餘物以乙酸乙酯濕磨產生白色固體(210 mg)。兩種固體皆為所要5-(氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(310 mg，39%產率)。MS (E+) m/z: 134 (M+H)；LC滯留時間：0.28分鐘。

步驟2

以實例398，步驟1中所述之相同方式完成該步驟，獲得呈白色固體狀之產物。MS (ES+) m/z: 459 (M+H)；LC滯留時間：3.10分鐘。

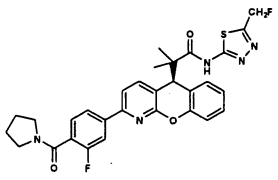
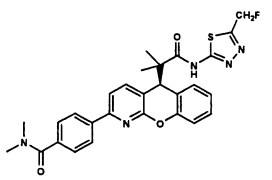
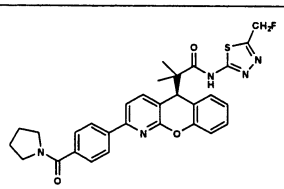
步驟3

在80℃下在氮氣下將步驟2之產物(20 mg，0.044 mmol)、步驟1之產物(17 mg，0.13 mmol)、DMAP(11 mg，0.087 mmol)、HATU(33 mg，0.087 mmol)及DMF(0.3

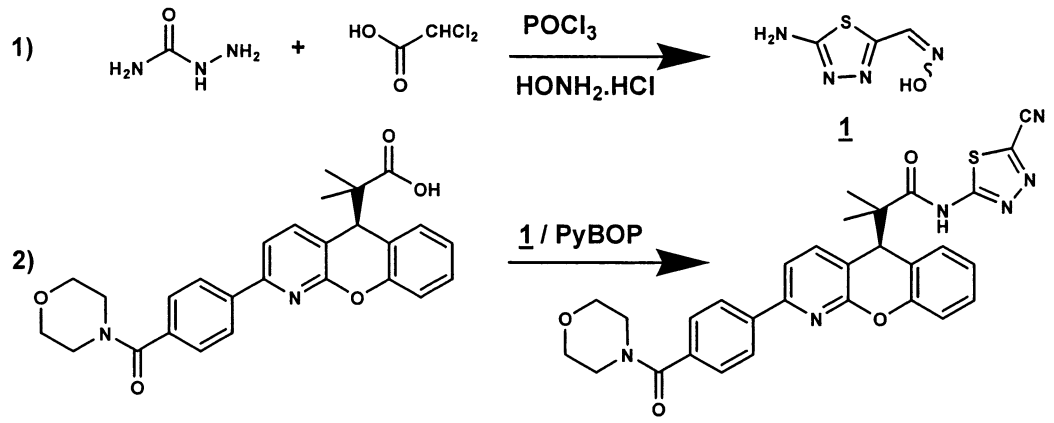
mL)之混合物攪拌2小時。在添加更多(10 mg)步驟1之產物後，將混合物在80℃下再攪拌1小時。使用逆相HPLC(YMC S5 20×100 mm，進行10分鐘，溶劑A：10% MeOH:90% H_2O:0.1% TFA，溶劑B：90% MeOH，10% H_2O，0.1% TFA)純化產生呈白色固體狀之標題化合物(TFA鹽，20 mg，Y=67%)。MS (E+) m/z: 574 (M+H)；LC滯留時間：3.25分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.13 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H) 7.74 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.68 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.55 (d, *J*=8.56 Hz, 2 H) 7.37 (td, *J*=7.7, 1.4 Hz, 1 H) 7.23-7.30 (m, 2 H) 7.12 (td, *J*=7.5, 1.0 Hz, 1 H) 5.74 (d, *J*=47.0 Hz, 2 H) 4.63 (s, 1 H) 3.45-3.84 (m, 8 H) 1.19 (s, 3 H) 1.16 (s, 3 H)。

實例431至433

以針對實例430之標題化合物的製法所述之相同方式，自相應市售酮酸製備以下實例431至433。

實例編號	結構	Rt(min)	M/z $(MH)^+$
431		3.52	576
432		3.32	532
433		3.46	558

實例434



步驟1

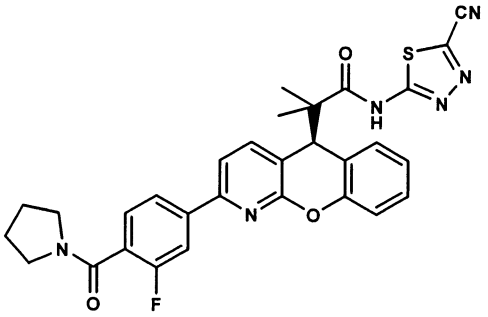
根據文獻程序(Remers, W.;等人US 3790590)完成該步驟。MS (E+) m/z: 145 (M+H)；LC滯留時間：0.30分鐘。

步驟2

在室溫下在氮氣下向實例430之步驟2之產物(20 mg，0.044 mmol)、步驟1之產物(8.80 mg，0.061 mmol)、PyBOP(68 mg，0.13 mmol)及無水MeCN(0.5 mL)之經攪拌混合物中添加二異丙基乙胺(0.053 mL，0.31 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時且在80℃下攪拌2小時。在添加更多(5 mg)步驟1產物後，將混合物在80℃下再攪拌1小時。使用逆相HPLC(YMC S5 20×100 mm，進行10分鐘，溶劑A：10% MeOH:90% H_2O:0.1% TFA，溶劑B：90% MeOH，10% H_2O，0.1% TFA)純化產生呈黃色固體狀之標題產物(TFA鹽，15 mg，0.022 mmol，51%產率)。MS (E+) m/z: 567 (M+H)；LC滯留時間：3.35分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.13 (d, *J*=8.56 Hz, 2 H) 7.73 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.69 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.56 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H) 7.38

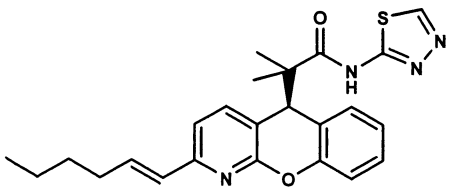
(td, *J*=7.7, 1.4 Hz, 1 H) 7.28 (dd, *J*=8.06, 1.01 Hz, 1 H) 7.23 (dd, *J*=7.68, 1.38 Hz, 1 H) 7.13 (td, *J*=7.5, 1.2 Hz, 1 H) 4.61 (s, 1 H) 3.46-3.84 (m, 8 H) 1.20 (s, 3 H) 1.18 (s, 3 H)。

實例435



以針對實例434之標題化合物的製法所述之相同方式自實例398中步驟1之產物製備標題化合物。MS (ES+) m/z: 569 (M+H)；LC滯留時間：3.59分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.89-7.99 (m, 2 H) 7.74 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.72 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.53 (t, *J*=7.43 Hz, 1 H) 7.35-7.41 (m, 1 H) 7.28 (d, *J*=8.06 Hz, 1 H) 7.22 (d, *J*=7.55 Hz, 1 H) 7.13 (t, *J*=6.92 Hz, 1 H) 4.62 (s, 1 H) 3.63 (t, *J*=6.80 Hz, 2 H) 3.39 (t, *J*=6.55 Hz, 2 H) 1.89-2.08 (m, 4 H) 1.20 (s, 3 H) 1.18 (s, 3 H)。

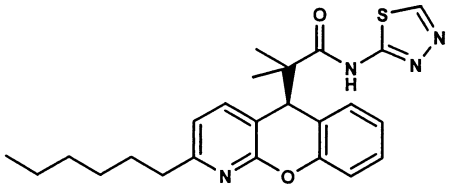
實例436



使氮氣流鼓泡通過製法53之步驟1之產物(53a)(100 mg，

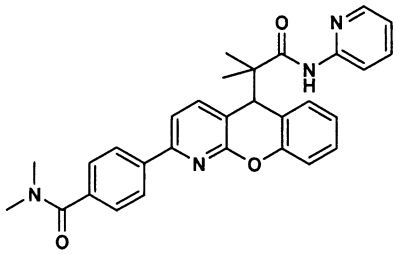
0.26 mmol)、反-1-己烯-1-基硼酸(66 mg，0.52 mmol)及(三苯膦)鈀(0)(10 mg，0.009 mmol)於DMF(1.5 mL)及磷酸鉀水溶液(2.0 M，0.3 mL)中之混合物歷時10分鐘。在100℃下將混合物加熱2.5小時，接著藉由製備型HPLC純化產生呈淺黃色TFA鹽形式之標題化合物(24 mg，Y=17%)。MS (ES+) m/z: 435 (M+H)；LC滯留時間：3.95分鐘。

實例437



向實例436之標題化合物(10 mg，0.023 mmol)於甲醇(2 mL)中之溶液中添加鈀/碳(10%重量，10 mg)。將混合物取出，接著置於氫氣氛下且在室溫下攪拌隔夜。接著將混合物過濾(針筒尖端0.45微米PTFE過濾器)，且藉由逆相製備型HPLC純化產生呈白色粉末狀TFA鹽形式之標題化合物(6.1 mg，Y=48%)。MS (ES+) m/z: 437 (M+H)；LC滯留時間：3.94分鐘。

實例438



步驟1

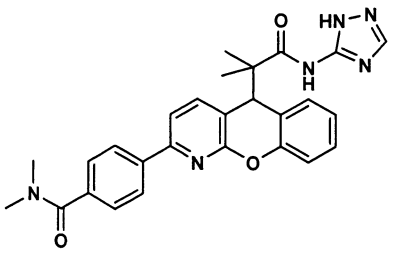
在室溫下將乙二醯氯(0.7 mL，3當量)之1 M CH_2Cl_2溶液

添加至來自製法101之酸(200 mg，0.24 mmol)及痕量DMF於CH_2Cl_2(20 mL)中之懸浮液中。20分鐘後，使混合物濃縮產生呈灰白色固體狀之預期酸氯化物。

步驟2

在室溫下向來自上一步驟之酸氯化物(40 mg，0.092 mmol)之CH_2Cl_2(1.4 mL)溶液中添加2-胺基吡啶(25 mg，2.9當量)。1小時後，將混合物濃縮且藉由製備型逆相HPLC(使用Shimadzu 10A液相層析儀及Waters Sunfire S10 30×250 mm管柱)純化產生呈白色固體狀之實例501(28.8 mg，43%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12.14 (s, 1 H), 8.75 (d, *J*=8.81 Hz, 1 H), 8.18-8.37 (m, 2 H), 8.08 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H), 7.83 (d, *J*=7.81 Hz, 1 H), 7.55 (dd, *J*=13.22, 8.18 Hz, 3 H), 7.44 (t, *J*=6.17 Hz, 1 H), 7.28-7.38 (m, 2 H), 7.22 (d, *J*=7.30 Hz, 1 H), 7.03-7.14 (m, 1 H), 4.77 (s, 1 H), 3.18 (s, 3 H), 3.04 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H), 1.14 (s, 3 H)；MS (ES+) m/z: 493 (M+H)；LC滯留時間：3.69分鐘(分析型HPLC方法D)。

實例439



步驟1

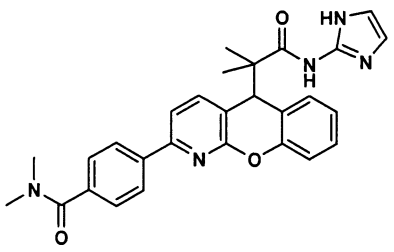
在0℃下向2-甲基-2-硫異脲硫酸鹽(68.9 mg，0.366

mmol)及1 N NaOH(405 μL，0.405 mmol)之CH_2Cl_2(2 mL)溶液中添加來自實例501步驟1之酸氯化物(63.7 mg，0.135 mmol)於CH_2Cl_2(2 mL)中之溶液。在0℃下1小時後，將兩相混合物分離且將水層以CH_2Cl_2(2 mL)萃取。將經合併之CH_2Cl_2相濃縮產生呈淺褐色固體狀之預期產物。MS (ES+) m/z: 489 (M+H)；LC滯留時間：3.34分鐘(分析型HPLC方法D)。

步驟2

在100℃下在密封試管中加熱來自上一步驟之粗產物、甲醯肼(14 mg，0.233 mmol)及(*S*)-樟腦磺酸(56 mg，0.241 mmol)之吡啶(1.5 mL)溶液。在100℃下3小時後，將混合物藉由製備型逆相HPLC(使用Shimadzu 10A 液相層析儀及Waters Sunfire S10 30×250 mm管柱)純化產生呈白色固體狀之標題化合物(13 mg，兩步驟之產率為15%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16 (d, *J*=8.56 Hz, 2 H), 7.87 (d, *J*=7.81 Hz, 1 H), 7.74 (d, *J*=8.06 Hz, 1 H), 7.52 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H), 7.33-7.42 (m, 2 H), 7.23-7.33 (m, 2 H), 7.12-7.21 (m, 1 H), 4.82 (s, 1 H), 3.01 (s, 3 H), 2.95 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 0.98 (s, 3 H)；MS (ES+) m/z: 483 (M+H)；LC滯留時間：3.55分鐘(分析型HPLC方法D)。

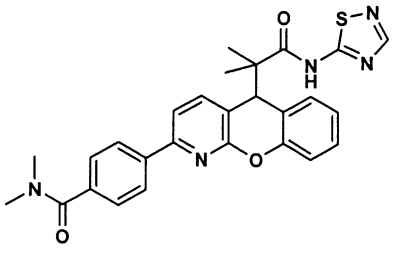
實例440

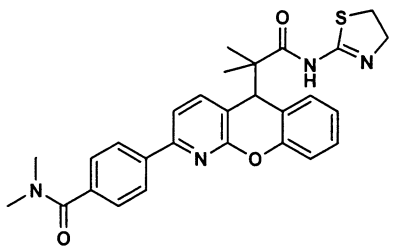
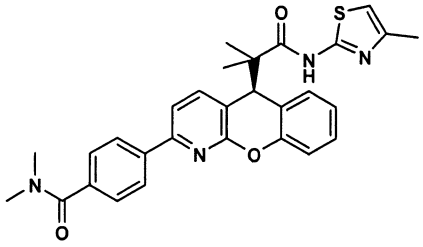
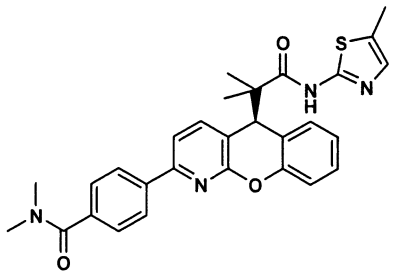
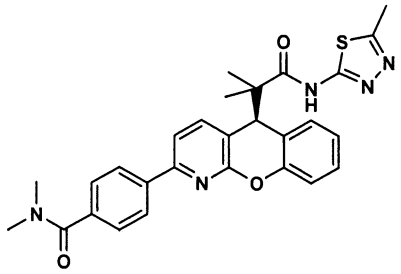
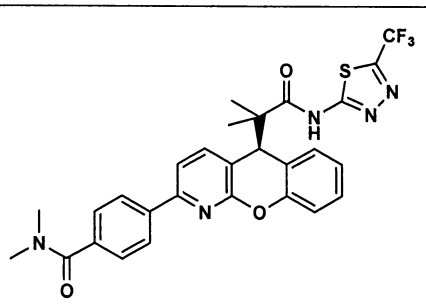
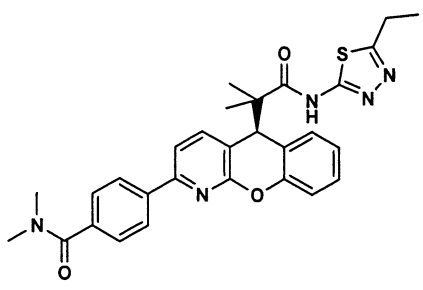


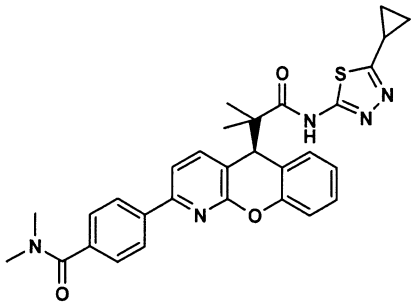
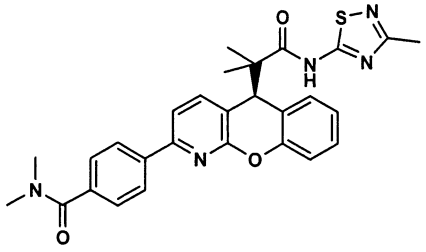
在60℃下將來自製法101之產物(35.8 mg，0.086 mmol)、1-三苯甲基-2-胺基咪唑(66.2 mg，2.4當量，根據已知程序*J. Med. Chem.* 2000, 43, 27-40製備)、HOBt(30.5 mg，2.6當量)、EDC(52.5 mg，3.2當量)及DIPEA(75 μL，5當量)之乙腈(2 mL)溶液加熱16小時。將粗混合物倒入飽和NH_4Cl(20 mL)中且以乙酸乙酯(10 mL)萃取。將乙酸乙酯萃取物濃縮，溶解於CH_2Cl_2(0.5 mL)中且以TFA(0.5 mL)處理20分鐘且濃縮。藉由製備型逆相HPLC(使用Shimadzu 10A液相層析儀及Waters Sunfire S10 30×250 mm管柱)純化產生呈白色固體狀之實例503(15.5 mg，37%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 14.11 (s, 1 H), 8.08 (d, *J*=8.56 Hz, 2 H), 7.77 (d, *J*=7.81 Hz, 1 H), 7.55 (dd, *J*=16.37, 8.06 Hz, 3 H), 7.28-7.38 (m, 2 H), 7.15-7.22 (m, 1 H), 7.05-7.14 (m, 1 H), 6.99 (s, 2 H), 4.66 (s, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 1.21 (s, 3 H), 1.14 (s, 3 H)；MS (E+) m/z: 482 (M+H)；LC滯留時間：3.09分鐘(分析型HPLC方法D)。

實例441至449

根據與實例440之製法類似之程序，藉由使適當胺(市售)與來自製法57或65之酸偶合來製備以下實例。

實例編號	結構	Rt(min)*	M/z (M+H)
441		3.97	500

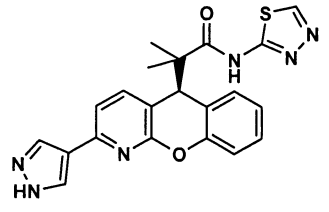
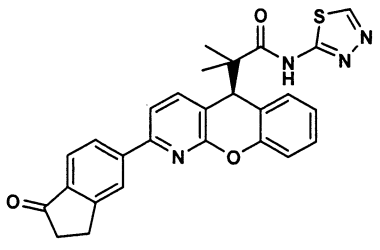
實例編號	結構	Rt(min)*	M/z (M+H)
442		3.29	501
443		4.10	513
444		4.12	513
445		3.90	514
446		4.40	568
447		4.06	528

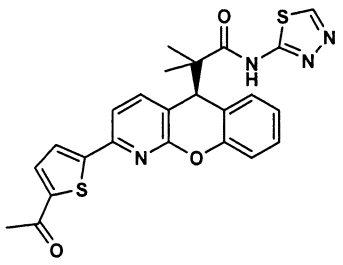
實例編號	結構	Rt(min)*	M/z (M+H)
448		4.12	540
449		4.02	514

*分析型HPLC方法D

實例450至452

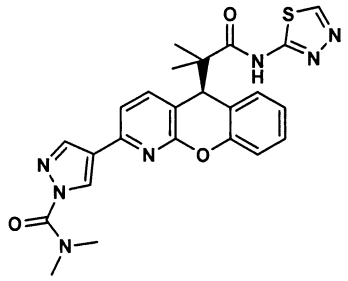
以針對實例168至236之標題化合物的製法所述之相同方式，使用市售酮酸及製法53a之產物製備以下實例450至452。對於實例451而言，參見*Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 2003, 13, 4143-4145。

實例編號	結構	Rt(min)*	M/z (M+H)
450		3.52	419
451		4.01	483

實例編號	結構	Rt(min)*	M/z (M+H)
452		3.96	477

*分析型HPLC方法D

實例453

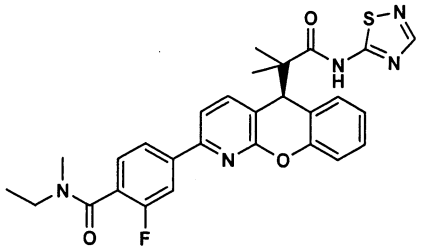
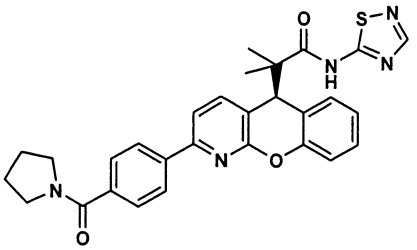
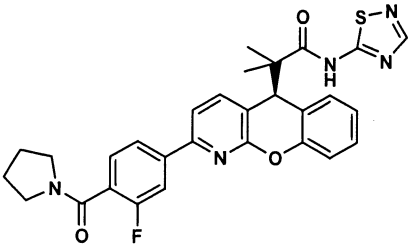
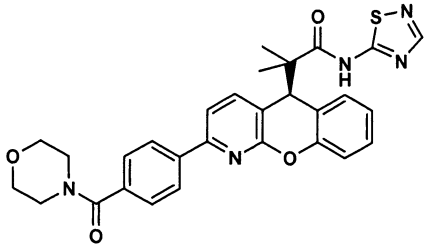
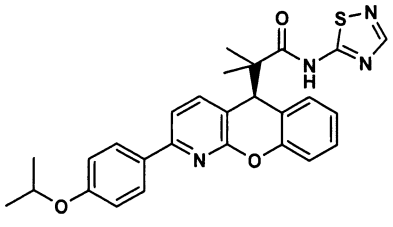
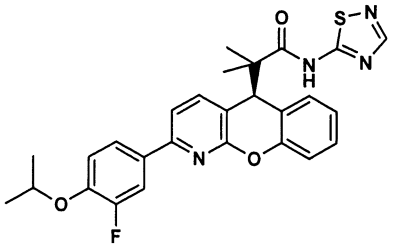


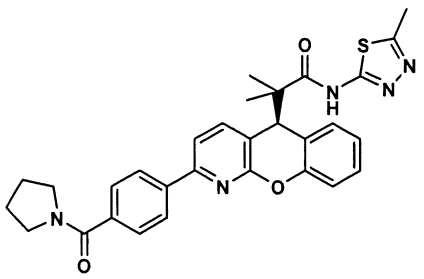
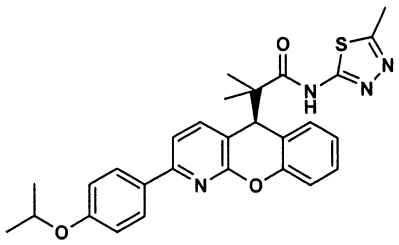
向實例450(8.1 mg，0.019 mmol)及二甲基胺甲醯氯(14 mg，6.7當量)之THF(1.5 mL)溶液中添加DBU(20.2 μL，7當量)。在60℃下將所得混合物加熱1小時，濃縮且藉由急驟管柱層析(ISCO，4 g矽膠濾筒，20至100%乙酸乙酯-己烷)純化產生呈白色固體狀之標題化合物(2.5 mg，26%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.89 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.61 (d, *J*=7.81 Hz, 1 H), 7.26-7.37 (m, 3 H), 7.15-7.21 (m, 1 H), 7.01-7.09 (m, 1 H), 4.63 (s, 1 H), 3.26 (s, 6 H), 1.24 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H); MS (E+) m/z: 490 (M+H)；LC滯留時間：3.74分鐘(分析型HPLC方法D)。

實例454至461

根據與實例440之製法類似之程序，藉由使5-胺基-1,2,4-噻二唑或2-胺基-5-甲基-1,3,4-噻二唑與來自製法67至70及

72至73之酸偶合來製備以下實例。

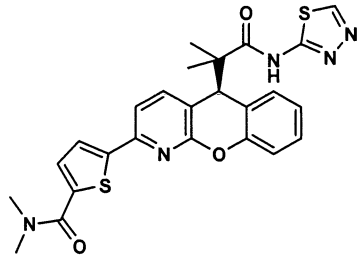
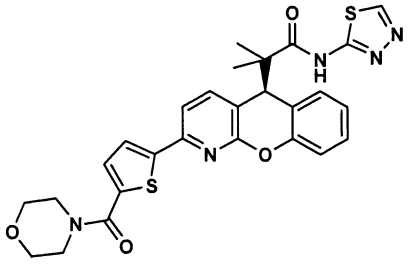
實例編號	結構	Rt(min)*	M/z (M+H)
454		4.18	532
455		4.12	526
456		4.21	544
457		3.95	542
458		4.60	487
459		4.60	505

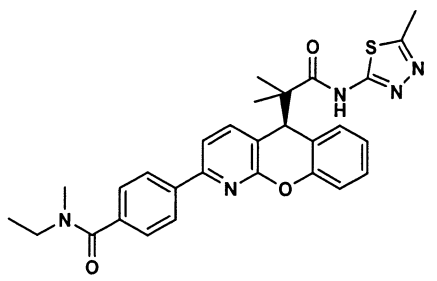
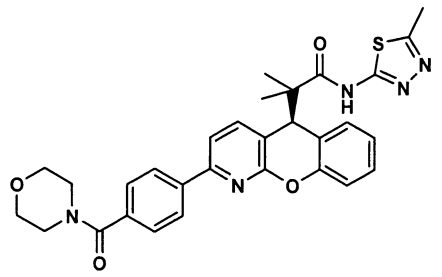
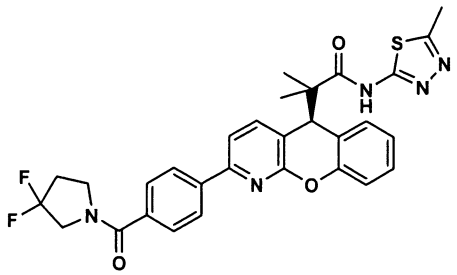
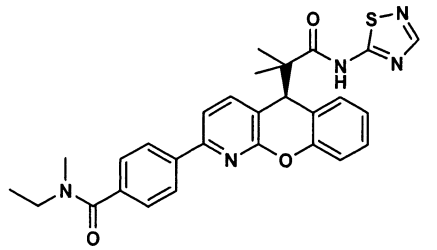
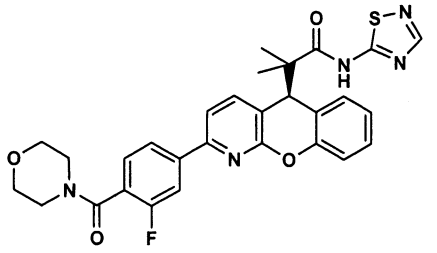
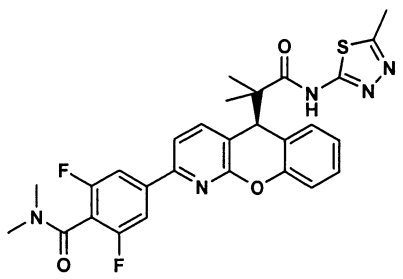
實例編號	結構	Rt(min)*	M/z (M+H)
460		4.07	540
461		4.52	501

*分析型HPLC方法D

實例462至469

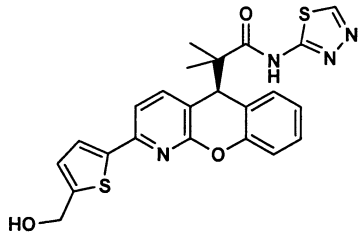
根據與實例440之製法類似之程序，藉由使市售胺與來自製法78至82之酸偶合來製備以下實例。

實例編號	結構	Rt(min)*	M/z (M+H)
462		3.78	506
463		3.77	548

實例編號	結構	Rt(min)*	M/z (M+H)
464		4.02	528
465		3.89	556
466		4.10	576
467		4.09	514
468		4.07	560
469		4.00	550

*分析型HPLC方法D

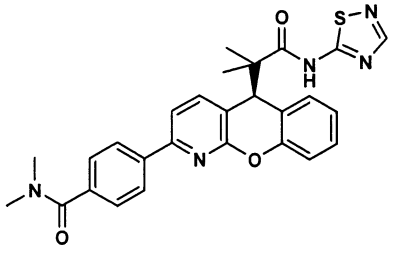
實例470

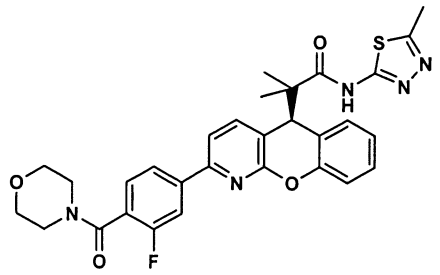
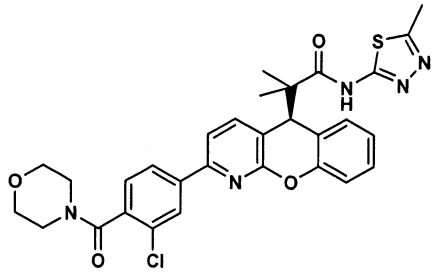
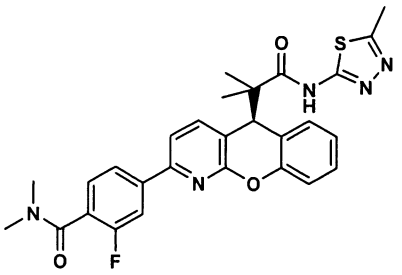
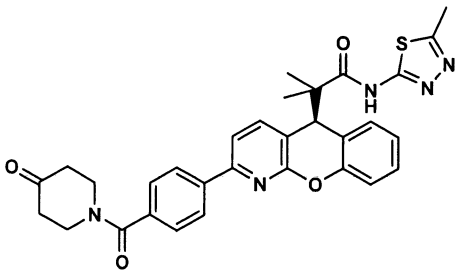
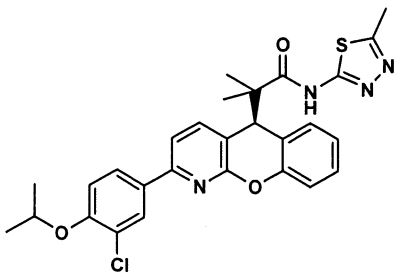
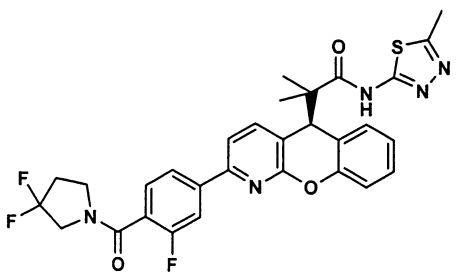


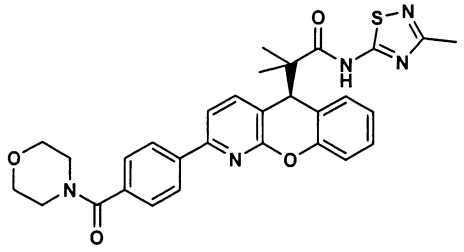
使用與實例440之製法類似之程序，藉由使2-胺基-1,3,4-噻二唑與來自製法66之酸偶合來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.87 (s, 1 H), 7.49-7.60 (m, 2 H), 7.36-7.40 (m, 1 H), 7.28-7.33 (m, 2 H), 6.99-7.12 (m, 3 H), 4.86 (s, 2 H), 4.48 (s, 1 H), 1.26 (s, 3 H), 1.21 (s, 3 H)；MS (E+) m/z: 465 (M+H)；LC滯留時間：3.73分鐘(分析型HPLC方法D)。

實例471至478

根據與製法57類似之程序，藉由使酮酸(市售的或在製法58、61及64中製備)與來自製法75至77之中間物鈴木偶合來製備以下實例。

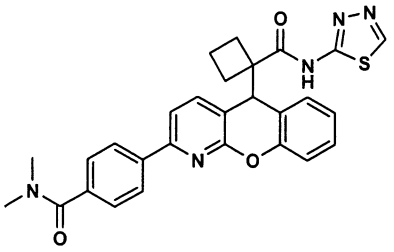
實例編號	結構	Rt(min)*	M/z (M+H)
471		3.97	500

實例編號	結構	Rt(min)*	M/z (M+H)
472		4.00	574
473		4.07	590
474		3.98	532
475		3.85	568
476		4.68	535
477		4.16	594

實例編號	結構	Rt(min)*	M/z (M+H)
478		3.99	556

*分析型HPLC方法D

實例479



步驟1

在-78℃下將正丁基鋰(2.72 mL，4.34 mmol)之1.6 M己烷溶液經5分鐘添加至二異丙胺(440 mg，4.34 mmol)於THF(6 mL)中之溶液中。將所得溶液歷時30分鐘溫至0℃且冷卻至-78℃。逐滴添加環丁烷甲酸乙酯(464 mg，3.62 mmol)於THF(1 mL)中之溶液。在-78℃下將混合物攪拌30分鐘。添加氯三甲基矽烷(0.597 mL，4.71 mmol)。將混合物經1小時溫至室溫，以飽和$NaHCO_3$(5 mL)中止，以乙醚(200 mL)稀釋，以水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮產生(亞環丁基(乙氧基)甲氧基)三甲基矽烷，該產物未經進一步純化用於下一步驟中。

步驟2

在0℃下將氯化鈦(IV)(0.254 mL，0.254 mmol)之1.0 M二

氯甲烷溶液添加至來自製法83之產物(80 mg，0.231 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中。在0℃下10分鐘後，添加粗(亞環丁基(乙氧基)甲氧基)三甲基矽烷(350 mg，約1.75 mmol)。在0℃下1小時後，將混合物以飽和$NaHCO_3$(5 mL)中止，以二氯甲烷(80 mL)稀釋，以水(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮。藉由急驟管柱層析(矽膠，乙烷中50-100%乙酸乙酯)純化產生1-(2-(4-(二甲基胺甲醯基)苯基)-5H-吡烯并[2,3-b]吡啶-5-基)環丁烷甲酸乙酯(80 mg，76%)。MS (ES+) m/z: 457 (M+H)。

步驟3

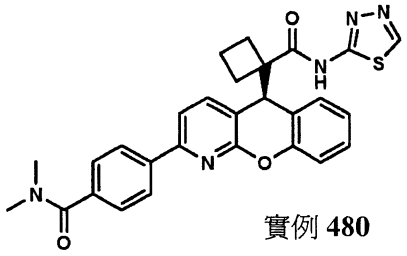
在室溫下將丙烷-2-硫醇鈉(172 mg，1.75 mmol)添加至來自步驟2之產物(80 mg，0.175 mmol)於DMF(5 mL)中之溶液中。在60℃下15小時後，將混合物冷卻至室溫且以1 N HCl水溶液調節至pH 2-3。添加乙酸乙酯(100 mL)後，將混合物以水(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮。藉由製備型HPLC純化產生所要1-(2-(4-(二甲基胺甲醯基)苯基)-5H-吡烯并[2,3-b]吡啶-5-基)環丁烷甲酸(45 mg，60%)。MS (ES+) m/z: 429 (M+H)。

步驟4

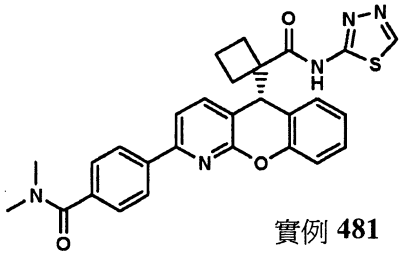
將來自步驟3之產物(22 mg，0.051 mmol)、1,3,4-噻二唑-2-胺(10.4 mg，0.103 mmol)、EDC(19.7 mg，0.103 mmol)、HOBT(15.7 mg，0.103 mmol)及DIEA(0.036 mL，0.205 mmol)於乙腈(2 mL)中之混合物加熱至70℃歷時15小時。接著將混合物冷卻至室溫，以飽和$NaHCO_3$(2 mL)中

止，以乙酸乙酯(60 mL)稀釋，以水(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮。將殘餘物藉由製備型HPLC純化產生標題化合物(12 mg，46%)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.93 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.06 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.85 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.37 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.07 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.45 (m, 4H), 1.67 (m, 1H), 1.31 (m, 1H); MS (ES+) m/z: 512 (M+H)；HPLC滯留時間：1.65分鐘(分析型HPLC方法F)。

實例480及481



實例 **480**



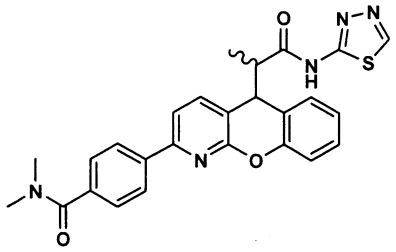
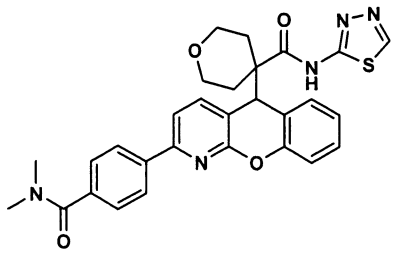
實例 **481**

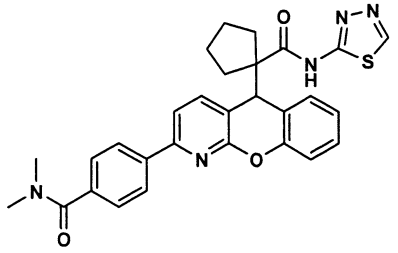
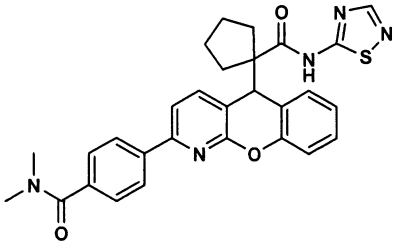
將實例480之標題化合物(400 mg，0.783 mmol)藉由對掌性SFC(AD-H管柱，CO_2/MeOH=65/35)純化產生實例480(快速溶離之對映異構體，113 mg，28%)及實例481(緩慢溶離之對映異構體，120 mg，30%)。實例480之數據：^{1}H-NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 9.10 (s, 1H), 8.12 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.56 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 4.58 (s, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.37 (m, 3H), 2.29 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.20 (m, 1H); MS (ES+) m/z: 512 (M+H)；HPLC滯留時間：1.65分鐘(分析型HPLC方法F)。實例481之數據：MS (ES+) m/z: 512

(M+H)；HPLC滯留時間1.65分鐘(分析型HPLC方法F)。將兩種對映異構體使用對掌性HPLC(Chiralpak AD-H 管柱：0.46×25 cm，5 μm；溫度：40℃；流動速率：2.0 mL/min；移動相：CO_2/MeOH(65/35)；偵測器波長：252 nm)分析。實例480及481之滯留時間分別為13.0及18.0分鐘。

實例482至485

以與實例479類似之順序，以丙酸甲酯及環丁烷甲酸乙酯取代環丁烷甲酸乙酯製備實例482至485。根據類似於製法17(以(亞環戊基(甲氧基)甲氧基)三甲基矽烷取代甲基三甲基矽烷基二甲基乙烯酮縮醛)、製法57之順序，且與2-胺基-1,3,4-噻二唑或5-胺基-1,2,4-噻二唑偶合來製備實例484及485。

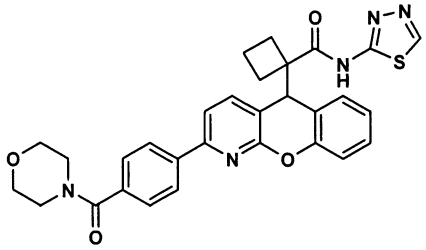
實例編號	結構	Rt(min)*	M/z (M+H)
482		3.65*	486
483		1.89**	542

實例編號	結構	Rt(min)*	M/z (M+H)
484		3.86*	526
485		4.04*	526

*分析型HPLC方法D

**分析型HPLC方法F

實例486及487



步驟1

根據與實例479之步驟2類似之程序，使來自製法84之醇(700 mg，2.10 mmol)與(亞環丁基(乙氧基)甲氧基)三甲基矽烷反應產生4-(5-(1-(乙氧羰基)環丁基)-5H-吡烯并[2,3-b]吡啶-2-基)苯甲酸甲酯(250 mg，27%)。MS (ES+) m/z: 444 (M+H)。

步驟2

在室溫下將1 N NaOH水溶液(5 mL，5.00 mmol)添加至來自步驟1之產物(250 mg，0.564 mmol)於MeOH(10 mL)中

之溶液中。在80℃下24小時後，將混合物冷卻至室溫且以1 N HCl水溶液調節至pH 2-3。在真空中蒸發MeOH。將水性殘餘物中之褐色沈澱物藉由過濾收集且在真空下乾燥產生4-(5-(1-羧基環丁基)-5H-吖烯并[2,3-b]吡啶-2-基)苯甲酸(210 mg，93%)。MS (ES+) m/z: 402 (M+H)。

步驟3

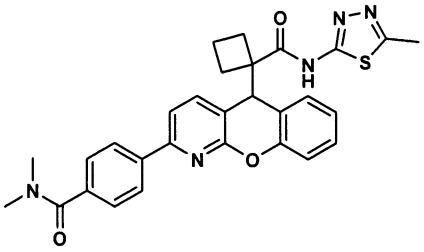
在室溫下將步驟2之產物(50 mg，0.125 mmol)、EDC (71.6 mg，0.374 mmol)、HOBT(57.2 mg，0.374 mmol)及DIEA(0.131 mL，0.747 mmol)於乙腈(2 mL)中之混合物攪拌10分鐘且冷卻至0℃。逐滴添加嗎啉(13.1 mg，0.149 mmol)於乙腈(1 mL)中之溶液。在0℃下將所得混合物攪拌1小時，以飽和NH_4Cl(2 mL)中止。添加乙酸乙酯(60 mL)後，將混合物以水(5 mL)、鹽水(5 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮產生1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基1-(2-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基)-5H-吖烯并[2,3-b]吡啶-5-基)環丁烷甲酸酯(75 mg)，該產物未經進一步純化用於下一步驟。MS (ES+) m/z: 588 (M+H)。

步驟4

根據與實例479之步驟4類似之程序，將來自步驟3之產物(73.5 mg，0.125 mmol)轉化為所要產物(32 mg，46%)。將外消旋混合物藉由對掌性SFC(AD-H管柱，CO_2/MeOH=65/35)分離產生實例486(快速溶離之對映異構體，10 mg)及實例487(緩慢溶離之對映異構體，10 mg)。實例486之數據：^{1}H-NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.99 (s,

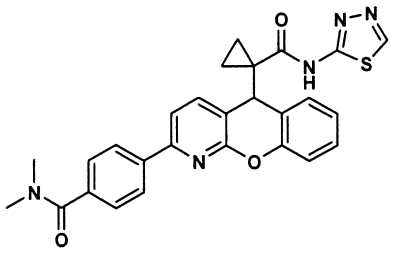
1H), 8.02 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.45 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 3.40-3.80 (m, 8H), 2.25 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.15 (m, 1H)；MS (ES+) m/z: 554 (M+H)；HPLC滯留時間：2.01分鐘(分析型HPLC方法E)。實例487之數據：MS (ES+) m/z: 554 (M+H)；HPLC滯留時間：2.02分鐘(分析型HPLC方法E)。將兩種對映異構體使用對掌性HPLC(Chiralpak AD-H管柱：0.46×25 cm，5 μm；溫度：40℃；流動速率：3.0 mL/min；移動相：CO_2/MeOH (65/35)；偵測器波長：270 nm)分析。實例486及487之滯留時間分別為9.2及13.4分鐘。

實例488



根據與實例486及487之步驟3及步驟4類似之程序，將來自實例486及487之步驟2之產物(50 mg，0.125 mmol)轉化為標題化合物(5.8 mg，7%)。MS (ES+) m/z: 526 (M+H)；HPLC滯留時間：2.03分鐘(分析型HPLC方法E)。

實例489



步驟1

根據與實例479之步驟2類似之程序，將來自製法83之醇(160 mg，0.462 mmol)轉化為甲基2-(2-(4-(二甲基胺甲醯基)苯基)-5H-吡烯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙酸(170 mg，92%)。MS (ES+) m/z: 403 (M+H)；HPLC滯留時間：1.65分鐘(分析型HPLC方法F)。

步驟2

在-78℃下將正丁基鋰(0.38 mL，0.62 mmol)之1.6 M己烷溶液經5分鐘添加至二異丙胺(0.089 mL，0.62 mmol)於THF(5 mL)中之溶液中。將所得溶液溫至0℃歷時30分鐘且冷卻至-78℃。逐滴添加來自步驟1之產物(100 mg，0.248 mmol)於THF(1 mL)中之溶液。將混合物在-78℃下攪拌30分鐘且在-30℃下攪拌30分鐘。在-30℃下藉由N_2氣流將甲醛(60 mg)鼓入混合物中。在-30℃下將所得混合物攪拌30分鐘，以MeOH(1 mL)中止且溫至室溫。添加乙酸乙酯(80 mL)後，將混合物以飽和$NaHCO_3$(10 mL)、水(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮。將殘餘物藉由急驟管柱層析(二氧化矽，己烷中50-100%乙酸乙酯)純化產生2-(2-(4-(二甲基胺甲醯基)苯基)-5H-吡烯并[2,3-b]吡啶-5-基)-3-羥基丙酸甲酯(80 mg，74%)。MS (ES+) m/z: 433 (M+H)。

步驟3

在0℃下將甲烷磺醯氯(0.072 mL，0.925 mmol)添加至步驟2之產物(80 mg，0.185 mmol)、TEA(0.258 mL，1.85

mmol)及DMAP(24.9 mg，0.203 mmol)於DCM(2 mL)中之混合物中。在此溫度下1小時後，將混合物在真空中濃縮。將殘餘物懸浮於苯(4 mL)中，以DBU(0.139 mL，0.925 mmol)處理且在室溫下攪拌1小時。添加飽和$NaHCO_3$(5 mL)及乙酸乙酯(100 mL)。將混合物以水(2×10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮。將殘餘物藉由急驟管柱層析(二氧化矽，己烷中50-100%乙酸乙酯)純化產生2-(2-(4-(二甲基胺甲醯基)苯基)-5H-吖烯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙烯酸甲酯(45 mg，59%)。MS (ES+) m/z: 415 (M+H)；HPLC滯留時間：1.73分鐘(分析型HPLC方法F)。

步驟4

在室溫下將氫化鈉(5.2 mg，0.13 mmol，礦物油中60%)添加至碘化三甲基氧化銃(28.7 mg，0.13 mmol)於DMSO(1 mL)中之溶液中。在室溫下30分鐘後，將混合物添加至步驟3之產物(45 mg，0.109 mmol)於DMSO(1 mL)中之溶液中。在室溫下將所得混合物攪拌10分鐘，且以飽和$NaHCO_3$(1 mL)中止。添加乙酸乙酯(80 mL)後，將混合物以水(2×10mL)、鹽水(10 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮。將殘餘物藉由急驟管柱層析(二氧化矽，己烷中50-100%乙酸乙酯)純化產生1-(2-(4-(二甲基胺甲醯基)苯基)-5H-吖烯并[2,3-b]吡啶-5-基)環丙烷甲酸甲酯(12 mg，26%)。MS (ES+) m/z: 429 (M+H)。

步驟5

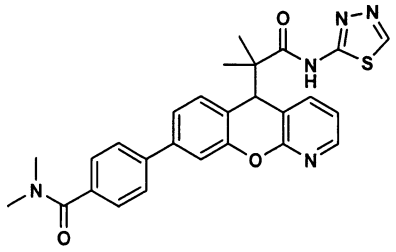
在室溫下將1 N NaOH水溶液(0.5 mL，0.500 mmol)添加

至來自步驟4之產物(11 mg，0.026 mmol)於MeOH(1 mL)中之溶液中。將混合物加熱至60℃歷時3小時，冷卻至室溫且以1 N HCl水溶液調節至pH 2-3。在添加乙酸乙酯(60 mL)後，將混合物以鹽水(10 mL)洗滌、乾燥($MgSO_4$)且濃縮產生呈粗物質形式之1-(2-(4-(二甲基胺甲醯基)苯基)-5H-吡烯并[2,3-b]吡啶-5-基)環丙烷甲酸(11 mg)，將其直接用於下一步驟中。MS (ES+) m/z: 415 (M+H)。

步驟6

根據與實例479之步驟4類似之程序，將來自步驟5之產物(11 mg，0.027 mmol)轉化為標題化合物(5.0 mg，40%)。^{1}H-NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.90 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 1.13 (m, 4H); MS (ES+) m/z: 498 (M+H)；HPLC滯留時間：2.04分鐘(分析型HPLC方法E)。

實例490



步驟1

在-78℃下將正丁基鋰(39.8 mL，63.6 mmol)之1.6 M己烷溶液經10分鐘添加至二異丙胺(9.45 mL，66.3 mmol)於

THF(100 mL)中之溶液中。在0℃下將所得溶液攪拌30分鐘且冷卻至-78℃。逐滴添加乙腈(3.32 mL，63.6 mmol)。在-78℃下將混合物攪拌30分鐘且接著在-78℃下向其中逐滴添加4-氯-2-氟苯甲酸酯(5.00 g，26.5 mmol)於THF(5 mL)中之溶液。在-78℃下攪拌1小時後，將反應混合物以鹽水(20 mL)中止，溫至室溫且以1 N HCl水溶液調節至pH 1-2。在添加乙酸乙酯(400 mL)後，將混合物以水(40 mL)、鹽水(40 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮產生呈棕黃色固體狀之3-(4-氯-2-氟苯基)-3-側氧基丙腈(5.10 g，97%)。MS (ES+) m/z: 198 (M+H)。

步驟2

將(E)-3-(二甲胺基)丙烯醛(3.26 g，32.9 mmol)、來自步驟1之產物(5.00 g，25.3 mmol)及乙酸(7.24 mL，127 mmol)於DMF(40 mL)中之混合物加熱至120℃歷時48小時，且冷卻至室溫。添加乙酸乙酯(400 mL)，且將混合物以飽和$NaHCO_3$(40 mL)、水(40 mL)、鹽水(40 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮。將殘餘物藉由急驟管柱層析(二氧化矽，己烷中10-40%乙酸乙酯)純化產生8-氯-5H-吡烯并[2,3-b]吡啶-5-酮(600 mg，10%)。MS (ES+) m/z: 232 (M+H)。

步驟3

於0℃下將硼氫化鈉(490 mg，13.0 mmol)添加至步驟2之產物(600 mg，2.59 mmol)於MeOH(16 mL)及二氯甲烷(4 mL)中之溶液中。在此溫度下2小時後，將混合物以飽和$NaHCO_3$(5 mL)中止。將有機溶劑在真空中蒸發。將殘餘

物溶解於二氯甲烷(100 mL)中，以水(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮成粗8-氯-5H-吖烯并[2,3-b]吡啶-5-醇(600 mg)，將其直接用於下一步驟中。MS (ES+) m/z: 234 (M+H)。

步驟4

根據與實例479之步驟2類似之程序，將來自步驟3之產物(600 mg，2.59 mmol)轉化為2-(8-氯-5H-吖烯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-甲基丙酸甲酯(450 mg，55%)。MS (ES+) m/z: 318 (M+H)。

步驟5

以N_2吹拂含有$Pd(dba)_2$(25.3 mg，0.044 mmol)之25 mL燒瓶。添加二噁烷(2 mL)及1.0 M三環己基膦THF溶液(0.106 mL，0.106 mmol)。在室溫下將所得深色混合物攪拌30分鐘。相繼添加雙(頻哪醇根基)二硼(123 mg，0.485 mmol)、磷酸鉀(64.9 mg，0.661 mmol)及來自步驟4之產物(140 mg，0.441 mmol)。將混合物加熱至80℃歷時15小時且冷卻至室溫。添加水(5 mL)及二氯甲烷(80 mL)後，將混合物以水(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮。將殘餘物藉由急驟管柱層析(二氧化矽，己烷中0-40%乙酸乙酯)純化產生2-甲基-2-(8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊-2-基)-5H-吖烯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙酸甲酯(65 mg，36%)。MS (ES+) m/z: 410 (M+H)。

步驟6

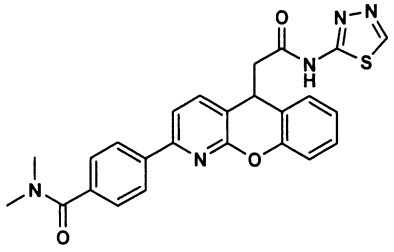
將步驟5之產物(65 mg，0.159 mmol)、4-溴-N,N-二甲基

苯甲醯胺(72.4 mg，0.318 mmol)、2.0 M磷酸鉀水溶液(0.397 mL，0.794 mmol)及$Pd(Ph_3P)_4$(27.5 mg，0.024 mmol)於DMF(3 mL)中之混合物以N_2淨化，加熱至100℃歷時15小時，且冷卻至室溫。添加乙酸乙酯(80 mL)後，將混合物以水(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮。將殘餘物藉由急驟管柱層析(二氧化矽，己烷中30-100%乙酸乙酯)純化產生2-(8-(4-(二甲基胺甲醯基)苯基)-5H-吡烯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-甲基丙酸甲酯(50 mg，73%)。MS (ES+) m/z: 431 (M+H)。

步驟7

根據與實例479之步驟4至5類似之程序，將來自步驟6之產物(50 mg，0.116 mmol)轉化為標題化合物(3.0 mg，5%)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.26 (s, 3H)；MS (ES+) m/z: 500 (M+H)；HPLC滯留時間：2.01分鐘(分析型HPLC方法E)。

實例491



步驟1

將烯丙基氯二甲基矽烷(0.124 mL，0.85 mmol)及氯化銦

(18.8 mg，0.085 mmol)添加至來自製法83之醇(147 mg，0.425 mmol)於二氯甲烷(25 mL)中之黃色溶液中。在室溫下15小時後，添加另一份烯丙基氯二甲基矽烷(0.124 mL，0.85 mmol)。再於室溫下6小時後，將混合物濃縮且藉由矽膠層析(己烷中50%至100%乙酸乙酯)純化產生呈黃色液體狀之4-(5-烯丙基-5H-吡烯并[2,3-b]吡啶-2-基)-N,N-二甲基苯甲醯胺(160 mg，約90%純)。MS (ES+) m/z: 371 (M+H)；HPLC滯留時間：4.05分鐘(分析型HPLC方法D)。

步驟2

在-78℃下將臭氧鼓泡通過步驟1之產物(40 mg，0.108 mmol)於二氯甲烷(3 mL)及甲醇(3 mL)中之溶液直至溶液變藍。將溶液以氮氣淨化直至藍色消失。添加聚苯乙烯支撐之三苯膦(432 mg，1 mmol/g)。在環境溫度下攪拌6小時後，將混合物經由矽藻土塞過濾且將塞子以乙酸乙酯沖洗。將濾液濃縮為粗N,N-二甲基-4-(5-(2-側氧基乙基)-5H-吡烯并[2,3-b]吡啶-2-基)苯甲醯胺，該產物未經純化即使用。MS (ES+) m/z: 405 (M+MeOH+H)。

步驟3

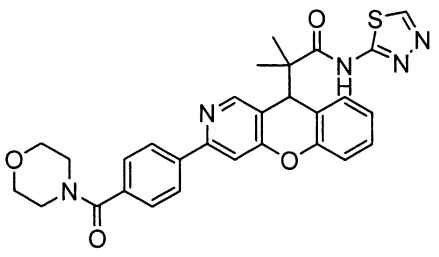
向來自步驟2之醛、磷酸二氫鉀(0.047 ml，0.810 mmol)及亞氯酸鈉(0.098 g，1.080 mmol)之混合物中添加第三丁醇(4 ml)、2-甲基-2-丁烯之2 M THF溶液(2 ml，4.00 mmol)及水(2 ml)。在室溫下攪拌2小時後，將有機溶劑在真空中蒸發。將殘餘物溶於乙酸乙酯(50 mL)中，以鹽水(2×10 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮。矽膠層析(使用二

氯甲烷中0至20%甲醇)產生不純的2-(2-(4-(二甲基胺甲醯基)苯基)-5H-吃烯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙酸，該產物未經進一步純化用於下一步驟中。

步驟4

向來自步驟3之不純酸於乙腈(5 mL)中之溶液中添加HOBT(24.81 mg，0.162 mmol)、EDC(31.1 mg，0.162 mmol)、1,3,4-噻二唑-2-胺(21.84 mg，0.216 mmol)及Hunig鹼(0.094 ml，0.540 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時且在60℃下攪拌1小時。將有機溶劑在真空中蒸發。將殘餘物以飽和NH_4Cl(10 mL)稀釋且以二氯甲烷(3×10 mL)萃取。將經合併之萃取物濃縮且藉由逆相HPLC(YMC ODS S5 30×100 mm管柱)純化產生呈TFA鹽形式之標題化合物(11.6 mg，三步驟之產率為18%)。^{1}H-NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.93 (s, 1H), 7.98 -7.96 (m, 2H), 7.77 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 4.66 (t, J=6.9 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.88-2.85 (m, 2H)；MS (ES+) m/z: 472 (M+H)；HPLC滯留時間：3.58分鐘(分析型HPLC方法D)。

實例492



步驟1

在-78℃下將BuLi之2.5 M己烷溶液(16.46 mL，41.1 mmol)逐滴添加至二異丙胺(6.11 mL，42.9 mmol)於THF(150 mL)中之溶液中。在0℃下將混合物攪拌15分鐘且冷卻至-78℃。逐滴添加丙酮(3.02 mL，41.1 mmol)。在-78℃下2小時後，逐滴添加THF(10 mL)中之2-氯苯甲醯氯(3.00 g，17.14 mmol)。將燒瓶以THF(2 mL)沖洗且添加。在-78℃下1小時後，將混合物以鹽水(200 mL)中止且以1 N HCl酸化至pH值約為1。將有機溶劑在真空中蒸發。將水性殘餘物以EtOAc(3×100 mL)萃取。將經合併之萃取物乾燥($MgSO_4$)且濃縮產生呈黃色液體狀之粗1-(2-氯苯基)丁烷-1,3-二酮。該粗物質未經純化用於下一步驟中。MS (ES+) m/z: 197 (M+H)。

步驟2

將來自先前步驟之粗1-(2-氯苯基)丁烷-1,3-二酮與1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(2.042 g，17.14 mmol)於甲苯(20 mL)中之混合物加熱至回流歷時2小時且濃縮。矽膠層析(使用己烷中70至100%乙酸乙酯梯度)產生呈紅色黏稠油狀之1-(2-氯苯基)-2-((二甲胺基)亞甲基)丁烷-1,3-二酮(2.20 g，兩步驟之產率為51%)。MS (ES+) m/z: 252 (M+H)；HPLC滯留時間：2.51分鐘(分析型HPLC方法D)。

步驟3

在-78℃下將LiHMDS之1.0 M己烷溶液(19.86 mL，19.86 mmol)逐滴添加至1-(2-氯苯基)-2-((二甲胺基)亞甲基)丁烷-

1,3-二酮(2.00 g，7.95 mmol)及4-(氯羰基)苯甲酸甲酯(1.894 g，9.53 mmol)於THF(100 mL)中之溶液中。在-78℃下1小時後，將冷浴移除且添加乙酸(5 mL)及乙酸銨(1.225 g，15.89 mmol)。將混合物加熱至70℃歷時1小時，在回流下1.5小時，在真空中濃縮至乾燥且溶於N,N-二甲基乙醯胺(50 mL)中。在添加乙酸(5 mL)後，將混合物加熱至140℃歷時24小時，冷卻至室溫，以MeOH(100 mL)及水(10 mL)稀釋，冷卻至0℃歷時30分鐘且過濾。將固體以MeOH洗滌三次產生4-(10-側氧基-10H-吃烯并[3,2-c]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯與4-(10-側氧基-10H-吃烯并[3,2-c]吡啶-3-基)苯甲酸之7:3混合物。

步驟4

將來自步驟3之產物、1 N NaOH溶液(50 mL，50.0 mmol)、MeOH(50 mL)及THF(50 mL)之混合物加熱至回流。1小時後，添加另外MeOH(50 mL)及DMF(10 mL)以助於溶解起始物質。在回流下總共6小時後，將混合物冷卻至室溫且以1 N HCl酸化至pH值約為3。將沈澱物藉由過濾收集且以水洗滌三次產生呈棕黃色固體狀之4-(10-側氧基-10H-吃烯并[3,2-c]吡啶-3-基)苯甲酸(906 mg，兩步驟36%)。MS (ES+) m/z: 318 (M+H)。

步驟5

在室溫下將HOBt(145 mg，0.945 mmol)、EDC(181 mg，0.945 mmol)及Hunig鹼(0.550 mL，3.15 mmol)添加至4-(10-側氧基-10H-吃烯并[3,2-c]吡啶-3-基)苯甲酸(200

mg，0.630 mmol)於DMF(15 mL)及CH_2Cl_2(10 mL)中之懸浮液中。5分鐘後，添加嗎啉(0.110 mL，1.261 mmol)。在室溫下13小時後，將混合物以飽和NH_4Cl(50 mL)中止且以CH_2Cl_2(3×50 mL)萃取。將經合併之萃取物乾燥($MgSO_4$)且濃縮產生粗3-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基)-10H-吖烯并[3,2-c]吡啶-10-酮，該產物未經純化用於下一反應中。MS (ES+) m/z: 387 (M+H)。

步驟6

在0℃下將$NaBH_4$(0.238 g，6.30 mmol)添加至來自步驟5之粗3-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基)-10H-吖烯并[3,2-c]吡啶-10-酮於MeOH(50 mL)及CH_2Cl_2(20 mL)中之懸浮液中。在0℃下1小時後，混合物仍為懸浮液，且HPLC及LCMS指示未形成產物。移除冷浴。添加另外MeOH(50 mL)、CH_2Cl_2(30 mL)及$NaBH_4$(0.5 g)。2.5小時後，添加另一批$NaBH_4$(0.5 g)。30分鐘後，將混合物以飽和NH_4Cl(100 mL)中止。將有機溶劑在真空中蒸發。將水性殘餘物以CH_2Cl_2(3×100 mL)萃取。將經合併之萃取物乾燥($MgSO_4$)且濃縮產生粗(4-(10-羥基-10H-吖烯并[3,2-c]吡啶-3-基)苯基)(嗎啉基)甲酮，該產物未經純化用於下一反應中。

步驟7

在0℃下向來自步驟6之粗(4-(10-羥基-10H-吖烯并[3,2-c]吡啶-3-基)苯基)(嗎啉基)甲酮於CH_2Cl_2(50 mL)中之溶液中添加氯化鈦(IV)之1 M CH_2Cl_2溶液(1.890 mL，1.89 mmol)。在0℃下將所得棕黃色懸浮液攪拌5分鐘。添加甲

基三甲基矽烷基二甲基乙烯酮縮醛(0.512 mL，2.52 mmol)。在0℃下將混合物攪拌1小時，以飽和$NaHCO_3$(50 mL)中止且經由矽藻土墊過濾以移除不可溶之鈦鹽。將過濾墊以CH_2Cl_2沖洗。將濾液之兩相分離。將水相以CH_2Cl_2(2×50 mL)萃取。將經合併之CH_2Cl_2相(72170-085-01)乾燥($MgSO_4$)且濃縮。矽膠層析(使用己烷中60-100%乙酸乙酯梯度)產生呈白色固體狀之2-甲基-2-(3-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基)-10H-吡烯并[3,2-c]吡啶-10-基)丙酸甲酯(179.2 mg，三步驟之產率為60%)。

步驟8

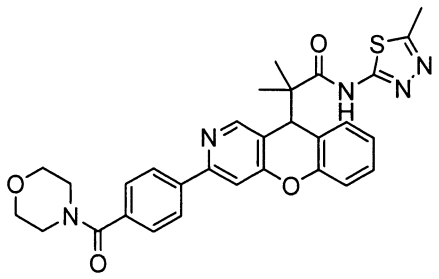
將2-丙烷硫醇鈉(58.5 mg，0.596 mmol)添加至2-甲基-2-(3-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基)-10H-吡烯并[3,2-c]吡啶-10-基)丙酸甲酯(140.9 mg，0.298 mmol)於DMF(5 mL)中之溶液中且將混合物加熱至50℃。在50℃下1小時後，添加另外2-丙烷硫醇鈉(58.5 mg)。在50℃下將混合物攪拌隔夜。添加另一份2-丙烷硫醇鈉(200 mg)。再於50℃下一小時後，將混合物以飽和NH_4Cl(20 mL)中止且以EtOAc(4×20 mL)萃取。將經合併之萃取物以鹽水(5 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)且濃縮產生呈固體狀之2-甲基-2-(3-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基)-10H-吡烯并[3,2-c]吡啶-10-基)丙酸(145.5 mg)。MS (ES+) m/z: 459 (M+H)；HPLC滯留時間：3.51分鐘(分析型HPLC方法D)。

步驟9

將Hunig鹼(0.072 mL，0.410 mmol)添加至2-甲基-2-(3-

(4-(嗎啉-4-羰基)苯基)-10H-吖烯并[3,2-c]吡啶-10-基)丙酸(31.3 mg，0.068 mmol)、HOBT(20.91 mg，0.137 mmol)、EDC(26.2 mg，0.137 mmol)及1,3,4-噻二唑-2-胺(20.71 mg，0.205 mmol)於DMF(2 mL)中之混合物中。將混合物在室溫下攪拌5分鐘，在60℃下攪拌1小時，在80℃下攪拌4小時且濃縮。藉由製備型逆相HPLC(使用Shimadzu 10A液相層析儀及Waters Sunfire S10 30×250 mm管柱)純化產生呈白色固體狀之實例XX(25.5 mg，57%)，假定該產物為TFA鹽。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.13 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.05 (d, *J*=8.26 Hz, 2 H), 7.70 (d, *J*=8.22 Hz, 2 H), 7.45-7.49 (m, 1 H), 7.36-7.38 (m, 2 H), 7.28-7.30 (m, 1 H), 4.83 (s, 1 H), 3.81 (br s, 4 H), 3.68 (br s, 2 H), 3.50 (br s, 2 H), 1.27 (s, 3 H), 1.25 (s, 3H)；MS (E+) m/z: 542 (M+H)；LC滯留時間：3.52分鐘(分析型HPLC方法D)。

實例493



根據與實例492之步驟9類似之程序，自2-甲基-2-(3-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基)-10H-吖烯并[3,2-c]吡啶-10-基)丙酸及5-甲基1,3,4-噻二唑-2-胺製備標題化合物。MS (E+) m/z: 556 (M+H)；LC滯留時間：3.68分鐘(分析型HPLC方法

D)。

生物活性數據

給出實例1至491之AP-1活性，其中AP-1 EC_{50}小於1 μM。亦隨之給出AP-1最大抑制值。當AP-1 EC_{50}大於1 μM及/或最大抑制小於20%時，給出糖皮質激素受體(GR)結合親和力(Ki)。

以下所示之數據係使用表中所提及之檢定及本文中在上文檢定部分中所述之檢定獲得。

實例編號	GR(Ki，nM)(GR結合檢定(I)[a])	GR(Ki，nM)(GR結合檢定(II)[b])	AP-1 EC_{50}，nM(細胞反式抑制檢定)	AP-1最大%抑制(細胞反式抑制檢定)
1			156.90	69.29
2				42.73
3				47.84
4				56.46
5			58.20	65.97
6			460.60	67.91
7			302.70	64.91
8			546.20	69.02
9		154.20		
10			16.80	86.50
11			881.90	68.50
12			460.60	67.91
13			566.50	60.26
14		5455.00		
15			501.30	65.89
16			303.40	59.92
17			334.90	67.95
18			541.90	37.62
19				52.68

實例編號	GR(Ki，nM)(GR結合檢定(I)[a])	GR(Ki，nM)(GR結合檢定(II)[b])	AP-1 EC_{50}，nM(細胞反式抑制檢定)	AP-1最大%抑制(細胞反式抑制檢定)
20			473.30	46.87
21				60.79
22		1637.00		
23		445.20		
24			15.72	78.77
25		41.10		
26				26.90
27				14.96
28				43.67
29			139.00	66.36
30			337.80	67.25
31			178.70	69.38
32			301.50	67.61
33			31.76	55.20
34			3.52	71.85
35			80.64	72.28
36		1040.00		
37		1.40		
38				70.38
39		39.70		
40			461.00	47.76
41			5.82	73.76
42			3.70	73.41
43			13.41	71.92
44				69.30
45			102.40	71.48
46			90.23	67.62
47			534.10	66.66
48		60.90		
49			40.29	68.76
50			165.20	74.75

實例編號	GR(Ki，nM)(GR結合檢定(I)[a])	GR(Ki，nM)(GR結合檢定(II)[b])	AP-1 EC_{50}，nM(細胞反式抑制檢定)	AP-1最大%抑制(細胞反式抑制檢定)
51			6.87	77.91
52			212.90	70.81
53			78.51	72.00
54			13.11	71.39
55			21.47	75.53
56		233.30		
57			11.54	74.78
58			3.71	70.02
59			11.76	58.39
60		35.70		
61		909.00		
62		58.00		
63				75.82
64			19.86	79.28
65			345.40	32.22
66		665.20		
67		107.00		
68		820.20		
69		515.40		
70		761.70		
71		517.20		
72	>1154			
73			735.40	60.62
74			318.60	71.16
75		29.00		
76		76.40		
77			91.63	73.89
78			163.80	65.08
79			9.42	62.34
80	56.09			
81		242.90		

實例編號	GR(Ki，nM)(GR結合檢定(I)[a])	GR(Ki，nM)(GR結合檢定(II)[b])	AP-1 EC_{50}，nM(細胞反式抑制檢定)	AP-1最大%抑制(細胞反式抑制檢定)
82			125.80	72.61
83			15.03	69.64
84		103.70		
85				88.40
86		32.90		
87			91.11	45.95
88			127.70	49.23
89			18.08	68.32
90			6.43	59.47
91		2554.00		
92		1200.00		
93		1266.00		
94		403.50		
95			574.10	52.19
96		22.10		
97		296.00		
98		88.70		
99		18.30		
100			256.10	71.73
101	19.76			
102			57.97	45.01
103	6.06			
104	4.50			
105			12.19	30.54
106			24.12	48.41
107			833.30	22.82
108	13.60			
109			182.50	60.22
110			183.40	35.68
111			14.60	40.67
112		9.30		

實例編號	GR(Ki，nM)(GR結合檢定(I)[a])	GR(Ki，nM)(GR結合檢定(II)[b])	AP-1 EC_{50}，nM(細胞反式抑制檢定)	AP-1最大%抑制(細胞反式抑制檢定)
113	62.63			
114	49.90			
115			3.90	31.34
116	346.10			
117	123.10			
118	76.60			
119			83.02	45.30
120			29.63	40.32
121			59.45	44.82
122	79.97			
123	17.82			
124	65.14			
125			94.33	33.24
126			49.73	30.84
127		29.70		
128			92.02	66.34
129			307.30	39.52
130			111.00	31.48
131			970.00	45.65
132			95.98	50.08
133			584.90	61.32
134		444.10		
135		537.30		
136		141.40		
137		221.50		
138		11.40		
139			95.54	26.80
140			93.65	64.12
141			92.10	44.23
142		156.20		
143		744.40		

實例編號	GR(Ki，nM)(GR結合檢定(I)[a])	GR(Ki，nM)(GR結合檢定(II)[b])	AP-1 EC_{50}，nM(細胞反式抑制檢定)	AP-1最大%抑制(細胞反式抑制檢定)
144		5455.00		
145		1162.00		
146		37.00		
147		4026.00		
148		11.10		
149		11.00		
150		26.90		
151	7.58			
152		10.90		
153			982.50	73.55
154			236.10	46.25
155		31.80		
156		80.90		
157		186.40		
158			200.00	62.52
159			478.80	30.33
160		5455.00		
161		36.60		
162		255.50		
163			16.78	49.60
163[a]			4.9	64.40
164[a]			8.5	57.97
165[a]			9.8	53.39
166[a]			14.5	56.11
164			5.58	57.26
165			25.63	56.92
166			43.40	54.18
167			36.57	57.94
168	485.60			
169			92.74	48.82
170			182.30	44.12

實例編號	GR(Ki，nM)(GR結合檢定(I)[a])	GR(Ki，nM)(GR結合檢定(II)[b])	AP-1 EC_{50}，nM(細胞反式抑制檢定)	AP-1最大%抑制(細胞反式抑制檢定)
171	7.15	10.20		
172			13.21	59.04
173			82.49	44.82
174	10.16			
175	51.98	49.40		
176			118.50	43.54
177	>1154	459.70		
178	10.58	4.70		
179	64.62	37.90		
180	22.82	14.60		
181	>1154	182.70		
182			108.60	33.12
183	44.43	20.40		
184	6606.00	263.10		
185	>1154	697.40		
186	386.10	84.60		
187	33.10	34.40		
188	28.88	8.10		
189	19.63	11.70		
190	11.53	5.70		
191			22.64	37.51
192	12.33	13.10		
193	11.14	8.50		
194	4.63	7.10		
195	735.70	505.30		
196	6.26	15.90		
197	9.27	23.30		
198			22.17	34.38
199			27.60	48.94
200			133.80	53.76
201			36.34	65.46

實例編號	GR(Ki，nM)(GR結合檢定(I)[a])	GR(Ki，nM)(GR結合檢定(II)[b])	AP-1 EC_{50}，nM(細胞反式抑制檢定)	AP-1最大%抑制(細胞反式抑制檢定)
202			218.60	38.37
203	4.61	13.10		
204			42.75	44.75
205			8.50	57.72
206			21.31	54.73
207			32.61	37.96
208			12.25	54.08
209			14.30	50.21
210			77.73	39.38
211			41.28	49.63
212			19.59	63.05
213	7.95			
214	1.37			
215	2.50			
216	4.14			
217			41.03	45.81
218	1.24			
219			180.30	35.87
220			105.20	52.23
221			28.92	62.97
222			100.20	61.88
223			838.90	27.87
224	8.06			
225			919.70	45.65
226			18.14	49.05
227			37.94	42.50
228			51.53	28.32
229			42.01	39.34
230			550.10	52.33
231			733.40	38.36
232	4.57			

實例編號	GR(Ki，nM)(GR結合檢定(I)[a])	GR(Ki，nM)(GR結合檢定(II)[b])	AP-1 EC_{50}，nM(細胞反式抑制檢定)	AP-1最大%抑制(細胞反式抑制檢定)
233	11.29			
234			405.40	27.08
235	4.85			
236	9.44			
237	6.04			
238			601.00	62.32
239			12.43	44.85
240			51.87	61.72
241			25.28	46.83
242	412.30			
243	>1154			
244	>1154			
245	1.01			
246			325.40	81.76
247			4.74	52.38
248			21.45	55.87
249			11.20	42.38
250			17.84	48.42
251			17.45	54.92
252			34.61	60.94
253	6.28			
254			23.62	41.80
255	16.11			
256	180.30			
257			12.44	63.96
258			533.50	40.99
259			72.21	23.33
260			23.14	67.28
261			4.74	52.38
262	18.19			
263			15.42	58.05

實例編號	GR(Ki，nM)(GR結合檢定(I)[a])	GR(Ki，nM)(GR結合檢定(II)[b])	AP-1 EC_{50}，nM(細胞反式抑制檢定)	AP-1最大%抑制(細胞反式抑制檢定)
264			115.20	33.74
265	126.20			
266			11.20	42.38
267			568.70	40.78
268	9.45			
269	14.75			
270	20.94			27.98
271	218.00			
272	12.58			
273	19.91			20.96
274			234.10	62.19
275	2.60			26.02
276	4.05			27.21
277	81.32			24.52
278	30.53			
279	20.84			
280	10.75			33.52
281	33.50			
282	13.41			
283	9.21			24.64
284	17.37			
285	5.84			45.31
286	12.15			49.83
287	16.82			
288	13.80			35.54
289	19.98			24.29
290	20.36			28.80
291	43.96			26.99
292	10.84			
293	10.43			25.39
294	29.30			59.35

實例編號	GR(Ki，nM)(GR結合檢定(I)[a])	GR(Ki，nM)(GR結合檢定(II)[b])	AP-1 EC_{50}，nM(細胞反式抑制檢定)	AP-1最大%抑制(細胞反式抑制檢定)
295	38.73			24.36
296	19.13			
297	>1154			
298	241.90			25.36
299	13.28			
300			14.83	61.77
301	20.25			28.57
302	126.30			
303	278.00			28.59
304	149.00			
305	24.71			38.32
306	9.85			43.48
307	67.51			37.14
308	313.00			
309			41.50	34.95
310			785.90	52.93
311	25.77			
312			266.70	73.06
313	4.65			
314			18.01	69.78
315			749.90	40.86
316			60.90	35.90
317	23.69			
318			63.08	27.55
319	110.30			
320	13.11			
321	30.56			
322	18.89			
323	3.69			
324			431.10	54.88
325			90.21	56.09

實例編號	GR(Ki，nM)(GR結合檢定(I)[a])	GR(Ki，nM)(GR結合檢定(II)[b])	AP-1 EC_{50}，nM(細胞反式抑制檢定)	AP-1最大%抑制(細胞反式抑制檢定)
326	10.49			
327			8.93	59.45
328			18.63	66.06
329			582.70	40.81
330			21.94	60.62
331			33.71	36.28
332	9.56			
333			24.69	52.71
334			3.36	36.22
335			37.94	55.97
336			20.40	55.80
337			102.80	51.49
338	311.80			
339			184.70	38.40
340			54.77	67.61
341			14.82	50.27
342			51.68	41.54
343			18.44	29.68
344			39.64	44.55
345			124.30	54.25
346	3.04			
347	5.63			
348			300.30	34.37
349	5.88			31.72
350			519.90	45.06
351	146.70			
352	42.06			
353	13.03			
354	20.10			28.93
355	19.56			
356	581.90			

實例編號	GR(Ki，nM)(GR結合檢定(I)[a])	GR(Ki，nM)(GR結合檢定(II)[b])	AP-1 EC_{50}，nM(細胞反式抑制檢定)	AP-1最大%抑制(細胞反式抑制檢定)
357	31.36			29.62
358	40.50			
359	30.08			
360	154.10			
361	14.62			
362	804.70			
363			247.10	47.74
364			244.20	58.90
365	18.25			
366	200.00			
367	692.30			
368			38.59	46.80
369			33.04	55.45
370			34.22	57.60
371			22.27	48.73
372			28.28	52.42
373			32.80	45.61
374			30.91	50.87
375			82.80	51.24
376			34.42	45.09
377			32.72	49.10
378			72.62	48.18
379			73.97	51.21
380			100.60	53.58
381			45.25	52.00
382			205.80	47.22
383			46.32	41.78
384			61.85	42.30
385			96.47	28.99
386			89.04	34.32
387			82.02	52.49

實例編號	GR(Ki，nM)(GR結合檢定(I)[a])	GR(Ki，nM)(GR結合檢定(II)[b])	AP-1 EC_{50}，nM(細胞反式抑制檢定)	AP-1最大%抑制(細胞反式抑制檢定)
388			34.22	57.60
389			50.54	55.20
390			42.77	56.63
391			52.02	44.08
392			49.73	44.82
393			53.37	43.80
394	4.00			
395	1.19			
396	10.62			
397	40.89			
398			479.60	50.00
399			332.90	69.30
400	37.32			
401			778.30	35.10
402	698.60			
403	61.21			
404			22.49	70.62
405	423.70			
406	176.30			
407	958.20			
408			363.90	24.10
409	78.16			
410			53.32	48.15
411			161.10	58.47
412	22.27			
413	37.74			
414	589.00			
415	64.10			
416	94.46			
417			67.32	54.11
418			82.09	29.07

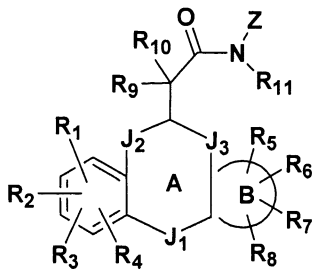
實例編號	GR(Ki，nM)(GR結合檢定(I)[a])	GR(Ki，nM)(GR結合檢定(II)[b])	AP-1 EC_{50}，nM(細胞反式抑制檢定)	AP-1最大%抑制(細胞反式抑制檢定)
419			71.86	46.63
420			41.94	42.14
421			49.78	42.56
422			84.14	41.58
422[a]			51.50	50.45
422[b]			46.72	63.52
423			81.98	30.36
424			150.30	59.58
425			84.43	49.89
426			117.10	31.80
427			187.80	25.13
428			30.29	26.89
429			67.27	41.78
430			34.69	47.22
431			69.04	41.78
432			52.66	40.25
433			40.97	46.21
434			197.10	38.45
435			291.80	27.88
436			95.67	44.01
437	11.06			
438	53.10			
439	65.80			
440	20.97			
441			63.91	52.35
442			126.60	50.14
443			134.40	51.70
444			44.20	57.54
445			38.48	45.74
446			412.60	27.69
447			95.37	53.02

實例編號	GR(Ki，nM)(GR結合檢定(I)[a])	GR(Ki，nM)(GR結合檢定(II)[b])	AP-1 EC_{50}，nM(細胞反式抑制檢定)	AP-1最大%抑制(細胞反式抑制檢定)
448			178.40	56.59
449			126.40	48.87
450			59.16	26.30
451	5.57			
452			11.11	53.38
453	17.60			
454			25.34	49.46
455			24.61	58.63
456			41.48	45.84
457			16.56	51.89
458			53.25	35.19
459			101.70	35.43
460			30.33	56.91
461			53.38	50.80
462	3.78			
463			45.30	26.23
464			18.20	54.01
465			16.55	61.53
466			28.25	56.07
467			14.97	57.51
468			35.39	53.30
469	49.82			
470			24.60	43.03
471			63.91	52.35
472			26.92	47.04
473			40.19	52.52
474			85.40	37.88
475	18.31			
476	16.37			
477			39.75	44.78
478			16.02	41.78

實例編號	GR(Ki，nM)(GR結合檢定(I)[a])	GR(Ki，nM)(GR結合檢定(II)[b])	AP-1 EC_{50}，nM(細胞反式抑制檢定)	AP-1最大%抑制(細胞反式抑制檢定)
479			47.00	44.36
480			27.01	43.97
481			579.30	33.76
482	44.97			
483	426.20			
484			19.32	29.79
485			42.36	38.86
486			15.78	50.34
487	>1154			
488			42.92	34.48
489	143.80			
490	14.82			
491	>1154			
492			182.00	28.40
493	108.90			

五、中文發明摘要：

本發明提供新穎非類固醇化合物，該等化合物適用於治療與糖皮質激素受體、AP-1及/或NF-κB活性之調節有關的疾病，包括發炎性疾病及免疫性疾病，該等化合物具有式(I)之結構：



I ，

其對映異構體、非對映異構體或互變異構體，或其前藥酯，或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Z為雜環基或雜芳基；

A為5員至8員碳環或5員至8員雜環；

B為環烷基、環烯基、芳基、雜環或雜芳基環，其中各環係與A環於相鄰原子上稠合，且視情況經一至四個相同或不同的且係獨立地選自R_5、R_6、R_7及R_8之基團取代；

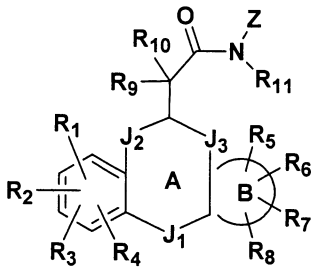
J_1、J_2及J_3每次出現時為相同或不同的且獨立地為$-A_1QA_2-$；Q為一鍵、O、S、S(O)或$S(O)_2$；A_1及A_2為相同或不同的且每次出現時係獨立地選自一鍵、C_{1-3}伸烷基、經取代之C_{1-3}伸烷基、C_{2-4}伸烯基及經取代之C_{2-4}伸烯基，其限制條件為A_1及A_2經選擇以使環A為5員至8員碳環或雜環；

R_1至R_{11}係如本文中所定義。

本發明亦提供醫藥組合物及採用該等化合物治療發炎或免疫相關疾病及肥胖及糖尿病的方法。

六、英文發明摘要：

Novel non-steroidal compounds are provided which are useful in treating diseases associated with modulation of the glucocorticoid receptor, AP-1, and/or NF-κB activity, including inflammatory and immune diseases, having the structure of formula (I):



I ,

an enantiomer, diastereomer, or tautomer thereof, or a prodrug ester thereof, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, in which:

Z is heterocyclo or heteroaryl;

A is a 5- to 8- membered carbocyclic ring or a 5- to 8-membered heterocyclic ring;

B is a cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heterocyclo, or heteroaryl ring, wherein each ring is fused to the A ring on adjacent atoms and optionally substituted by one to four groups which are the same or different and are independently selected from R_5, R_6, R_7, and R_8;

J_1, J_2, and J_3 are at each occurrence the same or different and are

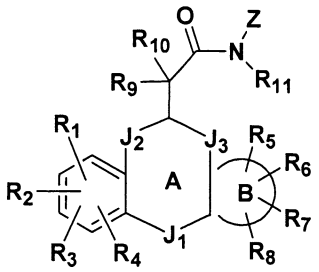
independently -A_1QA_2-; Q is a bond, O, S, S(O), or $S(O)_2$; A_1 and A_2 are the same or different and are at each occurrence independently selected from a bond, C_{1-3}alkylene, substituted C_{1-3}alkylene, C_{2-4}alkenylene, and substituted C_{2-4}alkenylene, provided that A_1 and A_2 are chosen so that ring A is a 5- to 8-membered carbocyclic or heterocyclic ring;

R_1 to R_{11} are as defined herein.

Also provided are pharmaceutical compositions and methods of treating inflammatory- or immune-associated diseases and obesity and diabetes employing said compounds.

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物：



I ，

其對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：

Z係選自雜環基、雜芳基及氰基；

A係選自5員至8員碳環及5員至8員雜環；

該B環係選自環烷基、環烯基、芳基、雜環及雜芳基環，其中該B環係與該A環稠合，且該B環視情況經一至四個相同或不同的且係獨立地選自R_5、R_6、R_7及R_8之基團取代；

J_1、J_2及J_3為相同或不同的且每次出現時獨立地為$-A_1QA_2-$；

Q每次出現時係獨立地選自一鍵、O、S、S(O)及$S(O)_2$；

A_1及A_2為相同或不同的且每次出現時係獨立地選自一鍵、C_{1-3}伸烷基、經取代之C_{1-3}伸烷基、C_{2-4}伸烯基及經取代之C_{2-4}伸烯基，其限制條件為A_1及A_2經選擇以使環A為5員至8員碳環或5員至8員雜環；

R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7及R_8為相同或不同的且

每次出現時係獨立地選自(i)氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、硝基、氰基、OR_{12}、$-NR_{12}R_{13}$、$-C(=O)R_{12}$、$-CO_2R_{12}$、$-C(=O)NR_{12}R_{13}$、$-OC(=O)NR_{12}R_{13}$、$-NC(=O)NR_{12}R_{13}$（R_d）、$-OC(=O)R_{12}$、$-NR_{12}C(=O)R_{13}$、$-NR_{12}C(O)OR_{13}$、$-NR_{12}C(S)OR_{13}$、$S(O)_pR_{16}$、$NR_{12}SO_2R_{16}$、二烷基胺基烷氧基、烷氧基烷基氧基烷基氧基、$SO_2NR_{12}R_{13}$、環烷基、環烯基、環炔基、雜環基、芳基及雜芳基；及/或(ii)若可能，則R_1-R_8中之各者連同位於相鄰原子上之R_1-R_8中之任一者一起形成稠環；及/或(iii)若可能，則R_1-R_8中之任一者連同位於同一原子上之R_1-R_8中之任一者一起形成側氧基、烯基、經取代之烯基、環烷基、環烯基或雜環基；

R_9及R_{10}為相同或不同的且每次出現時係獨立地選自(i)氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、硝基、氰基、OR_{14}、$NR_{14}R_{15}$、$C(=O)R_{14}$、CO_2R_{14}、$C(=O)NR_{14}R_{15}$、$-O-C(=O)R_{14}$、$NR_{14}C(=O)R_{15}$、$NR_{14}C(=O)OR_{15}$、$NR_{14}C(=S)OR_{15}$、$S(O)_pR_{17}$、$NR_{14}SO_2R_{17}$、$SO_2NR_{14}R_{15}$、環烷基、環烯基、雜環基、芳基及雜芳基；或(ii)R_9及R_{10}連同其所連接之原子一起形成羰基、烯基、經取代之烯基、環烷基、環烯基或雜環基；

R_{11}係選自氫、烷基、經取代之烷基、C(=O)烷基、CO_2(烷基)、SO_2烷基、烷氧基、胺基、經取代之胺基、

芳基、雜芳基、雜環基及環烷基；

R_{12}、R_{13}、R_{14}及R_{15}為相同或不同的且每次出現時係獨立地選自(i)氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基及雜環基；或(ii)若可能，則R_{12}連同R_{13}一起及/或若可能，則R_{14}連同R_{15}一起形成雜芳基環或雜環；

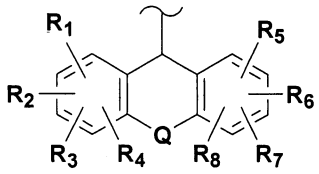
R_{16}及R_{17}為相同或不同的且每次出現時係獨立地選自烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基及雜環基；

R_d為H、烷基或芳基；且

p為0、1或2；

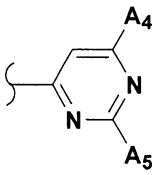
其限制條件為：

(1)若該式I化合物中之三環部分為：



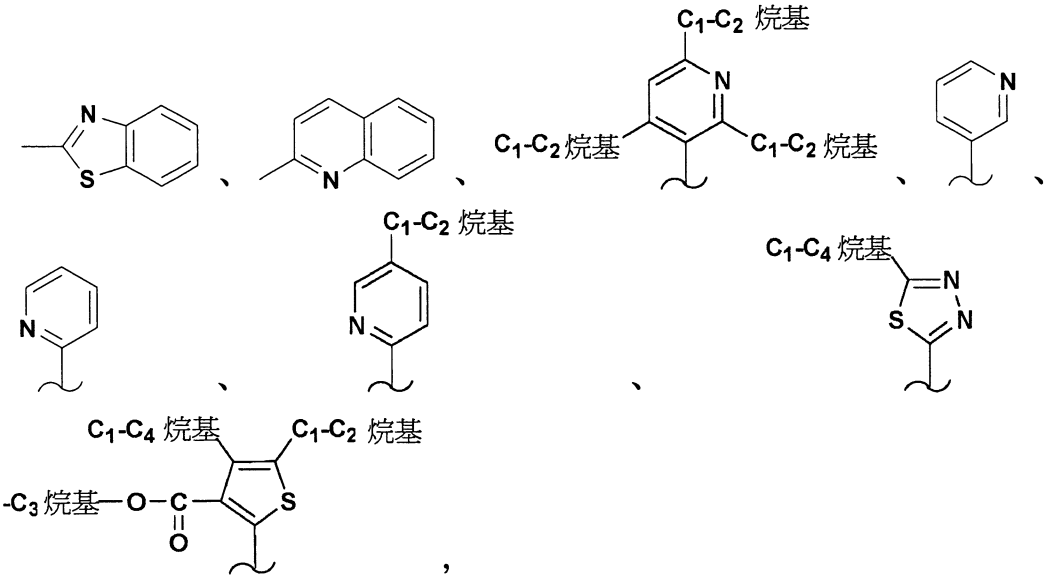
其中Q為O且R_1至R_8各自為H，則

(a)Z不為



其中A_4及A_5為相同或不同的且獨立地為H或C_1-C_2烷基-；或

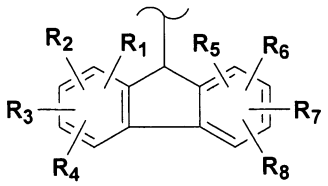
(b)Z不為



或

，

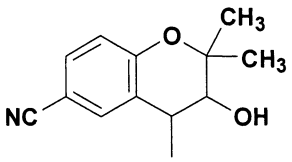
(2)若該三環部分為：



其中R_1至R_8各自為H，

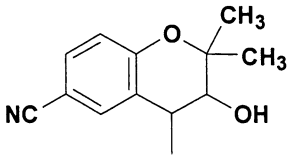
則

(a)Z不為



，或

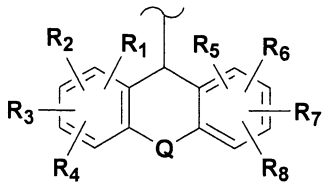
(b)若Z為



，

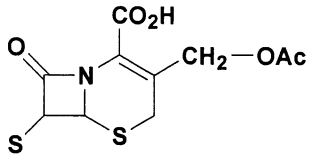
則R_{11}不為經取代之C_1-C_2伸烷基；

(3)若該三環部分為：



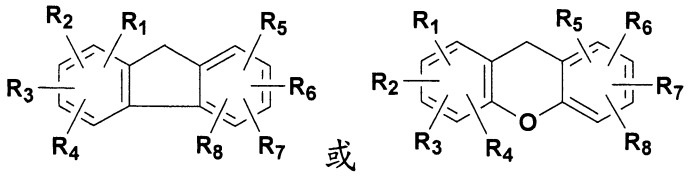
其中Q為S或SO_2且R_1至R_8各自為H，

則Z不為



；

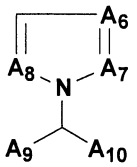
(4)若該三環部分為：



或

其中R_1至R_8各自為H，

則Z不為



其中A_6、A_7及A_8獨立地為N或CH，

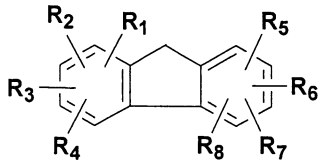
A_9為$-(CH_2)_d-A_{11}$，其中d為0至4；

A_{11}為OH、CO_2H、5-四唑基、$-COO(C_1-C_4$烷基$)_{n_a}$或CN-；

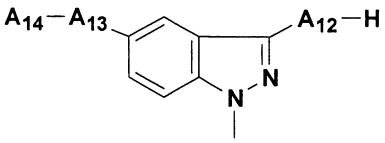
n_a為0至4；且

A_{10}為C_4-C_7直鏈烷基；

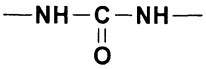
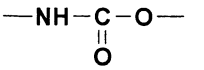
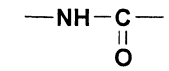
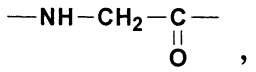
(5)若該三環部分為：



則Z不為



其中A_{12}為O或S；且

A_{13}為O或NH、  、  、  或  ，

其中最後3個基團係經由N原子與芳環接合；

A_{14}為H，

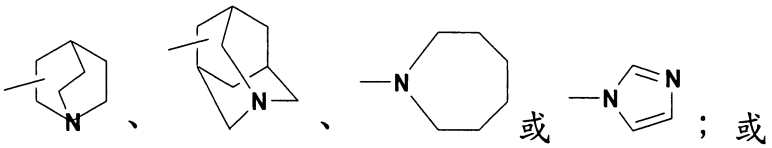
烷基，

C_3-C_7環烷基，

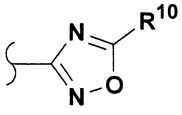
視情況經取代之苯基、萘基、蒽基或菲基，或

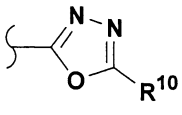
喹啉-2-基甲氧基或吡啶-基甲氧基；或

Z不為

 ；或

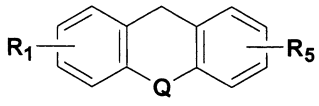
Z不為





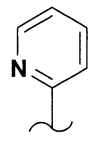
其中R^{10}為非芳族氮雜環系統或非芳族氮雜雙環系統；

(6)若該三環部分為：



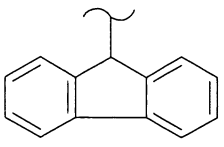
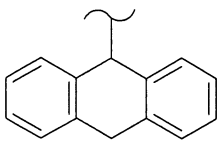
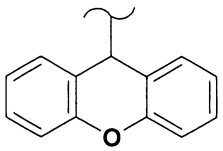
Q為-O-、-S-、$-C(R^3R^4)-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH=CH-CH_2-$、$-CH_2-CH=CH-$、$-CH_2-(C=O)-$、$-(C=O)-CH_2-$、$CH_2CH_2CH_2-$、$-CH=CH-$、$-O-CH_2-$、$-CH_2-O-$、$-O-CH_2-O-$、$-CH_2-O-CH_2-$、$-S-CH_2-$、$-CH_2-S-$、$-CH(R^5)CH_2-$、$-CH_2CH(R^5)-$、-(C=O)-或-(S=O)-，其中R^3及R^4獨立地為氫或C_{1-7}烷基；且其中R^5為C_{1-7}-烷基或苯基；

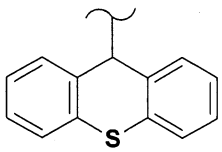
則Z不為

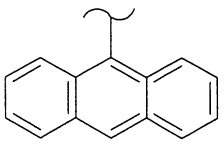
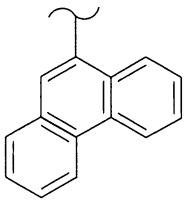


；

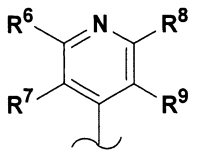
(7)若該三環部分為：


、

、


、


、

或

，

則Z不為



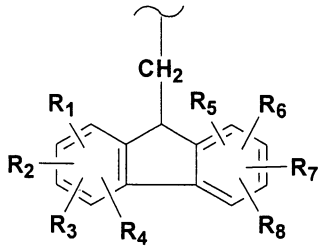
其中：

R^6及R^7係各自獨立地選自C_1-C_6烷基、含有1至5個鹵素原子之鹵基-C_1-C_6烷基、C_1-C_2烷氧基-C_1-C_6烷基、硝基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、C_1-C_2烷醯基-C_1-C_6烷基、C_1-C_2烷氧羰基-C_1-C_6烷基、C_1-C_2烷硫基-C_1-C_6烷基、C_1-C_2烷亞磺醯基-C_1-C_6烷基、C_1-C_2烷磺醯基-C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、含有1-5個鹵素原子之鹵基-C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、含有1-5個鹵素原子之鹵基-C_2-C_6炔基、C_3-C_7環烷基及鹵素；或

R^6及R^7一起形成可含有一或兩個選自O及S之雜原子的飽和或不飽和5員至7員碳環或雜環；且

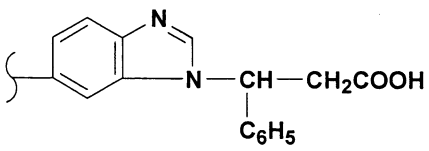
R^8及R^9係各自獨立地選自氫、C_1-C_6烷基及鹵素；

(8)若該三環部分為：



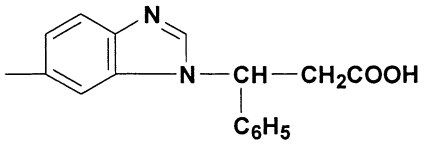
則

a)Z不為



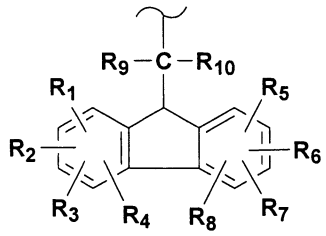
或其同系物，

b)若Z為

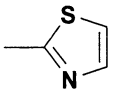


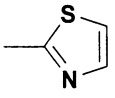
或其同系物，則R_{11}不為H；或

(9)若該三環部分為：

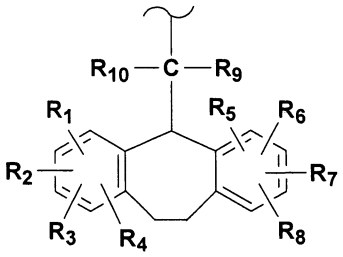


則

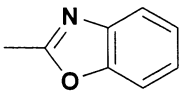
a)Z不為經取代或未經取代之  ，或

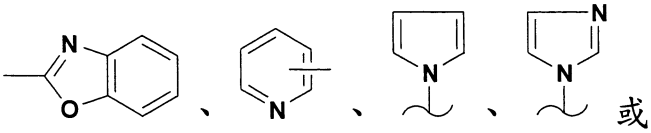
b)若Z為經取代或未經取代之  ，則R_9及R_{10}中之至少一者不為H且/或R_{11}不為H；

(10)若該三環部分為：

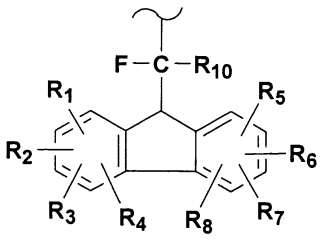


則

a)Z不為  ，

b)若Z為  ，則R_{11}不為H及/或R_9及R_{10}中之至少一者不為H；

(11)若該三環部分為：

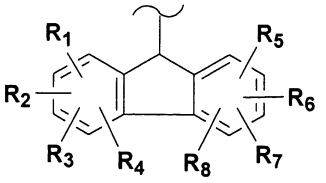


則

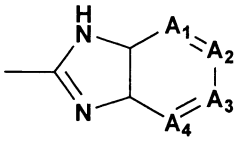
a)Z不為雜芳基，或

b)若Z為雜芳基，則R_{11}不為H且/或R_{10}不為H；或

(12)若該三環部分為：

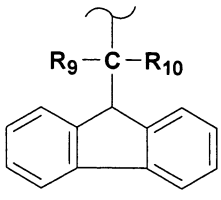


則R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7及R_8不為

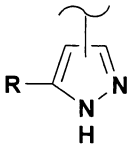


其中A_1、A_2、A_3及A_4係選自CR_a或N，其中R_a為H或取代基；或

(13)若該三環部分為：



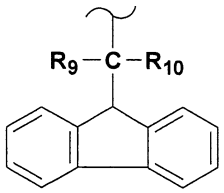
則Z不為



其中R為視情況經C_1-C_6烷基或芳基烷基取代之C_3-C_6環烷

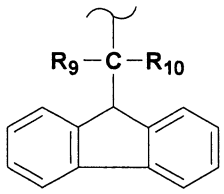
基或其同系物；

(14)若該三環部分為：



且Z為在環中含有N原子之雜芳基或雜環基，則該Z雜芳基或雜環基不可經R'A基團取代，其中R'為視情況經取代之雜環基或苯基且A為$(CH_2)_{0-2}(O)_{0\text{或}1}$或$(CR^3R^4)_{0\text{或}1}NR^5(CO)_{0\text{或}1}$，其中$R^3$、$R^4$=H或$R^3$+$R^4$-亞胺基且$R^5$=H或烷基；

(15)若該三環部分為：

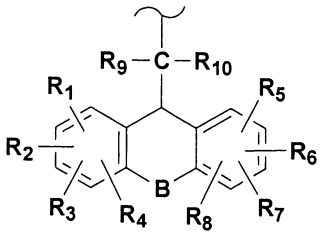


且Z不為含有N、O及/或S之5-7員雜環，該雜環經$-D-A-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R^1$取代，其中D為$C_{1-4}$伸烷基、O或S，

A為3員至7員碳環或含有N、O及/或S之5員至7員雜環，且

R^1為OH、烷氧基或$NR^{10}R^{11}$，其中R^{10}及R^{11}可為H或烷基，該Z及/或亦可視情況經1-3個可為C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、鹵基、三鹵基甲基、CN或NO_2之基團取代；或

(16)若該三環部分為：



其中B為O或S，則

a)Z不為視情況經取代之二氫呋喃基或視情況經取代之二氫噻吩基，

b)或若Z為視情況經取代之二氫呋喃基或視情況經取代之二氫噻吩基，則

1)R_9及/或R_{10}中之至少一者不為H，或

2)R_{11}不為H或低碳烷基。

2. 如請求項1所定義之化合物，或其對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：

B為苯基環、吡啶基環或吡嗪基環；

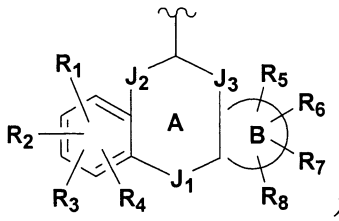
J_1為O、S、SO、SO_2、一鍵、CH_2或CH_2CH_2；且

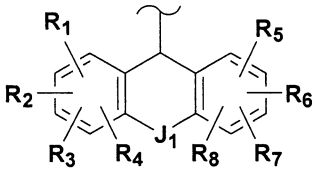
J_2及J_3各自為一鍵。

3. 如請求項2所定義之化合物，或其對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中J_1為O、S、SO、SO_2或一鍵。

4. 如請求項2所定義之化合物，或其對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中B為經芳基或經取代之芳基取代之吡啶基環。

5. 如請求項2所定義之化合物，或其對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中該三環部分：



為


。

6. 如請求項2所定義之化合物，或其對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，

R_2、R_3及R_4各自為氫；

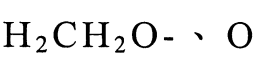
R_6、R_7及R_8各自為氫；

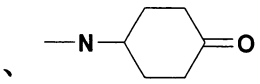
R_1係選自氫、CF_3、烷氧基、鹵素、羥基及二烷基胺基烷氧基；且

R_5係選自氫、CF_3、烷氧基、鹵素、胺基、二烷基胺基、雜環基、芳基、羧基芳基、烷氧基芳基、烷基芳基、雜環羰基芳基、烷氧基(鹵基)芳基、羧基(鹵基)芳基、二烷基胺基羰基芳基、烷基胺基、羥基、二烷基胺基烷氧基、芳基烷基胺基、烷氧基芳基烷基胺基、烷基雜環基、芳基烷基、雜環烷氧基、芳基雜環基、芳基烷基(烷基)胺基、鹵基芳基、二烷基胺基芳基、鹵芳基、烷氧基烷氧基烷氧基、烷基羰胺基、雜芳基、二烷基芳基、羥基芳基、烷氧羰基芳基、烷基羰胺基芳基、烷基磺醯胺基芳基、芳基氧基芳基、烷硫基芳基、胺基芳基、烷基羰基芳基、芳基烷氧基芳基及氰基芳基。

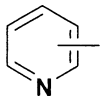
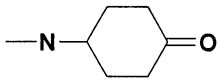
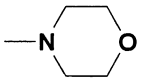
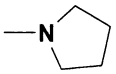
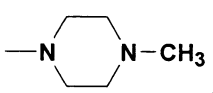
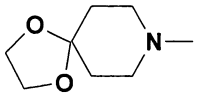
7. 如請求項2所定義之化合物，或其對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中R_1、R_2及R_3各自為氫；且R_4係選自氫、CF_3、烷氧基、二烷

基胺基烷氧基、羥基及烷氧基烷基氧基烷氧基、其對映異構體、非對映異構體或互變異構體，或其前藥酯或其醫藥學上可接受之鹽。

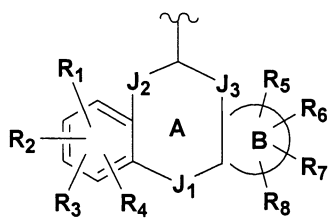
8. 如請求項7所定義之化合物，或其對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中R_1、R_2及R_3各自為氫，且R_4係選自氫、CF_3、CH_3O、$N(CH_3)_2CH_2CH_2O$-、OH及  。

9. 如請求項2所定義之化合物，或其對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中R_5、R_6及R_7各自為氫且R_8係選自氫、羥基、CF_3、烷氧基、鹵素、二烷基胺基烷氧基、烷氧基烷基氧基烷基氧基、烷基胺基、雜環基、芳基烷基胺基、烷氧基芳基烷基胺基、二烷基胺基、  、烷氧基芳基、芳基、三氟甲氧基芳基、羧基芳基、鹵烷基、二烷基胺基芳基、萘基、烷基苯基、CF_3芳基、烷基羰胺基芳基、二烷基芳基、羥基芳基、烷氧羰基芳基、烷基羰基胺基芳基、烷基磺醯基胺基芳基、芳基芳基、烷基磺醯基芳基、胺基芳基、芳基烷基氧基芳基氰基芳基及烷基芳基。

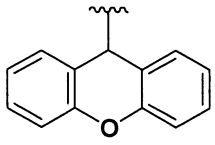
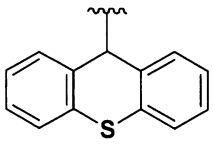
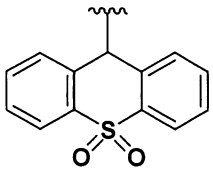
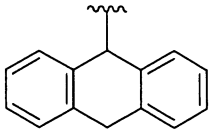
10. 如請求項9所定義之化合物，或其對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中R_5、R_6及R_7各自為氫且R_8係選自氫、Cl、$(CH_3)_2N(CH_2)_2O$-、$CH_3OCH_2CH_2OCH_2O$-、苯甲基胺基、甲氧基苯甲基胺基、$N(CH_3)_2CH_2CH_2O$-、OH、CF_3、CH_3O-、二甲胺基、甲氧基苯基、苯基、$CF_3OC_6H_4$-、CO_2H-C_6H_4、CN-

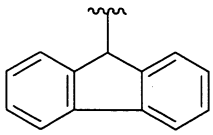
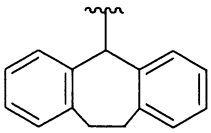
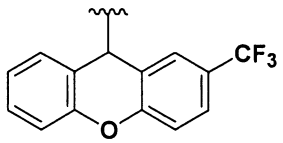
C_6H_4、s-C_4H_9-C_6H_4-C_2H_5O-C_6H_4、s-C_4H_9-C_6H_4、-C_3H_7-C_6H_4-、n-C_4H_9-O-C_6H_4-、C_2H_5-C_6H_4-、t-C_4H_9-C_6H_4-、$CH_3COC_6H_4$-、$C_6H_5CH_2OC_6H_4$-、C_6H_5-C_6H_4-、C_6H_5-O-C_6H_4-、$CH_3SC_6H_4$-、$NH_2C_6H_4$-、CH_3-SO_2-NHC_6H_4-、F-C_6H_4、C_6H_5-、ClC_6H_4、-二CH_3胺基、萘基、$CH_3C_6H_4$、$CF_3C_6H_4$-、$CH_3CONHC_6H_4$-、$CH_3OC_6H_4$、  、二-$CH_3C_6H_3$-、HOC_6H_4-、$CH_3OCOC_6H_4$-、  、  、  、  及  。

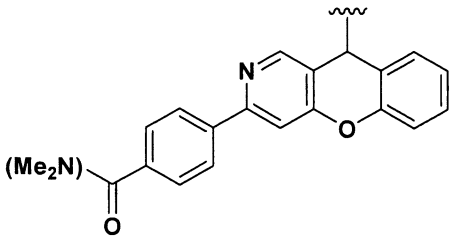
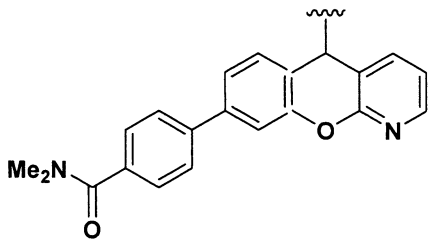
11. 如請求項2所定義之化合物，或其對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：

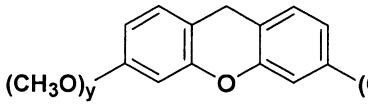


為

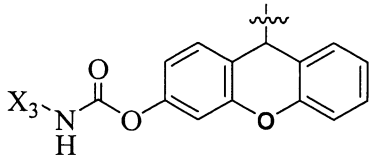
 ；  ；  ；  ；

 ；  ；  ；

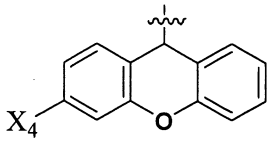
 ；  ；



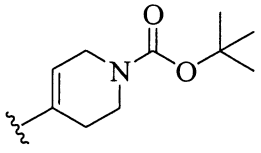
，其中z為0或1且y為0或1；



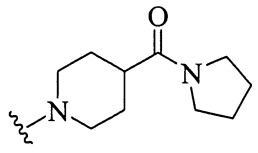
，其中X_3為苯甲基、$(CH_2)_3CH_3$、乙基、CH_2(2-呋喃基)、環己基、$(CH_2)_7CH_3$、$(CH_2)_2$(苯基)、CH_2(2-噻吩基)、CH_2(4-氟苯基)、第三丁基、$CH(CH_3)$乙基、$(CH_2)_2$(4-甲氧基苯基)、4-甲氧基苯基或CH_2(環己基)；



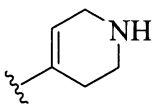
，其中X_4為NHC(O)O(環己基)、NHC(O)O(甲基)、$-C\equiv C-(CH_2)_2CH_3$、$C(O)NHCH_2$(苯基)、$C(O)CH_3$、$-NHC(O)NH(CH_2)(O)N(Me)_2$、-NHC(O)NH($CH_2$)(N-吡咯啶基)、



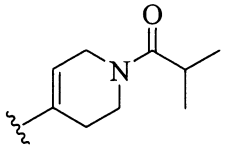
、



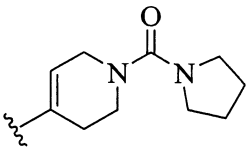
、



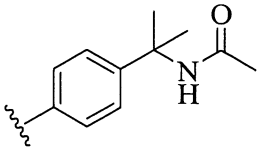
、



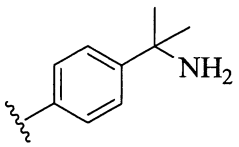
、



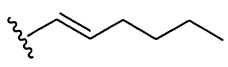
、

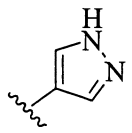


、

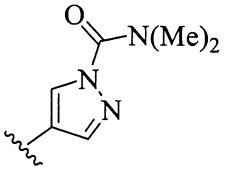


、

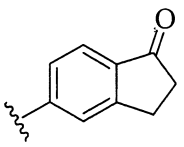

、$-(CH_2)_5CH_3$、



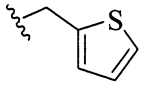
、



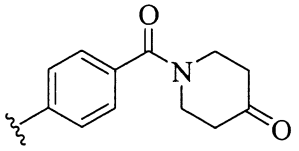
、



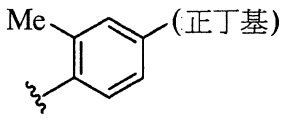
、

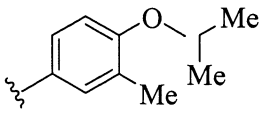


、

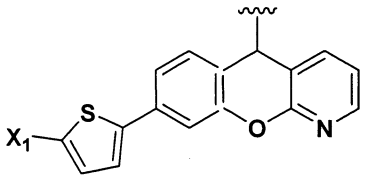


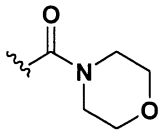
、

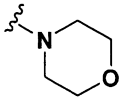


或


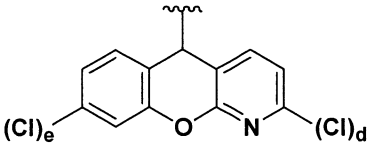
；



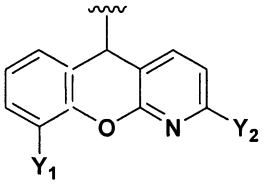
，其中 X_1 為 CO_2H 、


、
$N(Me)_2$ 、


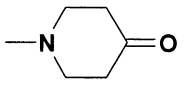
或 $C(O)CH_3$ ；

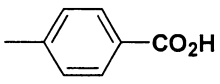


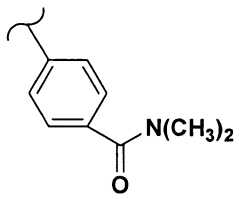
，其中 d 為 0 或 1 且 e 為 0 或 1 ；

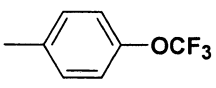


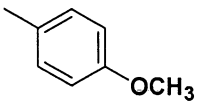
，其中 Y_1 為氫或鹵素；且 Y_2 為

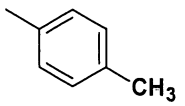
$-OCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、


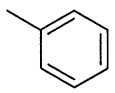
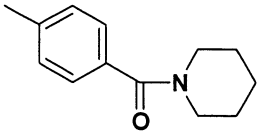
、


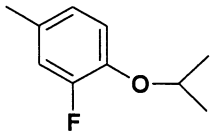
、


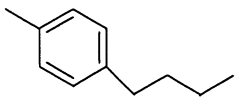
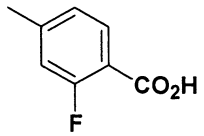
、


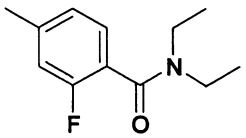
、


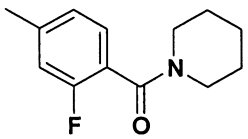
、


、

、


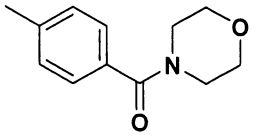
、


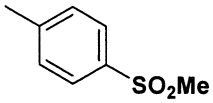
、

、


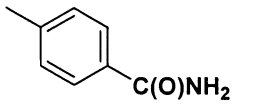
、


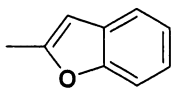
、


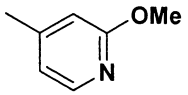
、

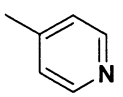

、


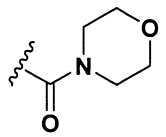
、


、


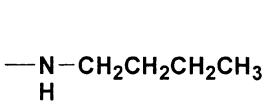
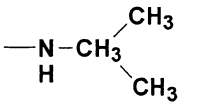
、


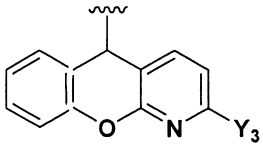
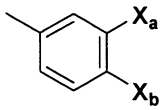
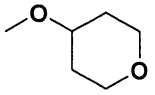
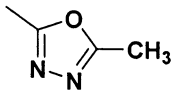
、


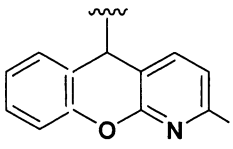
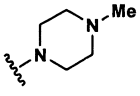
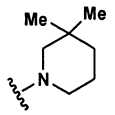
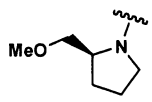
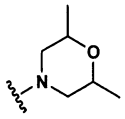
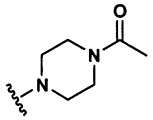
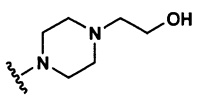
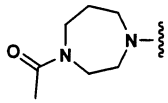
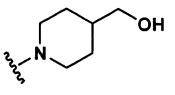
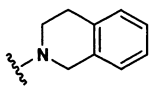
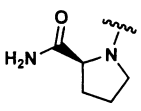
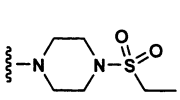
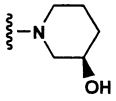
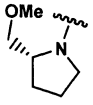
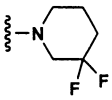
、


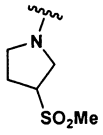
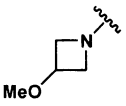
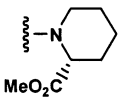
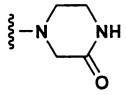
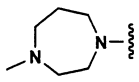
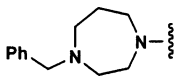
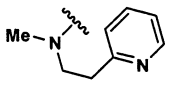
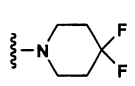
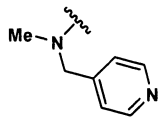
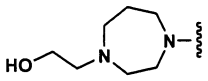
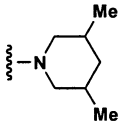
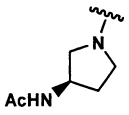
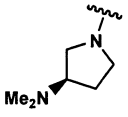
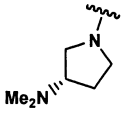
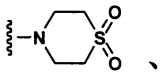
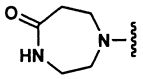
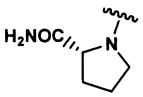
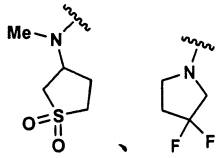
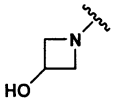
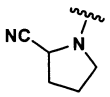
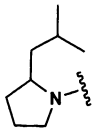
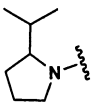
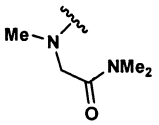
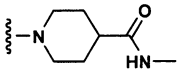
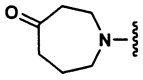
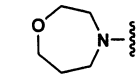
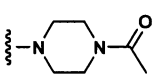
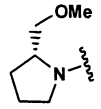
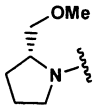
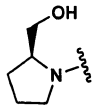
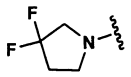
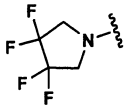
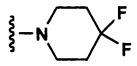
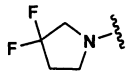
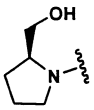
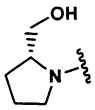
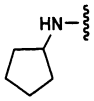
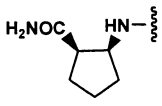
、 $C(O)NMe_2$ 、


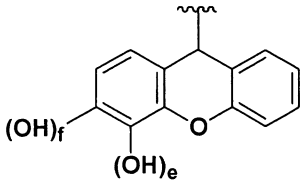
Cl 、


或

；

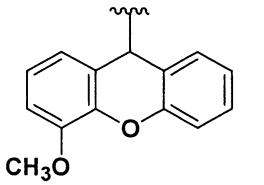

，其中Y_3為

，X_a為氫或氟基，且X_b係選自環己基、-O(異丙基)、羥基、氫、-S(乙基)、SO_2(乙基)、SO_2(異丙基)、$C(O)CH_3$、-O(正丙基)、CH_2CO_2H、$SO_2N(CH_3)_2$、SO_2(N-嗎啉基)、$C(OH)Me_2$、$SO_2NHCH_2CH_3$、SO_2NH(環丙基)、SO_2NH(異丙基)、$CH_2CO_2CH_3$、$CH(OH)CH_3$、CH(OH)(異丙基)、$S(O)CH_3$、

、O(環己基)、O(環戊基)及

；

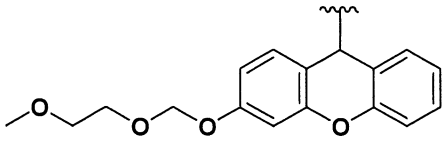
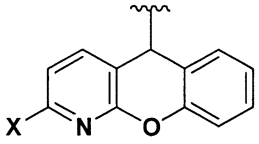
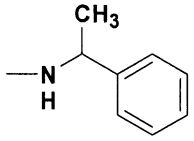
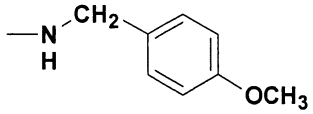
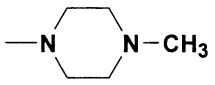
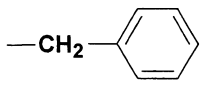
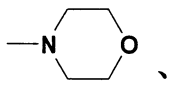
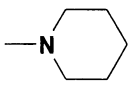
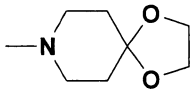
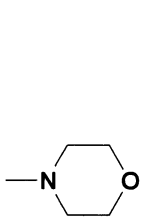
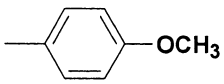
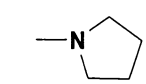
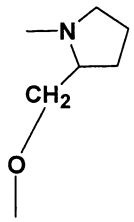
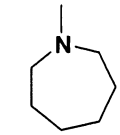
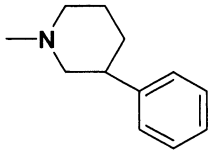
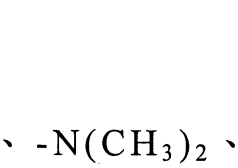
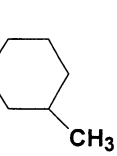
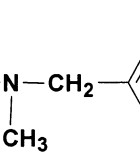

，其中Y_4為NR_aR_b、NEt_2、哌啶、NMe_2、NMeEt、吡咯啶、NHMe、NMe(*n*-Pr)、NMe(Bn)、

、嗎啉、NMe(*i*-Pr)、NEt_2、NMe_2、哌啶、NEt_2、NEt_2、哌啶、哌啶、哌啶、$NMe(CH_2)_2CN$、4-Me-哌啶、4-OH-哌啶、$NMe(CH_2)_2CH(CH_3)_2$、

、

、

、

、

、$N(Me)(CH_2)_2Ph$、

、4-Bn-哌啶、

、

、4-Ph-哌啶、

、

、

、

、$NMe(CH_2)_2SO_2Me$、

、

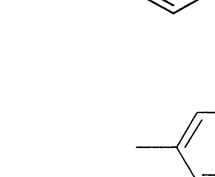
 、  、4-(CF_3)-哌啶、  、NMe(*n*-Bu)、$NMeCH_2CO_2Me$、$NMe(CH_2)_2OH$、$NMe(CH_2)_2OMe$、  、  、  、  、  、  、$NMe(CH_2)_2O(t\text{-}Bu)$、  、$N((CH_2)_2OH)_2$、  、  、  、  、4-OMe-哌啶、  、  、  、  、  、  、  、  、  、NEt(CH_2)$_2$OH、  、  、  、  、  、$NMe(CH_2)_2CN$、嗎啉基、NMe(*i*-Pr)、  、  、  、NEtMe、  、$NMe(CH_2)CO_2H$、  、  、吡咯啶、  、NMe(*n*-Pr)、  、NMeEt、NMe(*n*-Pr)、NMe_2、NHMe、NHBn、  、  、  、NH*i*Pr、$NH(CH_2)_2Ph$、$NH(CH_2)_2Ome$、$NH(CH_2)_2C(CH_3)_3$、$NH(CH_2)_2OH$、NH(*n*-Pr)、$NH(CH_2)_3OH$、  或NHMe；

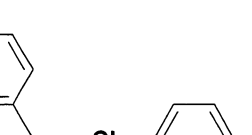
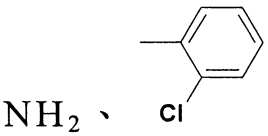
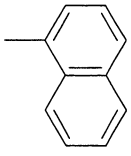
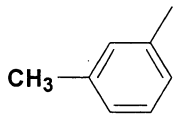
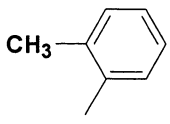
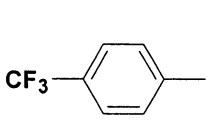
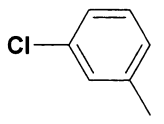
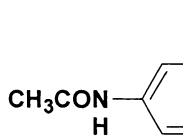
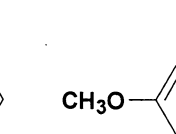
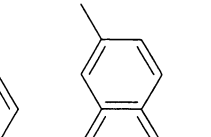
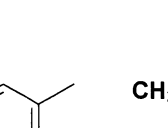


，其中e為0或1且f為0或1，其限制條件為e及f中僅一者可為1；


；

；

；

，其中X為

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、-N(CH3)2、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

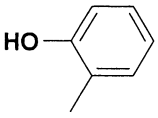
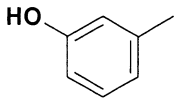
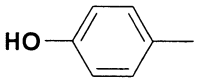
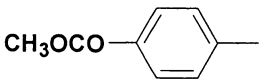
、

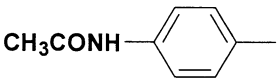
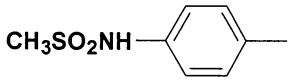
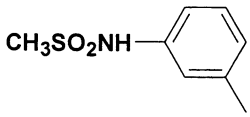
、

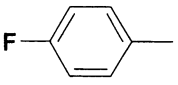
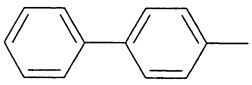
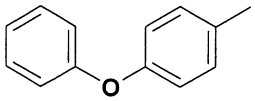
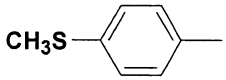
、

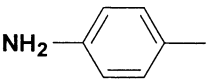
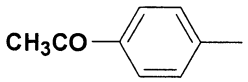
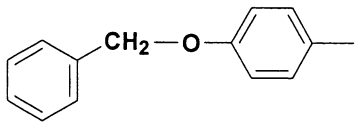
、

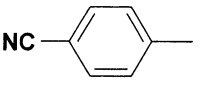
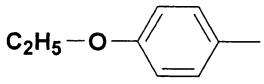
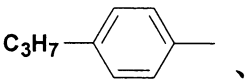
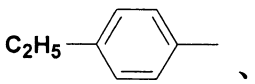
、

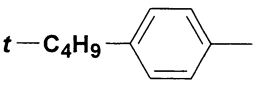
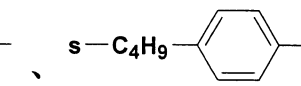
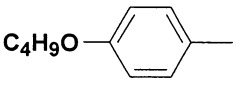
 、  、  、  、

 、  、  、

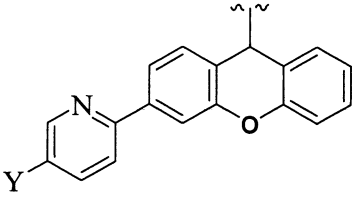
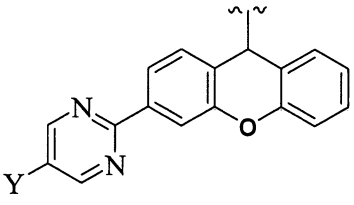
 、  、  、  、

 、  、  、

 、  、  、  、

 、  、  、  、、或

；及

 或  ，其中Y為C_{1-6}烷基、$C(O)N(C_{1-6}烷基)_2$、COOH及OC_{1-6}烷基。

12. 如請求項2所定義之化合物，或其對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：

R_9及R_{10}係各自獨立地選自氫、烷基及經取代之烷基；

或R_9及R_{10}連同其所連接之原子一起形成C_{3-6}環烷基；且

R_{11}為氫。

13. 如請求項12所定義之化合物，或其對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中R_9及R_{10}係各自獨立地選自氫、甲基、環丙基、環丁基及環戊基。

14. 如請求項2所定義之化合物，或其對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：

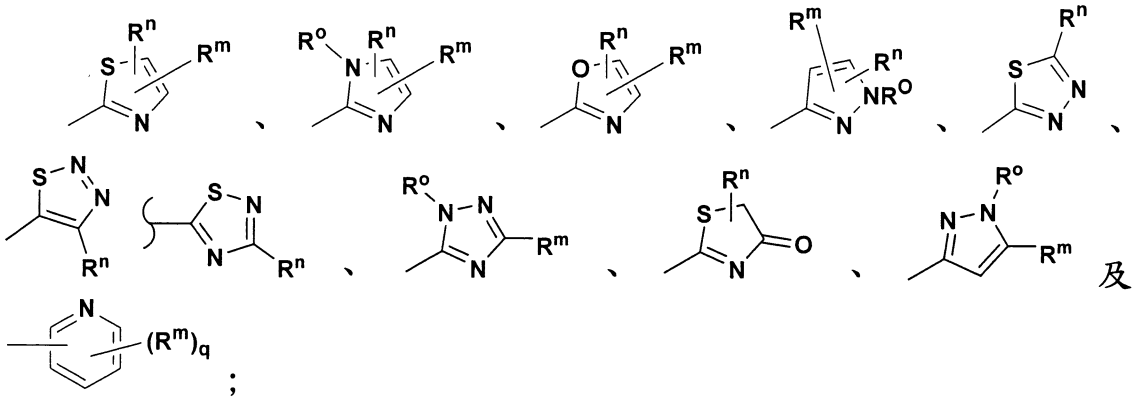
Z為5員至6員雜芳基或雜環基，各基團經一個、兩個或三個相同或不同的且係獨立地選自以下基團之基團取代：氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、硝基、氰基、OR^c、NR^aR^b、$C(=O)R^a$、CO_2R^a、$C(=O)NR^aR^b$、$-O-C(=O)R^a$、$NR^aC(=O)R^b$、$NR^aC(=O)OR^b$、$NR^aC(=S)OR^b$、$S(O)_pR^c$、$NR^aSO_2R^c$、$SO_2NR^aR^b$、環烷基、環烯基、雜環基、芳基及雜芳基；

R^a及R^b為相同或不同的且每次出現時係獨立地選自(i)氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基及雜環基；或(ii)若可能，則R^a與R^b連同其所連接之原子一起形成雜芳基環或雜環；且

R^c每次出現時係獨立地選自烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基及雜環基。

15. 如請求項2所定義之化合物，或其對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：

Z係選自：



；

R^m及R^n為相同或不同的且每次出現時係獨立地選自氫、鹵素、烷氧基、$-COR_1^a$、$-CO_2R_1^a$、$-C(O)N(R_1^a)(R_1^b)$、C_{1-6}烷基、CF_3、經取代之烷基、芳基-NHC(O)-芳基、芳基、芳基烷基、CH_2OH、$-SR_1^a$、$S(O)_{1-2}R_1^c$、$N(R_1^a)(R_1^b)$、CH_2F、氰基、C_{3-6}環烷基及具有選自N、O或S之雜原子的5員至7員雜芳基；

R^o為氫或C_{1-6}烷基；

R_1^a及R_1^b為相同或不同的且每次出現時係獨立地選自氫、烷基、經取代之烷基、C(=O)烷基、CO_2(烷基)、SO_2烷基、烯基、經取代之烯基、烷氧基、胺基、經取代之胺基、芳基、雜芳基、雜環基及環烷基，其限制條件為R_1^a及R_1^b不同時為烷氧基、胺基或經取代之胺基；

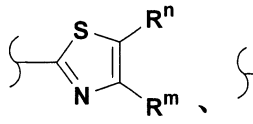
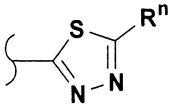
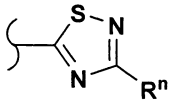
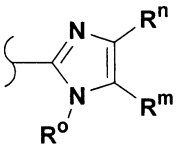
或R_1^a及R_1^b若可能則可連同其所連接之氮形成含有1、2或3個可為N、O或S之雜原子的5員、6員或7員雜芳基環或環雜烷基環；

R_1^c係選自烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、胺基、經取代之胺

基、雜芳基、雜環基、環烷基及芳基；且

q為1或2。

16. 如請求項15所定義之化合物，或其對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：

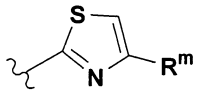
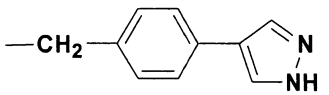
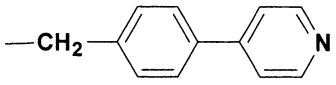
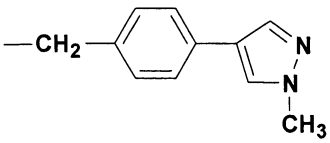
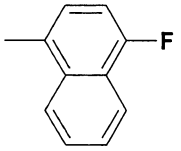
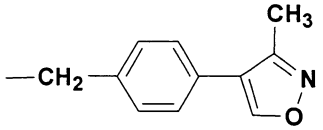
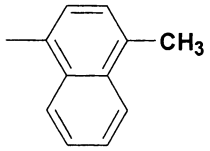
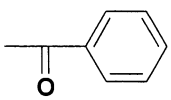
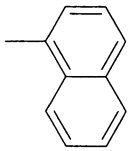
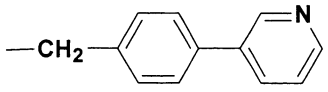
Z為  、  、  或  ；

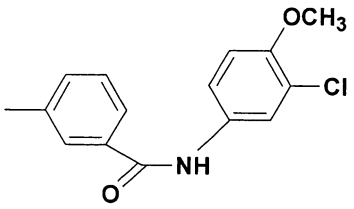
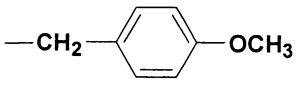
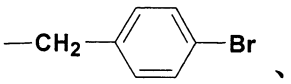
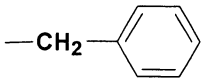
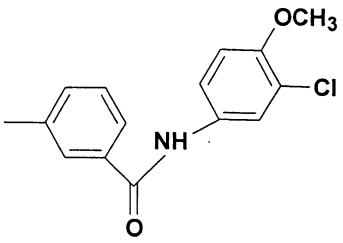
R^m及R^n為相同或不同的且每次出現時係獨立地選自氫、-C(O)N(R_1^a)(R_1^b)、C_{1-6}烷基、CF_3、CH_2OH、-SR_1^a、N(R_1^a)(R_1^b)、CH_2F、氰基及C_{3-6}環烷基；

R^o為氫或C_{1-6}烷基；且

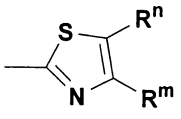
R_1^a及R_1^b為相同或不同的且每次出現時係獨立地選自氫、C_{1-6}烷基及C_{3-6}環烷基。

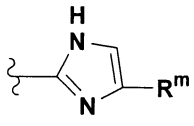
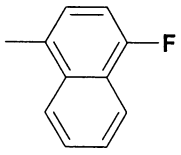
17. 如請求項15所定義之化合物，或其對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：

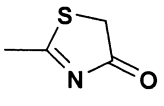
Z為  ，其中R^m為  、  、  、  、  、  、  、  、  、H、CH_3、$-CO_2C_2H_5$、$-CO_2CH_3$、

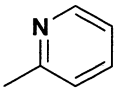

、 
、 
、 
、 
；

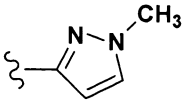
其中R^n為$S(CH_3)$、$S(O)(CH_3)$、$S(O)_2CH_3$及CH_3；

Z為  ，其中R^n為CH_3，R^m為CH_3；

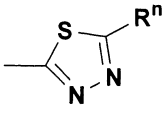
Z為  ，其中R^m為  或H；

Z為  ；

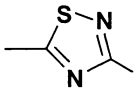
Z為  ；

Z為  ；

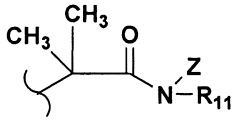
Z為  ；

Z為  ，其中R^n為CH_3、H、CF_3、C(O)OEt、$C(O)NH_2$、C(O)NH(環丙基)、$C(O)NHCH_3$、C(O)NHEt、CH_2OH、S(甲基)、$N(甲基)_2$、CH_2F、氰基、乙基或環丙

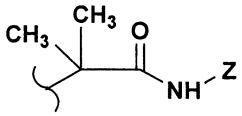
基；或

Z為  ，其中R^n為CH_3或H。

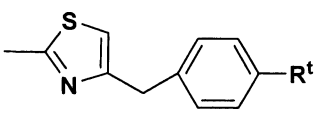
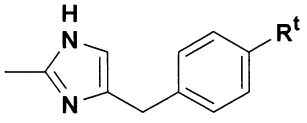
18. 如請求項15所定義之化合物，或其對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：



為



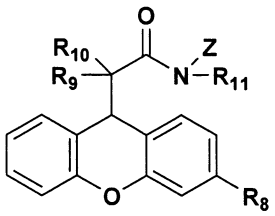
其中Z為

 或 

其中R^t為H或烷基，

其對映異構體、非對映異構體或互變異構體，或其前藥酯，或其醫藥學上可接受之鹽。

19. 如請求項5所定義之具有以下結構之化合物：



或其對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：

R_8為羥基、氰基、$-C(=O)NR_{14}R_{15}$、$-CO_2R_{14}$、$-C(NH_2)=$

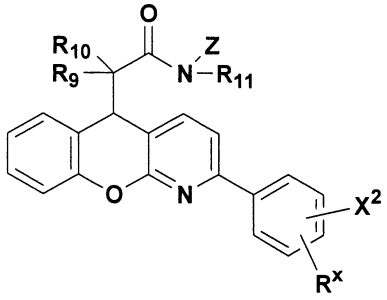
NOH、$-NR_{14}C(=O)OR_{15}$、$-OC(O)NR_{14}R_{15}$、$-NHC(O)NR_{14}R_{15}$或$-NHC(O)R_{15}$；

R_9及R_{10}為相同或不同的且每次出現時係獨立地選自(i)氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、硝基、氰基、$-OR_{14}$、$-NR_{14}R_{15}$、$-C(=O)R_{14}$、$-CO_2R_{14}$、$-C(=O)NR_{14}R_{15}$、$-O-C(=O)R_{14}$、$-NR_{14}C(=O)R_{15}$、$-NR_{14}C(=O)OR_{15}$、$-NR_{14}C(=S)OR_{15}$、$-S(O)_pR_{17}$、$-NR_{14}SO_2R_{17}$、$-SO_2NR_{14}R_{15}$、環烷基、環烯基、雜環基、芳基及雜芳基；或(ii)R_9及R_{10}連同其所連接之原子一起形成羰基、烯基、經取代之烯基、環烷基、環烯基或雜環基；

R_{11}係選自氫、烷基、經取代之烷基、C(=O)烷基、CO_2(烷基)、SO_2烷基、烷氧基、胺基、經取代之胺基、芳基、雜芳基、雜環基及環烷基；且

Z為經由碳原子與N原子鍵聯之雜芳基環。

20. 如請求項16所定義之化合物，其具有以下結構：



其對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^2為鹵素、烷氧基、H或烷基；

R^x為H、$C(O)NR_2{}^aR_2{}^b$、$OR_2{}^c$、$R_2{}^a$、COOH、CF_3、

$-NHCR_2^c$ (=O)、$-OC-R_2^c$ (=O)、$-NHSO_2R_2^c$、芳基、芳氧基、烷硫基、胺基、醯基或氰基；

R_2^a及R_2^b為相同或不同的且每次出現時係獨立地選自氫、烷基、經取代之烷基、C(=O)烷基、CO_2(烷基)、SO_2烷基、氫、烯基、經取代之烯基、烷氧基、胺基、經取代之胺基、芳基、雜芳基、雜環基及環烷基；

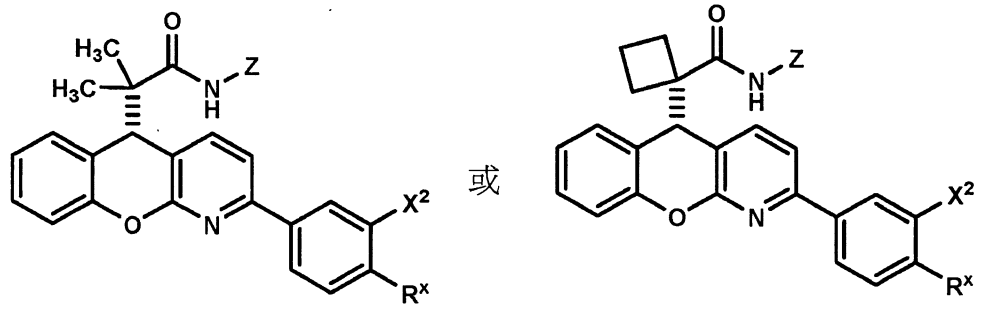
或R_2^a及R_2^b若可能則可連同其所連接之氮形成含有1、2或3個可為N、O或S之雜原子的5員、6員或7員雜芳基環或環雜烷基環；

R_2^c係選自氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、胺基、經取代之胺基、雜芳基、雜環基、環烷基及芳基；

R_9及R_{10}為相同或不同的且各次出現時係獨立地選自(i)氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、硝基、氰基、OR_{14}、$NR_{14}R_{15}$、$C(=O)R_{14}$、CO_2R_{14}、$C(=O)NR_{14}R_{15}$、$-O-C(=O)R_{14}$、$NR_{14}C(=O)R_{15}$、$NR_{14}C(=O)OR_{15}$、$NR_{14}C(=S)OR_{15}$、$S(O)_pR_{17}$、$NR_{14}SO_2R_{17}$、$SO_2NR_{14}R_{15}$、環烷基、環烯基、雜環基、芳基及雜芳基；或(ii)R_9及R_{10}連同其所連接之原子一起形成羰基、烯基、經取代之烯基、環烷基、環烯基或雜環基；且

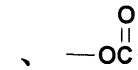
R_{11}係選自氫、烷基、經取代之烷基、C(=O)烷基、CO_2(烷基)、SO_2烷基、烷氧基、胺基、經取代之胺基、芳基、雜芳基、雜環基及環烷基。

21. 如請求項16所定義之化合物，或其對映異構體、非對映異構體、互變異構體或醫藥學上可接受之鹽，其具有以下結構：



其中：

X^2為H、鹵素或烷基；

R^x為H、$C(O)NR_2^aR_2^b$、OR_2^a、R_2^a、COOH、CF_3、  、  、$-NHSO_2R_2^c$、芳基、芳氧基、烷硫基、胺基、醯基或氰基；

R_2^a係選自氫、烷基、經取代之烷基、C(=O)烷基、CO_2(烷基)、SO_2烷基、氫、烯基、經取代之烯基、烷氧基、胺基、經取代之胺基、芳基、雜芳基、雜環基及環烷基；

R_2^b係選自烷基、經取代之烷基、C(=O)烷基、CO_2(烷基)、SO_2烷基、氫、烯基、經取代之烯基、烷氧基、胺基、經取代之胺基、芳基、雜芳基、雜環基及環烷基；

或R_2^a及R_2^b連同其所連接之氮形成含有1、2或3個可為N、O或S之雜原子的5員、6員或7員雜芳基環或環雜烷基環；且

R_2^c係選自烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯

基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、胺基、經取代之胺基、雜芳基、雜環基、環烷基及芳基。

22. 一種選自下列各物之化合物：

N-{4-[4-(4-吡啶基)苯甲基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(9H-咕噸-9-基)乙醯胺，

N-[4-(4-氟-1-萘基)-1,3-噻唑-2-基]-2-(9H-咕噸-9-基)乙醯胺，

N-[4-(4-甲基-1-萘基)-1,3-噻唑-2-基]-2-(9H-咕噸-9-基)乙醯胺，

N-[4-(1-萘基)-1,3-噻唑-2-基]-2-(9H-咕噸-9-基)乙醯胺，

2-甲基-N-{4-[4-(4-吡啶基)苯甲基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(9H-噻噸-9-基)丙醯胺，

2-甲基-N-[4-(1-萘基)-1,3-噻唑-2-基]-2-(9H-噻噸-9-基)丙醯胺，

2-甲基-N-[4-(4-甲基-1-萘基)-1,3-噻唑-2-基]-2-(9H-噻噸-9-基)丙醯胺，

N-[4-(4-氟-1-萘基)-1,3-噻唑-2-基]-2-甲基-2-(9H-噻噸-9-基)丙醯胺，

2-甲基-N-1,3-噻唑-2-基-2-(9H-噻噸-9-基)丙醯胺，

2-(10,10-二氧離子基-9H-噻噸-9-基)-N-[4-(4-氟-1-萘基)-1,3-噻唑-2-基]-2-甲基丙醯胺，

2-(10,10-二氧離子基-9H-噻噸-9-基)-2-甲基-N-[4-(1-萘基)-1,3-噻唑-2-基]丙醯胺，

2-(10,10-二氧離子基-9H-噻噸-9-基)-2-甲基-N-[4-(4-甲基-1-萘基)-1,3-噻唑-2-基]丙醯胺，

2-(10,10-二氧離子基-9H-噻噸-9-基)-2-甲基-N-1,3-噻唑-2-基丙醯胺，

2-(9,10-二氫-9-蒽基)-2-甲基-N-[4-(1-萘基)-1,3-噻唑-2-基]丙醯胺，

2-(9,10-二氫-9-蒽基)-2-甲基-N-[4-(4-甲基-1-萘基)-1,3-噻唑-2-基]丙醯胺，

2-(9,10-二氫-9-蒽基)-N-[4-(4-氟-1-萘基)-1,3-噻唑-2-基]-2-甲基丙醯胺，

2-(9H-茀-9-基)-2-甲基-N-1,3-噻唑-2-基丙醯胺，

2-(9H-茀-9-基)-2-甲基-N-[4-(1-萘基)-1,3-噻唑-2-基]丙醯胺，

2-(9H-茀-9-基)-2-甲基-N-[4-(4-甲基-1-萘基)-1,3-噻唑-2-基]丙醯胺，

2-(9H-茀-9-基)-N-[4-(4-氟-1-萘基)-1,3-噻唑-2-基]-2-甲基丙醯胺，

2-(2-羥基-9H-茀-9-基)-2-甲基-N-1,3-噻唑-2-基丙醯胺，

2-{[2-(10,11-二氫-5H-二苯并[a,d][7]輪烯-5-基)-2-甲基丙醯基]胺基}-1,3-噻唑-4-甲酸乙酯，

2-(10,11-二氫-5H-二苯并[a,d][7]輪烯-5-基)-2-甲基-N-{4-[4-(4-吡啶基)苯甲基]-1,3-噻唑-2-基}丙醯胺，

2-(10,11-二氫-5H-二苯并[a,d][7]輪烯-5-基)-2-甲基-N-

[4-(4-甲基-1-萘基)-1,3-噻唑-2-基]丙醯胺，

2-(10,11-二氫-5H-二苯并[a,d][7]輪烯-5-基)-2-甲基-N-1,3-噻唑-2-基丙醯胺，

N-[4-(4-氟-1-萘基)-1,3-噻唑-2-基]-2-(9H-噻噸-9-基)乙醯胺，

N-[4-(4-甲基-1-萘基)-1,3-噻唑-2-基]-2-(9H-噻噸-9-基)乙醯胺，

N-[4-(1-萘基)-1,3-噻唑-2-基]-2-(9H-噻噸-9-基)乙醯胺，

N-(3-氯-4-甲氧基苯基)-3-(2-{[2-甲基-2-(9H-呫噸-9-基)丙醯基]胺基}-1,3-噻唑-4-基)苯甲醯胺，

2-甲基-N-[4-(1-萘基)-1,3-噻唑-2-基]-2-(9H-呫噸-9-基)丙醯胺，

2-甲基-N-[4-(4-甲基-1-萘基)-1,3-噻唑-2-基]-2-(9H-呫噸-9-基)丙醯胺，

N-[4-(4-氟-1-萘基)-1,3-噻唑-2-基]-2-甲基-2-(9H-呫噸-9-基)丙醯胺，

N-[4-(4-甲氧基苯甲基)-1,3-噻唑-2-基]-2-甲基-2-(9H-呫噸-9-基)丙醯胺，

2-甲基-N-{4-[4-(4-吡啶基)苯甲基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(9H-呫噸-9-基)丙醯胺，

N-[4-(4-溴苯甲基)-1,3-噻唑-2-基]-2-甲基-2-(9H-呫噸-9-基)丙醯胺，

N-(4-苯甲基-1,3-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(9H-呫噸-9-基)

丙醯胺，

N-(3-氯-4-甲氧基苯基)-3-(2-{[2-甲基-2-(9H-咕噸-9-基)丙醯基]胺基}-1,3-噻唑-4-基)苯甲醯胺，

2-甲基-N-1,3-噻唑-2-基-2-(9H-咕噸-9-基)丙醯胺，

N-[4-(4-氟-1-萘基)-1H-咪唑-2-基]-2-甲基-2-(9H-咕噸-9-基)丙醯胺，

2-甲基-N-1,3,4-噻二唑-2-基-2-(9H-咕噸-9-基)丙醯胺，

N-[4-(4-氟-1-萘基)-1,3-噻唑-2-基]-2-甲基-2-[2-(三氟甲基)-9H-咕噸-9-基]丙醯胺，

2-甲基-N-{4-[4-(1H-吡唑-4-基)苯甲基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(9H-咕噸-9-基)丙醯胺，

2-甲基-N-{4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲基]-1,3-噻唑-2-基}-2-(9H-咕噸-9-基)丙醯胺，

N-{4-[4-(3,5-二甲基-4-異噁唑基)苯甲基]-1,3-噻唑-2-基}-2-甲基-2-(9H-咕噸-9-基)丙醯胺，

N-(4-苯甲醯基-1,3-噻唑-2-基)-2-甲基-2-(9H-咕噸-9-基)丙醯胺，

N-[4-(4-氟-1-萘基)-1,3-噻唑-2-基]-2-(3-甲氧基-9H-咕噸-9-基)-2-甲基丙醯胺，

2-(3-甲氧基-9H-咕噸-9-基)-2-甲基-N-[4-(4-甲基-1-萘基)-1,3-噻唑-2-基]丙醯胺，

N-(4-苯甲基-1,3-噻唑-2-基)-2-(3-甲氧基-9H-咕噸-9-基)-2-甲基丙醯胺，

2-{[2-(3-甲氧基-9H-咕噸-9-基)-2-甲基丙醯基]胺基}-1,3-噻唑-4-甲酸乙酯，

N-[4-(4-甲氧基苯甲基)-1,3-噻唑-2-基]-2-(3-甲氧基-9H-咕噸-9-基)-2-甲基丙醯胺，

N-[4-(4-溴苯甲基)-1,3-噻唑-2-基]-2-(3-甲氧基-9H-咕噸-9-基)-2-甲基丙醯胺，

2-(3-甲氧基-9H-咕噸-9-基)-2-甲基-N-{4-[4-(4-吡啶基)苯甲基]-1,3-噻唑-2-基}丙醯胺，

2-(3-甲氧基-9H-咕噸-9-基)-2-甲基-N-[4-(1-萘基)-1,3-噻唑-2-基]丙醯胺，

2-(3-甲氧基-9H-咕噸-9-基)-2-甲基-N-{4-[4-(3-吡啶基)苯甲基]-1,3-噻唑-2-基}丙醯胺，

2-[(9R)-3-甲氧基-9H-咕噸-9-基]-2-甲基-N-1,3-噻唑-2-基丙醯胺，

2-[(9S)-3-甲氧基-9H-咕噸-9-基]-2-甲基-N-1,3-噻唑-2-基丙醯胺，

N-1H-咪唑-2-基-2-[(9S)-3-甲氧基-9H-咕噸-9-基]-2-甲基丙醯胺，

2-[(9S)-3-甲氧基-9H-咕噸-9-基]-2-甲基-N-1,3,4-噻二唑-2-基丙醯胺，

2-(5H-吖烯并[2,3-b]吡啶-5-基)-N-[4-(4-氟-1-萘基)-1,3-噻唑-2-基]-2-甲基丙醯胺，

2-(5H-吖烯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-甲基-N-{4-[4-(4-吡啶基)苯甲基]-1,3-噻唑-2-基}丙醯胺，

2-(5H-吃烯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-甲基-N-1,3,4-噻二唑-2-基丙醯胺，

2-(5H-吃烯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-甲基-N-1,2,4-噻二唑-5-基丙醯胺，

2-(5H-吃烯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-甲基-N-1,3-噻唑-2-基丙醯胺，

2-{[2-(5H-吃烯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-甲基丙醯基]胺基}-1,3-噻唑-4-甲酸乙酯，

2-(5H-吃烯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-甲基-N-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)丙醯胺，

2-(5H-吃烯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-甲基-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)丙醯胺，

2-(5H-吃烯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)丙醯胺，

2-(2-氯-5H-吃烯并[2,3-b]吡啶-5-基)-N-[4-(4-氟-1-萘基)-1,3-噻唑-2-基]-2-甲基丙醯胺，

2-(2-氯-5H-吃烯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-甲基-N-[4-(1-萘基)-1,3-噻唑-2-基]丙醯胺，

2-(2-氯-5H-吃烯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-甲基-N-1,3-噻唑-2-基丙醯胺，

2-(2-氯-5H-吃烯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-甲基-N-1,3,4-噻二唑-2-基丙醯胺，

N-[4-(4-甲氧基苯甲基)-1,3-噻唑-2-基]-2-(2-甲氧基-5H-吃烯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-甲基丙醯胺，

N-[4-(4-氟-1-萘基)-1,3-噻唑-2-基]-2-(2-甲氧基-5H-吃烯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-甲基丙醯胺，

2-(2-甲氧基-5H-吃烯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-甲基-N-{4-[4-(4-吡啶基)苯甲基]-1,3-噻唑-2-基}丙醯胺，

2-(4-羥基-9H-咕噸-9-基)-2-甲基-N-1,3-噻唑-2-基丙醯胺，

N-[4-(4-氟-1-萘基)-1,3-噻唑-2-基]-2-(4-甲氧基-9H-咕噸-9-基)-2-甲基丙醯胺，

2-(4-甲氧基-9H-咕噸-9-基)-2-甲基-N-{4-[4-(4-吡啶基)苯甲基]-1,3-噻唑-2-基}丙醯胺，

2-(4-甲氧基-9H-咕噸-9-基)-2-甲基-N-1,3-噻唑-2-基丙醯胺，

2-{4-[2-(二甲胺基)乙氧基]-9H-咕噸-9-基}-N-[4-(4-甲氧基苯甲基)-1,3-噻唑-2-基]-2-甲基丙醯胺，

N-(4,5-二甲基-1,3-噻唑-2-基)-2-[(9S)-3-羥基-9H-咕噸-9-基]-2-甲基丙醯胺，

2-[(9S)-3-羥基-9H-咕噸-9-基]-2-甲基-N-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)丙醯胺，

2-[(9S)-3-羥基-9H-咕噸-9-基]-2-甲基-N-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)丙醯胺，

2-[(9S)-3-羥基-9H-咕噸-9-基]-2-甲基-N-1,3-噻唑-2-基丙醯胺，

2-[(9S)-3-羥基-9H-咕噸-9-基]-2-甲基-N-1,3,4-噻二唑-2-基丙醯胺，

N-(4,5-二甲基-1,3-噻唑-2-基)-2-[(9R)-3-羥基-9H-咕噸-9-基]-2-甲基丙醯胺，

2-[(9R)-3-羥基-9H-咕噸-9-基]-2-甲基-N-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)丙醯胺，

(9R)-3-羥基-α,α-二甲基-N-(4-甲基-2-噻唑基)-9H-咕噸-9-乙醯胺，

(9R)-3-羥基-α,α-二甲基-N-2-噻唑基-9H-咕噸-9-乙醯胺，

(9R)-3-羥基-α,α-二甲基-N-1,3,4-噻二唑-2-基-9H-咕噸-9-乙醯胺，

2-[[2-(3-羥基-9H-咕噸-9-基)-2-甲基-1-側氧基丙基]胺基]-4-噻唑甲酸乙酯，

2-[[2-[3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-9H-咕噸-9-基]-2-甲基-1-側氧基丙基]胺基]-4-噻唑甲酸乙酯，

3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-α,α-二甲基-N-2-噻唑基-9H-咕噸-9-乙醯胺，

2-[[2-(3-羥基-9H-咕噸-9-基)-2-甲基-1-側氧基丙基]胺基]-4-噻唑甲酸甲酯，

2-(3-羥基-9H-咕噸-9-基)-2-甲基-N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)丙醯胺，

2-甲基-2-[2-(甲胺基)-5H-吮烯并[2,3-b]吡啶-5-基]-N-1,3-噻唑-2-基丙醯胺，

2-{2-[(4-甲氧基苯甲基)胺基]-5H-吮烯并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-甲基-N-1,3,4-噻二唑-2-基丙醯胺，

2-甲基-2-[2-(4-嗎啉基)-5H-吖烯并[2,3-b]吡啶-5-基]-N-1,3,4-噻二唑-2-基丙醯胺，

2-甲基-2-[2-(1-吡咯啶基)-5H-吖烯并[2,3-b]吡啶-5-基]-N-1,3,4-噻二唑-2-基丙醯胺，

2-甲基-2-[2-(4-甲基-1-哌嗪基)-5H-吖烯并[2,3-b]吡啶-5-基]-N-1,3,4-噻二唑-2-基丙醯胺，

2-甲基-2-[2-(1-哌啶基)-5H-吖烯并[2,3-b]吡啶-5-基]-N-1,3,4-噻二唑-2-基丙醯胺，

2-[2-(苯甲基胺基)-5H-吖烯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-甲基-N-1,3,4-噻二唑-2-基丙醯胺，

2-甲基-2-[(5R)-2-(1-哌啶基)-5H-吖烯并[2,3-b]吡啶-5-基]-N-1,3,4-噻二唑-2-基丙醯胺，

2-[(5R)-2-(1,4-二氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基)-5H-吖烯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-甲基-N-1,3,4-噻二唑-2-基丙醯胺，

2-{(5R)-2-[(4-甲氧基苯甲基)胺基]-5H-吖烯并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-甲基-N-1,3,4-噻二唑-2-基丙醯胺，

2-甲基-2-[(5R)-2-(1-吡咯啶基)-5H-吖烯并[2,3-b]吡啶-5-基]-N-1,3,4-噻二唑-2-基丙醯胺，

2-甲基-2-[(5S)-2-(1-哌啶基)-5H-吖烯并[2,3-b]吡啶-5-基]-N-1,3,4-噻二唑-2-基丙醯胺，

2-[(5S)-2-(1,4-二氧雜-8-氮螺[4.5]癸-8-基)-5H-吖烯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-甲基-N-1,3,4-噻二唑-2-基丙醯胺，

2-{(5S)-2-[(4-甲氧基苯甲基)胺基]-5H-吖烯并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-甲基-N-1,3,4-噻二唑-2-基丙醯胺，

2-甲基-2-[(5S)-2-(1-吡咯啶基)-5H-吖烯并[2,3-b]吡啶-5-基]-N-1,3,4-噻二唑-2-基丙醯胺，

2-甲基-2-[(5S)-2-{[(1S)-1-苯基乙基]胺基}-5H-吖烯并[2,3-b]吡啶-5-基]-N-1,3,4-噻二唑-2-基丙醯胺，

2-甲基-2-[(5S)-2-{[(1R)-1-苯基乙基]胺基}-5H-吖烯并[2,3-b]吡啶-5-基]-N-1,3,4-噻二唑-2-基丙醯胺，

2-{(5S)-2-[(2S)-2-(甲氧基甲基)-1-吡咯啶基]-5H-吖烯并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-甲基-N-1,3,4-噻二唑-2-基丙醯胺，

2-{(5S)-2-[(2R)-2-(甲氧基甲基)-1-吡咯啶基]-5H-吖烯并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-甲基-N-1,3,4-噻二唑-2-基丙醯胺，

2-[(5S)-2-(1-氮雜環庚烷基)-5H-吖烯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-甲基-N-1,3,4-噻二唑-2-基丙醯胺，

2-甲基-2-[(5S)-2-(3-苯基-1-哌啶基)-5H-吖烯并[2,3-b]吡啶-5-基]-N-1,3,4-噻二唑-2-基丙醯胺，

2-甲基-2-[(5S)-2-(1-哌啶基)-5H-吖烯并[2,3-b]吡啶-5-基]-N-1,3-噻唑-2-基丙醯胺，

2-[(5S)-2-(二甲胺基)-5H-吖烯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-甲基-N-1,3,4-噻二唑-2-基丙醯胺，

2-甲基-2-[(5S)-2-(3-甲基-1-哌啶基)-5H-吖烯并[2,3-b]吡啶-5-基]-N-1,3,4-噻二唑-2-基丙醯胺，

2-{2-[(4-甲氧基苯甲基)胺基]-5H-吖烯并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-甲基-N-1,3-噻唑-2-基丙醯胺，

2-甲基-2-[2-(4-嗎啉基)-5H-吡烯并[2,3-b]吡啶-5-基]-N-1,3-噻唑-2-基丙醯胺，

2-[2-(丁胺基)-5H-吡烯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-甲基-N-1,3-噻唑-2-基丙醯胺，

2-{2-[苯甲基(甲基)胺基]-5H-吡烯并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-甲基-N-1,3-噻唑-2-基丙醯胺，

2-[2-(異丙胺基)-5H-吡烯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-甲基-N-1,3-噻唑-2-基丙醯胺，

2-(2-胺基-5H-吡烯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-甲基-N-1,3-噻唑-2-基丙醯胺，

2-(2-胺基-5H-吡烯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-甲基-N-1,3,4-噻二唑-2-基丙醯胺，

2-[2-(二甲胺基)-5H-吡烯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-甲基-N-1,3-噻唑-2-基丙醯胺，

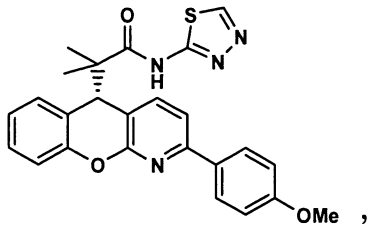
2-甲基-2-[(5R)-2-(4-側氧基-1-哌啶基)-5H-吡烯并[2,3-b]吡啶-5-基]-N-1,3-噻唑-2-基丙醯胺，

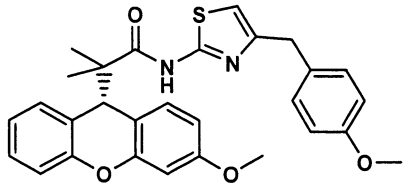
2-甲基-2-[(5S)-2-(4-側氧基-1-哌啶基)-5H-吡烯并[2,3-b]吡啶-5-基]-N-1,3-噻唑-2-基丙醯胺，

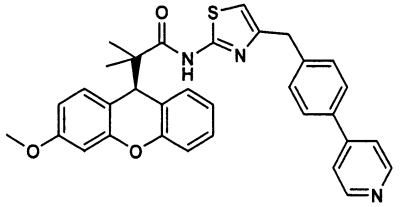
2-[(5R)-2-(4-甲氧基苯基)-5H-吡烯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-甲基-N-1,3,4-噻二唑-2-基丙醯胺，

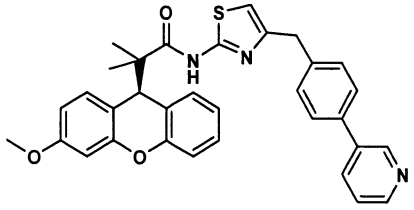
2-甲基-2-[(5S)-2-(4-甲基苯基)-5H-吡烯并[2,3-b]吡啶-5-基]-N-1,3,4-噻二唑-2-基丙醯胺，

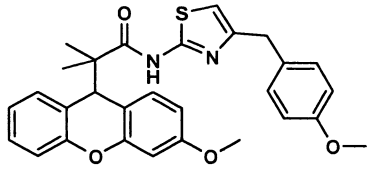
2-甲基-2-[(5S)-2-苯基-5H-吡烯并[2,3-b]吡啶-5-基]-N-1,3,4-噻二唑-2-基丙醯胺，

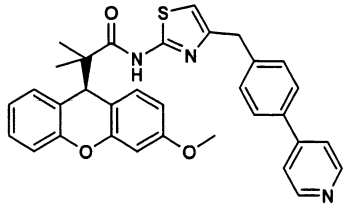

,

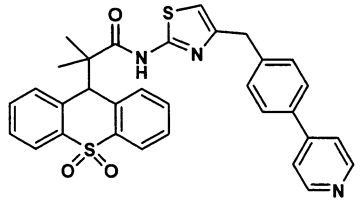

,


,

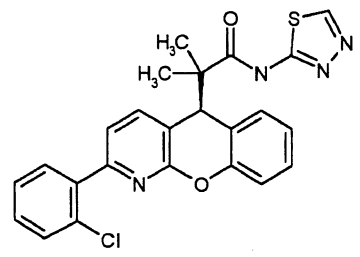

,


,

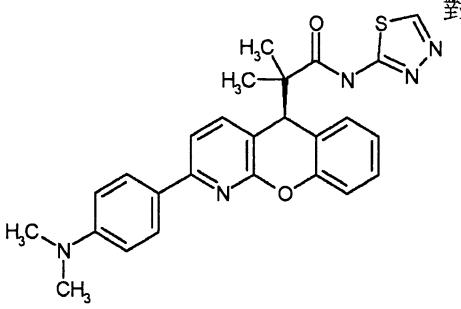

,


,

對掌性

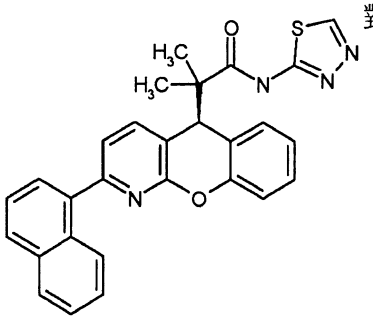

,

對掌性



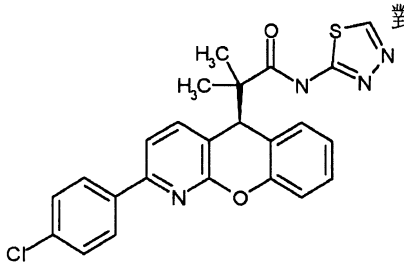
，

對掌性



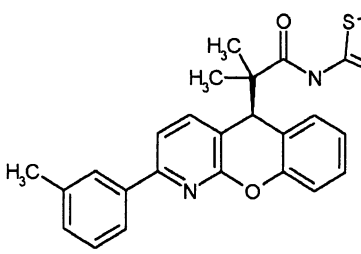
，

對掌性



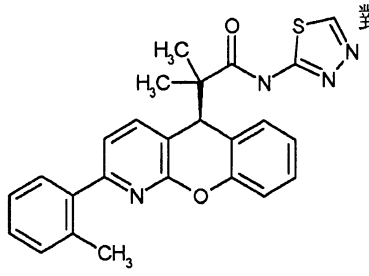
，

對掌性



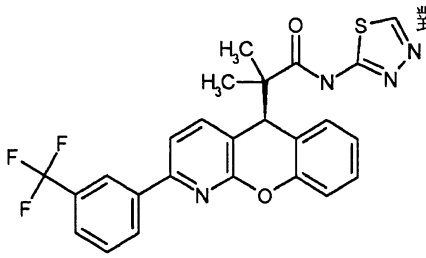
，

對掌性



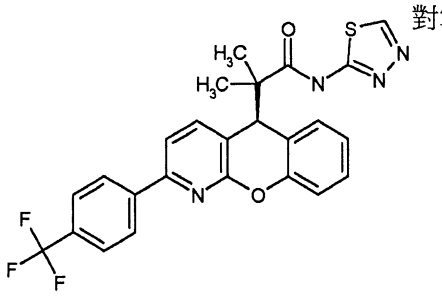
，

對掌性



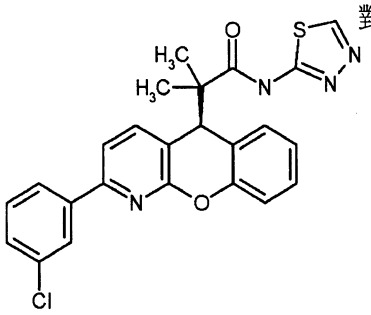
，

對掌性



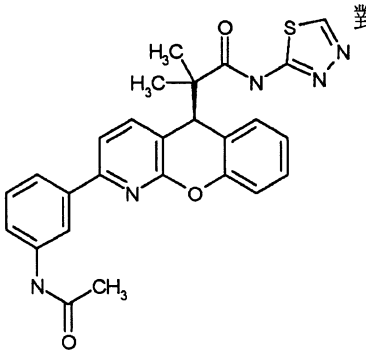
，

對掌性



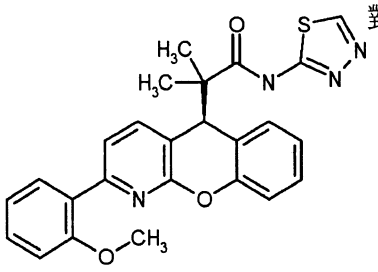
，

對掌性



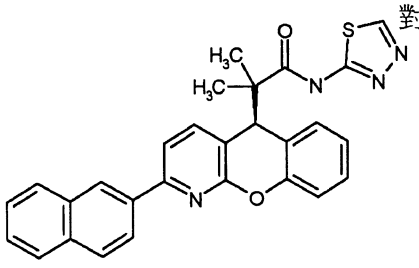
，

對掌性



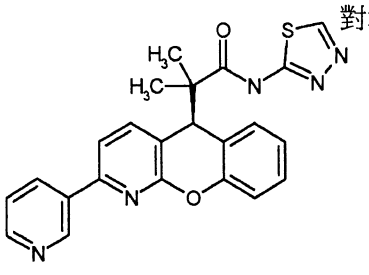
，

對掌性



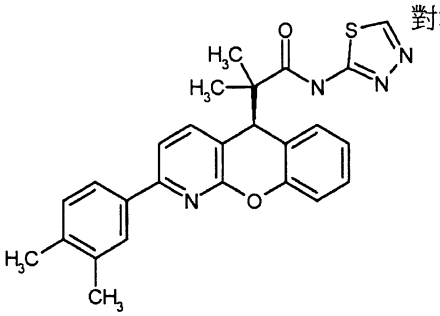
，

對掌性



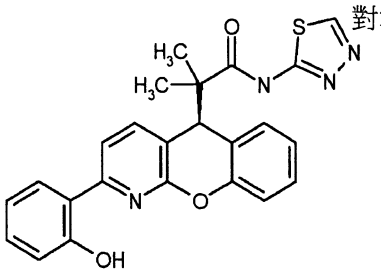
，

對掌性



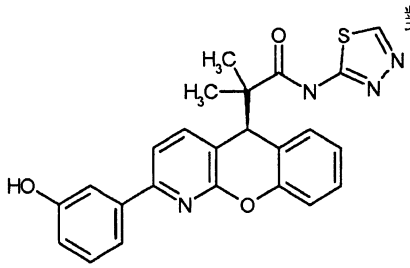
，

對掌性



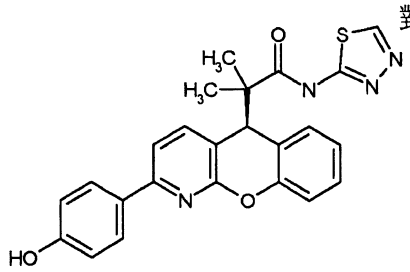
，

對掌性



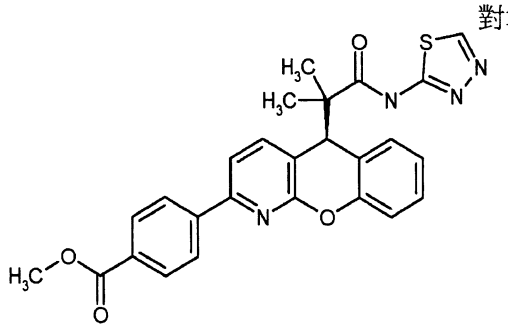
，

對掌性



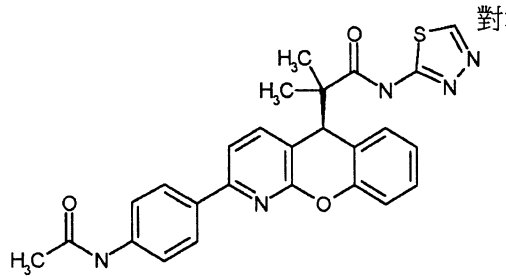
，

對掌性



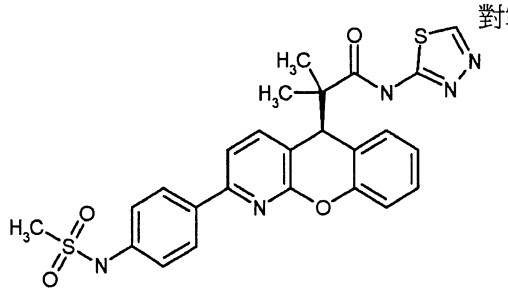
，

對掌性



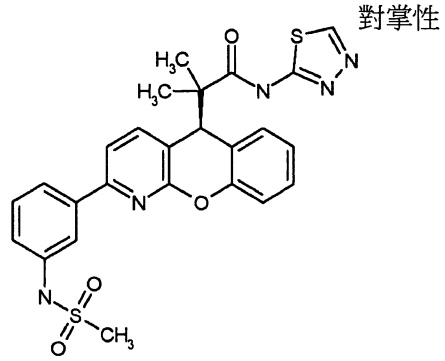
，

對掌性



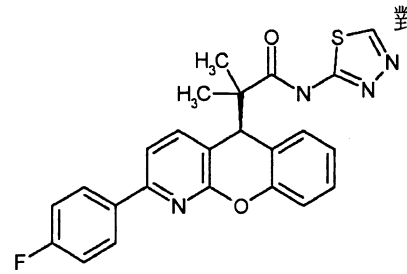
，

對掌性



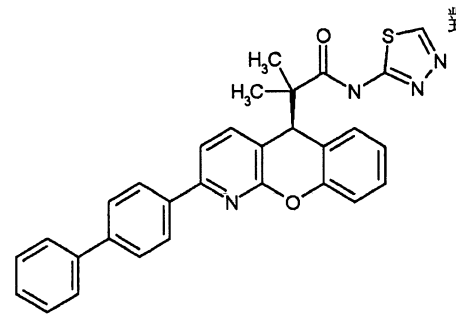
，

對掌性



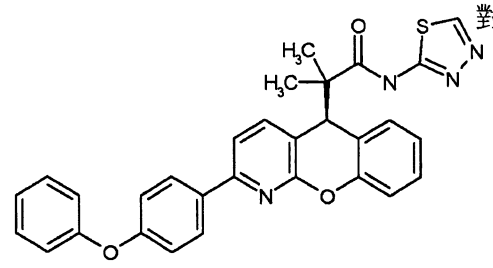
，

對掌性



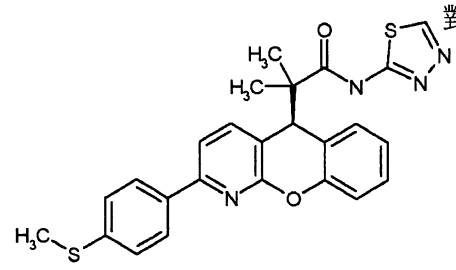
，

對掌性

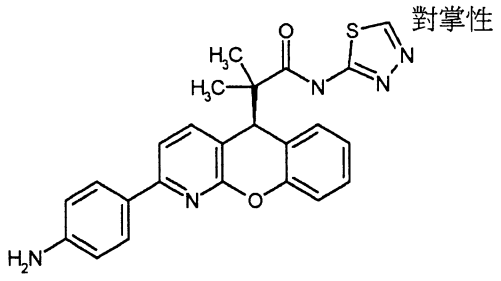


，

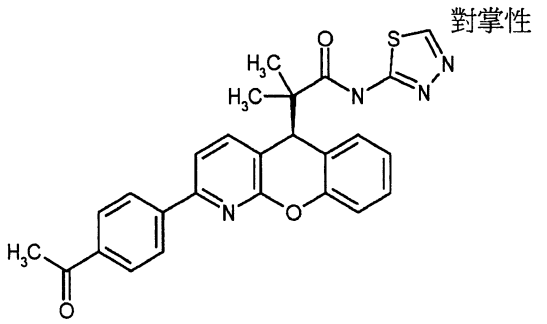
對掌性



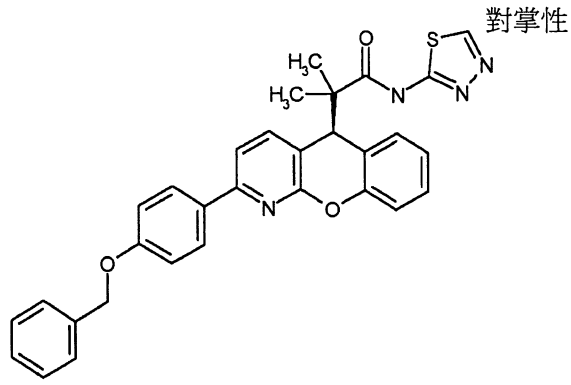
，


對掌性

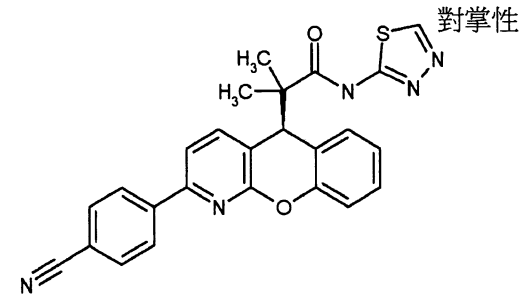
,


對掌性

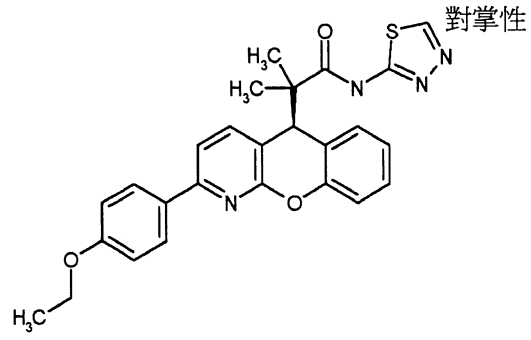
,


對掌性

,

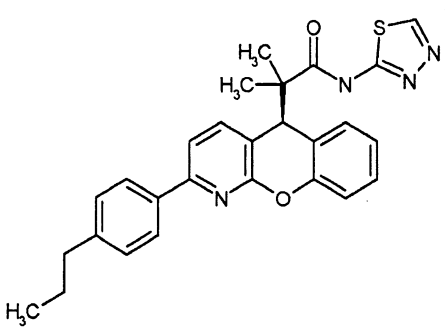

對掌性

,


對掌性

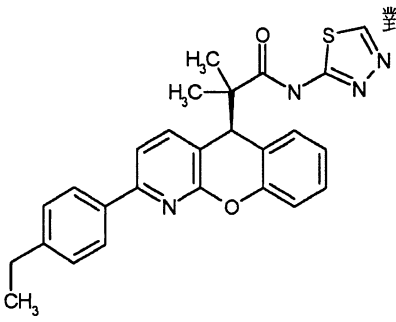
,

對掌性



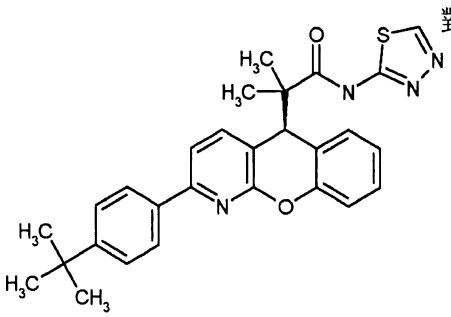
，

對掌性



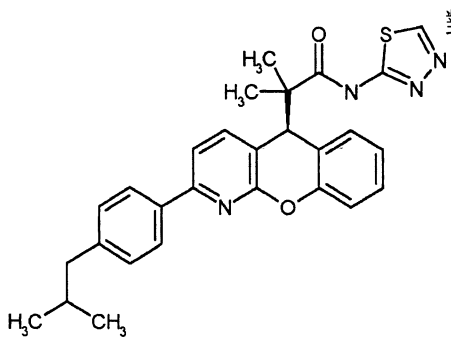
，

對掌性



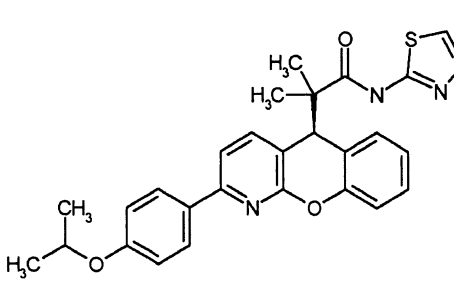
，

對掌性

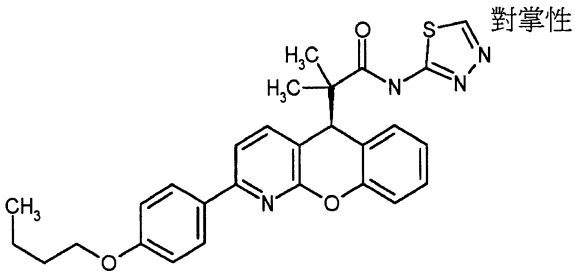


，

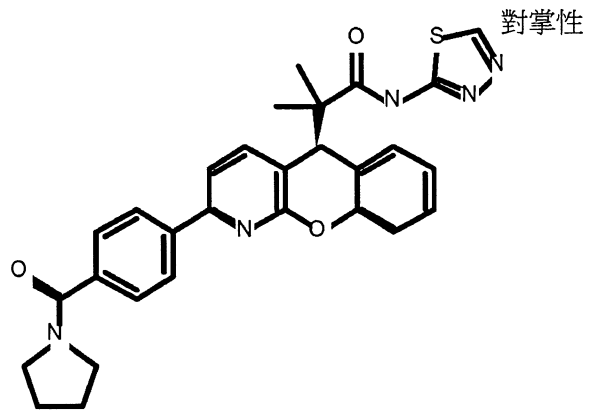
對掌性



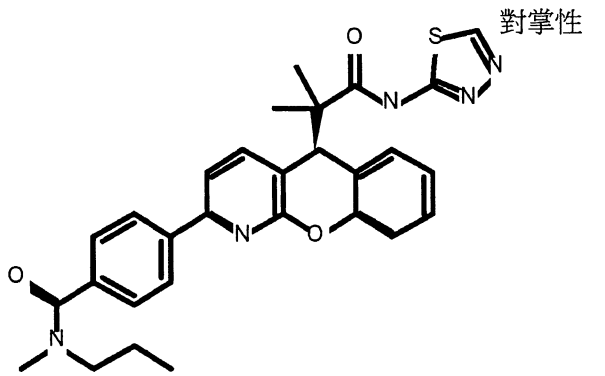
，


對掌性

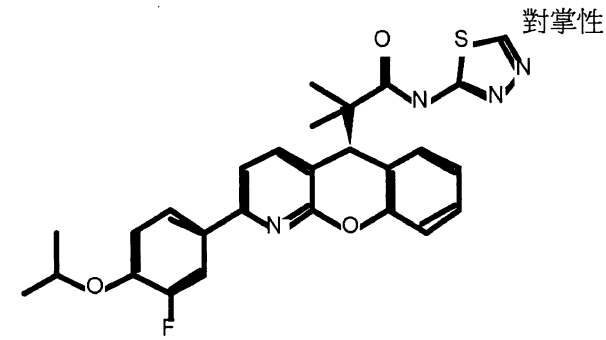
,


對掌性

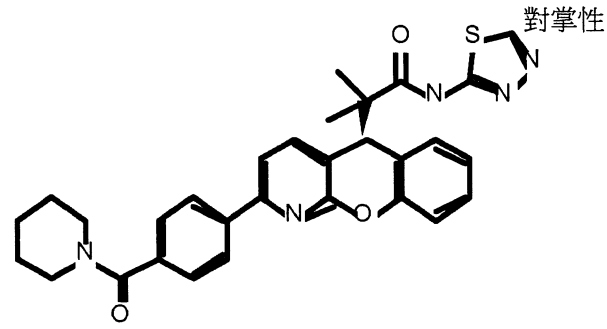
,


對掌性

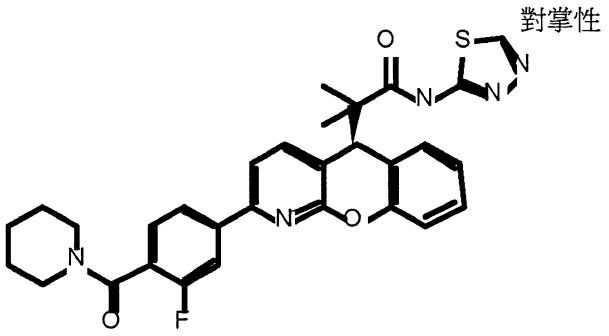
,


對掌性

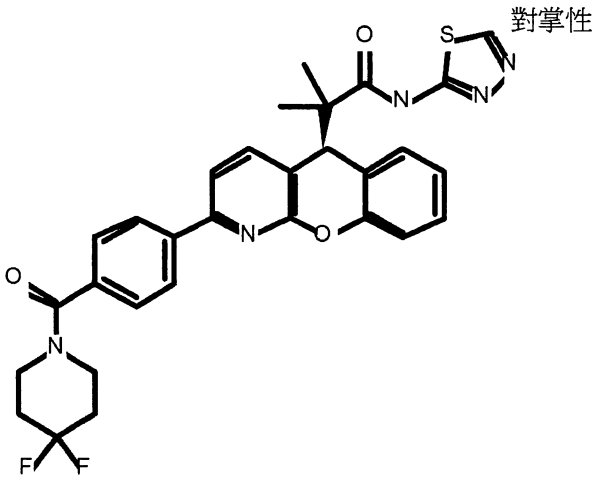
,


對掌性

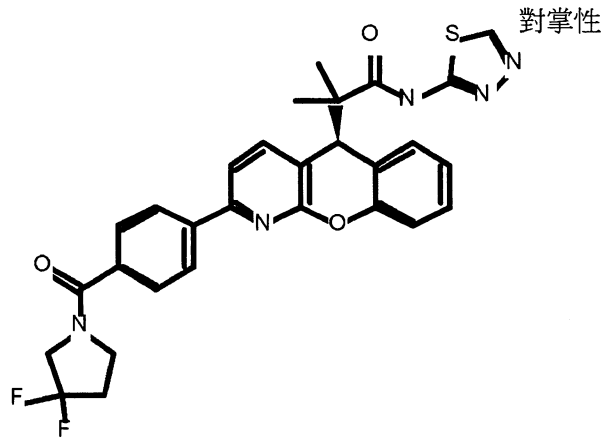
,


對掌性
O
S
N
N
N
O
N
O
F

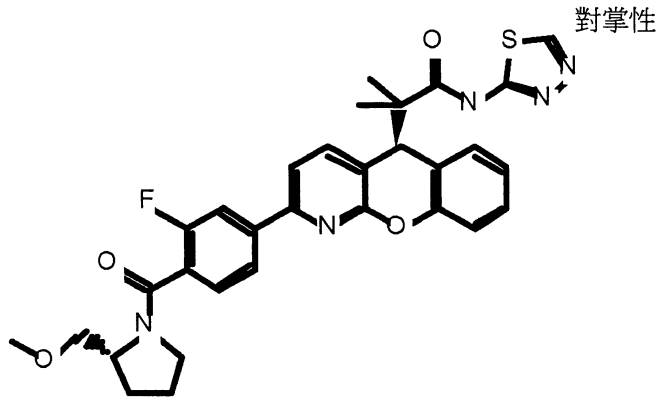
,


對掌性
O
S
N
N
N
O
O
N
F
F

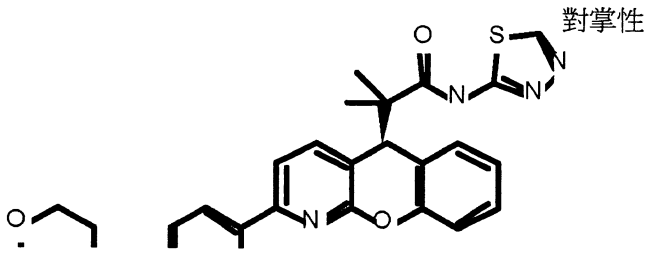
,


對掌性
O
S
N
N
N
O
O
N
F
F

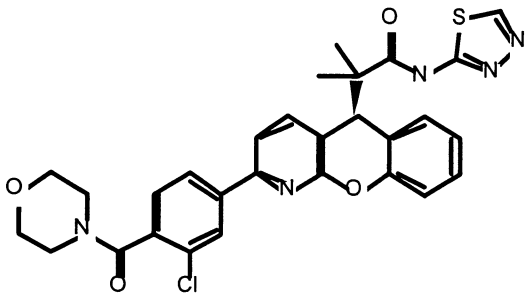
,


對掌性
O
S
N
N
N
F
N
O
O
N
O

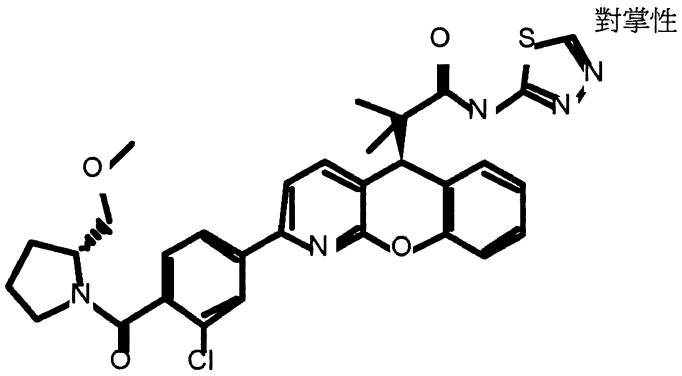
,


對掌性

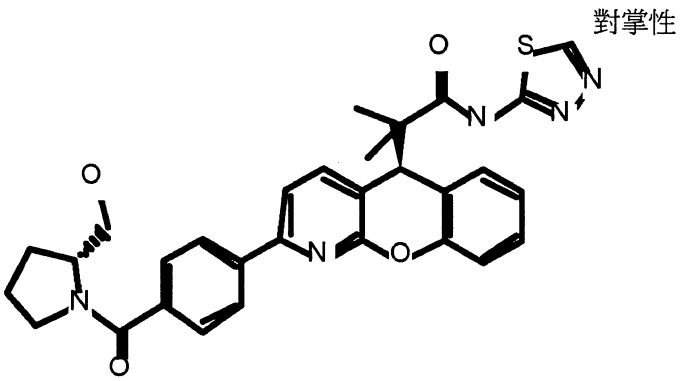
,



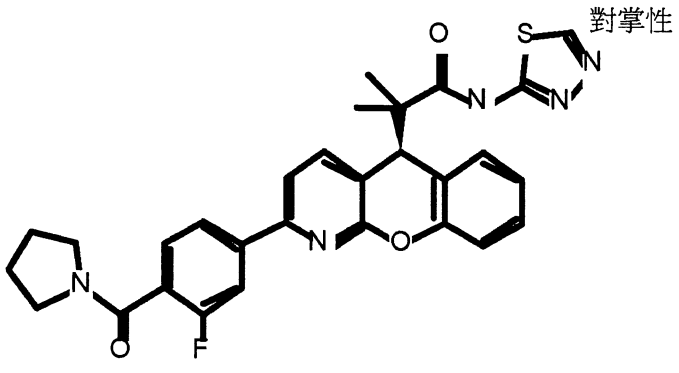
,


對掌性

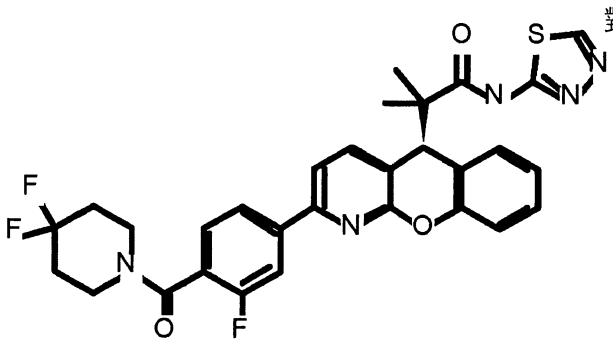
,


對掌性

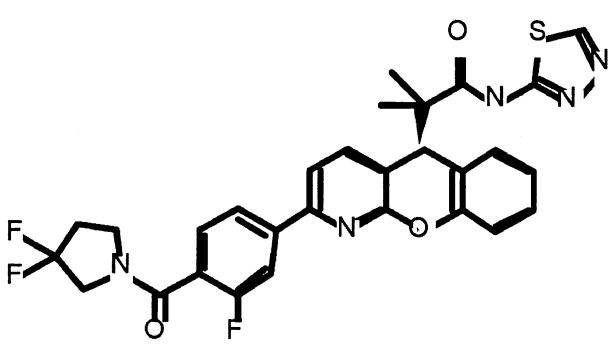
,


對掌性

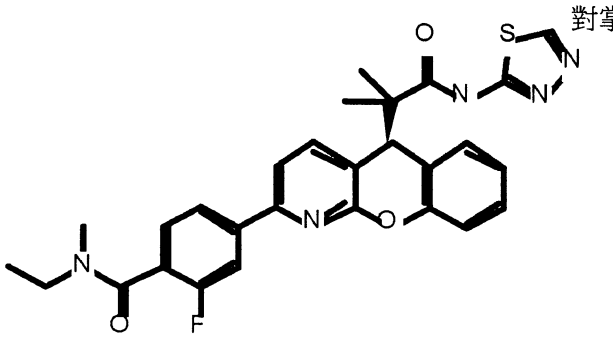
,


對掌性

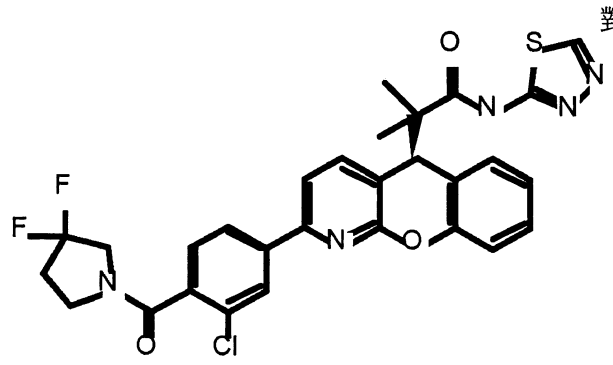
,


對掌性

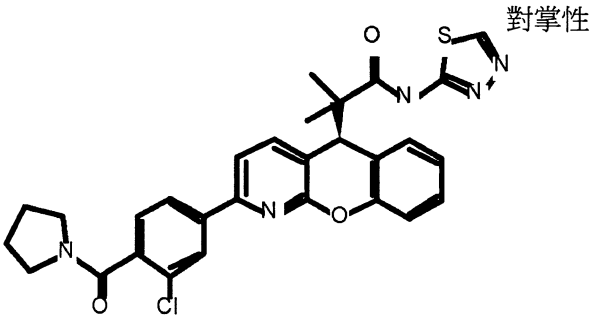
,


對掌性

,

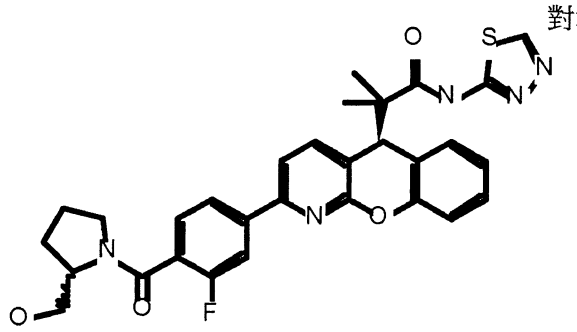

對掌性

,


對掌性

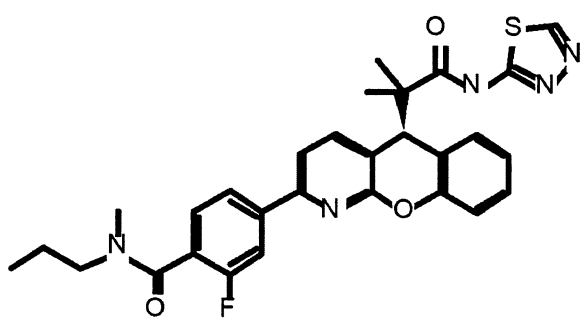
,

對掌性



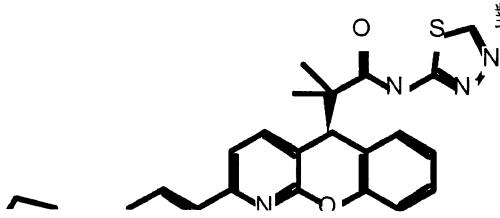
，

對掌性

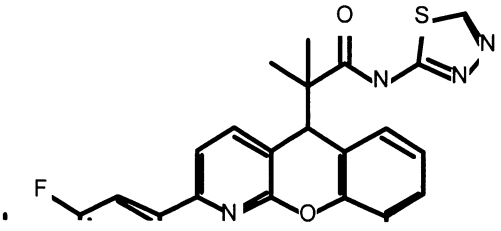


，

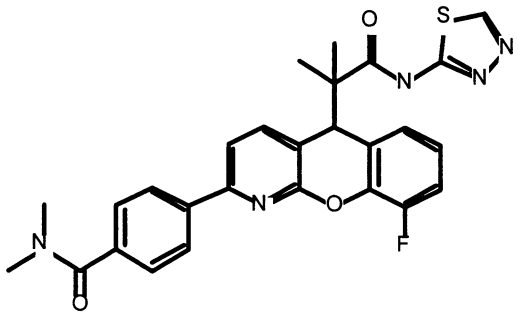
對掌性



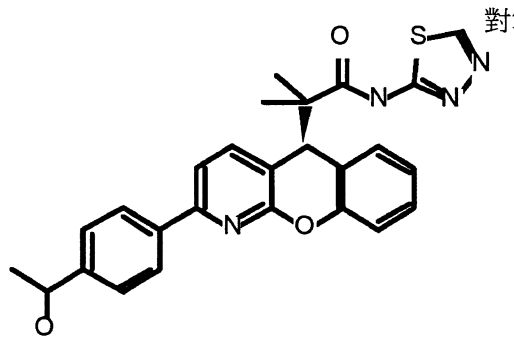
，



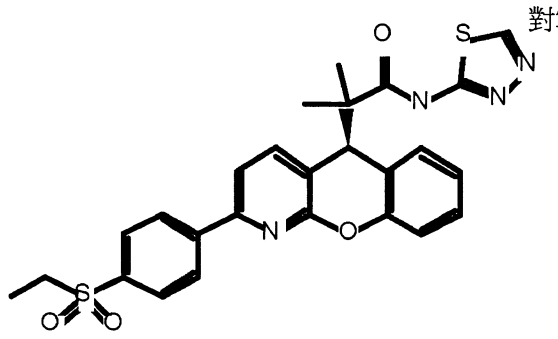
，



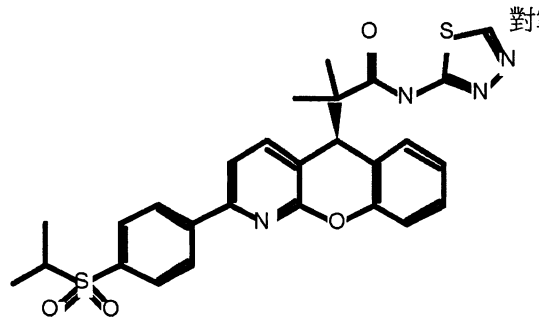
，


對掌性

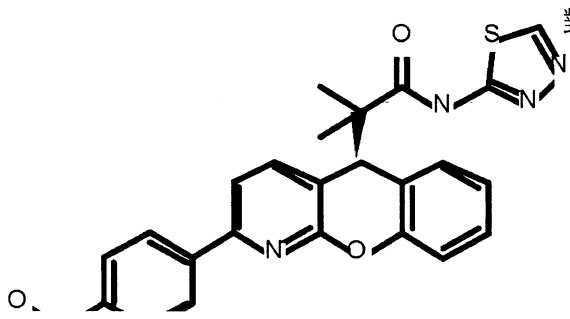
，


對掌性

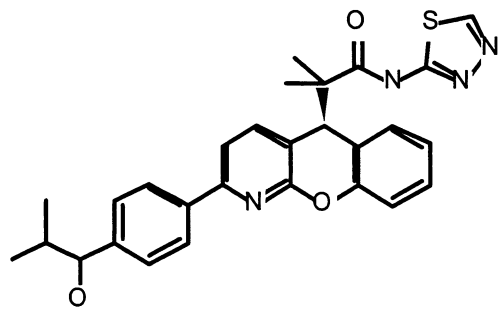
，


對掌性

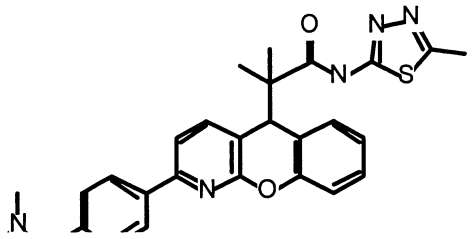
，


對掌性

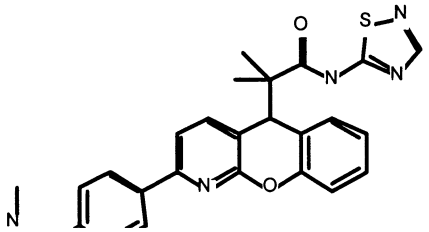
，



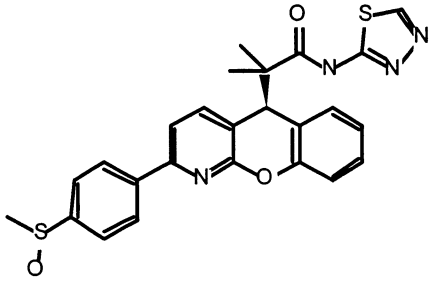
，



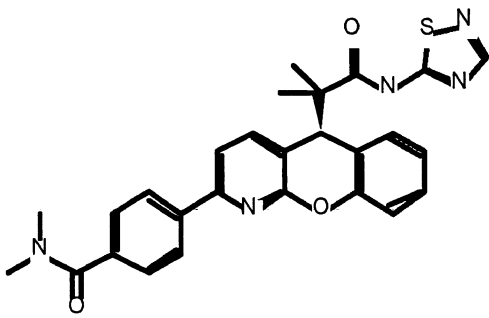
,



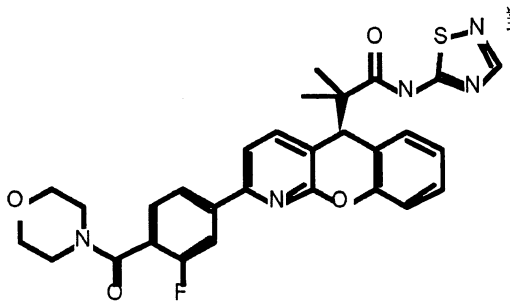
,



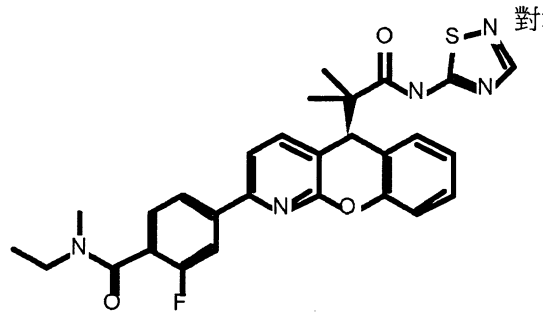
,


對掌性

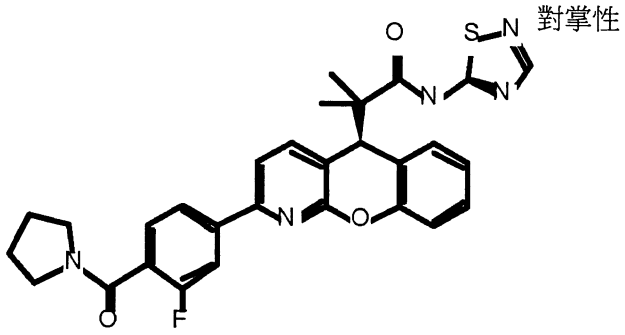
,


對掌性

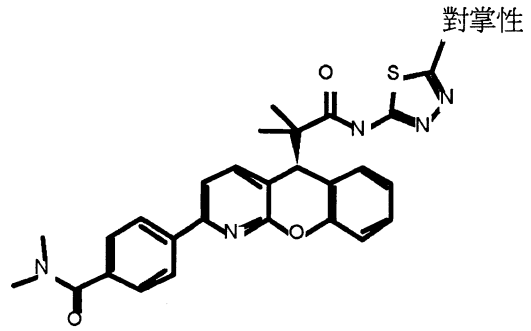
,


對掌性

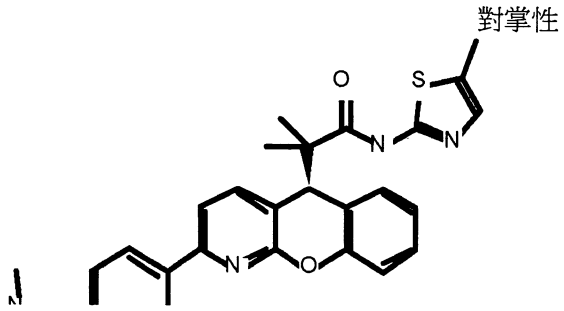
,


對掌性

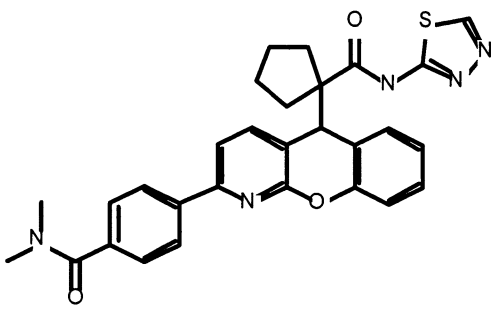
,


對掌性

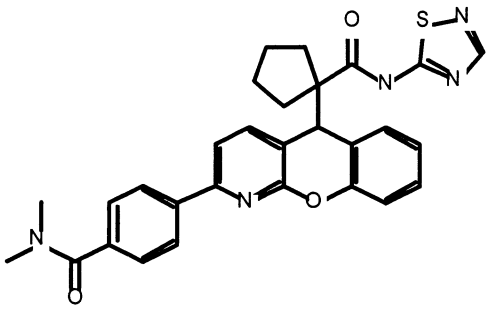
,


對掌性

,

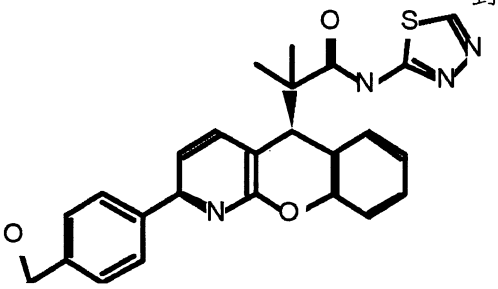


,

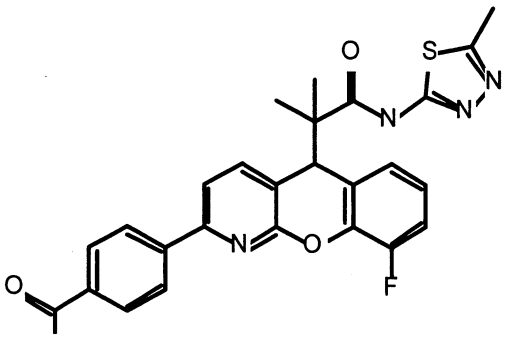


，

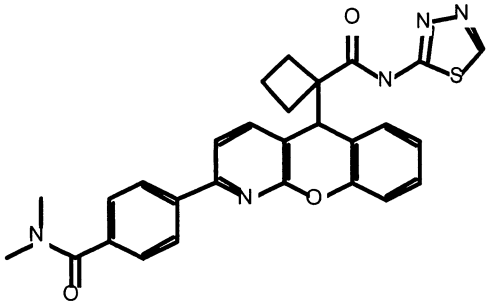
對掌性



，

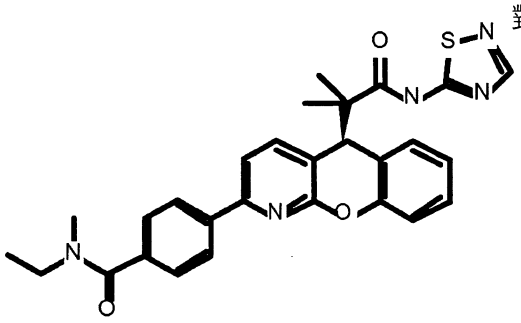


，



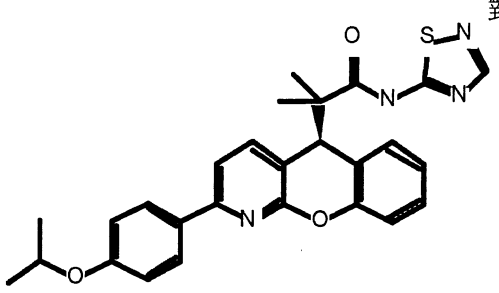
，

對掌性



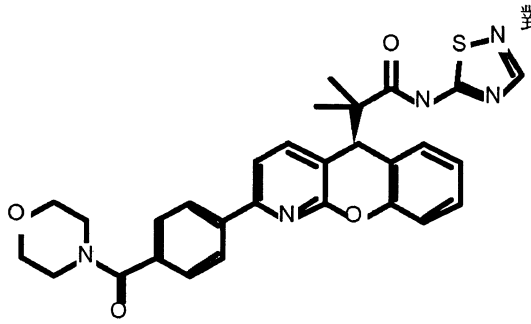
，

對掌性



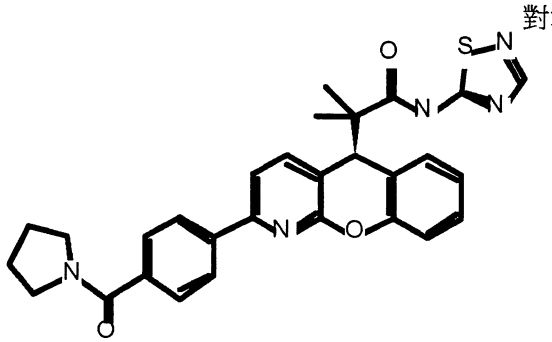
，

對掌性



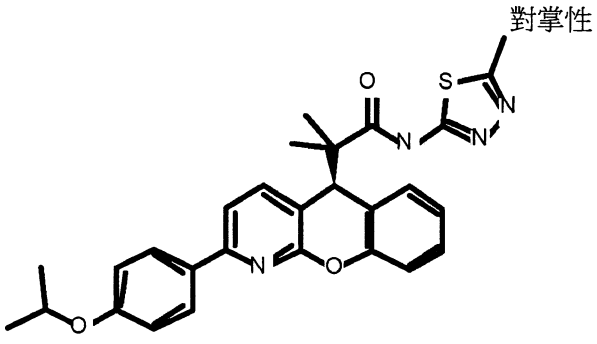
，

對掌性



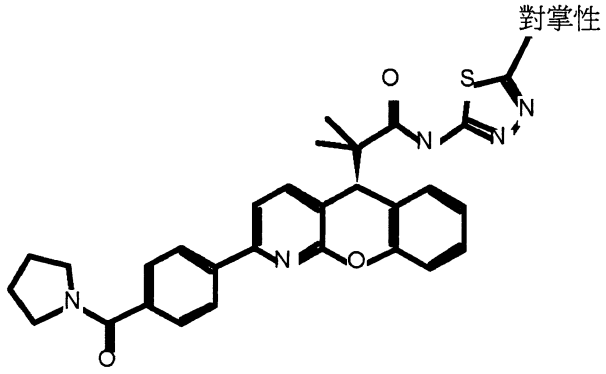
，

對掌性



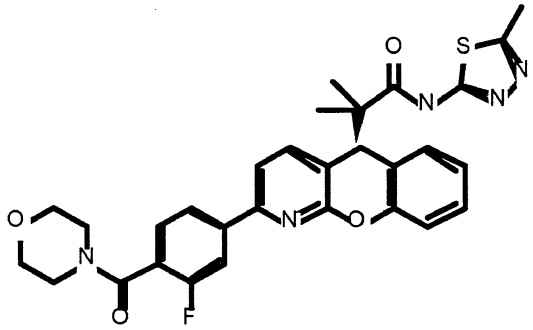
，

對掌性



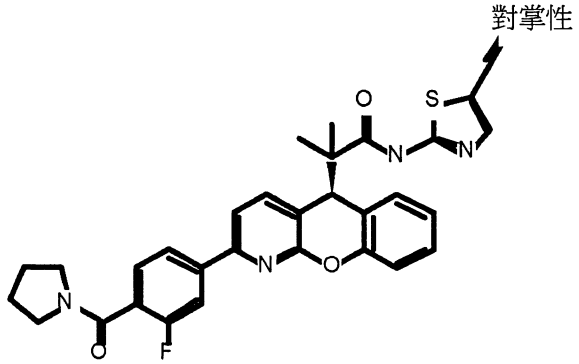
，

對掌性



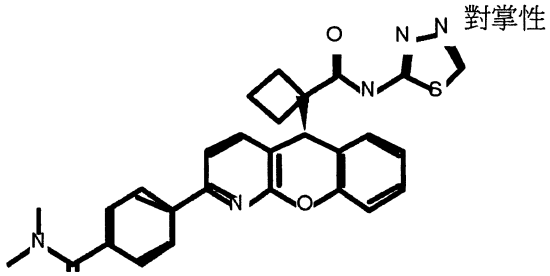
，

對掌性

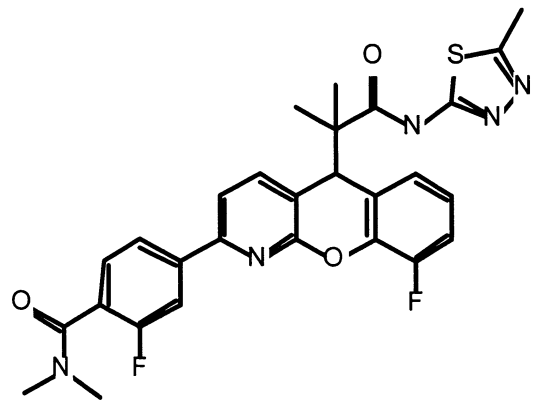


，

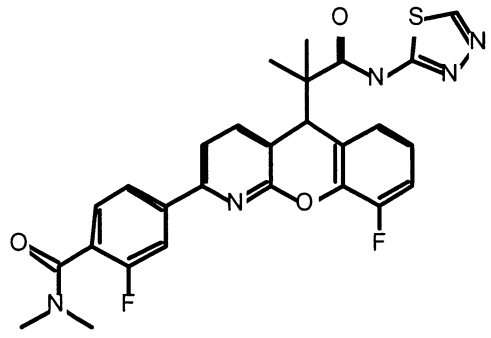
對掌性



，

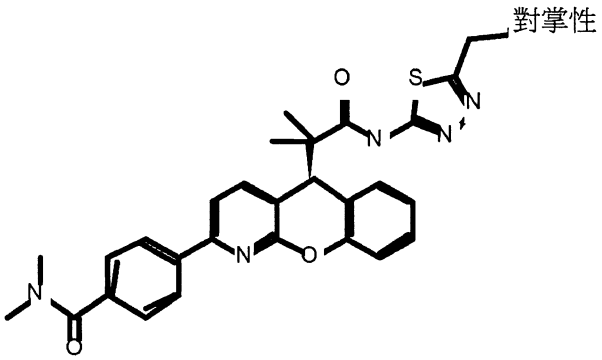


，



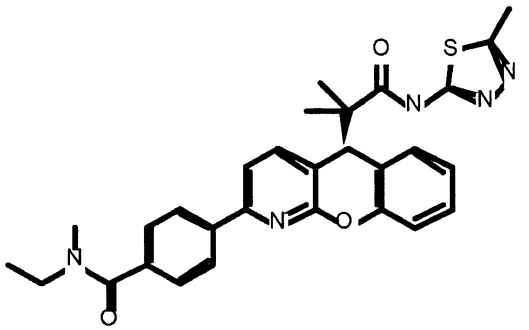
，

對掌性



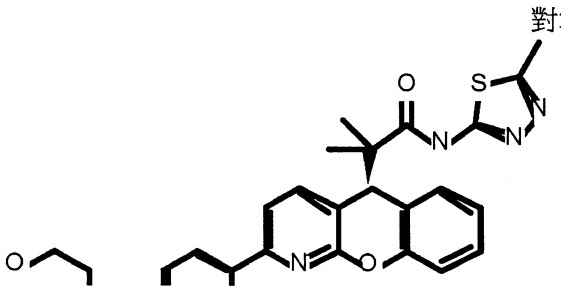
，

對掌性

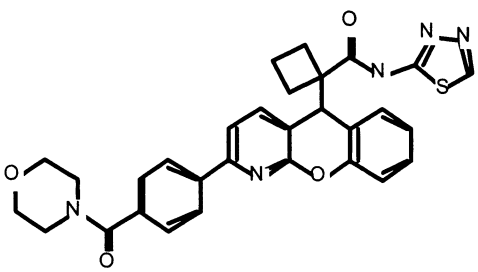


，

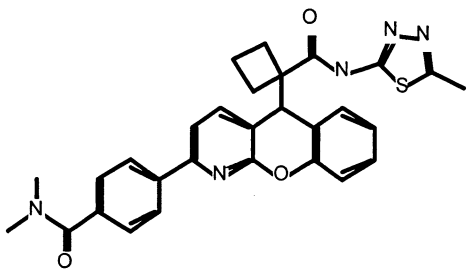
對掌性



，

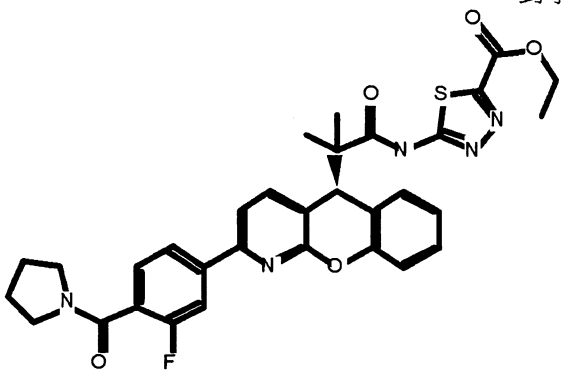


，



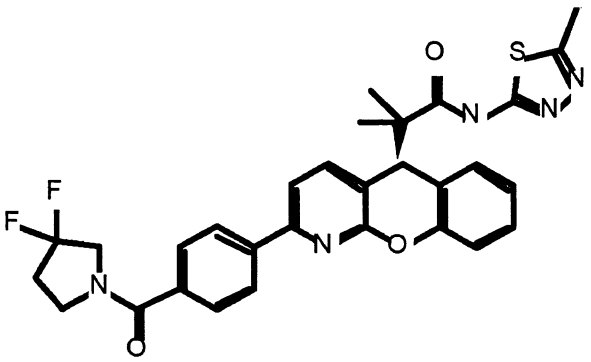
,

對掌性



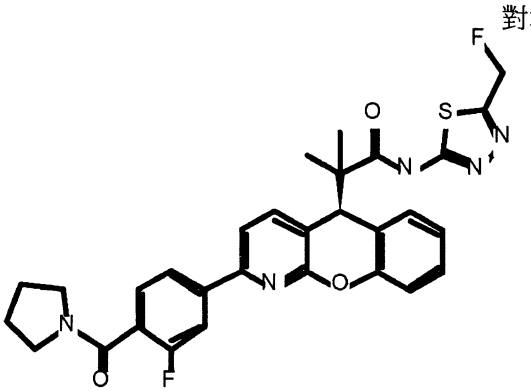
,

對掌性



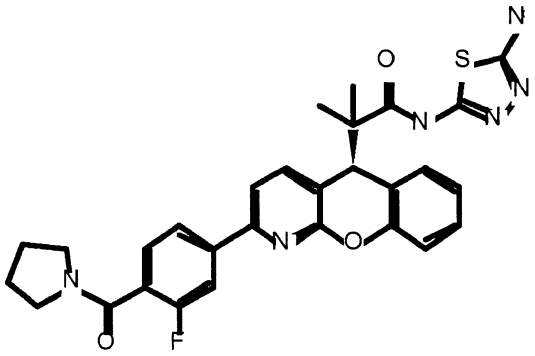
,

對掌性



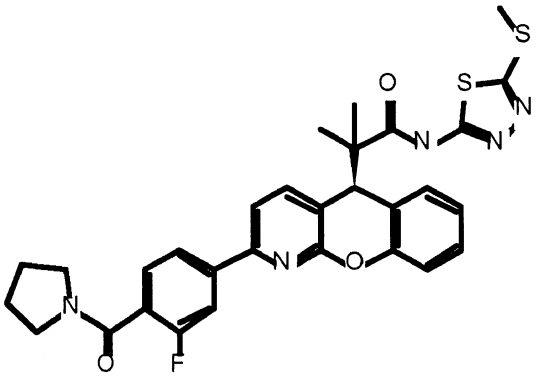
,

對掌性



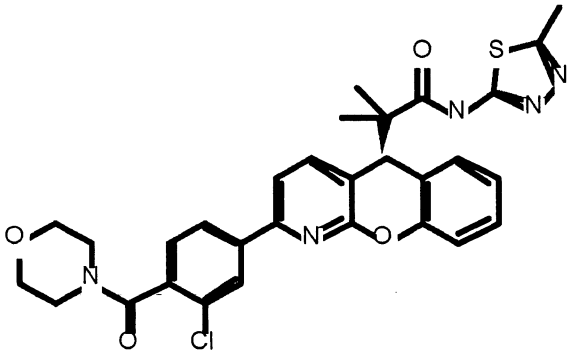
，

對掌性



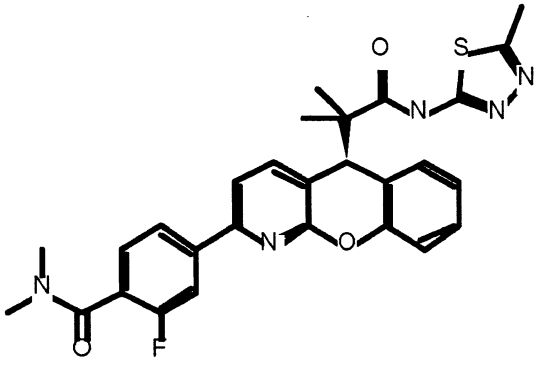
，

對掌性



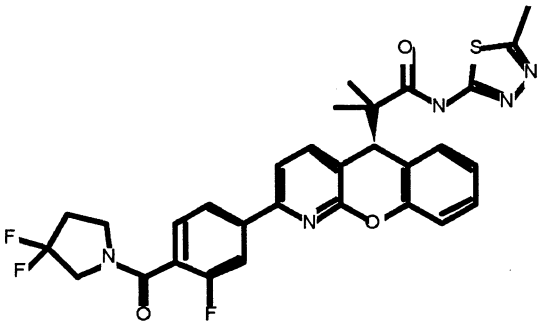
，

對掌性



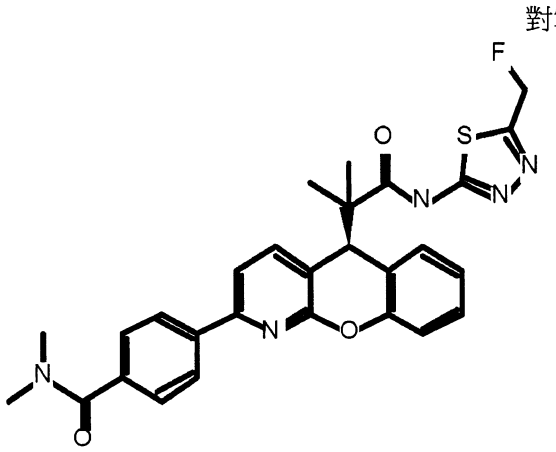
，

對掌性



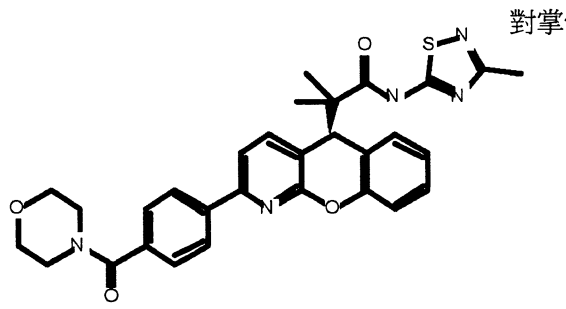
，

對掌性



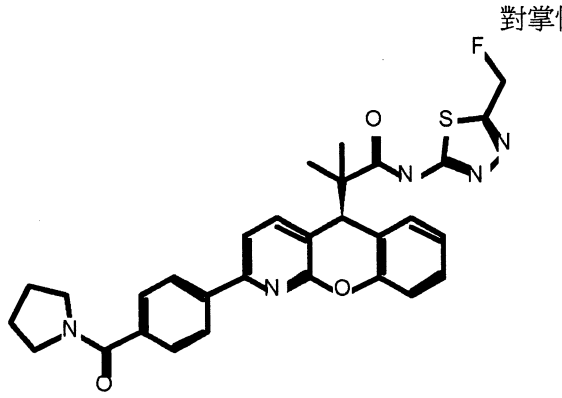
，

對掌性



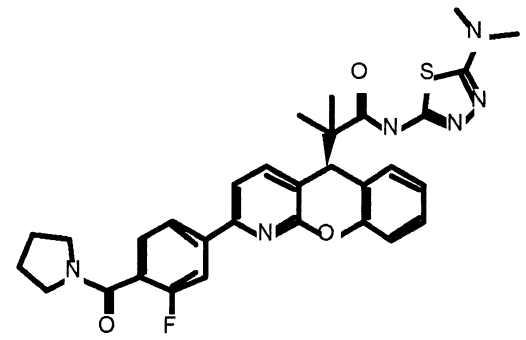
，

對掌性



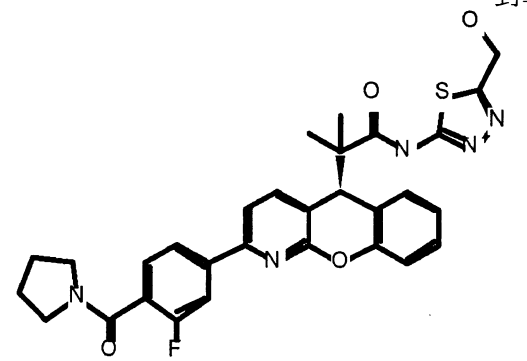
，

對掌性



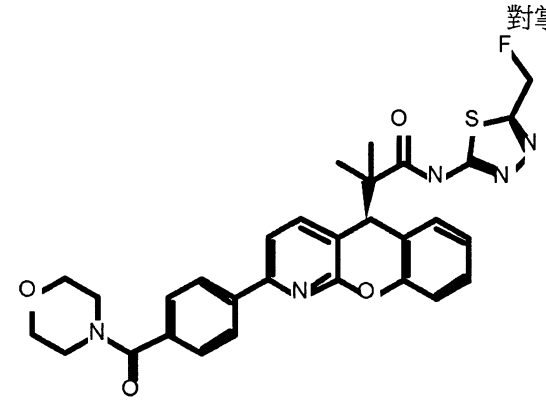
，

對掌性



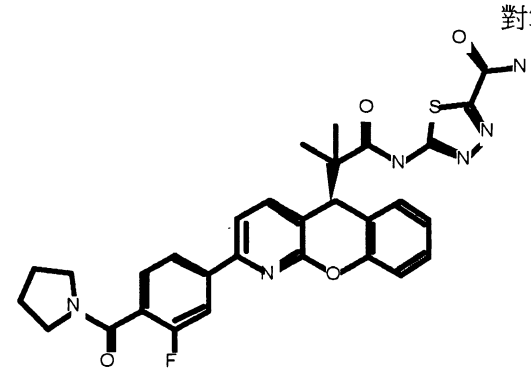
，

對掌性

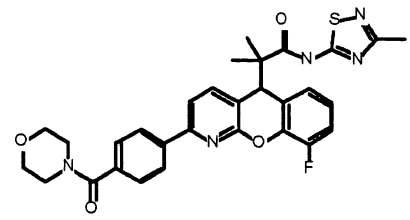


，

對掌性

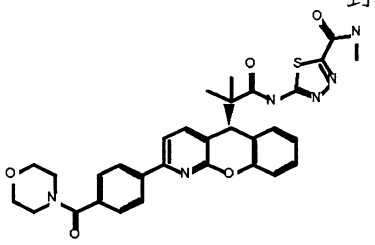


，



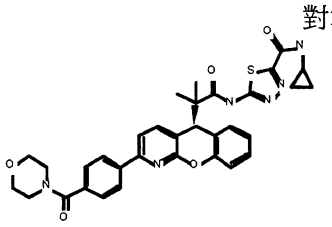
，

對掌性

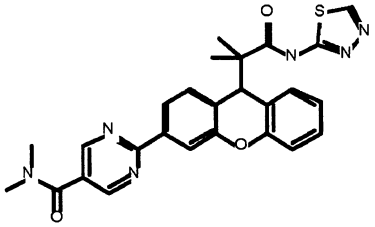


,

對掌性

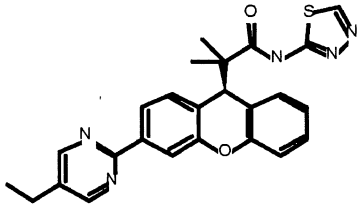


,

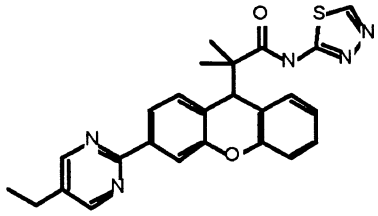


,

對掌性

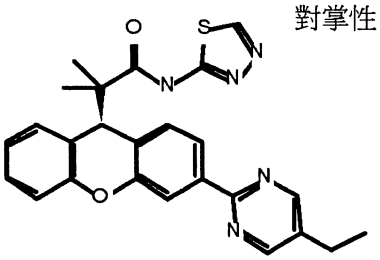


,

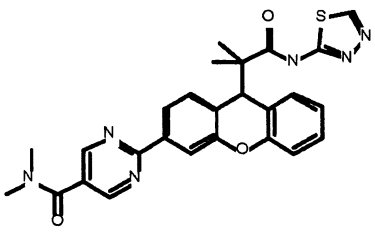


,

對掌性

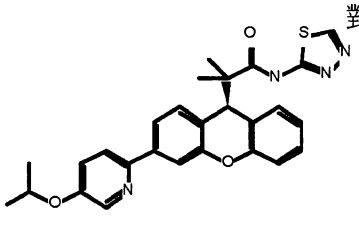


,



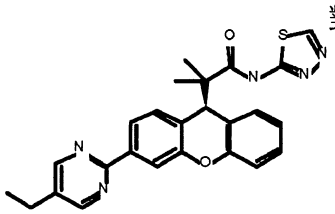
,

對掌性



，及

對掌性



。

23. 一種如請求項1所定義之化合物之用途，其係用於製備供治療選自以下疾病或病症之疾病或病症的藥劑：內分泌失調、風濕性病症、膠原蛋白疾病、皮膚病、過敏性疾病、眼科疾病、呼吸道疾病、血液病、胃腸疾病、發炎疾病、免疫疾病、贅生性疾病及代謝疾病。

24. 如請求項23所定義之用途，其中該疾病或病症為選自以下疾病之發炎性或自體免疫性疾病：腎臟、肝臟、心臟、肺、胰腺、骨髓、角膜、小腸、皮膚同種異體移植、皮膚同體移植、心瓣膜異種移植之移植排斥反應、血清病及移植物抗宿主疾病，類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、多發性硬化症、哮喘、發炎性腸病、克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、壞疽性膿皮病、全身性紅斑狼瘡、重症肌無力、牛皮癬、皮炎、皮肌炎；濕疹、皮脂溢出症、肺部炎症、眼葡萄膜炎、肝炎、格雷氏病(Graves' disease)、橋本甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、自體免疫甲狀腺炎、白塞或休格連症候群(Behcet's or Sjorgen's syndrome)、惡性或免疫性溶血性貧血、動脈粥樣硬化、艾迪森氏病

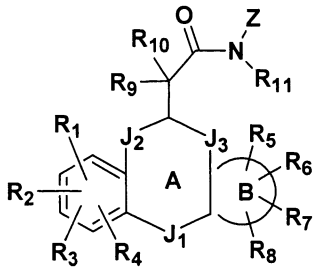
(Addison's disease)、特發性腎上腺功能不全、自體免疫多腺症、絲球體腎炎、硬皮病、硬斑病、扁平苔蘚、白斑病、斑禿、自體免疫禿頭症、自體免疫垂體機能減退、古立安-白瑞症候群(Guillain-Barre syndrome)及肺泡炎；接觸性過敏、延遲型過敏、接觸性皮炎、蕁麻疹、皮膚過敏、呼吸道過敏、枯草熱、過敏性鼻炎及麩質過敏性腸病、骨關節炎、急性胰腺炎、慢性胰腺炎、急性呼吸窘迫症候群、西紮瑞症候群(Sezary's syndrome)、再狹窄、狹窄及動脈粥樣硬化、先天性腎上腺增生、非化膿性甲狀腺炎、與癌症有關之高鈣血症、青少年類風濕性關節炎、強直性脊椎炎、急性及亞急性滑囊炎、急性非特異性腱鞘炎、急性痛風關節炎、創傷後骨關節炎、骨關節炎滑膜炎、上髁炎、急性風濕性心臟炎、天疱瘡、大皰性疱疹樣皮炎、重度多形紅斑、脫落性皮炎、牛皮癬、脂溢性皮炎、季節性或常年性過敏性鼻炎、支氣管哮喘、接觸性皮炎、異位性皮炎、藥物過敏反應、過敏性結膜炎、角膜炎、眼部帶狀疱疹、虹膜炎及虹膜睫狀體炎、脈絡膜視網膜炎、視神經炎、症狀性肉狀瘤病、爆發性或散播性肺結核化學療法、成人特發性血小板減少性紫癜、成人繼發性血小板缺乏症、後天(自體免疫)溶血性貧血、成人白血病及淋巴瘤、兒童急性白血病、潰瘍性結腸炎、侷限性腸炎、克羅恩氏病、休格連症候群、自體免疫血管炎、多發性硬化症、重症肌無力、敗血症及慢性阻塞性肺病。

25. 如請求項24所定義之用途，其中該疾病或病症係選自移植排斥反應、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、多發性硬化症、哮喘、發炎性腸病、全身性狼瘡、紅斑及牛皮癬。

26. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1所定義之化合物及其醫藥學上可接受之載劑。

27. 一種醫藥組合物，其包含如請求項22所定義之化合物及其醫藥學上可接受之載劑。

28. 一種式(I)化合物：



I ，

其對映異構體、非對映異構體或互變異構體，或其前藥酯，或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

Z係選自雜環基及雜芳基；

A係選自5員至8員碳環及5員至8員雜環；

B係選自環烷基、環烯基、芳基、雜環及雜芳基環，其中該B環係與該A環稠合，且該B環視情況經一至四個相同或不同的且係獨立地選自R_5、R_6、R_7及R_8之基團取代；

J_1、J_2及J_3為相同或不同的且每次出現時獨立地為$-A_1QA_2-$；

Q每次出現時係獨立地選自一鍵、O、S、S(O)及$S(O)_2$；

A_1及A_2為相同或不同的且每次出現時係獨立地選自一鍵、C_{1-3}伸烷基、經取代之C_{1-3}伸烷基、C_{2-4}伸烯基及經取代之C_{2-4}伸烯基，其限制條件為A_1及A_2經選擇以使環A為5員至8員碳環或5員至8員雜環；

R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7及R_8為相同或不同的且每次出現時係獨立地選自(i)氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、硝基、氰基、OR_{12}、$NR_{12}R_{13}$、$C(=O)R_{12}$、CO_2R_{12}、$C(=O)NR_{12}R_{13}$、$-O-C(=O)R_{12}$、$NR_{12}C(=O)R_{13}$、$NR_{12}C(O)OR_{13}$、$NR_{12}C(S)OR_{13}$、$S(O)_pR_{16}$、$NR_{12}SO_2R_{16}$、二烷基胺基烷氧基、烷氧基烷基氧基烷基氧基、$SO_2NR_{12}R_{13}$、環烷基、環烯基、環炔基、雜環基、芳基及雜芳基；及/或(ii)若可能，則R_1-R_8中之各者連同位於相鄰原子上之R_1-R_8中之任一者一起形成稠環；及/或(iii)若可能，則R_1-R_8中之任一者連同位於同一原子上之R_1-R_8中之任一者一起形成側氧基、烯基、經取代之烯基、環烷基、環烯基或雜環基；

R_9及R_{10}為相同或不同的且每次出現時係獨立地選自(i)氫、鹵素、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、硝基、氰基、OR_{14}、$NR_{14}R_{15}$、$C(=O)R_{14}$、CO_2R_{14}、$C(=O)NR_{14}R_{15}$、$-O-C(=O)R_{14}$、$NR_{14}C(=O)R_{15}$、$NR_{14}C(=O)OR_{15}$、$NR_{14}C(=S)OR_{15}$、

$S(O)_pR_{17}$、$NR_{14}SO_2R_{17}$、$SO_2NR_{14}R_{15}$、環烷基、環烯基、雜環基、芳基及雜芳基；或(ii)若適當，則R_9及R_{10}一起形成側氧基、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、環烷基、環烯基或雜環基；

R_{11}係選自氫、烷基、經取代之烷基、C(=O)烷基、CO_2(烷基)、SO_2烷基、烷氧基、胺基、經取代之胺基、芳基、雜芳基、雜環基及環烷基；

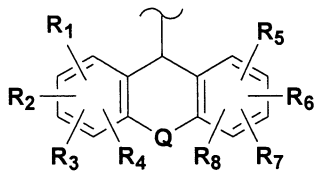
R_{12}、R_{13}、R_{14}及R_{15}為相同或不同的且每次出現時係獨立地選自(i)氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基及雜環基；或(ii)若可能，則R_{12}連同R_{13}一起及/或若可能，則R_{14}連同R_{15}一起形成雜芳基環或雜環；

R_{16}及R_{17}為相同或不同的且每次出現時係獨立地選自烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基及雜環基；且

p為0、1或2；

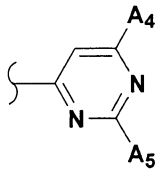
其限制條件為：

(1)若該式I化合物中之三環部分為：



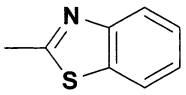
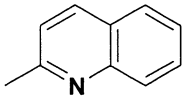
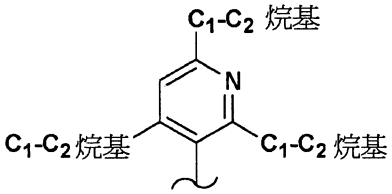
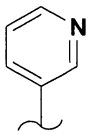
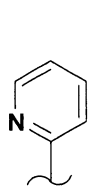
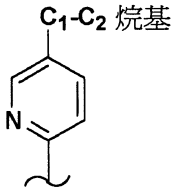
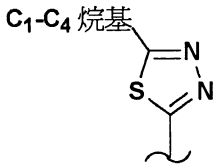
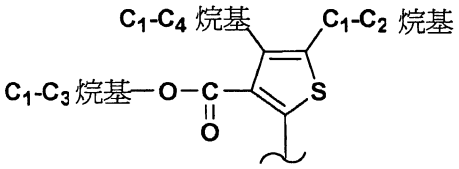
其中Q為O且R_1至R_8各自為H，則

(a)Z不為

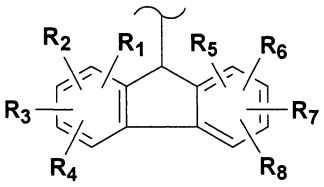


其中A_4及A_5為相同或不同的且獨立地為H或C_1-C_2烷基-；或

(b)Z不為

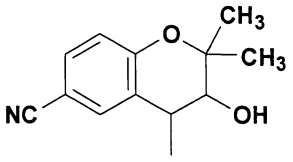
 、  、  、  、  、  、  、或  ，

(2)若該三環部分為：

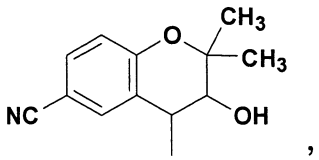


其中R_1至R_8各自為H，

則Z不為

 ，

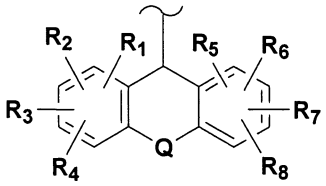
或若Z為：



，

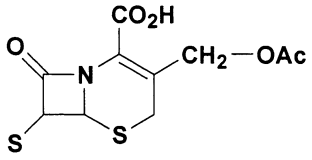
則R_{11}不為經取代之C_1-C_2伸烷基；

(3)若該三環部分為：



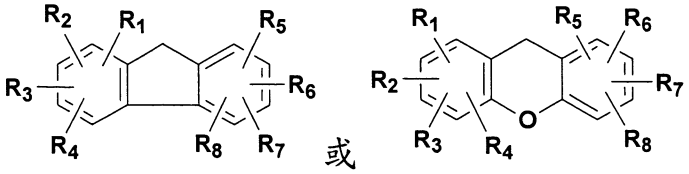
其中Q為S或SO_2且R_1至R_8各自為H，

則Z不為



；

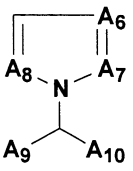
(4)若該三環部分為：



或

其中R_1至R_8各自為H，

則Z不為



其中A_6、A_7及A_8獨立地為N或CH，

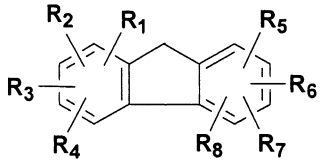
A_9為$-(CH_2)_d-A_{11}$，其中d為0至4；

A_{11}為OH、CO_2H、5-四唑基、-COO(C_1-C_4烷基)$_{na}$或CN-；

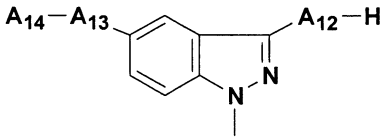
n_a為0至4；且

A_{10}為C_4-C_7直鏈烷基；

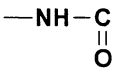
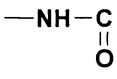
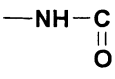
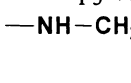
(5)若該三環部分為：



則Z不為



其中A_{12}為O或S；且

A_{13}為O或NH、  、  、  或  ，

其中最後3個基團係經由N原子與芳環接合；

A_{14}為H，

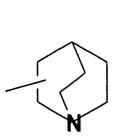
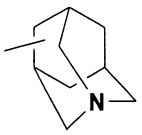
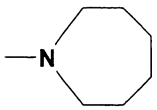
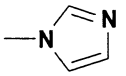
烷基，

C_3-C_7環烷基，

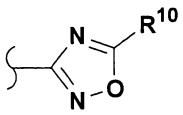
視情況經取代之苯基、萘基、蒽基或茀基，或

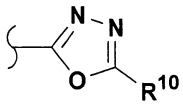
喹啉-2-基甲氧基或吡啶-基甲氧基；或

Z不為

 、  、  或  ；或

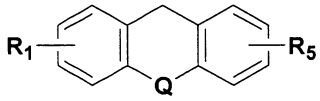
Z不為





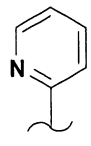
其中R^{10}為非芳族氮雜環系統或非芳族氮雜雙環系統；

(6)若該三環部分為：



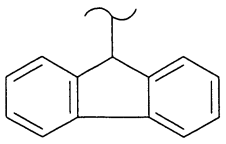
Q為-O-、-S-、$-C(R^3R^4)-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH=CH-CH_2-$、$-CH_2-CH=CH-$、$-CH_2-(C=O)-$、$-(C=O)-CH_2-$、$CH_2CH_2CH_2-$、-CH=CH-、$-O-CH_2-$、$-CH_2-O-$、$-O-CH_2-O-$、$-CH_2-O-CH_2-$、$-S-CH_2-$、$-CH_2-S-$、$-CH(R^5)CH_2-$、$-CH_2CH(R^5)-$、-(C=O)-或-(S=O)-，其中R^3及R^4獨立地為氫或C_{1-7}烷基；且其中R^5為C_{1-7}-烷基或苯基；

則Z不為

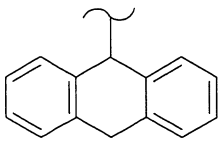


；或

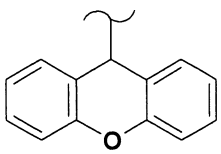
(7)若該三環部分為：



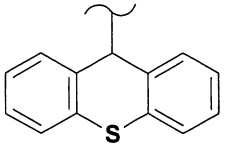
、



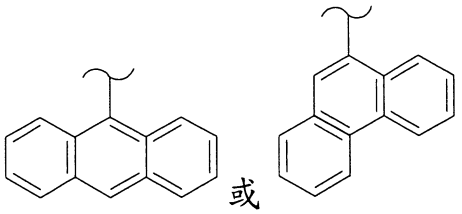
、



、



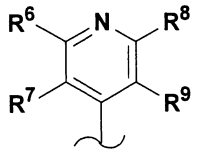
、



或

，

則Z不為



其中：

R^6及R^7係各自獨立地選自C_1-C_6烷基、含有1至5個鹵素原子之鹵基-C_1-C_6烷基、C_1-C_2烷氧基-C_1-C_6烷基、硝基-C_1-C_6烷基、氰基-C_1-C_6烷基、C_1-C_2烷醯基-C_1-C_6烷基、C_1-C_2烷氧羰基-C_1-C_6烷基、C_1-C_2烷硫基-C_1-C_6烷基、C_1-C_2烷亞磺醯基-C_1-C_6烷基、C_1-C_2烷磺醯基-C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、含有1-5個鹵素原子之鹵基-C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、含有1-5個鹵素原子之鹵基-C_2-C_6炔基、C_3-C_7環烷基及鹵素；或

R^6及R^7一起形成可含有一或兩個選自O及S之雜原子的飽和或不飽和5員至7員碳環或雜環；且

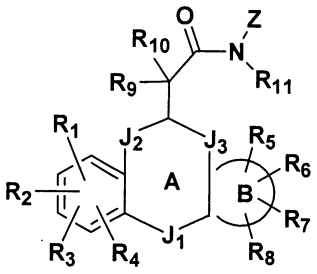
R^8及R^9係各自獨立地選自氫、C_1-C_6烷基及鹵素。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I